
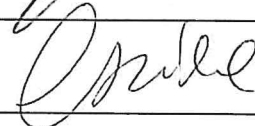

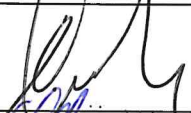




## LA GESTIONE DEL PAZIENTE ANTICOAGULATO

Ed. 00 Rev.	00	
Data	14/09/2023	
Redazione	Dr. Gianluca Sottilotta Dirigente Medico U.O.S.D. Centro per le Microcitemie ed Emostasi e Trombosi	
Revisione	Dr. Giuseppe Messina Responsabile U.O.S.D. Centro per le Microcitemie ed Emostasi e Trombosi	
Verifica	Responsabile U.O.S.D. Governo Clinico e Risk Management	
	Direttore UOC Ricerca e Governo dell'Eccellenza e della Qualità	
	Direttore Medico di Presidio	
Approvazione	Direttore Sanitario Aziendale	

### Introduzione

La terapia anticoagulante orale consente il trattamento e la prevenzione delle malattie tromboemboliche sia venose che arteriose. Viene effettuata mediante composti derivati dalla cumarina (dicumarolo) che agiscono, a livello del fegato, riducendo la Vitamina K-epossido a Vitamina K, inibendo in maniera competitiva epossido reductasi specifiche. Così facendo si realizza il blocco della sintesi epatica di quei fattori della coagulazione Vitamina K dipendenti (II, VII, IX e X) che nel loro insieme costituiscono il complesso protrombinico, e che intervengono nel processo di formazione del coagulo.

Attualmente in Italia sono due i farmaci anticoagulanti anti-vitamina K (AVK) disponibili: Coumadin (warfarin sodico) in compresse da 5 mg e Sintrom (acenocumarolo) in compresse da 1 e da 4 mg.

I nuovi anticoagulanti orali (NAO) detti anche anticoagulanti diretti (DOAC), hanno attualmente indicazione solamente nella prevenzione dell'ictus cerebrale in soggetti con fibrillazione atriale non valvolare e nel trattamento e prevenzione delle trombosi venose profonde e dell'embolia polmonare. Recentemente sono state aggiunte alcune indicazioni terapeutiche quali: la prevenzione

di eventi trombotici in pazienti con sindrome coronarica o arteriopatia periferica, relativamente ad alcuni quadri clinici di stretta pertinenza e prescrivibilità cardiologica o chirurgica vascolare per uno dei 4 farmaci disponibili. Così come si sta gradualmente autorizzando l'uso di alcuni tipi di NAO/DOAC nei pazienti con meno di 18 anni. I NAO/DOAC svolgono la loro azione antitrombotica inibendo direttamente i fattori della coagulazione, diversamente dalla terapia anticoagulante con warfarin (Coumadin) e acenocumarolo (Sintrom) che inibiscono la sintesi dei fattori vitamina K dipendenti.

Allo stato attuale delle conoscenze scientifiche, i NAO/DOAC, nelle indicazioni terapeutiche autorizzate, hanno un profilo di sicurezza ed efficacia uguale ed in alcuni casi superiore agli AVK. Attualmente, la prima prescrizione dei NAO/DOAC (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) è effettuata da medici specialisti (per lo più ematologi dei Centri Emostasi, Cardiologi, Neurologi, Internisti, Chirurghi Vascolari) e dal 2021, nei casi di pazienti con Fibrillazione Atriale non valvolare (FANV), anche dal Medico di Medicina Generale tramite apposita piattaforma informatica denominata Progetto TS. Il piano terapeutico, può avere una durata massima di 52 settimane e deve essere rinnovato previa compilazione di una scheda di follow-up. Il Medico prescrittore, inoltre deve compilare la scheda di allerta per il paziente con i riferimenti del Centro di riferimento e le linee guida essenziali per chi assume la terapia con NAO/DOAC.

### **Indicazioni terapeutiche**

Attualmente le principali indicazioni alla terapia anticoagulante orale, tenuto conto delle sopracitate limitazioni alla prescrizione di NAO/DOAC, sono date da:

- Protesi Valvolari Cardiache Meccaniche e Biologiche
- Valvulopatie Cardiache
- Trombosi Cardiaca Endocavitaria
- Fibrillazione Atriale non valvolare
- Cardiomiopatia dilatativa
- Infarto miocardico acuto
- Embolia arteriosa
- Trombosi venosa profonda
- Embolia Polmonare
- Ischemia Cerebrale
- Arteriopatie periferiche

- Prevenzione del tromboembolismo venoso
- Ipertensione Polmonare
- Sindrome da anticorpi antifosfolipidi.

