

Il trattamento della fibrillazione atriale nei pazienti complessi: un caso clinico oltre l'ovvio

Giovanni Fazio

Casa di Cura Triolo Zancla, Palermo

Introduzione

Molte patologie cardiovascolari (CV) e comorbidità aumentano il rischio di sviluppare fibrillazione atriale (FA) e di andare incontro a ulteriori complicanze. L'identificazione e la corretta gestione di queste condizioni favoriscono la prevenzione e il controllo della FA, contribuendo alla gestione ottimale dei pazienti. Secondo le raccomandazioni delle attuali linee guida europee, la valutazione iniziale del paziente con FA deve comprendere la ricerca di tali condizioni che includono [1]:

1. instabilità emodinamica o sintomatologia severa,
 2. fattori precipitanti, quali tireotossicosi, sepsi, interventi chirurgici,
 3. rischio di ictus e necessità di terapia anticoagulante,
 4. necessità di controllo della frequenza cardiaca,
 5. sintomatologia e necessità di controllo del ritmo.
- È quindi necessario un approccio integrato, che coin-

volga medici di medicina generale, cardiologi e specialisti in emodinamica per garantire una gestione ottimale del paziente: un utilizzo corretto della terapia anticoagulante e di controllo del ritmo, una gestione adeguata delle patologie concomitanti e una modifica dello stile di vita possono contribuire a ridurre efficacemente il rischio CV in questi pazienti [1].

Per quanto riguarda in particolare la prevenzione dell'ictus nei pazienti con FA, la terapia con anticoagulanti orali (AO) dovrebbe essere utilizzata in tutti i pazienti con FA a rischio, essendosi dimostrata efficace nel ridurre l'incidenza di ictus ischemico e prolungare la sopravvivenza, e risultando superiore rispetto all'acido acetilsalicilico (ASA) o al placebo in pazienti con diversi profili di rischio [1].

Nonostante le raccomandazioni in questo senso delle linee guida attuali, la terapia con AO è ancora sottoutilizzata o interrotta prematuramente a causa di un eccessivo timore di sanguinamenti. In realtà, il rischio di andare incontro a ictus in assenza di terapia anticoagulante spesso supera di gran lunga il rischio di sanguinamento in corso di terapia, anche nei pazienti anziani, fragili o con declino cognitivo. Il rischio di sanguinamento in corso di terapia con ASA inoltre non è diverso da quello in corso di terapia anticoagulante con antagonisti della vitamina K o nuovi anticoagulanti orali (NOAC), con l'unica differenza che questi farmaci, a differenza dell'ASA, prevengono efficacemente l'ictus [1].

Indirizzo per la corrispondenza:

Giovanni Fazio
e-mail: faziogiova@gmail.com

Accettato: 02/07/2018 – Pubblicato online: 01/10/2018

© 2018 The Authors. This article is published by HPS Srl and licensed under Creative Commons Attribution-NC-ND 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). Any commercial use is not permitted and is subject to Publisher's permissions. Full information is available at www.aboutpharma.com/publishing/riviste/aboutopen/

Il controllo del ritmo e/o della frequenza cardiaca è parte integrante della gestione dei pazienti con FA e spesso è sufficiente per alleviare i sintomi [1].

Situazione clinica iniziale

Paziente di 74 anni, affetto da ipertensione arteriosa e diabete mellito in trattamento. Nel 2014 gli veniva diagnosticata un'epatopatia HCV correlata, trattata con interferone senza beneficio ed evoluta in cirrosi epatica con transaminasi normali. Alla gastroscopia non si riscontravano segni di varici esofagee.

Nel 2012 era sottoposto a by-pass aorto-coronarico (AMIS su IVA, VS su CD) per cardiopatia ischemica e nel 2016 ad angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA) su tronco comune per angina instabile. Alla coronarovenicolografia si riscontrava una placca (30%) su IVA a valle del by-pass aorto-coronarico (BAC) e una placca (30%) su coronaria destra a valle del BAC. Pervi i BAC. Si impostava una terapia con ipoglicemizzanti orali, ASA 100 mg, valsartan 80 mg, bisoprololo 2,5 mg, simvastatina 10 mg.

