

Nuove prospettive per l'anticoagulazione nella fibrillazione atriale non reumatica: gli inibitori orali diretti della trombina

Sabino Scardi, Carlo Giansante*

Centro Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Triestina, *U.C.O. di Clinica Medica Generale e Terapia Medica, Università degli Studi, Trieste

Key words:

Atrial fibrillation;
Oral direct thrombin
inhibitors;
Thromboembolism.

Non-rheumatic atrial fibrillation (NRAF) is one among the major public health problems, because it is associated with a high incidence of stroke or systemic thromboembolism. Warfarin significantly reduces cerebral/systemic events mainly in high-risk patients; unfortunately such drug is often as well under-used in eligible patients as under-dosed in treated patients. Traditional therapy with oral anticoagulants has several disadvantages: narrow therapeutic window, and often unpredictable dose-response so that frequent monitoring of the INR is required. It is therefore crucial that patients preferences and education be integrated into the decision-making process. Physicians often under-prescribe oral anticoagulants since they perceive the risk of major bleeding as unacceptable because of some well known risk factors (e.g. previous bleedings, severe hypertension), and of qualms about drug interactions or alleged poor compliance. Therefore, the development of easy-to-use antithrombotic agents is still a challenge. New agents such as oral direct thrombin inhibitors are going to hold the promise for the next future. Ximelagatran is an orally active small molecule; being the first new oral anticoagulant used in large clinical trials. This molecule has many advantages in comparison to warfarin, such as the rapid onset/offset of action, the fixed oral dose, the no need of dose adjustment or of anticoagulation monitoring, as well the lack of food/alcohol intake interference as of drug interactions. The SPORTIF III and V trials have shown that ximelagatran is not inferior to warfarin in the prevention of strokes in patients with NRAF (both persistent and paroxysmal), but a side effect – consisting in the significant elevation of liver enzymes (> 3 times the upper limit of normal) in 6% of patients – was found. Further randomized trials are clearly needed, while current data suggest that ximelagatran will be able to represent a future viable therapeutic option for prevention of thromboembolism in patients with NRAF, offering huge advantages with respect to classic oral anticoagulants.

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (9): 705-711)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto il 14 luglio 2004; nuova stesura il 28 settembre 2004; accettato il 30 settembre 2004.

Per la corrispondenza:

Dr. Sabino Scardi

Centro Cardiovascolare
Azienda Sanitaria
Triestina
Via Farneto, 3
34100 Trieste
E-mail: sabino.scardi@
assl.sanita.fvg.it

Introduzione

Studi epidemiologici e studi clinici controllati hanno dimostrato che la fibrillazione atriale non reumatica (FANR) è gravata da un discreto rischio embolico che nelle diverse casistiche varia da 1.4 a 12% pazienti/anno¹. Perciò, le linee guida raccomandano l'uso del trattamento anticoagulante orale (TAO) o, in alternativa e con modesta efficacia, di quello antiaggregante². Le attuali linee guida sull'impiego del TAO nella FANR sono riportate in tabella I³⁻⁷.

Una metanalisi ha dimostrato che l'uso del warfarin riduce il rischio di stroke del 62% (intervallo di confidenza-IC 95% 48-72%), mentre l'acido acetilsalicilico lo riduce solo del 22% (IC 95% 2-38%). Nella prevenzione primaria il rischio assoluto di stroke è nei pazienti in trattamento con warfarin di 1.6%/anno ed in quella secondaria di 2.5%/anno. In confronto all'acido

acetilsalicilico, il warfarin riduce il rischio del 36% (IC 95% 14-52%) con un'accettabile incidenza di emorragie (0.5-2/100 pazienti/anno)⁸.

Il TAO è opportuno non solo nelle forme permanenti, incluse quelle in cui il ritmo sinusale sia stato ripristinato, ma anche in quelle parossistiche, come dimostrato dallo studio AFFIRM⁹.

L'elevata incidenza di FANR, la difficoltà della gestione del TAO e, non ultima, la potenzialità emorragica del TAO hanno promosso studi miranti ad identificare quale fosse il più favorevole rapporto rischio/beneficio per i pazienti con FANR. Perciò, le indicazioni alla prescrizione del TAO sono in dipendenza non solo della presenza di FANR, ma anche di quella dei fattori di rischio ad essa associati¹⁰ (Tab. II).

Anche altre condizioni possono aumentare il rischio tromboembolico come la trombosi atriale/auricolare, l'ecocontrasto

Tabella I. Linee guida per l'anticoagulazione nei pazienti con fibrillazione atriale non reumatica.

