

## ***La terapia anticoagulante orale (TAO)***

La terapia anticoagulante orale (TAO) costituisce un trattamento di grande e crescente importanza per la cura e la prevenzione delle malattie tromboemboliche e della patologia vascolare in genere. I pazienti sottoposti a questa terapia sono molto numerosi in Italia come in tutto il mondo e tendono ad aumentare costantemente.

È noto che periodici controlli, sia di laboratorio sia clinici, sono una condizione indispensabile per ottimizzare l'efficacia terapeutica della TAO, riducendone al minimo i rischi. La sorveglianza dei pazienti in TAO è costituita da un insieme di varie attività (esami di laboratorio, prescrizione della posologia, informazione ed educazione dei pazienti, aggiornamento scientifico, controllo e trattamento delle complicanze, ecc.), frutto di un approccio interdisciplinare.

Condizione indispensabile per chiunque intenda seguire i malati in TAO è la corretta archiviazione dei dati e la conseguente possibilità di controllare la qualità del proprio operato.

### **QUANDO È INDICATA LA TAO**

Alcune indicazioni della terapia con anticoagulanti orali (TAO) sono ormai consolidate da alcuni decenni, mentre altre nuove indicazioni sono state poste solo negli anni più recenti. L'argomento, ben definito nelle sue linee essenziali, è però soggetto a continui piccoli aggiustamenti per il gran numero di studi (recentemente terminati o ancora in corso) volti a definire meglio i regimi terapeutici ottimali

#### **1 Protesi valvolari cardiache**

Il trattamento cronico con AO riduce significativamente il rischio di embolie in portatori di protesi valvolari cardiache.

##### *A) Protesi meccaniche*

Per i pazienti portatori di protesi valvolari meccaniche è raccomandato un trattamento con anticoagulanti orali *sine die*, con un INR fra 3 e 4,5. Per pazienti ad elevato rischio emorragico (come quelli al di sopra di 65 anni o con storia di emorragia

**BOLLETTINO DI INFORMAZIONE DEL CENTRO DIAGNOSTICO GAMMA – Gioia Tauro**

**DIRETTORE RESPONSABILE: Dr Edoardo Macino**

gastrointestinale, insufficienza renale ecc.) è stato proposto un *range* terapeutico di INR tra 2 e 3, ma questo deriva da un generico criterio di prudenza piuttosto che da studi controllati. Un aspetto da considerare è anche il tipo di valvola. In particolare i pazienti con valvole impiantate prima della metà degli anni '70 sono a maggior rischio embolico (paragonabile a quello dei pazienti che hanno già avuto precedenti embolici) ed il mantenimento del *range* terapeutico (INR 3-4,5) deve essere particolarmente attento. Infine va ricordato che, in caso di embolismo ricorrente nonostante una corretta terapia, deve essere preso in considerazione un reintervento con impianto di protesi biologiche o l'aggiunta di ASA (100 mg/die).

### *B) Protesi Biologiche*

In pazienti con protesi biologiche il trattamento con AO (INR 2-3) viene in genere consigliato solo per i primi tre mesi dall'intervento, periodo nel quale è massima l'incidenza di fenomeni embolici. La TAO deve essere invece proseguita in pazienti con fibrillazione atriale cronica, presenza di trombi intra-atriali al momento dell'intervento o embolia in corso di trattamento; in questo ultimo caso si raccomanda una

prosecuzione della TAO per 12 mesi (INR 2-3).

### **2 Malattie valvolari cardiache**

Per queste malattie viene raccomandata la TAO con INR com-preso fra 2 e 3, in accordo a quanto proposto dall'ACCP. È necessario tuttavia fare alcune precisazioni. Il prolasso della mitrale non richiede alcuna terapia antitrombotica se non associato a fibrillazione atriale o a storia di embolie. Analogamente le valvulopatie aortiche non complicate non richiedono alcuna profilassi. Nella valvulopatia mitralica reumatica in ritmo sinusale e senza dilatazione dell'atrio sinistro, la TAO va valutata in base al rapporto rischio-beneficio nel singolo paziente. Al contrario la TAO (INR 2-3) è sempre indicata in presenza di fibrillazione atriale, dilatazione dell'atrio sinistro (diametro atriale sinistro >55 mm) o storia di embolie.