Al follow-up dopo PTCA su tronco comune, si riscontrava:

- scadimento delle condizioni generali (astenia),
- depressione (lutto recente),
- transaminasi nella norma,
- Hb 11,5 g/dl,
- creatinemia 0,9 mg/dl,
- ecocardiogramma: sostanzialmente nella norma (funzione ventricolare sinistra nei limiti, frazione di eiezione 60%),
- doppler TSA: disfunzione diastolica di I grado; bilateralmente presenza di placche ateromasiche calcifiche diffuse stenose il 50%, site sulle carotidi comuni nei pressi delle biforcazioni; pregressa aterectomia a destra, con restenosi del 40-50%; spessori di parete aumentati,
- ecografia addominale: fegato disomogeneo per ipertrofia dei segmenti di sinistra, a ecostruttura finemente e diffusamente disomogenea, come da epatopatia cronica; non dilatazione delle vie bi-

liari intra- ed extra- epatiche; vena porta regolare per decorso, di calibro aumentato (12 mm in sede ilare) con cinesi respiratoria ridotta (iniziale ipertensione portale),

- TAC encefalo: nella norma.

Approccio terapeutico

A partire da 6 mesi dopo lo stent, il paziente riportava episodi parossistici di FA, documentati in un holter cardiaco eseguito ambulatorialmente in seguito alla comparsa di palpitazioni. Veniva pertanto istituita una terapia con sotalolo, titolato a dosi crescenti fino 80 mg × 3, parzialmente efficace per il mantenimento del ritmo sinusale.

Si iniziava inoltre terapia con edoxaban 60 mg (preferito agli altri NOAC per il vantaggio della monosomministrazione giornaliera in paziente in politerapia), in accordo con le linee guida (**Figura 1**) [1].

Al follow-up a 12 mesi dal posizionamento dello stent, vista la comorbilità epatica e in seguito a un test ergometrico negativo, veniva sospeso ASA 100 mg (su indicazione dei medici di medicina interna), in considerazione anche della progressiva riduzione delle piastrine fino a 60.000/mm³ e del progressivo peggioramento della funzione epatica con transaminasi in crescita.

In seguito a un intensificarsi dei parossismi di FA (con un episodio cardiovertito in Pronto Soccorso) si optava per una strategia di controllo farmacologico della frequenza inizialmente con atenololo e poi con atenololo + digossina 0,125 mg, secondo le linee guida (**Figura 2**) [1] efficace per moderare la frequenza in corso di FA parossistica e per stabilizzare clinicamente il paziente.

A settembre 2017 il paziente era ospedalizzato per una polmonite acuta complicata da versamento pleurico. Durante il ricovero si riscontrava un marcato peggioramento dei valori di funzionalità epatica e un'anemizzazione severa (Hb 6 g/dl), con valori di piastrine pari a 65.000/mm³. Il paziente era sottoposto a gastroscopia, che mostrava varici

