- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:06:03

Profilassi antitrombotica nei pazienti con disfunzione ventricolare: una revisione critica della letteratura e nuove prospettive

Sabino Scardi, Carmine Mazzone

Centro Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Triestina, Trieste

Key words:
Anticoagulation; Aspirin; Heart failure; Thromboembolism.

Recent observational data suggest that mild or moderate heart failure is associated with an annual risk of stroke of approximately 1.2%. Indeed, it is possible that the major cause of sudden death in chronic heart failure is not related to arrhythmias, but to vascular occlusion.

Anticoagulation may reduce the rate of embolic events, but there is controversy about the mandatory use of antithrombotic therapy for all patients with ventricular dysfunction in sinus rhythm.

At present antithrombotic therapy is indicated only in "high risk" subgroups of patients: atrial fibrillation, mobile/protruding/irregular thrombi, acute post-myocardial infarction thrombi or a recent history of thromboembolism.

Actually there is no evidence to recommend the use of aspirin to prevent thromboembolism in patients with ventricular dysfunction in sinus rhythm.

Further trials of both antiplatelet agents and anticoagulation are sorely needed and we are waiting for the results of large trials such as the WATCH trial (Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure) and the WARCEF trial (Warfarin Versus Aspirin in Reduced Ejection Fraction).

The future appears promising due to the advent of a new oral direct thrombin inhibitor, ximelagatran, with good efficacy and safety profile for the treatment and prevention of thromboembolism.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (3): 201-209)

© 2003 CEPI Srl

Ricevuto il 28 febbraio 2003; accettato il 17 marzo 2003.

Per la corrispondenza:

Dr. Sabino Scardi

Centro Cardiovascolare Azienda Sanitaria Triestina
Via Farneto, 3
34100 Trieste
E-mail: sabino.scardi@ass1.sanita.fvg.it

"A plea for a clinical trial of anticoagulation in dilated cardiomyopathy"
R. Falk[1]

Introduzione

L'uso della profilassi antitrombotica nei pazienti con scompenso cardiaco (SC) è un problema ancora irrisolto in assenza di trial clinici controllati[1]. Infatti l'utilizzazione di questa terapia è ancora una scelta lasciata alla decisione individuale. Eppure in questi pazienti sono presenti condizioni molto favorenti la triade di Virchow: rallentamento della velocità di flusso da bassa portata cardiaca (per l'alterata contrattilità delle cavità cardiache dilatate), alterazioni della superficie endocardica (da infarto miocardico, processi infiammatori o infiltrativi), stato di ipercoagulabilità, fibrillazione atriale[2]. Questi meccanismi possono facilitare la comparsa di complicazioni tromboemboliche responsabili di una quota non piccola di morbilità e mortalità. Infatti Narang et al.[3], studiando le modalità di decesso nei pazienti con SC, affermano che la causa più frequente non è la morte aritmica ma quella da occlusione vascolare.

Tuttavia i dati della letteratura sulla frequenza di tromboembolia in questi pazienti sono discordanti e non esaustivi, né sono disponibili ampi trial prospettici atti a dimostrare i fattori di rischio responsabili o l'utilità clinica di una profilassi antitrombotica.

In questa rassegna analizzeremo la frequenza di tromboembolia cerebrale, periferica e polmonare nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e/o SC, il meccanismo della trombogenesi, i fattori di rischio nei pazienti con fibrillazione atriale e in ritmo sinusale, gli effetti della terapia anticoagulante e antiaggregante, le attuali indicazioni certe alla profilassi antitrombotica e le prospettive dei grandi trial attualmente in corso.

Incidenza di embolia nello scompenso cardiaco

La frequenza di complicazioni emboliche nei pazienti con SC varia dallo 0.9 al 5.3 per 100 pazienti-anno (media 2.5) su un totale di 16 754 pazienti arruolati nelle ri-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:06:03

cerche apparse in letteratura (Tab. I)[4-13]. Questa ampia variabilità di risultati è giustificata dalla presenza di diversi fattori confondenti. Infatti alcuni studi (pochi) sono prospettici, la maggior parte retrospettivi, differenti risultano l'eziologia e la gravità dello SC, alcune ricerche sono state condotte su pazienti ambulatoriali altre su pazienti ospedalizzati, non sempre è stata accertata la presenza di trombosi intracavitaria con l'ecocardiografia, pochissimo utilizzato l'eco transesofageo, diversa è la frequenza della fibrillazione atriale (8-22%) nelle casistiche esaminate, inoltre i criteri utilizzati per la diagnosi di embolia non sono uniformi né sono state prese in considerazione altre fonti emboliche e le casistiche sono spesso inquinate dal fatto che alcuni pazienti erano già in trattamento con anticoagulanti o antiaggreganti al momento dell'arruolamento.

Nei grandi trial sullo SC usualmente sono esclusi gli anziani, molti anziani invece hanno SC e diversi hanno una fibrillazione atriale associata. In una recente ricerca condotta in un distretto di Londra ovest su 151 000 abitanti sono stati trovati 220 pazienti con SC (età media 76 anni), il 31% aveva associata una fibrillazione atriale[14].

Infine nella maggior parte degli studi sono state prese in considerazione più spesso le embolie cerebrali sottovalutando le periferiche e soprattutto quelle polmonari sovente di difficile diagnosi nella pratica clinica. L'embolia polmonare invece può giustificare a volte esacerbazioni improvvise dello SC o alcune morti improvvise quando è massiva. Roberts et al.[15] già nel 1987, sulla base di studi autoptici, avevano segnalato che, nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica, l'embolia polmonare era più frequente di quella sistemica. Negli studi V-HeFT (Vasodilator-Heart Failure Trial)[10] la frequenza di stroke, embolia periferica e polmonare è stata rispettivamente di 1.8, 0.1 e 0.3 per 100 pazienti-anno. Nel SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction)[13] l'incidenza annuale complessiva di stroke, embolia periferica e polmonare è stata del 2.4% nelle donne e dell'1.8% negli uomini, probabilmente perché l'embolia polmonare è risultata superiore nelle donne (24%) rispetto agli uomini (14%) (p = 0.01).