Associazione	Raccomandazione
American College of Physicians ³	Warfarin Aspirina 325 mg/die in pazienti < 60 anni o chi non possa o non voglia assumere warfarin
American College of Chest Physicians ⁴	Warfarin (INR 2.0-3.0) nei pazienti ad alto rischio: stroke/TIA pregresso, embolia sistemica, ipertensione, disfunzione VS, età > 75 anni Warfarin nei pazienti a rischio moderato: età 65-75 anni, diabete, malattia coronarica con funzione VS normale Aspirina nei pazienti senza fattori di rischio
American College of Cardiology/ American Heart Association/ European Society of Cardiology ⁵	Anticoagulante o aspirina in tutti i pazienti, eccetto in quelli con età < 60 anni con fibrillazione atriale isolata INR 2.0-3.0 nei pazienti ad alto rischio, con valutazione, all'inizio, settimanale e quindi mensile Aspirina 325 mg/die in pazienti a basso rischio o con controindicazioni al warfarin Considerare INR 1.6-2.5 in pazienti anziani ad alto rischio per complicanze emorragiche
American Heart Association ⁶	Warfarin (INR 2.0-3.0) in pazienti con evidenti fattori di rischio per stroke o con necessità di profilassi secondaria. Stretto monitoraggio dell'INR per prevenire le complicanze emorragiche nei pazienti > 75 anni
National Stroke Association ⁷	Profilassi primaria con warfarin in tutti i pazienti > 75 anni o in pazienti di qualsiasi età che abbiano fattori di rischio per stroke

TIA = attacco ischemico transitorio; VS = ventricolare sinistra.

Tabella II. Il rischio relativo si riferisce al confronto con pazienti con fibrillazione atriale non reumatica senza alcuno dei fattori sopra elencati; nel loro insieme i pazienti con fibrillazione atriale non reumatica presentano un rischio relativo di circa 6 volte superiore a soggetti in ritmo sinusale.

Fattori di rischio	Rischio relativo
Precedente stroke o TIA	2.5
Iperensione arteriosa	1.6
Scompenso congestizio	1.4
Età (per decade)	1.4
Diabete mellito	1.7
Malattia coronarica	1.5

TIA = attacco ischemico transitorio.

spontaneo, il ridotto flusso in auricola così come evidenziati dall'ecocardiografia transesofagea¹¹. Nonostante gli studi clinici controllati e la loro metanalisi abbiano manifestamente dimostrato che il TAO riduce il rischio embolico⁸, varie difficoltà si frappongono al trasferimento delle evidenze dai grandi trial alla pratica clinica corrente¹² tanto che solo il 30-50% dei pazienti con FANR in cui pure vi sia l'indicazione al TAO effettivamente lo riceve^{13,14}.

Infatti, la profilassi anticoagulante è complicata da difficoltà quali la percezione da parte del medico dell'utilità del TAO in pazienti con FANR, la compliance dei

pazienti, l'attendibilità del laboratorio, la prescrizione del dosaggio, e – più in generale – l'efficienza dei sistemi di cura offerti alla popolazione. In definitiva l'interazione paziente-laboratorio-medico-sistema di cura riveste un ruolo essenziale nella decisione di prescrivere il TAO. Inoltre, nella pratica clinica corrente, il TAO nei pazienti con FANR è spesso disatteso, perché ritenuto pericoloso o troppo complesso da gestire cosicché solo il 9.9-48.4% dei pazienti segue questa terapia¹³; e ciò, nonostante il loro maggiore utilizzo conseguente dalla pubblicazione dei grandi trial. Il TAO è spesso sottoutilizzato con motivazioni varie¹³, e tra queste la più frequente è l'età avanzata dei pazienti¹⁵. L'età avanzata è un elemento critico nella prescrizione del TAO perché se da un lato circa la metà degli stroke associati alla FANR avvengono in pazienti con età > 75 anni, accrescendone l'opportunità della prescrizione, dall'altro questi pazienti sono proprio quelli che presentano il maggior rischio emorragico durante il trattamento anticoagulante^{16,17}.

Per favorire una maggiore diffusione del TAO sono stati proposti, accanto a quello tradizionale, altri modelli gestionali: l'unità centralizzata, la gestione informatizzata e l'autogestione favorita dalla possibilità dell'autodeterminazione dell'INR su prelievo capillare¹⁸. La recente possibilità della determinazione immediata dell'INR su prelievo capillare con apparecchiature portatili, ha promosso lo sviluppo di nuovi iter di gestione

presso le unità centralizzate, i centri cardiologici, i distretti territoriali, gli ambulatori dei medici di medicina generale; inoltre ha facilitato l'autogestione parziale o totale del TAO in pazienti disponibili, dopo un adeguato periodo di addestramento. Tuttavia numerosi problemi (controindicazioni, sanguinamento, scarsa compliance o mobilità o assistenza domiciliare dei pazienti anziani, facilità alle cadute) ostacolano un corretto e sicuro TAO¹⁷. Se il paziente è a basso rischio embolico, ci si può avvalere di una profilassi antiaggregante che rispetto al placebo riduce il rischio embolico del 20%; ma anche la terapia antiaggregante è sottoutilizzata nella pratica clinica¹⁹.