### **3 Trombosi cardiaca endocavitaria**

Indipendentemente dalla patologia associata, in caso di trombosi delle cavità cardiache è indicata la TAO (INR 2-3) per tutto il tempo in cui la trombosi è rilevabile. In seguito al recente sviluppo tecnico dell'ecocardiografia (via transesofagea) con aumentata sensibilità e

**BOLLETTINO DI INFORMAZIONE DEL CENTRO DIAGNOSTICO GAMMA – Gioia Tauro**

**DIRETTORE RESPONSABILE: Dr Edoardo Macino**

accuratezza nell'identificazione e definizione dei trombi endocavitari, si ritiene che la TAO possa essere sospesa anche se le caratteristiche del trombo siano tali da ritenere basso il rischio embolico. Tale raccomandazione, da valutare nel singolo paziente, non è basata sui risultati di studi clinici controllati, ma è diffusamente accettata.

#### **4 Fibrillazione atriale (FA)**

**A) Nella FA associata a valvulopatia** l'indicazione alla TAO è obbligatoria. È raccomandato un INR fra 2 e 3 ma se si verificano episodi embolici durante un trattamento corretto è indicata l'associazione di aspirina (100 mg/die) o dipiridamolo (400 mg/die) in caso d'intolleranza all' aspirina.

**B) Nel paziente con FA non valvolare tra 65 e 75 anni** è indicata la TAO con INR 2-3 in assenza di rischi emorragici. Nei soggetti con età superiore ai 75 anni con fattori aggiuntivi di rischio tromboembolico (diabete, ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, dilatazione atriale sinistra, disfunzione sistolica ventricolare sinistra) è indicata TAO con INR 2-3. Poiché il trattamento nell'anziano può associarsi ad una più elevata frequenza e gravità di complicanze emorragiche, specie intracraniche, l'indicazione va posta

dopo un'attenta valutazione del singolo caso.

**C) Per quanto riguarda la FA parossistica** non esistono studi specifici su ampie casistiche relativamente al rischio embolico. Tuttavia una recente analisi collaborativa dei 5 principali studi disponibili nella FA non valvolare indica che non ci sono differenze nel rischio di ictus fra i pazienti con FA parossistica e cronica. Per questo motivo le indicazioni del punto B) sono utilizzabili anche per la FA parossistica.

Un caso particolare è rappresentato dai pazienti con tireotossicosi e FA che persiste da oltre 48 ore e senza cardiopatia. Per tali pazienti è indicata la terapia anticoagulante (INR 2-3) da prolungarsi fino a 4 settimane dal ripristino del ritmo sinusale (l'eventuale cardioversione elettrica deve essere eseguita dopo 16 settimane dalla normalizzazione del quadro ormonale).

**D) Fibrillazione atriale (FA) di recente insorgenza** da sottoporre a cardioversione elettrica o farmacologica

Le embolie sistemiche costituiscono la più seria complicanza di una cardioversione per FA. L'anticoagulazione è indicata qualora l'aritmia sia insorta da più di 48-72 ore.

**BOLLETTINO DI INFORMAZIONE DEL CENTRO DIAGNOSTICO GAMMA – Gioia Tauro**

**DIRETTORE RESPONSABILE: Dr Edoardo Macino**

In condizioni di emergenza si utilizza l'eparina a dosi anticoagulanti seguita dalla TAO. In elezione si esegue la TAO (INR 2-3) per 3 settimane prima della cardioversione. Il trattamento deve essere proseguito per almeno 3-4 settimane dopo la cardioversione in quanto la ripresa della contrattilità atriale può richiedere, a volte, anche due settimane dal ripristino del ritmo sinusale. È importante sottolineare che il periodo sopracitato (almeno tre settimane prima, almeno tre settimane dopo), va inteso a partire dal raggiungimento del *range* terapeutico. Nelle altre aritmie ipercinetiche l'indicazione alla TAO sussiste solo nei casi che presentino anche fasi di FA.

## **5 Cardiomiopatia dilatativa**

Non esiste a tutt'oggi accordo circa il trattamento con TAO di questi pazienti. Pertanto l'uso della TAO (INR 2-3, periodo di tempo indefinito) deve essere ristretto ai pazienti con elevato rischio emboligeno (presenza di fibrillazione atriale, pregressi episodi embolici, dimostrazione ecocardiografica di trombosi endocavitaria).

## **6 Infarto miocardico acuto**

I pazienti con infarto del miocardio che hanno un aumentato rischio tromboembolico (ampia area acinetica, trombosi murale, storia di embolismo e FA) dovrebbero ricevere terapia anti-coagulante con eparina seguita dalla TAO (INR 2-3) per almeno 3 mesi, con prosecuzione *sine die* nella FA cronica.