Infine da non trascurare le embolie "silenti" che possono favorire l'inaspettata progressione della malattia, gli eventi ischemici e perfino la morte improvvisa.

I fattori di rischio embolico

Le complicanze emboliche nei pazienti con SC sono state di volta in volta correlate con differenti fattori di rischio: eziologia e gravità della disfunzione ventricolare, grado di dilatazione ventricolare, presenza o meno di trombosi intracardiaca, aneurisma ventricolare, fibrillazione atriale.

I pazienti con disfunzione ventricolare sinistra non di origine ischemica sembrano essere più predisposti alle tromboembolie per cui Fuster et al.[4] suggeriscono di trattare con anticoagulanti tutte le cardiomiopatie dilatative con bassa frazione di eiezione, mentre fra gli ischemici solo i pazienti con infarto miocardico esteso e SC o con aneurisma ventricolare.

Anche gli studi condotti sulla severità della disfunzione ventricolare hanno fornito risultati contrastanti[7,16-18], tuttavia è possibile che pazienti con disfunzione severa possano sviluppare più facilmente trombosi endocavitaria a causa del basso flusso con stasi nelle camere cardiache, lo stesso fenomeno può verificarsi anche nel circolo venoso sistemico con conseguente sviluppo di embolia polmonare (Fig. 1). Nel SAVE (Survival and Ventricular Enlargement trial)[19] sono stati valutati i pazienti con disfunzione ventricolare in ritmo sinusale. È emersa una correlazione tra severità della disfunzione e frequenza di tromboembolia. Infatti i pazienti con frazione di eiezione < 28% avevano una frequenza di stroke dell'1.7% per anno, tale percentuale scende allo 0.8% per anno in quelli con frazione di

Tabella I. Complicazioni emboliche nei pazienti con scompenso cardiaco.

Autori	N. casi	Eziologia	Follow-up (anni)	Embolie (%)	× 100 pazienti-anno
Fuster et al.[4], 1981	104	CMD	11	18	3.5
Gottdiener et al.[5], 1983	123	CMD	2	10	5.3
Dunkman et al.[6], 1988	642	Misti	2.3	NR	2.5
Ciaccheri et al.[7], 1989	126	CMD	3.5	4.5	1.4
Cohn et al.[8], 1992	6796	Misti	1.9	5.3	1.6
Katz et al.[9], 1993	229	Misti	2	1.8	0.9
Dunkman et al.[10], 1993	1446	Misti	2.4	5.6	2.4
Natterson et al.[11], 1995	224	Misti	< 1		3.0
Cioffi et al.[12], 1996	406	Misti	1.4	2.7	–
Dries et al.[13], 1997	6378	Misti	NR	5.3	2.1
Di Lenarda*	280	Misti	4	2.5	–
Totale	16 754			6.1	2.5

CMD = cardiomiopatia dilatativa; NR = non riportato. * comunicazione personale.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:06:03

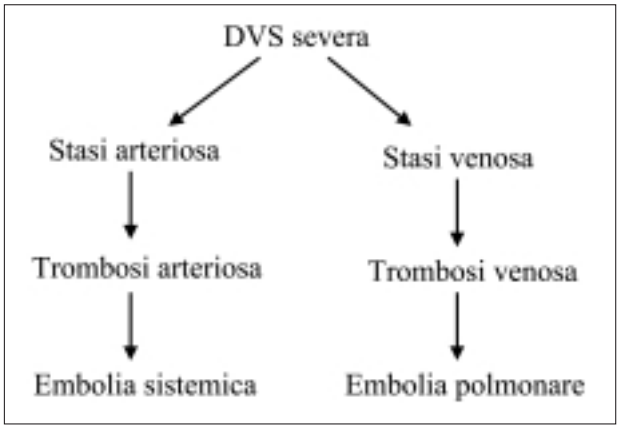

Figura 1. *Meccanismo patogenetico della trombosi arteriosa e venosa nella disfunzione ventricolare sinistra (DVS).*

eiezione compresa tra 29 e 35%. Nel SOLVD si rileva un incremento del rischio embolico del 58% per ogni 10% di riduzione della frazione di eiezione nelle donne (ma non negli uomini)[13].

Risultati contraddittori però sono emersi anche dalle ricerche sulla trombosi murale (Tab. II)[5,7,9,11,12,15,20,21]. La frequenza di trombosi ventricolare risulta estremamente differente nei vari studi probabilmente perché la sua diagnosi ecografica è spesso problematica (confusione con le trabecole).

Ciaccheri et al.[7] hanno trovato una trombosi murale nell'11.1% dei loro 126 pazienti con cardiomiopatia dilatativa. Questi, trattati con anticoagulanti, non hanno avuto complicazioni emboliche, invece, in quelli senza trombosi, l'incidenza è risultata dell'1.4 per 100 pazienti-anno.

Katz et al.[9] hanno riscontrato trombosi murale nel 50% dei pazienti con SC avanzato (classe funzionale NYHA III), in questi pazienti la frequenza di embolia sistemica è stata del 5.3 per 100 pazienti-anno in 18.6 mesi di follow-up.

Falk et al.[20] hanno riscontrato una prevalenza di trombosi ventricolare del 44% in 25 pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica e non anticoagulati. La trombosi è risultata più frequente nei pazienti con frazione di accorciamento ventricolare sinistra più bassa (< 10%). Dopo un follow-up medio di 21.5 mesi in 5 (20%) si è verificato un evento embolico (cerebrale in 4) ed i trombi protrudenti hanno embolizzato più frequentemente.