### **Gestione terapeutica degli Anti Vit. K**

Per controllare l'effetto della terapia anticoagulante orale con i farmaci antivitaminati K (Coumadin o Sintrom) è necessario effettuare un prelievo di sangue che consente la misurazione del tempo di protrombina (PT) e quindi il calcolo dell'INR che esprime la misurazione del tempo di protrombina mediante una metodica estremamente precisa, in quanto tiene conto del reagente usato da ogni singolo laboratorio. Per ogni singola condizione clinica o patologia è stato identificato l'intervallo di INR più efficace dal punto di vista della prevenzione dei fenomeni trombotici e più sicuro per quanto riguarda la prevenzione degli eventi emorragici: per tali motivi all'inizio di un trattamento con anticoagulanti orali viene definito l'intervallo ideale per ogni singolo paziente. A seconda delle patologie ci possono essere differenti ranges terapeutici. Una volta avuto il risultato, il medico effettua, in base a questo, una nuova prescrizione terapeutica che prevederà obbligatoriamente un nuovo controllo INR: ripetere periodicamente il controllo dell'INR è indispensabile per controllare il dosaggio al fine di evitare i valori estremi, che si possono associare più facilmente ad una scarsa efficacia della terapia, e quindi a rischio trombotico, se i valori sono troppo bassi o ad un aumento del rischio emorragico per valori troppo alti: anche nei soggetti che assumono regolarmente la terapia, che si attengono scrupolosamente alle indicazioni mediche, in condizioni di benessere, può essere necessario variare il dosaggio dell'anticoagulante. In occasione di ogni prelievo viene rilasciata una scheda personale per il dosaggio della terapia anticoagulante riportante il risultato espresso sia come PT (tempo di protrombina) a sua volta indicato in secondi, che in INR, e la data prevista per il prossimo prelievo di controllo. È successivamente indicato il dosaggio settimanale, espresso in milligrammi, della quantità complessiva settimanale di anticoagulante assunto, e il nome del farmaco (Coumadin 5 mg o Sintrom da 4 o da 1 mg). La compressa va assunta tra le ore 16.00 e le ore 18.00, lontano dai pasti, almeno due ore dopo il pranzo o un'ora prima di cena. Non vi sono diete specifiche per chi è in trattamento con anticoagulanti orali. È importante invece seguire un regime alimentare equilibrato. Per tale motivo non è necessario munirsi di elenchi di alimenti classificati in base al contenuto di Vitamina K: questo perché quasi tutti gli alimenti ne contengono determinate quantità. Tutt'al più viene sconsigliata solo l'eccessiva assunzione di verdure ricche di Vitamina K (Cavoli, broccoli, spinaci, lattuga ed altre verdure a foglia larga) che, in piccole quantità, non alterano l'INR e pertanto non sono proibiti. L'eccessiva assunzione di alcolici, così come di superalcolici, oltre a causare danni al fegato può interferire in maniera pericolosa con l'assunzione degli anticoagulanti. L'inizio da parte del paziente in trattamento con anticoagulanti orali, di una nuova terapia deve essere comunicata al medico del Centro che effettua le prescrizioni;

ciò è necessario in quanto diversi tipi di farmaci possono modificare la risposta agli anticoagulanti, determinando a volte un aumento, altre volte una diminuzione dell'INR. Per tali motivi, può essere indicato anticipare il controllo dell'INR per verificare eventuali variazioni. E' sconsigliata l'assunzione di farmaci antinfiammatori non steroidei (p.es. acido acetilsalicilico, nimesulide, diclofenac, ecc...) così come di farmaci antiaggreganti piastrinici (tranne nei casi di particolari indicazioni cardiologiche in cui quest'ultima prescrizione terapeutica a basse dosi viene associata alla TAO). L'uso degli antinfiammatori può essere rischioso in quanto può aumentare il rischio emorragico da inibizione dell'attività delle piastrine. In caso di dolore o temperatura febbrile, si consiglia quindi di usare farmaci a base di paracetamolo. Consentito l'utilizzo saltuario di Ibuprofene. In generale è preferibile evitare l'iniezione di farmaci per via intramuscolare, perché si possono creare ematomi muscolari profondi. Qualora tale via di somministrazione sia indispensabile si consiglia di applicare una borsa di ghiaccio sul punto di iniezione per qualche minuto prima e dopo la somministrazione.