## **7 Altre indicazioni cardiologiche**

La TAO non trova indicazioni nella gestione di pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica chirurgica o a PTCA.

## **8 Tromboembolismo arterioso**

Per le condizioni di tromboembolismo arterioso, in particolare recidivante, non espressamente citate nei precedenti capitoli la FCSA, in linea con precedenti, classiche raccomandazioni, suggerisce un alto livello di anticoagulazione (INR 3-4,5) a tempo indefinito.

## **9 Prevenzione della Trombosi Venosa Profonda**

La profilassi con anticoagulanti orali è generalmente da riservare ai pazienti ad

**BOLLETTINO DI INFORMAZIONE DEL CENTRO DIAGNOSTICO GAMMA – Gioia Tauro**

**DIRETTORE RESPONSABILE: Dr Edoardo Macino**

altissimo rischio (pregressa TVP/embolia polmonare, interventi di chirurgia ortopedica maggiore) Alla luce degli studi degli ultimi anni, in chirurgia ortopedica la TAO viene attualmente considerata di seconda scelta in alternativa all'eparina a basso peso molecolare.

## **10 Trattamento della Trombosi Venosa Profonda e dell'embolia polmonare e profilassi delle recidive**

L'utilità del trattamento anticoagulante orale (INR 2-3) a lungo termine dopo eparina nella TVP e nell'embolia polmonare è stata dimostrata inequivocabilmente in diversi studi clinici. La durata della terapia rimane ancora oggi non completamente definita: le recidive tromboemboliche sicuramente sarebbero ridotte se la terapia anticoagulante fosse condotta senza interruzione per tutti i pazienti, ma molti di questi sarebbero inutilmente esposti al rischio emorragico e ai costi che comunque gravano sulla TAO. Viene generalmente raccomandato un periodo di trattamento di 3-6 mesi per i pazienti senza importanti fattori di rischio tromboembolico, più lungo (o indefinito) nei casi a rischio continuo (carenze di inibitori

fisiologici, TVP recidivanti ecc.). Un caso a parte è rappresentato dalla sindrome da anticorpi antifosfolipidi; studi retrospettivi indicano la necessità di mantenere un *range* terapeutico più elevato in questi pazienti qualora abbiano presentato trombosi spontanee venose o arteriose.

Nell'ipertensione polmonare la TAO ha un ruolo di primo piano nelle forme secondarie ad episodi ricorrenti di embolia polmonare. Anche nell'ipertensione polmonare primitiva studi autoptici e bioptici hanno dimostrato la presenza di trombi occludenti le venule e le arteriole polmonari. L'uso della TAO in questi pazienti determina un miglioramento della prognosi e pertanto viene raccomandato da diversi esperti, anche se non esiste un consenso diffuso nè sull'indicazione nè sull'INR da ottenere.

A giudizio del gruppo di studio della FCSSA-SIMG, l'ipertensione polmonare primitiva e secondaria rappresenta un'indicazione relativa da valutare clinicamente nel singolo paziente e viene raccomandato un INR 2-3 a tempo indefinito.

## **11 Ictus**

I pazienti con ictus tromboembolico e con lesione piccola o moderata, nei

**BOLLETTINO DI INFORMAZIONE DEL CENTRO DIAGNOSTICO GAMMA – Gioia Tauro**

**DIRETTORE RESPONSABILE: Dr Edoardo Macino**

quali una TAC eseguita ad almeno 48 ore dall'insorgenza dei sintomi esclude una emorragia intracranica, devono essere trattati con eparina seguita dalla TAO (INR 2-3). Nei pazienti ipertesi o con focolaio ischemico esteso è bene attendere due settimane prima dell'inizio del trattamento anti-coagulante. Nei pazienti con FA non valvolare come causa presumibile dell'ictus, che hanno un basso rischio di recidiva embolica precoce, è indicata l'instaurazione della TAO direttamente dopo la TAC eseguita a 48 ore.

La terapia anticoagulante orale non trova indicazione nelle malattie cerebrovascolari non emboliche. Fa eccezione la sindrome da anticorpi antifosfolipidi.