Recentemente in uno studio retrospettivo caso-controllo su 144 pazienti con severa disfunzione ventricolare controllati con un follow-up di 27.6 mesi (non viene riferito il numero dei fibrillanti), Sharma et al.[21] hanno trovato 28 (19.4%) casi di trombosi murale; la cardiomiopatia ischemica, la dilatazione delle camere cardiache e l'aneurisma apicale favorivano la formazione dei trombi. I pazienti con trombosi ventricolare (nonostante tutti fossero in terapia con warfarin) hanno avuto nel follow-up una percentuale di embolie periferiche del 17.9 vs 11.2% ($p = 0.35$) di quelli privi di trombosi (46.6% in profilassi con warfarin); i pazienti con complicazioni emboliche avevano inoltre un significativo aumento di mortalità ($p < 0.0001$).

Infine Roberts et al.[15], con uno studio anatomo-patologico, hanno trovato che il 19% dei pazienti aveva una trombosi ventricolare sinistra ed il 21.3% aveva avuto un episodio embolico sistemico.

In conclusione, è possibile che anomalie di flusso e della contrattilità possano favorire la formazione di trombi nello SC. Il rischio embolico però si modifica in rapporto alle caratteristiche e alle dimensioni del trombo. Trombi mobili e protrudenti sarebbero a maggior rischio di embolizzazione. Tuttavia la frequenza di complicazioni emboliche varia dallo 0 al 21.3% probabilmente perché in molti casi la sua visualizzazione induce i medici a somministrare subito anticoagulanti. Il significato di questo atteggiamento è poco chiaro tranne che nei pazienti con trombosi sviluppatasi dopo un infarto miocardico acuto.

Infine, per l'aneurisma ventricolare sinistro postinfartuale, Lapeyre et al.[22] non ritengono giustificato il trattamento anticoagulante routinario.

Trombosi atriale. Poco studiato invece è stato il ruolo della trombosi atriale nei pazienti con SC. In letteratura abbiamo trovato solo tre studi in cui è stato utilizzato prospetticamente l'ecocardiogramma transesofageo

Tabella II. Trombosi murale ed embolie.

Autori	N. pazienti	Eziologia	Trombosi VS (%)	Embolie sistemiche (%)
Gottdiener et al.[5]	123	CMD	36	11
Ciaccheri et al.[7]	126	CMD	11.1	8.4
Katz et al.[9]	109	Mista	50	4
Natterson et al.[11]	224	Mista	7.5	0
Cioffi et al.[12]	406	Mista	2.7	9
Roberts et al.[15]	131*	CMD	19	21.3
Falk et al.[20]	25	CMD	44	20
Sharma et al.[21]	144	Mista	19.4	12.5

CMD = cardiomiopatia dilatativa; VS = ventricolare sinistra. * pazienti studiati con autopsia.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:06:03

su piccoli gruppi di pazienti (50-80) con cardiomiopatia dilatativa[23-25]. Da queste ricerche è emersa una percentuale di trombosi atriale variabile dal 18 al 22% e di ecocontrasto spontaneo da 25 a 46%. Questi risultati rendono necessario un ampio studio con eco transesofageo nei pazienti con SC e/o disfunzione ventricolare sinistra in ritmo sinusale.

Il ruolo della fibrillazione atriale. La fibrillazione atriale può favorire lo SC con un rischio relativo di 2.98[26] e molti pazienti con SC sono a rischio di sviluppare una fibrillazione atriale (nello studio di Framingham l'odds ratio è di 4.5 per gli uomini e 5.9 per le donne)[27].

Analizzando le ricerche su 5468 pazienti con SC abbiamo riscontrato una frequenza di fibrillazione atriale in media del 16% (range 8-22%) (Tab. III)[7,10-12,28-31], mentre nei pazienti con fibrillazione atriale non reumatica arruolati nei megatrial di prevenzione tromboembolica il 25.2% in media (range 9-51.7%) aveva anche uno SC (Fig. 2)[32-39].

Nella tabella IV[4,12,17,18,40] sono riportate le complicazioni emboliche osservate nei pazienti con SC in ritmo sinusale e in fibrillazione atriale. In quasi tutte queste casistiche (eccetto gli studi V-HeFT)[18,40] la presenza dell'aritmia incrementa il rischio embolico (media 17.2 vs 12.6%) e probabilmente questo dato è sottostimato in quanto alcuni pazienti fibrillanti erano stati scoagulati e ciò può rappresentare un fattore confondente. Del resto nei grandi studi sulla fibrillazione atriale non reumatica è stata rilevata un'alta incidenza di eventi embolici (3.0-6.3% pazienti-anno) nei soggetti "controllo", al contrario il trattamento con warfarin ha ridotto nettamente il rischio. In questi trial tra i fattori di rischio per evento embolico sono risultati chiaramente la storia di SC (entro 3 mesi) e la disfunzione ventricolare sinistra.

Tabella III. Fibrillazione atriale (FA) nei pazienti con scompenso cardiaco.

	N. pazienti	FA (%)
Ciaccheri et al.[7]	126	12
Dunkman et al.[10]	624	16
Natterson et al.[11]	224	19
Cioffi et al.[12]	1446	16
Middlekauff et al.[28]	390	19
Carson et al.[29]	1427	14
Likoff et al.[30]	201	18
Stevenson et al.[31]	750	22
Di Lenarda*	280	8
Totale	5468	16

* comunicazione personale

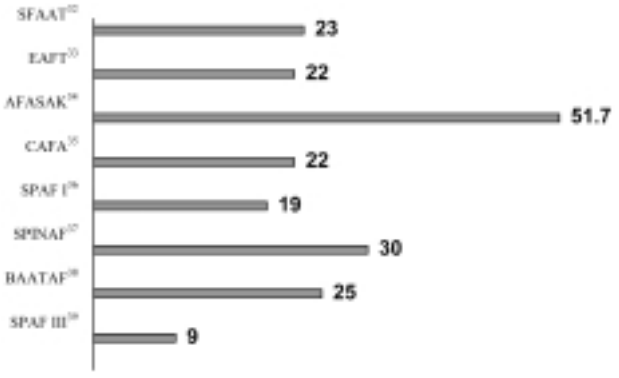

Figura 2. *Percentuale di pazienti con scompenso cardiaco nei megatrial sulla fibrillazione atriale non reumatica.*

Tabella IV. Complicazioni emboliche nei pazienti con scompenso cardiaco in fibrillazione atriale (FA) ed in ritmo sinusale (RS).