Perciò è necessario continuare a promuovere tra i medici ed i pazienti l'uso dei farmaci antitrombotici in pazienti con FANR con alto rischio, anche perché queste condizioni sono in continuo aumento parallelamente all'invecchiamento della popolazione ed al conseguente aumento dell'incidenza di stroke. Nel contempo è opportuno diffondere la conoscenza delle nuove strategie di gestione del TAO e in particolare l'uso dei coagulometri portatili così da migliorare la compliance dei pazienti¹⁵.

Persino se correttamente prescritto e condotto, il TAO ha rilevanti limitazioni: gli anticoagulanti orali richiedono molto tempo per essere efficaci, il loro metabolismo dipende anche da aspetti genetici, interagiscono con numerosi farmaci ed alimenti, la dose corretta è piuttosto individuale ed inoltre richiedono il monitoraggio ripetuto dell'INR¹⁵.

A 50 anni dall'introduzione del warfarin come farmaco nel trattamento anticoagulante, si affaccia ora una nuova possibilità per scoagulare i pazienti che ne abbiano bisogno: l'uso degli inibitori della trombina (Tab. III).

Gli inibitori della trombina rappresentano una nuova classe di farmaci molto promettenti per la profilassi degli eventi tromboembolici. La trombina ha un ruolo primario nella coagulazione perché rappresenta l'ultimo passaggio della cascata coagulativa convertendo il fibrinogeno in fibrina; inoltre la trombina attiva il fattore XIII, amplifica il segnale coagulativo e promuove l'aggregazione piastrinica. L'irudina è stato il primo inibitore diretto della trombina cui altri sono seguiti come il melagatran; sfortunatamente queste molecole possono essere utilizzate esclusivamente per via parenterale, e solo recentemente è stata resa disponibile una formulazione orale: lo ximelagatran²⁰.

Ximelagatran

È un pro-farmaco sintetico, con peso molecolare di circa 400 Da, che può essere somministrato per via sia sottocutanea sia orale. Se somministrato per via orale passa rapidamente la barriera gastrointestinale, senza alcuna interferenza alimentare, trasformandosi nella forma attiva – melagatran – attraverso due intermediari: OH-ximelagatran ed etilmelagatran. Il melagatran occupa il sito attivo della trombina (Fig. 1) ed è così un suo efficace inibitore competitivo, diretto e reversibile; presenta t max di 1.5 ore, emivita di 2.5-3.5 ore, biodisponibilità (indipendente da dosaggio, sesso, età, razza e massa corporea) di ~ 20% ed è eliminato con le urine. Il metabolita attivo – melagatran – ha un legame con le proteine plasmatiche < 15%, una clearance renale dell'80%, un t max di 0.5 ore, un'emivita di 1.5-2 ore e perciò deve essere somministrato 2 volte al giorno. Il melagatran ha una farmacocinetica pressoché scontata: l'inizio d'azione è rapido e altrettanto rapidamente si interrompe; è attivo nei confronti sia della trombina libera sia di quella trombo-adesa indipendentemente dall'antitrombina III o dai fattori neutralizzanti l'eparina²⁰. Lo ximelagatran non induce trombocitopenia ed il suo uso non comporta alcun monitoraggio laboratoristico, neppure in pazienti con modesta epatopatia²¹. Il suo metabolismo non è influenzato dagli isoenzimi del citocromo P450, quindi interferisce poco con gli altri farmaci. La funzione renale regola la sua eliminazione indipendentemente da età, sesso, razza e massa corporea²⁰. Gli effetti del melagatran sui parametri coagulativi di laboratorio indicano che a) il tempo di trombina aumenta linearmente all'aumentare della concentrazione plasmatica del farmaco, b) il tempo di protrombina non può essere usato nel monitoraggio perché i risultati sono dipendenti sia dalle concentrazioni del melagatran sia dalla sensibilità del reagente, c) il tempo di tromboplastina parziale si allunga, ma non in modo lineare, all'aumentare delle concentrazioni del farmaco