## **12 Ateropatie periferiche**

Un ulteriore campo di impiego della terapia anticoagulante orale, seppure non codificato, è nella chirurgia ricostruttiva vascolare. Dopo chirurgia elettiva per arteriopatia cronica femoro-poplitea è stata dimostrata una riduzione della mortalità per infarto del miocardio e morte vascolare di circa il 50% con un trattamento a lunghissimo termine ed intervallo terapeutico, ricostruito *a posteriori*, tra INR 2,5 e 4,5.

Non è raccomandato invece l'uso della TAO nelle arteriopatie periferiche, per la mancanza di studi clinici adeguati. In tale patologia è preferibile l'utilizzo di farmaci antiplastrinici.

## **13 Osservazioni**

Esistono sicuramente altre condizioni nelle quali la TAO viene utilizzata nel singolo paziente pur in mancanza di studi clinici controllati che comprovino la sua efficacia in tali specifiche condizioni cliniche. Nella pratica clinica appare frequentemente più utile l'individuazione di un valore ottimale di INR cui tendere (*target*) piuttosto che riferirsi ad un *range* di valori. In questa ottica è in realtà spesso necessario utilizzare un intervallo di oscillazione più ampio di quello segnalato in letteratura, a causa della difficoltà pratica di mantenere il paziente in limiti così ristretti e rigidi, quali quelli forniti dagli studi pubblicati. Si possono così identificare due fasce di anticoagulazione in base al rischio tromboembolico del singolo paziente: una a bassa intensità, con un *range* variabile tra 2 e 3,5 (cercando di non far scendere l'INR al di sotto di 2) e una ad alta intensità, tra 3 e 4,5. Tali considerazioni rappresentano a nostro avviso delle note pratiche importanti nella gestione quotidiana del malato, ricordando che l'obiettivo di una TAO

**BOLLETTINO DI INFORMAZIONE DEL CENTRO DIAGNOSTICO GAMMA – Gioia Tauro**

**DIRETTORE RESPONSABILE: Dr Edoardo Macino**

ben condotta è di mantenere il paziente in *range* terapeutico per almeno il 70% del tempo.

## QUANDO È CONTROINDICATA LA TAO

Per ottenere la massima efficacia e sicurezza per la TAO occorrono:

- 1) laboratorio affidabile,
- 2) medico esperto,
- 3) paziente collaborante.

### 1 Controindicazioni assolute

Nelle seguenti circostanze (Tabella 1) il trattamento anticoagulante orale non deve essere adottato in nessun caso.

#### *Gravidanza*

Gli anticoagulanti orali non devono assolutamente essere somministrati durante il primo trimestre di gravidanza, per le note malformazioni fetali che possono indurre, e nelle ultime 4-6 settimane, per il rischio emorragico nel neonato dovuto al fatto che l'anticoagulante attraversa la placenta.

*Recente emorragia maggiore, specie se a rischio vitale*

In caso di insorgenza di emorragia maggiore, specie se essa può generare un rischio per la vita, è opportuno non somministrare la TAO per un adeguato periodo (almeno 1 mese).

**Tabella 1 – Controindicazioni assolute**

Gravidanza	1° trimestre e ultime settimane di gravidanza
Emorragia maggiore	entro 1 mese dall'insorgenza dell'evento, specie se a rischio vitale.

### 2 Condizioni a rischio particolarmente elevato di complicanze

Come si deduce dalle Tabelle 2 e 3 vi sono numerose condizioni, sia di carattere generale che per presenza di specifiche patologie, nelle quali la TAO deve essere considerata come un trattamento ad alto rischio, da prendere in considerazione nell'ambito di una valutazione comparata rispetto ad altri possibili trattamenti (se disponibili) e dopo aver adeguatamente valutato lo specifico prevedibile rapporto rischi-benefici.

Vista l'importanza del problema esaminiamo nuovamente le situazioni più rilevanti.

**BOLLETTINO DI INFORMAZIONE DEL CENTRO DIAGNOSTICO GAMMA – Gioia Tauro**

**DIRETTORE RESPONSABILE: Dr Edoardo Macino**

## **Tabella 2 – Controindicazioni maggiori**

*Noncompliance* del paziente

Emorragie gastrointestinali/ ulcera peptica attiva

Iperensione arteriosa non controllata

Gravidanza (escluso periodo di controindicazione assoluta)