Autori	N. casi	Complicazioni emboliche (%)	
		FA	RS
Fuster et al.[4]	104	33	14
Cioffi et al.[12]	406	10.9	1
Kyrle et al.[17]	38	40	48
Cohn et al.[18] (V-HeFT I)	632	3	5
Cohn et al.[40] (V-HeFT II)	795	4	6
Di Lenarda*	280	12.5	1.9
Totale	2255	17.2	12.6

* comunicazione personale.

Pazienti in ritmo sinusale. Per i pazienti con disfunzione ventricolare in ritmo sinusale le linee guida[41] non consigliano l'uso di anticoagulanti in assenza di trombosi murale o di pregressa embolia. Tuttavia come risulta dalla tabella IV la frequenza di embolia nei pazienti con SC in ritmo sinusale varia dall'1 al 48% (!) con una media del 12.6%. Recentemente Dries et al.[13] hanno valutato il rischio embolico in 6378 pazienti del SOLVD con disfunzione ventricolare sinistra in ritmo sinusale. All'analisi univariata e multivariata incrementavano il rischio (risultato del 2.1% in un follow-up di 40 mesi) la frazione di eiezione più bassa nelle donne e il pregresso accidente cerebrovascolare negli uomini.

In un ampio database di pazienti studiati con ecocardiografia transesofagea della Mayo Clinic, Agmon et al.[42] hanno trovato retrospettivamente una trombosi atriale sinistra solo in 20 pazienti in ritmo sinusale. Di questi il 45% aveva una documentata fibrillazione atriale parossistica, il 20% un episodio recente e il 10% era stato sottoposto a recente cardioversione elettrica; da sottolineare però che il 25% aveva una frazione di eiezione < 30%. Gli autori concludono che la trombosi atriale sinistra è rara nei pazienti in ritmo sinusale. Tuttavia gli scompensati sono ad alto rischio di sviluppare una fibrillazione atriale parossistica spesso non avvertita o non diagnosticata. Infatti Pozzoli et al.[43], su 344

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:06:03

pazienti con SC in ritmo sinusale all'arruolamento, ne hanno trovati, dopo un follow-up di 19 mesi, 28 con fibrillazione atriale (parossistica in 10 e cronica in 18).

Precedente episodio embolico. Sono disponibili pochi studi sul rischio di recidiva embolica nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra complicata da una pregressa embolia. Negli studi Veterans I e II il 6.8 e l'8.5% hanno avuto rispettivamente un successivo evento embolico[10], mentre nei pazienti del SOLVD in ritmo sinusale al momento della randomizzazione, un pregresso episodio embolico cerebrale si associava ad un incrementato rischio di recidiva negli uomini ($p = 0.0001$), ma non nelle donne[13]. La Cerebral Embolism Task Force[44] ha analizzato i risultati di 15 studi (per lo più retrospettivi) su pazienti con embolia cerebrale di origine cardiaca. Circa il 12% (range 2-22%) può sviluppare una recidiva embolica in particolare entro le prime 2 settimane. Pertanto nei pazienti con pregressa embolia è indicata la profilassi anticoagulante sia se fibrillanti sia se sono in ritmo sinusale, in quanto non può essere esclusa con certezza la presenza di una fibrillazione atriale parossistica.

Analisi multivariata del rischio embolico. Dalle ricerche sulle complicazioni tromboemboliche nei pazienti con SC non risulta alcun fattore predittivo comune. Dall'unico studio, ben condotto di tipo prospettico e valutato con analisi multivariata di Cioffi et al.[12] su 406 casi consecutivi di SC (il 56% in trattamento anticoagulante e il 16% con fibrillazione atriale), risultano due sole variabili predittive indipendenti: la presenza di fibrillazione atriale e un indice cardiaco < 2.2 l/min/m^2, rispettivamente con un odds ratio di 8.47 e 7.57.

Quest'ultimo dato è in accordo con i risultati dei due studi Veterans (V-HeFT I e V-HeFT II)[10]. I pazienti arruolati in questi trial che avevano un consumo di ossigeno < 12 ml/kg/min presentavano più frequentemente complicazioni emboliche nel follow-up (rispettivamente $p < 0.03$ e $p < 0.001$).

Stato emocoagulativo. Poiché i reperti clinici ed ecocardiografici non sono riusciti a stratificare il rischio embolico, ultimamente è stato preso in considerazione lo stato emocoagulativo. Jafri et al.[45] hanno trovato, in rapporto con la severità dello SC, della disfunzione ventricolare e dei livelli di norepinefrina, un incremento del D-dimero e del complesso trombina-antitrombina nei pazienti con SC in ritmo sinusale, tali livelli si sono poi ridotti dopo terapia con warfarin.

In un recente studio su pazienti con SC cronico in ritmo sinusale, Gibbs et al.[46] hanno trovato alterazioni della funzione emoreologica, endoteliale e piastrinica con elevazione del tasso di P-selectina solubile, del fattore di von Willebrand, del fibrinogeno e della viscosità plasmatica che possono contribuire allo stato di ipercoagulabilità, in particolare nelle donne e nei pazienti con classe funzionale NYHA avanzata.