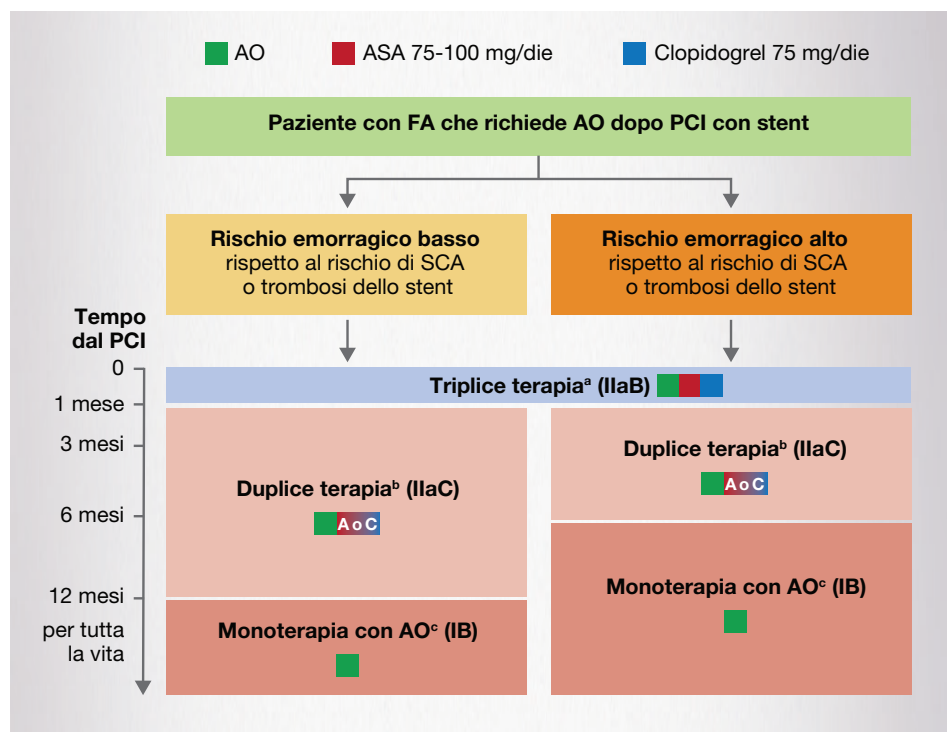


Figura 1. Linee guida della *European Society of Cardiology* (ESC): terapia antitrombotica dopo intervento coronarico percutaneo (PCI), in pazienti con fibrillazione atriale (FA) che richiedono terapia anticoagulante orale (AO) (modificata da [1]). AO, anticoagulanti orali (antagonisti della vitamina K o nuovi anticoagulanti orali (NOAC)); ASA, acido acetilsalilico. ^a La duplice terapia con AO e ASA o clopidogrel deve essere considerata in pazienti selezionati. ^b AO più un solo antiaggregante. ^c La duplice terapia con AO e un antiaggregante (ASA o clopidogrel) deve essere considerata in pazienti ad alto rischio di eventi coronarici.

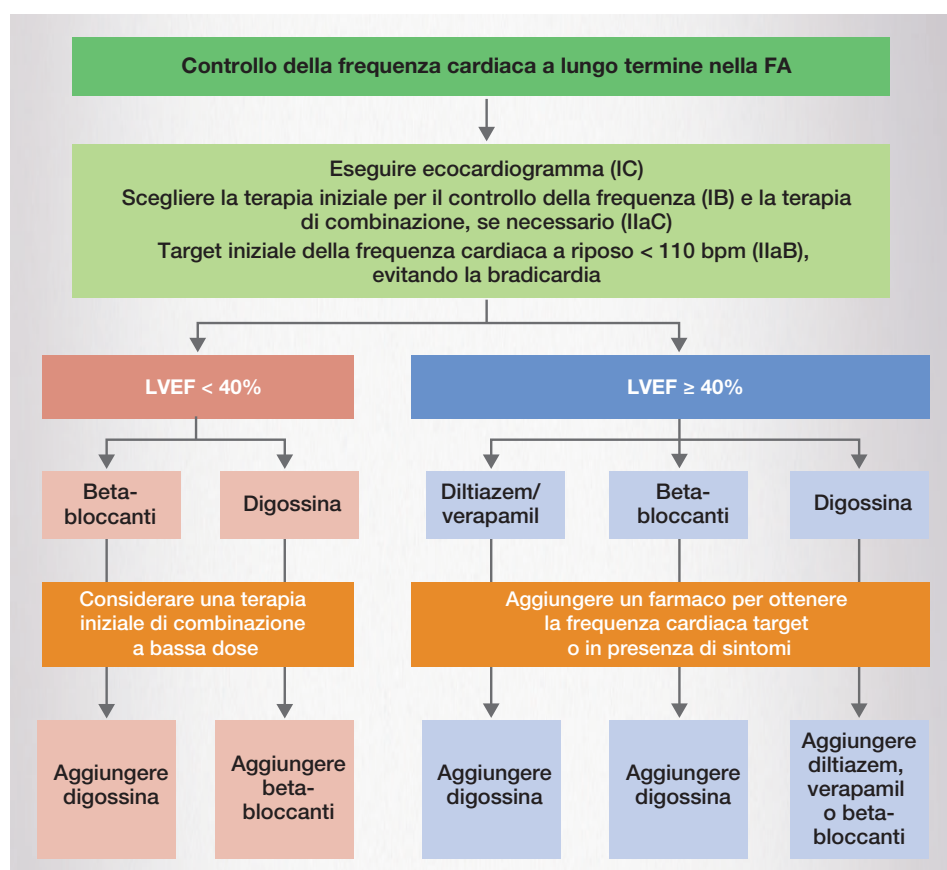


Figura 2. Linee guida della *European Society of Cardiology* (ESC): controllo della frequenza cardiaca a lungo termine nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) (modificata da [1]). LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra.