Alcolismo grave

Grave insufficienza epatica

Malformazioni vascolari che possono causare significative emorragie

Coagulopatie

Recenti interventi chirurgici o traumi occhio o sistema nervoso centrale

Gravi emorragie in terapia anticoagulante

Grave patologia neoplastica

## **Tabella 3 – Altre condizioni a rischio di complicanze**

Generali	malattie psichiatriche
	paziente poco collaborante
	alcolismo
Malattie cardiovascolari	endocardite batterica
	pericardite
	insufficienza cardiaca grave
Malattie renali	insufficienza renale grave
	biopsia renale recente
Malattie neurologiche	recente accidente cerebrale di natura non embolica
	aneurismi cerebrali
	arteriosclerosi avanzata
Malattie gastrointestinali	varici esofagee
	ernia iatale
	diverticolosi del colon
Malattie epatiche	malattie biliari
	biopsia epatica recente
Malattie ematologiche	preesistenti difetti dell'emostasi
	piastrinopenia
	piastrinopatia
Miscellanea	puntura lombare
	iniezioni arteriose
	età avanzata (>80 anni)
	ipertensione arteriosa controllata
	emorroidi severe
	malnutrizione
	steatorrea
	diete per calo ponderale
	tireotossicosi
	mixedema
	meno-metrorragie
	retinopatia
	malattie infiammatorie itnestinali



### *Condizioni generali*

Abbiamo già sottolineato l'importanza della collaborazione da parte del paziente per una buona condotta terapeutica. È da considerare grave fattore di rischio la presenza di malattie psichiatriche gravi, di demenza senile o di altre condizioni che comportino comunque una mancata o irregolare collaborazione da parte del paziente. Se tuttavia il paziente può avere un supporto familiare o sociale che supplisca alla sua carenza, tali condizioni non devono essere ritenute controindicazioni. Solo in parte simile è la presenza di alcoolismo cronico. Infatti, se un supporto familiare o sociale può essere di aiuto, va comunque tenuto presente che tale condizione si associa spesso a danno epatico, piastrinopenia e/o piastrinopatia ed ad aumentato rischio emorragico cerebrale, che può essere ulteriormente aggravato dalla TAO.

L'età avanzata, come sopra accennato, costituisce un fattore di rischio emorragico importante, ma al tempo stesso coincide spesso con l'epoca di insorgenza di un aumentato rischio tromboembolico legato a malattie cardiovascolari (vedi ad esempio la fibrillazione atriale non reumatica). Laddove la TAO sia indicata si valuterà

attentamente il rapporto rischio/beneficio.

### *Malattie cardiovascolari*

L'ipertensione grave rappresenta un fattore di rischio emorragico importante per il paziente in TAO. Si ritiene però che il paziente iperteso, specie se affetto da ipertensione moderata, possa essere sottoposto alla TAO qualora esistano le indicazioni, purché venga effettuato un adeguato controllo farmacologico dei valori pressori.

Altri classici fattori di rischio sono rappresentati dalla endocardite batterica (rischio di disseminazione di emboli settici), dalla pericardite (rischio di emopericardio), dall'insufficienza cardiaca grave (rischio emorragico grave per alterato metabolismo degli anticoagulanti).

### *Malattie renali*

L'insufficienza renale grave rappresenta una condizione a rischio emorragico elevato conseguente all'alterato metabolismo dell'anticoagulante orale. In caso di esecuzione di biopsia renale è inoltre necessario evitare di instaurare la TAO

nelle due settimane successive per il rischio di emoperitoneo.

### *Malattie neurologiche*

Le condizioni illustrate nella Tabella 3 sono ad alto rischio di complicanze. Va ricordato che esiste nell'anziano un maggior rischio di emorragie cerebrali per alterazioni del metabolismo dei farmaci e probabilmente per alterazioni degenerative dei vasi cerebrali. Questo rende necessaria un'attenta sorveglianza clinica, ma non costituisce di per sé una controindicazione.

### *Malattie gastro-intestinali*

La rettocolite ulcero-emorragica e l'ulcera gastro-duodenale attiva (da accertarsi con endoscopia o radiografia dello stomaco-duodeno) sono note e classiche controindicazioni. Le varici esofagee, l'ernia iatale e la diverticolosi del colon sono risultate da AA francesi tra le cause più frequenti di emorragie gastroenteriche dopo l'ulcera gastroduodenale. In assenza di lesioni sanguinanti, l'ernia iatale e la diverticolosi del colon sono peraltro da considerarsi controindicazioni relative, per le quali si deve considerare nel singolo paziente il rapporto rischio/beneficio.