Tuttavia sono necessari trial *ad hoc* per dimostrare che, abbassando il tasso di questi indici, si riduce il rischio embolico e probabilmente solo test seriati potranno stratificare il rischio nel singolo paziente.

Effetti della terapia anticoagulante

In alcuni studi condotti per un breve periodo di tempo su piccoli gruppi di pazienti scompensati negli anni '80 la profilassi anticoagulante ha ridotto nettamente il rischio embolico[4,7,17]. Viceversa altri autori[10] hanno rilevato una stessa bassa incidenza di complicazioni emboliche sistemiche e polmonari nei pazienti trattati e non con anticoagulanti (rispettivamente 2.9 e 2.7 per 100 pazienti-anno, p = NS).

Nei pazienti in attesa di trapianto cardiaco, Natterson et al.[11] riportano un solo evento embolico (1.2%) in 82 trattati con anticoagulanti e 5 (3.5%) nei 142 non trattati, senza alcuna differenza statisticamente significativa.

Recentemente sono stati riferiti i risultati di una ricerca retrospettiva e non controllata su 906 pazienti (dei 6787 appartenenti allo studio SOLVD) che erano stati trattati con warfarin per 24 mesi[47]. I pazienti scoagulati mostrano nel follow-up una riduzione della mortalità generale ($p < 0.0006$), di quella cardiaca ($p < 0.0002$) e per SC ($p < 0.03$) senza alcuna correlazione con il grado di disfunzione ventricolare, eziologia della disfunzione e presenza o meno di fibrillazione atriale.

Questi risultati non sono stati confermati da Philbin et al.[48] che hanno seguito per 6 mesi 1087 pazienti con SC, di questi il 23.2% era trattato dai propri medici curanti con anticoagulanti. Il trattamento era praticato più spesso nei soggetti più giovani, con lunga storia di SC, bassa frazione di eiezione ed elevata frequenza di fibrillazione atriale. Nella valutazione caso controllo la profilassi anticoagulante ha condizionato una qualità di vita e una classe funzionale peggiori, senza alcuna differenza significativa per mortalità generale, riospedalizzazione per tutte le cause, riospedalizzazione e morte per SC.

Con sorpresa in questi due ultimi studi non controllati non si accenna alla frequenza delle complicazioni emboliche.

Molto recentemente un trial condotto in Norvegia ha randomizzato 3630 pazienti con infarto miocardico a ricevere warfarin, aspirina o ambedue i farmaci. Dopo un follow-up di 4 anni, il warfarin e la terapia di associazione hanno ridotto, rispetto alla sola aspirina, l'incidenza di recidive non fatali ($p < 0.001$) e di stroke embolici ($p = 0.03$) però con un maggior rischio di emorragie[49]. Invece gli studi Veterans non hanno dimostrato effetti protettivi degli anticoagulanti, infatti nel V-HeFT I la frequenza degli eventi embolici nei trattati con anticoagulanti (2.9 per 100 pazienti-anno) è simile a quella (2.7 per 100 pazienti-anno) (p = NS) dei

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:06:03

non trattati. Paradossalmente nel V-HeFT II coloro che ricevevano anticoagulanti avevano un numero di eventi embolici superiore (4.9 per 100 pazienti-anno) rispetto a quelli che ne erano privi (2.1 per 100 pazienti-anno) ($p = 0.01$)[6].

In questi studi però il tipo di monitoraggio e il range terapeutico della profilassi anticoagulante non facevano parte del protocollo di ricerca per cui non può essere esclusa un'anticoagulazione inadeguata.

Abbiamo verificato il comportamento dei cardiologi italiani in alcuni grandi trial sullo SC prendendo in considerazione gli studi ANMCO. Nell'indagine SEOSI (Studio Epidemiologico Ospedaliero dello Scompenso in Italia)[50] il 21% dei pazienti con SC (27% in fibrillazione atriale) era trattato con anticoagulanti, invece nel database ANMCO (Italian Network-Congestive Heart Failure - IN-CHF) la percentuale dei pazienti anticoagulati (26%) era di poco superiore a quella dei pazienti fibrillanti (22%)[51].

Massie[52], dopo un'analisi della letteratura, riferisce che circa il 60-80% dei pazienti con SC è trattato con terapia antitrombotica con differenti comportamenti internazionali. Nello studio ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival), ad esempio, la percentuale di pazienti scompensati che riceve anticoagulanti varia dal 20% della Gran Bretagna al 60% dell'Olanda.

Solo un terzo dei pazienti Medicare con SC e fibrillazione atriale riceve terapia anticoagulante[53], in quanto la maggior parte è anziana ed i medici sono riluttanti a prescrivere questa terapia per le difficoltà di questa fascia di popolazione a gestire un cerimoniale a volte molto faticoso.

In conclusione, fino ad oggi non sono disponibili trial *ad hoc* affidabili, di ampie dimensioni e di tipo prospettico sugli effetti della profilassi anticoagulante nei pazienti con SC. Viceversa nei grandi trial di prevenzione tromboembolica primaria e secondaria sui pazienti con fibrillazione atriale non reumatica (molti dei quali anche con SC), la profilassi anticoagulante è risultata molto efficace nel ridurre l'incidenza di embolie con un contenuto rischio emorragico.