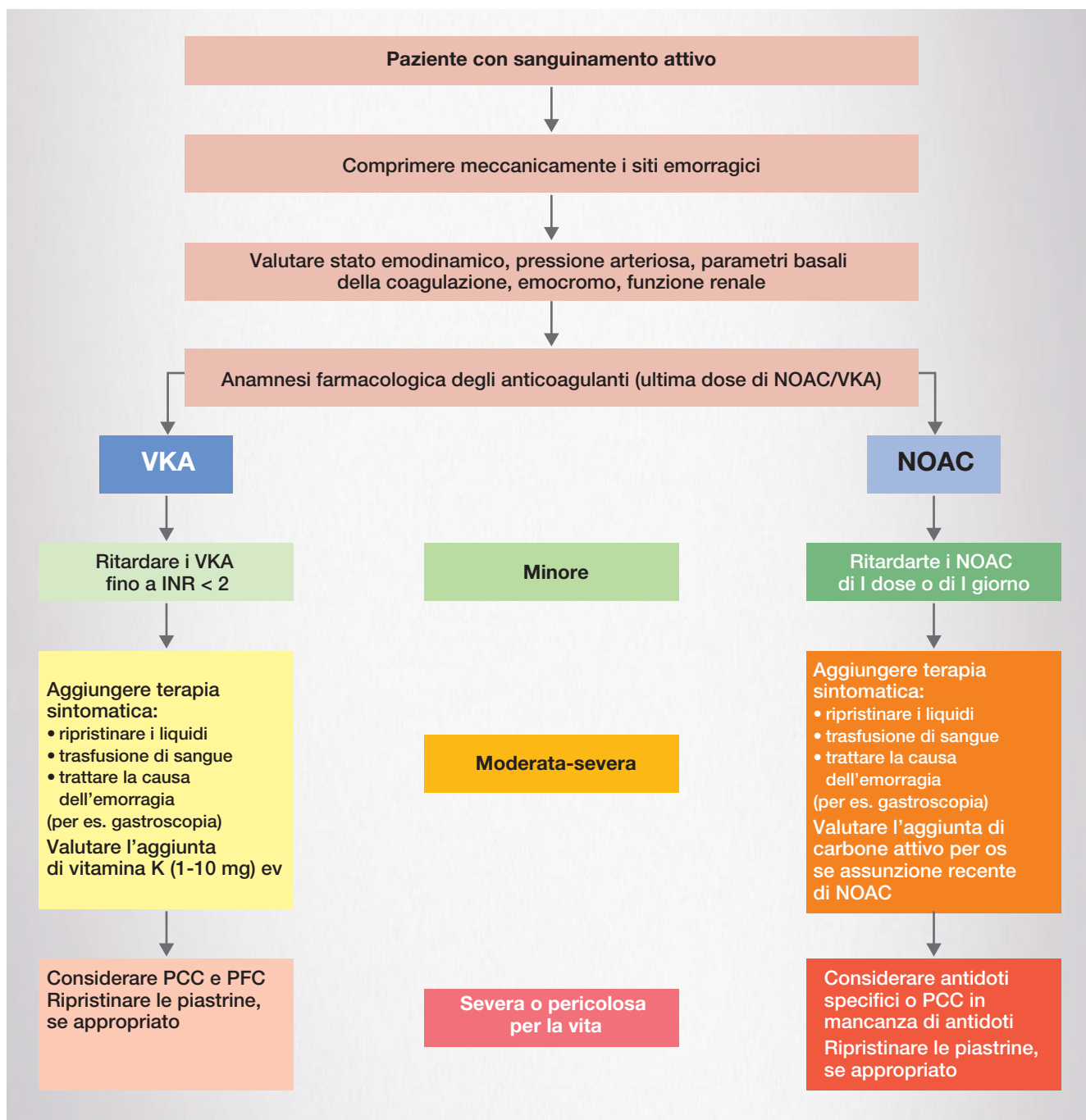


Figura 3. Linee guida della *European Society of Cardiology* (ESC): gestione dei sanguinamenti acuti nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) in terapia anticoagulante (modificata da [1]). INR, *international normalized ratio*; NOAC, nuovi anticoagulanti orali; PCC, concentrati di complesso protrombinico; PFC, plasma fresco congelato; VKA, antagonisti della vitamina K.

esofagee di grado I. In accordo con le linee guida si sospendeva edoxaban (Figura 3) [1] e si iniziava una terapia eparinica con fondaparinux.

Dopo quasi un mese di trattamento con cortisonici e antibiotici, il paziente veniva dimesso in fase di remissione clinica ancora in terapia con fondapa-

rinix (demandando il reinserimento del NOAC al cardiologo curante).