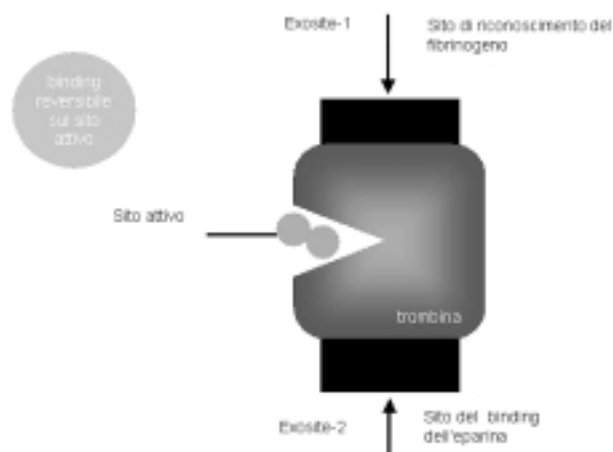


Figura 1. Meccanismo d'azione dello ximelagatran. I cerchi grigi indicano il melagatran ed il suo legame con il sito attivo della trombina.

Tabella III. Inibitori della trombina.

Non selettivi indiretti	Eparina Eparina a basso peso molecolare
Selettivi	
Diretti	Irudina Irulog Argatroban Ximelagatran
Indiretti	Dermatan solfato

raggiungendo 2 volte i valori di base al picco del suo assorbimento^{22,23}, tuttavia tutte le esperienze sia sperimentali sia cliniche indicano che il melagatran non necessita di alcun monitoraggio laboratoristico perché produce un effetto anticoagulante facilmente prevedibile e sicuro.

Fager et al.²⁴ hanno valutato le possibili interferenze tra melagatran e aspirina in soggetti sani. L'aspirina non influenzava né le proprietà farmacocinetiche né quelle farmacodinamiche del melagatran cosicché è sicura la loro associazione nei pazienti con cardiopatia ischemica. Anche l'interazione tra melagatran e amiodarone è stata studiata in 26 volontari sani: la farmacodinamica del melagatran non è influenzata dall'amiodarone, mentre quella dall'amiodarone è scarsamente influenzata dal melagatran, pertanto non sono necessari aggiustamenti di dosaggio se usati in associazione²⁵.

Come per tutti gli anticoagulanti, in situazioni di emergenza può essere necessario disporre di un antidoto ad azione rapida. Attualmente non esiste un antidoto specifico per il melagatran, che tuttavia ha emivita breve ed alla sua sospensione corrisponde un altrettanto rapido ripristino della normale funzione coagulativa. In caso di emorragie, qualora indispensabile, una misura del tutto aspecifica e presuntiva, come la somministrazione di plasma fresco potrebbe essere adeguata, anche se la sua efficacia – in corso di trattamento con ximelagatran – non è mai stata sperimentata né nell'animale né nell'uomo. Sempre riguardo alla possibilità di neutralizzare l'azione del melagatran, va ricordato che due farmaci – già noti da tempo come antiemorragici nelle emofilie congenite od acquisite – sono stati valutati a livello sperimentale nell'animale: l'APCC (*activated prothrombin complex concentrate*, Feiba TIM3, Baxter SpA, Deerfield, IL, USA) ed il r-FVIIa (NovoSeven, Novo Nordisk, Bagsvaerd, Danimarca). Questi – limitatamente all'animale da esperimento – si sono rivelati efficaci²⁶; non è noto se anche clinicamente lo sarebbero e comunque va segnalato come non siano degli antidoti e come il loro uso richieda grande cautela, per i possibili e seri effetti collaterali come la coagulazione intravasale disseminata o lo shock anafilattico, tanto da doversi considerare come misure incerte ed estreme.

Esperienze cliniche

Lo ximelagatran è stato usato con successo nella prevenzione primaria²⁷ e secondaria della trombosi²⁸. Si può affermare che una dose orale fissa per 6 mesi, senza monitoraggio della coagulazione, è altrettanto efficace dell'enoxaparina o del warfarin nella prevenzione primaria della trombosi venosa profonda e che, rispetto al placebo, riduce l'incidenza delle recidive (2.8 vs 12.6%; $p < 0.001$). Recentemente lo ximelagatran è stato utilizzato anche in alcune patologie cardiache: nella profilassi tromboembolica e nella profilassi secondaria dell'infarto miocardico acuto e della FANR²⁹⁻³².