Gestione della profilassi anticoagulante. La prescrizione della terapia anticoagulante nei pazienti con SC è gravata da un non trascurabile rischio emorragico (0.6-5.5% per anno di emorragie minacciose e 0.04-0.64% per anno di emorragie fatali) per le alterazioni del flusso epatico e per le interazioni con altri farmaci di comune impiego nello SC[54]. È necessaria perciò un'attenta valutazione preliminare del rapporto rischio-beneficio nel singolo paziente. Una volta stabilita l'indicazione è importante tenere presente che la gestione di questa non facile terapia è gravata da numerose problematiche: compliance dei pazienti, attendibilità del laboratorio, gestione complessiva del trattamento da parte di personale esperto. In alternativa alla gestione usuale oggi sono possibili nuove strategie. La determinazione dell'INR mediante prelievo capillare utilizzando il coagulometro portatile permette di eseguire l'esame *front-care* e persino a domicilio. I vantaggi sono numerosi. Poiché il referto dell'esame è immediato (entro 1-2 min) si possono prospettare tre soluzioni: il paziente è gestito dall'Unità Centralizzata, oppure porta il risultato al medico curante o si autogestisce parzialmente o totalmente. Infine la più facile determinazione del tempo di Quick favorisce un più frequente aggiustamento del dosaggio di anticoagulante e quindi una maggiore permanenza nel range terapeutico[55].

Effetti della terapia antiaggregante

L'acido acetilsalicilico (ASA) è molto utilizzato nei pazienti con disfunzione ventricolare probabilmente perché la sua eziologia più frequente è la cardiopatia ischemica. Infatti nel database ANMCO (IN-CHF)[51] il 35% dei pazienti assumeva ASA.

Non sono disponibili però studi controllati sul potenziale effetto positivo dell'ASA nella prevenzione degli eventi embolici.

Nel V-HeFT I le complicazioni tromboemboliche sono risultate dello 0.5 eventi/100 pazienti-anno con l'ASA vs 2.7 eventi/100 pazienti-anno in quelli privi di profilassi antitrombotica ($p = 0.07$). Nel V-HeFT II l'incidenza di embolia è risultata rispettivamente di 1.6 eventi/100 pazienti-anno in quelli in trattamento rispetto a 2.1 eventi/100 pazienti-anno per quelli privi ($p = 0.48$)[10].

Nel SAVE l'ASA ha ridotto il rischio di stroke del 56% e del 66% ($p < 0.001$) in quelli con frazione di eiezione ≤ 28%[19].

Nel SOLVD, l'ASA ha ridotto il rischio di tromboembolia del 23% negli uomini ($p = 0.06$) e del 53% nelle donne ($p = 0.03$)[13], mentre una successiva analisi ha dimostrato una riduzione significativa della mortalità per tutte le cause e del rischio di morte o di ospedalizzazione per SC. Questi vantaggi si riducevano nei pazienti che usavano ACE-inibitori[56].

In conclusione, gli studi V-HeFT e le analisi retrospettive degli studi SOLVD e SAVE hanno dimostrato una riduzione degli eventi tromboembolici con l'uso di ASA. Queste ricerche però non erano state randomizzate per queste finalità, anzi è possibile che i pazienti a più alto rischio o con eventi fossero già stati trattati con anticoagulanti. Da più parti poi è stata segnalata una possibile interazione negativa dell'ASA con gli ACE-inibitori[56,57] non confermata però da recenti metanalisi nei pazienti con infarto miocardico[58] o con SC[59].

Conclusioni

La recentissima revisione Cochrane sull'uso dell'anticoagulante[60] e degli antiaggreganti[61] nei pazien-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:06:03

ti con SC ha confermato che, al momento attuale, non vi sono dati sufficienti per somministrare in maniera indiscriminata questi farmaci per la prevenzione tromboembolica nei pazienti con SC in ritmo sinusale. Secondo le linee guida nazionali ed internazionali, la profilassi anticoagulante è indicata solo in quelli con disfunzione ventricolare e fibrillazione atriale, oppure in quelli in ritmo sinusale con trombosi murale protrudente, irregolare o postinfartuale acuta o con recente storia di embolia, oppure nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa, frazione di eiezione decisamente bassa (< 20-30%) e con classe funzionale NYHA III-IV[41,53,62].

La profilassi antiaggregante, così ampiamente utilizzata per la prevenzione degli eventi ischemici, non ha mostrato convincenti benefici nella prevenzione tromboembolica (Tab. V)[4,7,11,13,17-19,40,49].

Tabella V. Effetti sul rischio embolico della profilassi antitrombotica.

	TAO	ASA
Fuster et al.[4]	↓	NR
Ciaccheri et al.[7]	↓	NR
Natterson et al.[11]	↓	NR
Dries et al.[13]	↓	↓
Kyrle et al.[17]	↓	NR
Cohn et al.[18] (V-HeFT I)	–	↓
Loh et al.[19]	↓	↓
Cohn et al.[40] (V-HeFT II)	↑	–
Hurlen et al.[49]*	↓	–

ASA = acido acetilsalicilico; NR = non riportato; TAO = terapia anticoagulante orale. * in questo studio l'ASA da solo non si è dimostrato efficace nella riduzione degli eventi embolici, ma lo è stato invece in associazione al warfarin; ↓ riduzione; ↑ incremento; – invariato.

Prospettive future

L'incertezza che tuttora sussiste sulla razionale utilizzazione della terapia antitrombotica nei pazienti con disfunzione ventricolare e/o SC sollecita un urgente studio prospettico e di sufficiente peso statistico per identificare quelli a maggior rischio embolico e per valutare la natura, la durata e l'intensità dell'anticoagulazione.

A questo proposito Diet ed Erdmann[63] hanno riferito i dati preliminari dello studio pilota WASH (Warfarin-Aspirin Study of Heart Failure) che confronta gli effetti dell'ASA e del warfarin vs nessuna terapia in 279 pazienti con disfunzione ventricolare in ritmo sinusale. Dopo un follow-up di 27 mesi la mortalità è risultata più alta (30%) nel gruppo ASA rispetto a quello warfarin (25%) e a nessuna profilassi (21%). Gli effetti collaterali in particolare a livello gastrointestinale sono risultati più frequenti con l'ASA.