Dopo un consulto epatologo/cardiologo si decideva di iniziare la terapia con dabigatran 110 mg × 2, considerando la funzione renale accettabile e il documentato peggioramento della funzione epatica durante il ricovero (ALT 90 U/L e AST 85 U/L, LDH 590 U/L; bilirubinemia totale 2,0 mg/dl).

Da allora il paziente si è mantenuto asintomatico e in condizioni cliniche stabili al monitoraggio mensile.

Discussione

Le attuali linee guida raccomandano l'utilizzo della terapia anticoagulante nei pazienti con FA a rischio elevato (**Figura 4**) [1].

Sebbene warfarin e altri anticoagulanti antagonisti della vitamina K si siano dimostrati in grado di ridurre di 2/3 il rischio di ictus e del 25% la mortalità nei pazienti con FA rispetto ai controlli (ASA o nessuna terapia), il loro utilizzo è spesso limitato dalla ristretta finestra terapeutica, che richiede un monitoraggio frequente e continui aggiustamenti della dose.

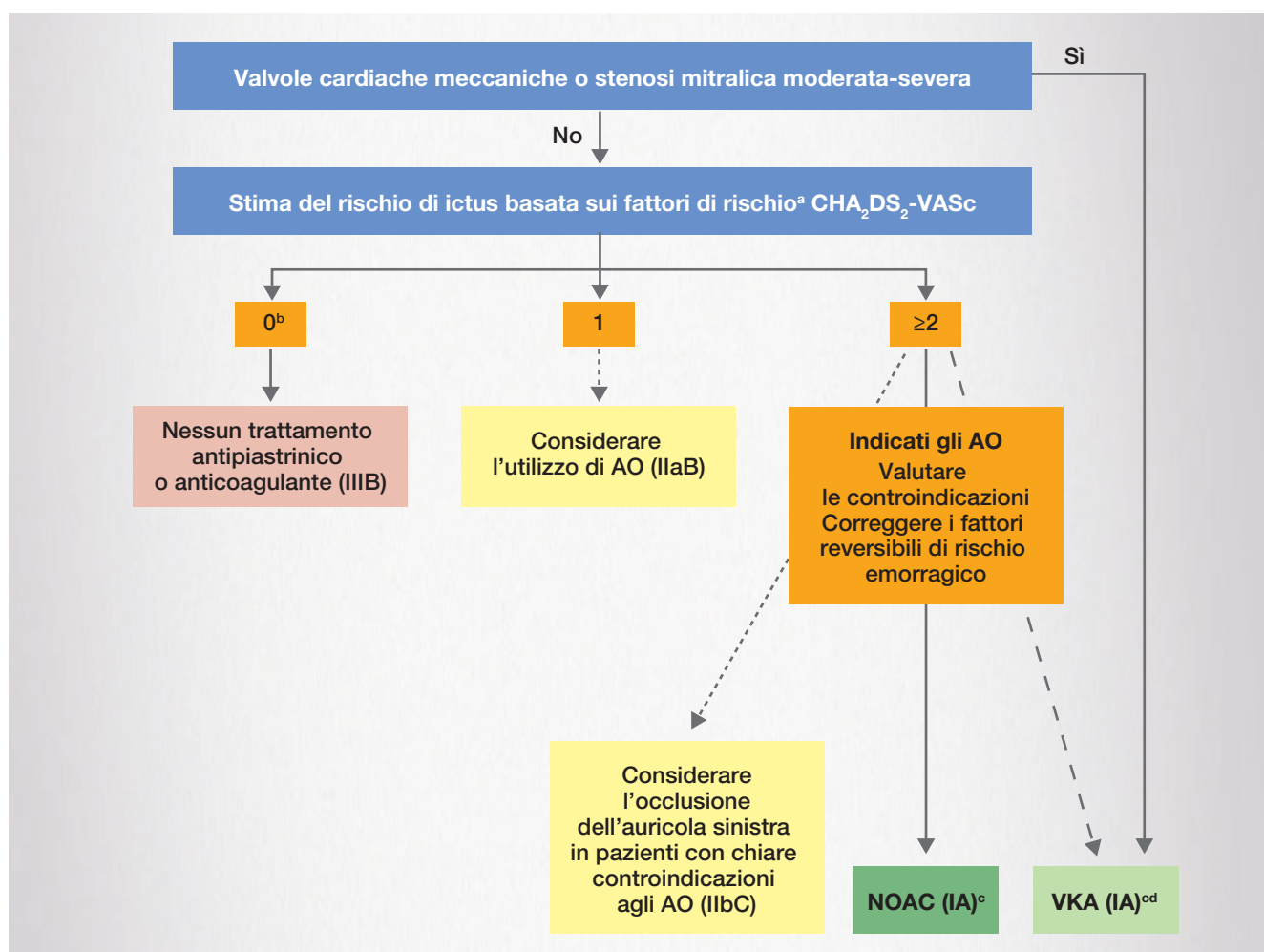


Figura 4. Linee guida della *European Society of Cardiology* (ESC): prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) (modificata da [1]). AO, anticoagulanti orali; NOAC, nuovi anticoagulanti orali; VKA, antagonisti della vitamina K. ^a Insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni (2 punti), diabete, precedente ictus/TIA/embolia, vasculopatia, età 65-74 anni, genere femminile. ^b Donne senza altri fattori di rischio per l'ictus. ^c IIaB per donne con 1 solo fattore di rischio addizionale di ictus. ^d IB per pazienti con valvole cardiache meccaniche o stenosi mitralica.

Una valida alternativa agli antagonisti della vitamina K è rappresentata dai NOAC, che, in base ai risultati di una metanalisi [2] comprendente i gruppi trattati con dosaggi elevati nell'ambito degli studi di confronto tra warfarin (n = 29.272) e NOAC (n = 42.411), si sono dimostrati in grado di ridurre l'incidenza di ictus o eventi embolici sistemici del 19% rispetto a warfarin (RR 0,81; IC 95% 0,73-0,91; $p < 0,0001$), principalmente come conseguenza della riduzione degli ictus emorragici (RR 0,49; IC 95% 0,38-0,64; $p < 0,0001$). Anche la mortalità si è ridotta del 10% (RR 0,90; IC 95% 0,85-0,95; $p = 0,0003$) e l'emorragia intracranica del 50% (RR 0,48; IC 95% 0,39-0,59; $p < 0,0001$).