Trial sulla fibrillazione atriale. Lo ximelagatran ha aperto nuovi orizzonti nella gestione antitrombotica dei pazienti con FANR. Per verificarne l'efficacia Petersen et al.³² hanno studiato un gruppo di pazienti con FANR trattati per 12 settimane, con 20, 40 o 60 mg di ximelagatran 2 volte al giorno (187 pazienti) e confrontati con un gruppo di pazienti trattati con warfarin (67 pazienti). Nei pazienti trattati con ximelagatran si sono verificati un attacco ischemico transitorio ed un attacco ischemico cerebrale non fatale, in quelli trattati con warfarin due attacchi ischemici transitori. Nessuna emorragia maggiore si è verificata nei pazienti trattati con ximelagatran, una in quelli trattati con warfarin. Le emorragie minori si sono verificate in 4, 5 e 7 pazienti in trattamento con 20, 40, 60 mg di ximelagatran, rispettivamente e in 6 pazienti in trattamento con warfarin. Otto tra i pazienti trattati con ximelagatran hanno presentato un aumento delle transaminasi dopo 4-8 settimane, sembra non dose-correlato; in 5 di questi le transaminasi si sono normalizzate pur proseguendo il trattamento, in 3 la normalizzazione è avvenuta solo dopo la sospensione del farmaco. Perciò questo studio ha dimostrato che 60 mg di ximelagatran possono essere somministrati con sicurezza nei pazienti con FANR senza alcun monitoraggio laboratoristico della coagulazione.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio SPORTIF III²⁹. Questo studio, condotto in aperto, ha incluso 3410 pazienti con FANR ed un fattore di rischio associato (pregressa embolia centrale/periferica, ipertensione arteriosa, età > 75 anni o se < 65 anni con diabete o malattia coronarica); 259 centri in 23 paesi dell'Europa, Asia e Australia hanno partecipato allo studio. In aperto i pazienti sono stati randomizzati ad assumere 36 mg di ximelagatran 2 volte al giorno (1704 pazienti) o warfarin (1703 pazienti) per 17 mesi. L'analisi "intention-to-treat" non ha dimostrato significative differenze fra i due trattamenti: i pazienti con stroke o embolia periferica sono stati 2.3%/anno nel gruppo warfarin e dell'1.6%/anno in quello ximelagatran. L'analisi "on-treatment" ha dimostrato una incidenza inferiore ($p = 0.018$) di eventi tromboembolici nel gruppo melagatran (1.3%/anno) rispetto al gruppo warfarin (2.3%/anno). Anche nel rischio emorragico non state osservate differenze significative, e questo sia per le emorragie intracraniche (ximelagatran 0.2 vs warfarin 0.5%/anno) sia per quelle maggiori (ximelagatran 1.3 vs warfarin 1.8%/anno). La mortalità è risultata sovrapponibile nei due trattamenti (3.2%/anno). Anche la compliance tra i pazienti sottoposti ai due non è risultata diversa: nel gruppo trattato con warfarin 238 pazienti sono usciti (trattamento mai assunto, sospeso o non correttamente assunto) dallo studio contro 167 del gruppo ximelagatran; nei rimanenti l'83% del gruppo warfarin era stato per tutto il follow-up nel range terapeutico, nel gruppo ximelagatran il 94% aveva assunto correttamente la terapia (conteggio delle pillole). Questa analogia nella compliance indica come – al di là della fattibilità – il trattamento con anticoagulanti orali sia, prima di ogni

altra considerazione, dipendente dalla convinzione e determinatezza del paziente.

Il 6.5% dei pazienti trattati con ximelagatran hanno presentato un aumento degli enzimi epatici (3 volte superiore ai valori normali) nei primi 2-6 mesi.

Successivamente lo SPORTIF V³⁰ è stato realizzato proponendo il medesimo protocollo dello SPORTIF III²⁹, ma in doppio cieco. Questo studio ha coinvolto 3922 pazienti con FANR negli Stati Uniti e Canada; i risultati preliminari sono stati presentati al Congresso dell'American Heart Association nel Novembre 2003. Dopo 24 mesi di follow-up con l'analisi "intention-to-treat" è stata dimostrata la non inferiorità dello ximelagatran rispetto al warfarin (frequenza di eventi: ximelagatran l'1.6%/anno vs warfarin 1.2%/anno, $p = 0.13$) (Fig. 2). Questo studio ha confermato che non vi sono differenze significative nelle emorragie intracraniche o per quelle maggiori (Fig. 3); per contro la percentuale totale – emorragie maggiori e minori – è risultata statisticamente più elevata con warfarin (47 vs 37%, $p < 0.0001$).

Complessivamente, i risultati dello SPORTIF III e SPORTIF V hanno indicato una frequenza di eventi embolici di 6.2%/anno nei pazienti trattati con warfarin e di 5.2%/anno in quelli con ximelagatran ($p = 0.038$) e perciò con una riduzione del rischio relativo del 16%.