Risposte più conclusive le avremo probabilmente dallo studio WATCH (Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure), un ampio studio prospettico e randomizzato su 4500 pazienti con SC in ritmo sinusale che confronta gli effetti del warfarin, ASA, e clopidogrel e dai risultati dello studio WARCEF (Warfarin Versus Aspirin in Reduced Ejection Fraction) su 2860 pazienti con SC in ritmo sinusale trattati con warfarin o ASA[64]. I risultati di queste ricerche avranno una grande influenza sull'uso della terapia antitrombotica nei pazienti con SC.

Inoltre gli studi attualmente in corso sugli inibitori diretti orali della trombina (ximegalatran) potranno aprire nuove prospettive per la gestione della terapia antitrombotica in quanto questi farmaci possono essere somministrati in una dose fissa (2 volte al giorno), sono rapidamente assorbiti e non hanno bisogno di monitoraggio della coagulazione[65].

In ogni caso è giunto il momento di conoscere se, per una patologia tanto diffusa e studiata come lo SC, i farmaci antitrombotici devono o non devono diventare parte integrante del suo regime terapeutico.

Riassunto

Studi recenti suggeriscono che la disfunzione ventricolare sintomatica ed asintomatica sono gravate da un rischio annuale di ictus di circa l'1.2%. È possibile inoltre che molti decessi per morte improvvisa in questi pazienti siano secondari non ad aritmie ma ad episodi occlusivi vascolari.

L'anticoagulazione può ridurre l'incidenza di embolie ma non è stato ancora ben chiarito se questa procedura è necessaria in tutti i pazienti con scompenso cardiaco anche se in ritmo sinusale. I risultati di alcuni piccoli studi prospettici ed osservazionali sono contrastanti.

Attualmente questa terapia è indicata solo nei sottogruppi di pazienti ad alto rischio embolico: fibrillazione atriale, trombi mobili/protrudenti/irregolari, trombosi ventricolare acuta postinfartuale o storia di recente embolia sistemica o polmonare.

Incerto è anche l'uso dell'acido acetilsalicilico per la prevenzione tromboembolica nei pazienti con disfunzione ventricolare.

Siamo in attesa perciò dei risultati dei trial in corso quali il WATCH (Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure) e il WARCEF (Warfarin Versus Aspirin in Reduced Ejection Fraction) e di quelli sui nuovi inibitori orali diretti della trombina (ximelagatran).

È giunto il momento di conoscere per una patologia tanto diffusa, in quali casi è effettivamente necessaria una profilassi antitrombotica.

Parole chiave: Anticoagulazione; Aspirina; Scompenso cardiaco; Tromboembolia.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:06:03

Bibliografia

1. Falk R. A plea for a clinical trial of anticoagulation in dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1990; 65: 914-5.
2. Lip GY, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1414-26.
3. Narang R, Cleland JG, Erhardt L, et al. Mode of death in chronic heart failure. A request and proposition for more accurate classification. Eur Heart J 1996; 17: 1390-403.
4. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1981; 47: 525-31.
5. Gottdiener JS, Gay JA, VanVoorhees L, DiBianco R, Fletcher RD. Frequency and embolic potential of left ventricular thrombus in dilated cardiomyopathy: assessment by two-dimensional echocardiography. Am J Cardiol 1983; 52: 1281-5.
6. Dunkman WB, Johnson GR, Cohn JN. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure: the V-HeFT study. (abstr) Circulation 1988; 78 (Supp II): 617.
7. Ciaccheri M, Castelli G, Cecchi F, et al. Lack of correlation between intracavitary thrombosis detected by cross sectional echocardiography and systemic emboli in patients with dilated cardiomyopathy. Br Heart J 1989; 62: 26-9.
8. Cohn JN, Benedict CR, LeJemtel TH, for the SOLVD Investigators. Risk of thromboembolism in left ventricular dysfunction. (abstr) Circulation 1992; 86 (Suppl I): 252.
9. Katz SD, Marantz PR, Biasucci L, et al. Low incidence of stroke in ambulatory patients with heart failure: a prospective study. Am Heart J 1993; 126: 141-6.
10. Dunkman WB, Johnson GR, Carson PE, Bhat G, Farrell L, Cohn JN. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Circulation 1993; 87 (Suppl): VI94-VI101.
11. Natterson PD, Stevenson WG, Saxon LA, Middlekauff HR, Stevenson LW. Risk of arterial embolization in 224 patients awaiting cardiac transplantation. Am Heart J 1995; 129: 564-70.
12. Cioffi G, Pozzoli M, Forni G, et al. Systemic thromboembolism in chronic heart failure. A prospective study in 406 patients. Eur Heart J 1996; 17: 1381-9.
13. Dries DL, Rosenberg YD, Waclawiw MA, Domanski MJ. Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm: evidence for gender differences in the studies of left ventricular dysfunction trials. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 1074-80.
14. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Incidence and aetiology of heart failure: a population-based study. Eur Heart J 1999; 20: 421-8.
15. Roberts WC, Siegel RJ, McManus BM. Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients. Am J Cardiol 1987; 60: 1340-55.
16. Segal JP, Stapleton JF, McClellan JR, Waller BF, Harvey WP. Idiopathic cardiomyopathy: clinical features, prognosis and therapy. Curr Probl Cardiol 1978; 3: 1-48.
17. Kyrle PA, Korninger C, Gossinger H, et al. Prevention of arterial and pulmonary embolism by oral anticoagulation in patients with dilated cardiomyopathy. Thromb Haemost 1985; 54: 521-3.
18. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 303-10.
19. Loh E, Sutton MJ, Wun CC, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. N Engl J Med 1997; 336: 251-7.
20. Falk RH, Foster E, Coats MH. Ventricular thrombi and thromboembolism in dilated cardiomyopathy: a prospective follow-up study. Am Heart J 1992; 123: 136-42.
21. Sharma ND, McCullough PA, Philbin EF, Weaver WD. Left ventricular thrombus and subsequent thromboembolism in patients with severe systolic dysfunction. Chest 2000; 117: 314-20.
22. Lapeyre AC III, Steele PM, Kazmier FJ, Chesebro JH, Vliestra RE, Fuster V. Systemic embolism in chronic left ventricular aneurysm: incidence and the role of anticoagulation. J Am Coll Cardiol 1985; 6: 534-8.
23. Vigna C, Russo A, De Rito V, et al. Frequency of left atrial thrombi by transesophageal echocardiography in idiopathic and in ischemic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1992; 70: 1500-1.
24. Siostrzonek P, Koppensteiner R, Gossinger H, et al. Hemodynamic and hemorheologic determinants of left atrial spontaneous echo contrast and thrombus formation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Am Heart J 1993; 125 (Part 1): 430-4.
25. Gibelin P. Anticoagulant treatment and dilated cardiomyopathy. Arch Mal Coeur Vaiss 1995; 88 (Suppl): 617-21.
26. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. Am J Med 1995; 98: 476-84.
27. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. N Engl J Med 1982; 306: 1018-22.
28. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced failure. A study of 390 patients. Circulation 1991; 84: 40-8.
29. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Circulation 1993; 87 (Suppl): VI102-VI110.
30. Likoff MJ, Chandler SL, Kay KR. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1987; 59: 634-8.
31. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HE, et al. Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1458-63.
32. Scardi S, Mazzone C, Goldstein D, et al. SFAAT: studio della fibrillazione atriale cronica non reumatica nell'area triestina. Risultati dell'arruolamento. G Ital Cardiol 1995; 25: 173-82.
33. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. Lancet 1993; 342: 1255-62.
34. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. Lancet 1989; 1: 175-9.
35. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) study. J Am Coll Cardiol 1991; 18: 349-55.
36. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation study. Final results. Circulation 1991; 84: 527-39.
37. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med 1992; 327: 1406-12.
38. Boston Area Anticoagulation Trial in Atrial Fibrillation In-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:06:03

vestigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. N Engl J Med 1990; 323: 1505-11.
39. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. Lancet 1996, 348: 633-8.
40. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med 1986; 314: 1547-52.
41. Baker DW, Wright RF. Management of heart failure. IV. Anticoagulation for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. JAMA 1994; 272: 1614-8.
42. Agmon Y, Khandheria BK, Gentile F, Seward JB. Clinical and echocardiographic characteristics of patients with left atrial thrombus and sinus rhythm: experience in 20 643 consecutive transesophageal echocardiographic examinations. Circulation 2002; 105: 27-31.
43. Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E, Pinna GD, Cobelli F, Tavazzi L. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 197-204.
44. Cardiogenic brain embolism. The second report of the Cerebral Embolism Task Force. Arch Neurol 1989; 46: 727-43.
45. Jafri SM, Mammen EF, Masura J, Goldstein S. Effects of warfarin on markers of hypercoagulability in patients with heart failure. Am Heart J 1997; 134: 27-36.
46. Gibbs CR, Blann AD, Watson RD, Lip GY. Abnormalities of hemorheological, endothelial, and platelet function in patients with chronic heart failure in sinus rhythm: effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and beta-blocker therapy. Circulation 2001; 103: 1746-51.
47. Al-Khadra AS, Salem DN, Rand WM, Udelson JE, Smith JJ, Konstam MA. Warfarin anticoagulation and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 749-53.
48. Philbin EF, Erb T, Jenkins P. The impact of warfarin on clinical outcomes in heart failure. (abstr) J Am Coll Cardiol 1997; 29: 325A.
49. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. N Engl J Med 2002; 347: 969-74.
50. The SEOSI Investigators. Survey on heart failure in Italian hospital cardiology units. Results of the SEOSI study. Eur Heart J 1997; 18: 1457-64.
51. Urbinati S, Pinelli G, Maggioni AP, et al. Rischio embolico e terapia anticoagulante orale nello scompenso cardiaco. G Ital Cardiol 1999; 29: 183-92.
52. Massie BM. Antithrombotic therapy in heart failure: new perspective. Eur Heart J 2000; 2 (Suppl E): E13-E17.
53. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on evaluation and management of heart failure). Circulation 1995; 92: 2764-84.
54. Siaplaouras S, Heisel A, Buob A, Jung J. Anticoagulation in primary prevention of thromboembolism in advanced left ventricular dysfunction. Med Klin 2001; 96: 281-6.
55. Scardi S, Mazzone C. Alternative models of management of oral anticoagulation. Monaldi Arch Chest Dis 2002; 58: 64-9.
56. Al-Khadra AS, Salem DN, Rand WM, Udelson JE, Smith JJ, Konstam MA. Antiplatelet agents and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trial. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 419-25.
57. Cleland JGF, Bulpitt CJ, Falk RH, et al. Is aspirin safe for patients with heart failure? Br Heart J 1995; 74: 215-9.
58. Latini R, Tognoni G, Maggioni AP, et al. Clinical effects of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin. Systematic overview of individual data from 96.712 randomized patients. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1801-7.
59. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet 2000; 355: 1575-81.
60. Lip GY, Gibbs CR. Anticoagulation for heart failure in sinus rhythm: a Cochrane systematic review. QJM 2002; 95: 451-9.
61. Lip GY, Gibbs CR. Antiplatelet agents versus control or anticoagulation for heart failure in sinus rhythm: a Cochrane systematic review. QJM 2002; 95: 461-8.
62. Gensini GF, Rostagno C. Anticoagulant therapy in patients with dilated cardiomyopathy. Ann Ital Med Int 1998; 13: 227-32.
63. Diet F, Erdmann E. Thromboembolism in heart failure: who should be treated? Eur J Heart Fail 2000; 2: 355-63.
64. Pullicino PM, Halperin JL, Thompson JL. Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. Neurology 2000; 54: 288-94.
65. Nowak G. Rationale for an oral thrombin inhibitor from a pharmacological point of view. Hamostaseologie 2002; 22: 7-14.