I NOAC, comprendenti l'inibitore diretto della trombina dabigatran e gli inibitori del fattore Xa apixaban, edoxaban e rivaroxaban, sono sempre più utilizzati nella pratica clinica, come dimostrato anche dal caso clinico presentato. Tutti presentano un effetto facilmente prevedibile e non richiedono un monitoraggio di routine della coagulazione: per questi motivi il loro impiego è particolarmente adatto nei pazienti complessi in politerapia.

Il paziente in esame è a rischio di sanguinamento per la presenza di varici esofagee, varici che non controindicavano in maniera assoluta la terapia anticoagulante con NOAC, vista l'esigenza di scoagu-

lazione prevalente (data dalla concomitanza di stent coronarici e fibrillazione atriale) rispetto al rischio di sanguinamenti, ed è inoltre affetto da epatopatia; per tali motivi la scelta terapeutica ricade su dabigatran alla dose di 110 mg 2 volte al giorno (bid). L'uso di dabigatran 110 mg bid infatti è indicato sulla scheda tecnica del prodotto [3] anche in pazienti a elevato rischio di sanguinamento (unico NOAC a basso dosaggio ad avere questa indicazione [4]). Inoltre, in virtù della disponibilità dell'antidoto, dabigatran è più sicuro rispetto agli altri NOAC in caso di sanguinamento acuto e l'escrezione prevalentemente renale del farmaco lo rende particolarmente adatto nei pazienti con epatopatia [3].

Conclusioni

La gestione della FA nei pazienti complessi, con comorbilità multiple, richiede un approccio integrato che tenga conto delle singole patologie così come del profilo di rischio complessivo del paziente. In questo contesto, i NOAC in generale e dabigatran in particolare rappresentano un'opzione terapeutica particolarmente vantaggiosa, consentendo di garantire un'adeguata protezione dal rischio tromboembolico e di limitare il rischio di sanguinamento, ottimizzando l'outcome clinico del paziente.

Disclosure

Questa pubblicazione è stata resa possibile grazie a un grant non condizionante di Boehringer Ingelheim.

Il dott. G. Fazio dichiara di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

Bibliografia

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-962.
2. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-62.
3. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. Dabigatran (Pradaxa®), Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
4. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al.; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018 Apr 21;39(16):1330-93.