In conclusione i risultati di questi due ampi studi confermano che lo ximelagatran è altrettanto efficace del warfarin nella prevenzione tromboembolica dei pazienti con FANR, determina minori emorragie, presenta un rapido inizio di attività anticoagulante, possiede un profilo farmacocinetico predicabile (non influenzato da età, sesso, peso o dieta) cosicché non necessita di aggiustamento della dose (fanno eccezione i pazienti con insufficienza renale). Gli svantaggi dello ximelagatran consistono nella necessità della duplice somministrazione quotidiana, nell'aumento degli enzimi epatici

(Fig. 4) – evento che potenzialmente comporta il monitoraggio degli enzimi sino a 6 mesi dopo l'inizio del trattamento – e nella necessità di valutare la clearance della creatinina (il melagatran è escreto per via renale e pochi dati vi sono nei pazienti con insufficienza renale) ed infine è ragionevole attendersi che il suo costo sia superiore a quello del warfarin.

Il Centro Studi dell'ANMCO ha programmato, in collaborazione con la FADOI (Federazione Italiana della Medicina Ospedaliera) una ricerca multicentrica in aperto il cui acronimo è WARM UP: (Worldwide Atrial Fibrillation Management Prospective Observation in Routine Practice), l'inizio è previsto per la fine del 2004. Quattromila pazienti con FANR dimessi da divisioni mediche e cardiologiche italiane, saranno seguiti per un anno per valutare: il profilo dei pazienti, l'applicazione delle linee guida di trattamento e il profilo di sicurezza dei trattamenti anticoagulanti, ximelagatran compreso.

Conclusioni

Lo ximelagatran ha un'efficacia simile al warfarin sia nella profilassi della tromboembolia venosa sia in quella dell'ictus in corso di FANR, ed è più efficace della sola aspirina nel ridurre gli eventi cardiaci dopo recente infarto miocardico. La frequenza delle complicazioni emorragiche è simile o inferiore al warfarin. Questo farmaco verosimilmente sostituirà l'impiego del warfarin nei pazienti con FANR in cui questo trattamento sia poco prescritto come nell'anziano, in chi non desidera o non possa sottoporsi a periodici controlli ematici, o in chi presenti malattie epatiche (sebbene anche lo stesso ximelagatran possa causare effetti avversi epatici). I maggiori costi del farmaco potranno es-

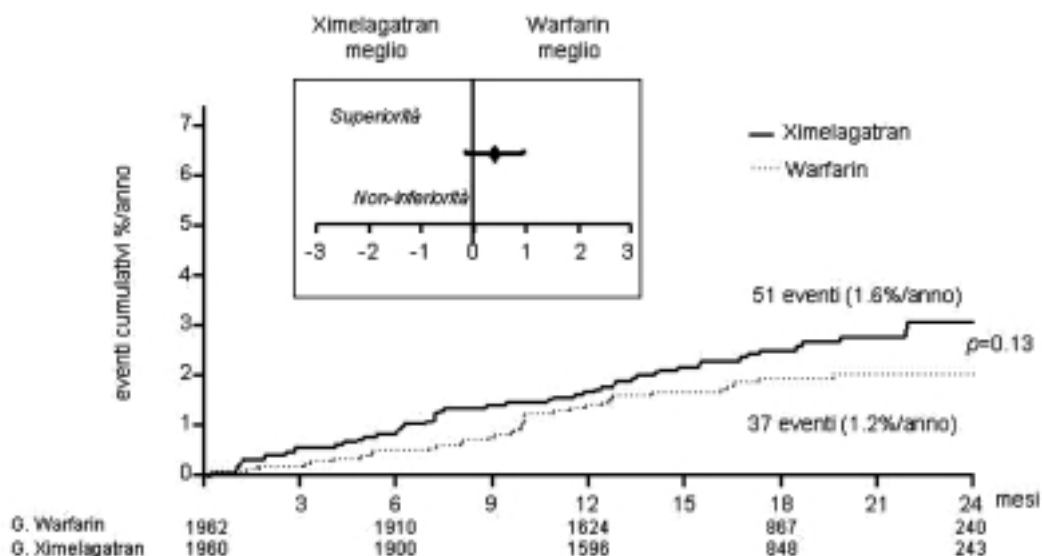


Figura 2. Le curve di Kaplan-Meier indicano gli eventi cumulati nel gruppo trattato con warfarin e con ximelagatran. Nel riquadro sono indicati il rischio relativo e gli intervalli di confidenza. Da Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF V Investigators³⁰, modificata.