### **Gestione Terapeutica degli anticoagulanti diretti (NAO/DOAC)**

Prima di iniziare la terapia con i nuovi anticoagulanti orali il paziente deve sottoporsi ai seguenti esami: emocromo, transaminasi, bilirubina, azotemia, creatinina e, in alcuni casi, dosaggio degli anticorpi anticardiolipina, anticorpi antibeta2glicoproteina 1 e ad ecocardiografia. Vi sono delle controindicazioni alla terapia con NAO/DOAC, quali ad esempio la cirrosi epatica, l'insufficienza renale con Clearance della Creatinina <15 ml/Min, la sindrome da anticorpi antifosfolipidi e lo stato di gravidanza. Vi sono alcuni tipi di farmaci che possono interferire in maniera significativa con i NAO/DOAC: tra questi alcuni antiepilettici, alcuni antivirali ed in generale gli antimicotici: in questi casi la somministrazione dei NAO/DOAC va monitorata con attenzione ed in alcuni casi sospesa. Non vi sono test routinari di monitoraggio dell'attività anticoagulante dei nuovi farmaci: i test attualmente utilizzati, quali la misurazione dell'attività anti-X e il tempo di trombina diluito, sono da riservare in situazioni di urgenza, previa verifica disponibilità dei suddetti test in Laboratorio, ovvero del personale specializzato in emostasi. È opportuno invece effettuare controlli periodici, ogni 3-6 mesi, presso il Centro di riferimento esibendo gli esami di routine precedentemente elencati e riferendo su eventuali eventi clinici o emorragici significativi. I NAO/DOAC, a differenza degli AVK, non richiedono monitoraggio dell'INR. Altre caratteristiche peculiari dei NAO/DOAC sono: un effetto anticoagulante rapido (per tale motivo non è necessaria l'associazione con eparina). Una posologia fissa, (una o due volte al giorno a seconda del farmaco utilizzato). Nessuna interferenza con gli alimenti. È fondamentale l'assoluta aderenza all'assunzione del farmaco (non omettere mai una somministrazione per non ridurre l'efficacia dell'azione anticoagulante). Attualmente, all'antidoto specifico per il Dabigatran (Praxibind) si è aggiunto un altro presidio terapeutico in grado di annullare rapidamente l'effetto del trattamento con Xarelto e Apixaban (Andexanet Alfa). Si tratta di farmaci ospedalieri che hanno indicazioni nelle gravi

emorragie o interventi ad alto rischio emorragico in quelle situazioni in cui non si ha il tempo di attendere i normali tempi di eliminazione di questi farmaci dall'organismo (circa 48-96 ore a seconda delle caratteristiche cliniche del paziente). Per ottimizzare la sicurezza ed efficacia degli anticoagulanti orali occorre che i pazienti siano periodicamente controllati, dal punto di vista laboratoristico (solo per gli AVK, dato il loro effetto biologico) che clinico. Essenziale è la periodica verifica di specifici indicatori di efficacia e sicurezza. La sorveglianza dei pazienti in terapia con anticoagulanti orali sia AVK che DOAC presuppone il convergere di svariate attività e di diverse competenze, ed implica attività di istruzione, e di periodica rivalutazione dei pazienti anticoagulati.

La gestione delle terapie anticoagulanti necessita pertanto di competenze specifiche e quindi di personale adeguatamente formato, sia dal punto di vista medico, che laboratoristico ed infermieristico. Tale personale deve essere inserito in un Centro per la Sorveglianza delle Terapie Anticoagulanti, autorizzato e qualificato, che istituzionalmente ha il compito di assumersi la responsabilità globale della sorveglianza dei pazienti in trattamento antitrombotico: la determinazione INR (solo per la TAO), la prescrizione appropriata terapia antitrombotica, l'informazione ai pazienti e la verifica periodica degli indicatori di efficacia e sicurezza dedicati.

La gestione delle terapie anticoagulanti da parte di personale specializzato è altresì importante per quanto riguarda la gestione dei NAO/DOAC che, sebbene non necessitino di un frequente monitoraggio laboratoristico, è indispensabile anche per la corretta compliance del paziente, che spesso, come è dimostrato dalla nostra esperienza pratica giornaliera, dimentica di assumere la compressa, o non rispetta gli appuntamenti per visita di controllo; queste ed altre problematiche che spesso vengono sottovalutate o non riferite dal paziente in sede di visita, possono compromettere l'efficacia della terapia o ritardare nei fatti un eventuale aggiustamento terapeutico nei casi di complicanze o peggioramento della funzionalità epatica o renale.