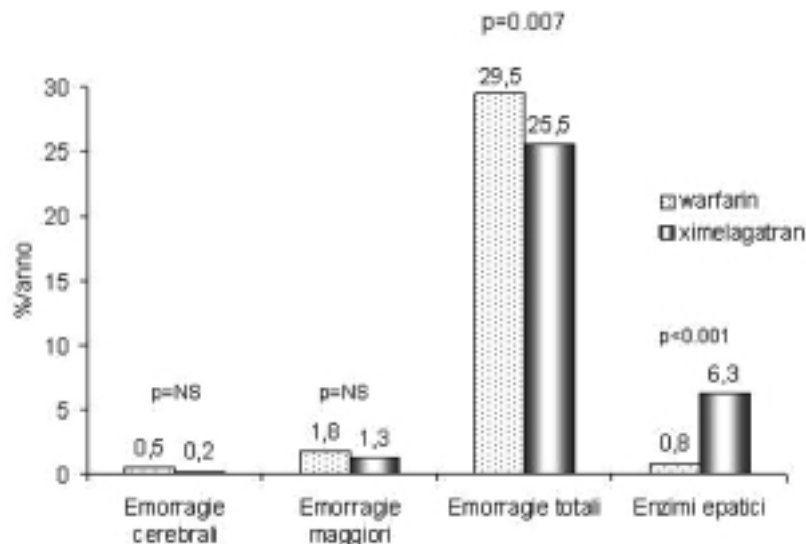


Figura 3. Incidenza degli eventi avversi. Da Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF V Investigators³⁰, modificata.

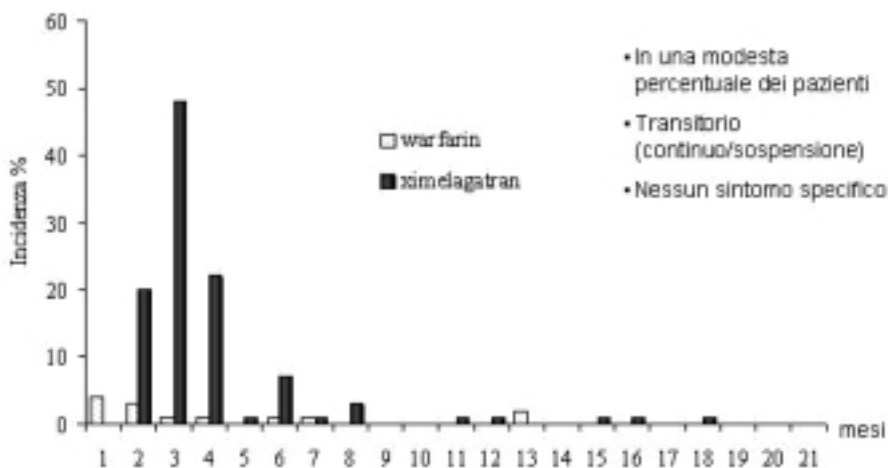


Figura 4. Incidenza dell'aumento degli enzimi epatici in rapporto al tempo di comparsa. Da Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF V Investigators³⁰, modificata.

sere compensati dal risparmio per l'inutilità del monitoraggio dell'INR e dell'aggiustamento del dosaggio. Ulteriori approfondimenti sull'impiego dello ximelagatran in pazienti con insufficienza renale e sulla gestione degli incrementi asintomatici degli enzimi epatici sono necessari.

Riassunto

La fibrillazione atriale non reumatica (FANR) è uno dei più rilevanti problemi di salute pubblica perché causa frequentemente tromboembolie particolarmente tra la popolazione anziana. Il warfarin si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio embolico, ma spesso i medici sono riluttanti a prescrivere questa terapia negli anziani perché maggiormente esposti ai rischi intrinseci del trattamento con anticoagulanti orali. Inoltre questo trattamento pre-

senta varie difficoltà come la stretta finestra terapeutica, l'ampia variabilità di risposta inter- e intraindividuale e la necessità di frequenti controlli dell'INR. Perciò negli anni recenti la ricerca farmacologica ha promosso studi finalizzati a creare nuovi e più maneggevoli anticoagulanti orali. Gli inibitori orali diretti della trombina sembrano avere buone prospettive, e tra questi lo ximelagatran – il primo inibitore orale diretto della trombina – che è stato usato in varie sperimentazioni cliniche ed in particolare in alcune condotte in pazienti con FANR (SPORTIF III e V). I risultati dello SPORTIF III e V hanno dimostrato la non inferiorità, accompagnata da un minor rischio emorragico, dello ximelagatran rispetto al warfarin nella profilassi della tromboembolia cerebrale e sistemica. Tuttavia, lo ximelagatran provoca nel 6% dei pazienti un aumento delle transaminasi che regredisce dopo la sua sospensione. Se ulteriori ricerche confermeranno i risultati degli studi SPORTIF lo ximelagatran po-

trà rappresentare un efficace sostituto del warfarin per la prevenzione tromboembolica nei pazienti con FANR.

Parole chiave: Fibrillazione atriale; Inibitori orali diretti della trombina; Tromboembolia.

Bibliografia

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-8.
2. Taylor FC, Cohen H, Ebrahim S. Systematic review of long term anticoagulation or antiplatelet treatment in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *BMJ* 2001; 322: 321-6.
3. American College of Physicians. Guidelines for medical treatment for stroke prevention. *Ann Intern Med* 1994; 121: 54-5.
4. Hirsh J, Dalen J, Guyatt G. The sixth (2000) ACCP guidelines for antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis. *American College of Chest Physicians. Chest* 2001; 119 (Suppl): 1S-2S.
5. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation): developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1231-66.
6. Prystowsky EN, Benson DW Jr, Fuster V, et al. Management of patients with atrial fibrillation. A statement for healthcare professionals. From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 1996; 93: 1262-77.
7. Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, et al. Prevention of a first stroke: a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999; 281: 1112-20.
8. Hart RG. Atrial fibrillation and stroke prevention. *N Engl J Med* 2003; 349: 1015-6.
9. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al, for the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-33.
10. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992; 116: 1-5.
11. Sakurai K, Hirai T, Nakagawa K, et al. Left atrial appendage function and abnormal hypercoagulability in patients with atrial flutter. *Chest* 2003; 124: 1670-4.
12. Cohen A. Antithrombotic therapy in atrial arrhythmia. *Rev Prat* 2004; 54: 298-307.
13. Bo S, Ciccone G, Scaglione L, et al. Warfarin for non-valvular atrial fibrillation: still underused in the 21st century? *Heart* 2003; 89: 553-4.
14. Peterson GM, Boom K, Jackson SL, Vial JH. Doctors' beliefs on the use of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: identifying barriers to stroke prevention. *Intern Med J* 2002; 32: 15-23.
15. Scardi S, Mazzone C. Anticoagulant prophylaxis: from clinical trials to clinical practice. *G Ital Cardiol* 1998; 28: 178-86.
16. Man-Son-Hing M, Laupacis A. Anticoagulant-related bleeding in older persons with atrial fibrillation: physicians' fears often unfounded. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1580-6.
17. Scardi S, Mazzone C. La profilassi anticoagulante: nuove prospettive per una gestione ottimale. *Card Pract Clin* 1998; 3: 157-66.
18. Tretjak I, Benvenuto G, Drigo F, et al. Control of anticoagulant therapy with portable prothrombin time device in patients with mechanical heart valve prostheses: two-year follow-up. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003; 60: 288-94.
19. Gage BF, Boechler M, Doggette AL, et al. Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. *Stroke* 2000; 31: 822-7.
20. Bates SM, Weitz JI. Emerging anticoagulant drugs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1491-500.
21. Wahlander K, Eriksson-Lepkowska M, Frison L, Fager G, Eriksson UG. No influence of mild-to-moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 755-64.
22. Bergsrud EA, Gandhi PJ. A review of the clinical uses of ximelagatran in thrombosis syndromes. *J Thromb Thrombolysis* 2003; 16: 175-88.
23. Wahlander K, Lapidus L, Olsson CG, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical effects of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in acute treatment of patients with pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2002; 107: 93-9.
24. Fager G, Cullberg M, Eriksson-Lepkowska M, Frison L, Eriksson UG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of melagatran, the active form of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran, are not influenced by acetylsalicylic acid. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 283-9.
25. Teng R, Sarich TC, Eriksson UG, et al. A pharmacokinetic study of the combined administration of amiodarone and ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 1063-71.
26. Elg M, Carlsson S, Gustafsson D. Effect of activated prothrombin complex concentrate or recombinant factor VIIa on the bleeding time and thrombus formation during anticoagulation with a direct thrombin inhibitor. *Thromb Res* 2001; 101: 145-57.
27. Eriksson BI, Bergqvist D, Kalebo P, et al. Ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the METHRO II randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1441-7.
28. Schulman S, Wahlander K, Lundstrom T, Clason SB, Eriksson H. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 2003; 349: 1713-21.
29. Olsson SB, for the Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1691-8.
30. The Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF V Investigators. Stroke prevention using the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF V). Late-breaking clinical trial. (abstr) *Circulation* 2003; 108: 2723.
31. Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 789-97.
32. Petersen P, Grind M, Adler J. Ximelagatran versus warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. SPORTIF II: a dose-guiding, tolerability, and safety study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1445-51.