### **Gestione del sovradosaggio e reverse**

Si parla di sovradosaggio o, più correttamente, di "eccesso di anticoagulazione" quando il PT- INR è superiore al range terapeutico assegnato al paziente. Ciò può essere dovuto ad una posologia eccessiva dell'AVK o ad un'aumentata sensibilità del paziente agli AVK indotta da vari motivi, quali malattie intercorrenti, assunzione di farmaci interferenti, eccesso di assunzione di alcolici, modificazioni dietetiche, tireotossicosi, epatopatia. Generalmente si ritiene che il sovradosaggio esponga il paziente ad un elevato rischio emorragico quando il PT-INR supera il valore di 5. In caso di sovradosaggio asintomatico è sempre consigliata la riduzione e/o sospensione del trattamento anticoagulante. La somministrazione di vitamina K è in grado di correggere l'iperdosaggio in 12-24 ore. Piccole dosi di vitamina K somministrate per via orale sono in grado di correggere valori

elevati di INR rapidamente e senza aumentare in maniera significativa il rischio di eventi trombotici.

In sintesi, per la gestione del sovradosaggio asintomatico è indicato il seguente comportamento:

- PT-INR superiore al range terapeutico ma inferiore a 5: ridurre la dose del farmaco AVK del 1° giorno (dal 50% fino alla sospensione in relazione al rischio emorragico del paziente) e continuare con una dose ridotta, con controllo INR entro 7 giorni;
- PT-INR compreso tra 5 e 6: sospendere la TAO per un giorno e continuare con una dose ridotta, con controllo INR entro 2-3 giorni;
- PT-INR superiore a 6: sospendere la TAO per un giorno e somministrare vitamina K per via orale; controllo INR il giorno successivo o comunque non appena possibile, riprendendo la TAO dal 2° giorno con una dose ridotta

### **Procedure chirurgiche nei pazienti in TAO**

In occasione di interventi chirurgici o manovre invasive una impropria interruzione della terapia con AVK, in assenza di una adeguata profilassi sostitutiva con eparina a basso peso molecolare può aumentare il rischio tromboembolico; la sua mancata sospensione, può invece aumentare il rischio di emorragie, a seconda del rischio di sanguinamento correlato alla tipologia di intervento.

Le opzioni terapeutiche sono classicamente:

1. Non sospensione del trattamento con AVK (necessario valore di INR < 3.0 determinato il giorno prima o il giorno dell'intervento).
2. Sospensione temporanea con eventuale sostituzione con eparina a dosi terapeutiche, sub terapeutiche o profilattiche come da Linee Guida FCSA ("bridging therapy") quando l'INR è inferiore all'intervallo terapeutico, in funzione dei rischi emorragici e tromboembolici individuali ed associati all'intervento.

### **Procedure chirurgiche nei pazienti in NAO/DOAC**

Prima di interventi chirurgici è necessario informare per tempo il chirurgo dell'assunzione dell'anticoagulante orale: la terapia anticoagulante sarà sospesa per un periodo variabile da 24 a 96 ore (in base ai valori relativi alla funzionalità renale) (vedi tabella) secondo modalità che vengono

valutate caso per caso, ed eventualmente sostituita temporaneamente con eparina a basso peso molecolare;

Clearance della Creatinina	DABIGATRAN		APIXABAN EDOXABAN RIVAROXABAN	
	basso rischio emorragico	alto rischio emorragico	basso rischio emorragico	alto rischio emorragico
≥ 80 mL/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
50 – 80 mL/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
30 – 50 mL/min	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h
15 – 30 mL/min	Non indicata la terapia con Dabigatran in pazienti con questi valori di Clearance della Creatinina	Non indicata la terapia con Dabigatran in pazienti con questi valori di Clearance della Creatinina	≥ 36 h	≥ 48 h

Nel caso di esami strumentali invasivi come ad esempio: biopsie, gastroscopie, colonscopie, cistoscopie, andranno valutati gli eventuali rischi emorragici relativi alla tipologia di procedura: a seconda delle situazioni la terapia anticoagulante potrà essere proseguita regolarmente oppure sospesa come per esempio in previsione di esami biotici.

*Manovre Invasive per le quali non è richiesta la sospensione dei NAO sono:*

- cataratta in anestesia locale (colliri) o generale (narcosi),
- endoscopia senza biopsia,
- interventi odontoiatrici semplici (avulsioni di singoli elementi)

*Manovre invasive per le quali è richiesta la sospensione dei NAO (secondo le modalità riportate in tabella):*

- cataratta con anestesia retro/peri-bulbare
- endoscopie con biopsie,
- interventi odontoiatrici con estrazioni multiple o chirurgiche.

La terapia anticoagulante andrà ripresa la sera stessa (dopo 8-12 h dall'intervento) o in 1a giornata post-operatoria a seconda del rischio emorragico correlato alla tipologia di intervento

### Valutazione iniziale e presa in carico del paziente

L'indicazione alla terapia anticoagulante orale è posta da diversi specialisti competenti: cardiologi, neurologi, internisti, e non ultimi, i medici dei Centri Emostasi e Trombosi. Questa, nei casi in cui la suddetta indicazione venga data inizialmente dagli altri specialisti, viene poi confermata o meno dal medico del Centro Emostasi che effettua una prima visita ambulatoriale.

In occasione della prima visita lo Specialista deve definire/valutare attentamente:

- anamnesi
- le condizioni cliniche generali le terapie concomitanti
- l'indicazione alla TAO o NAO
- la presenza di eventuali controindicazioni (assolute e relative) alla TAO o alla NAO
- la durata del trattamento
- il tipo di anticoagulante da utilizzare,
- la posologia (NAO/DOAC) o il range terapeutico (nei casi di AVK)
- gli esami di laboratorio preliminari (crasi ematica, assetto emostatico, funzione epatica e renale, eventuale test di gravidanza in tutte le donne in età fertile).

Una volta prescritto il trattamento, viene consegnato al paziente un prospetto riportante tutte le indicazioni e le avvertenze correlate alla terapia prescelta. Il paziente inoltre firma un consenso per quanto riguarda le informazioni cliniche ricevute e la privacy.

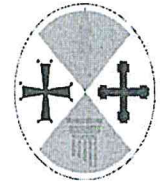
### Bibliografia:

- FCSA – SIMG: Guida alla Terapia Anticoagulante Orale per Medici di Medicina Generale a cura di G. Finazzi, A. Filippi, G. Palareti, A. Zaninelli, Milano, 2000.
- Calisi P, Griffo R. I farmaci anticoagulanti orali e le problematiche correlate al loro impiego nella pratica clinica. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003; 60: 4, 301-309.
- Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. AHA/ACC Foundation Guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003; 107: 1692-1711.
- Schiavoni G, Grego S. INR (International Normalized Ratio): un indice standardizzato per il controllo della terapia anticoagulante orale. *Cardiol Extraosp* 1995; 4: 185-186.
- Guida alla terapia con anticoagulanti orali. Raccomandazioni della Federazione Centri di Sorveglianza Anticoagulanti (FCSA). 2a edizione, 2002.





REGIONE CALABRIA  
GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO  
B.M.M.  
*Reggio Calabria*



REGIONE CALABRIA

*Dipartimento Tutela della Salute  
e Politiche Sanitarie*

- Harder S, Thurmman P. Clinically important drug interactions with anticoagulants. An update. Clin Pharmacokinet 1996; 30 (6): 416-444.
- Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh NR. Interactions of warfarin with drugs and food. Ann Intern Med 1994; 121 (9): 676-683.
- Palareti G. et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment :an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Lancet 1996; 348: 423-428.
- Gazzetta Ufficiale anno 154° n. 127 del 1 giugno 2013. Classificazione del medicinale «Pradaxa», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537, ed estensione di nuove indicazioni terapeutiche. (Determina n. 495/2013).
- Gazzetta Ufficiale anno 154° n. 202 del 29 agosto 2013. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale per uso umano «Xarelto (rivaroxaban)», autorizzata con procedura centralizzata europea dalla Commissione europea.(Determina n. 740/2013).
- AIFA, Comunicazione relativa ai nuovi anticoagulanti orali Eliquis®, Pradaxa®, Xarelto® Importante informativa sui fattori di rischio di sanguinamento – Agenzia Italiana del farmaco, 11-09-2013.
- Documento di consensus SIMG-FCSA sulle corrette procedure di anticoagulazione (Febbraio 2018)