Situazioni di malnutrizione, malattie biliari, steatorrea (scarso apporto e malassorbimento di vitamina K) e diete ipocaloriche, possono alterare l'equilibrio tra il metabolismo della vitamina K e quello degli anticoagulanti orali (antivitamina K).

### *Malattie epatiche*

L'insufficienza epatica grave e l'ittero colestatico aumentano il rischio emorragico per l'alterato metabolismo dell'anticoagulante. La TAO però è praticata in soggetti con trombosi della vena porta e delle vene sovraepatiche. In un paziente sottoposto a biopsia epatica è necessario attendere due settimane prima di instaurare una TAO, dato l'elevato rischio di emoperitoneo.

### *Malattie ematologiche*

Diverse malattie dell'emostasi sono ovvie controindicazioni alla TAO. In particolare i soggetti con piastrinopenia severa o piastrinopatia, sono ad alto rischio emorragico. Una particolare piastrinopatia è quella indotta da farmaci antiplastrinici. È opportuno ricordare che, laddove non prevista dal protocollo terapeutico, l'associazione di farmaci antiplastrinici alla TAO è da evitare.

**BOLLETTINO DI INFORMAZIONE DEL CENTRO DIAGNOSTICO GAMMA – Gioia Tauro**

**DIRETTORE RESPONSABILE: Dr Edoardo Macino**

## *Miscellanea*

Alcune manovre invasive come la puntura lombare (rischio di emorragia intramidollare) e l'incannulamento di arterie (p. es. per effettuare cateterismo cardiaco) possono essere estremamente pericolose, anche per la profondità dell'accesso vascolare. In caso di necessità di eseguire tali manovre in pazienti già in TAO, si consiglia di ridurre la TAO e utilizzare come accesso arterie visibili (arterie radiali anziché femorali) per la maggiore facilità di compressione manuale esterna a scopo emostatico.

Anche le iniezioni intramuscolari vanno evitate. Per le vaccinazioni (p. es. antiinfluenzale, antiepatite) è consigliabile praticare iniezioni sottocutanee o nella massa muscolare comprimibile e controllabile a vista, come il muscolo deltoide.

Alcune situazioni cliniche che costituiscono controindicazioni relative alla TAO, possono essere risolte con interventi chirurgici locali (emorroidectomia in pazienti con emorroidi gravi; isterectomia in pazienti con meno-metrorragie incontrollabili ed anemizzanti, valutando il rapporto rischio/beneficio nella singola paziente).

Anche la tireotossicosi ed il mixedema possono alterare il metabolismo degli anticoagulanti orali. Le retinopatie e le malattie infiammatorie intestinali nelle quali non siano in corso emorragie, costituiscono controindicazioni relative. È ovvio che la TAO in tali situazioni comporta la necessità di una sorveglianza clinica particolarmente accurata e va riservata a condizioni ad elevato rischio tromboembolico. Anche in pazienti con recente intervento chirurgico e con insufficienza cardiaca, renale e epatica moderata è necessaria un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

## **IL CONSENSO E LA COLLABORAZIONE DEL PAZIENTE**

### **1 Valutazione preliminare dei pazienti da sottoporre alla TAO**

Prima di iniziare la TAO in un paziente è opportuno che sia seguita una procedura standard al fine di: a) escludere la presenza di controindicazioni maggiori e valutare le minori; b) definire il motivo principale che porta al trattamento anti-coagulante (ed eventuali altri motivi accessori); c) definire il *range* terapeutico voluto, idoneo sia rispetto allacausa principale del trattamento che alle condizioni generali del paziente; d) stabilire la

**BOLLETTINO DI INFORMAZIONE DEL CENTRO DIAGNOSTICO GAMMA – Gioia Tauro**

**DIRETTORE RESPONSABILE: Dr Edoardo Macino**

durata prevista del trattamento; e) chiarire come e da chi sarà controllato ambulatoriamente il paziente in TAO.

## 2 Anamnesi e visita generale

I pazienti che devono essere valutati per TAO sono generalmente ben noti al proprio medico. Nonostante ciò è opportuno riesaminare le condizioni cliniche generali del paziente e valutare il grado di cooperazione del paziente e la possibile presenza di condizioni che ne riducano od escludano l'affidabilità (deficit mentale, gravi psicosi, alcolismo, tossicodipendenza ecc.). Bisogna infatti considerare che per un adeguato trattamento occorre una completa e consapevole collaborazione da parte del paziente, oppure la collaborazione da parte di familiari/conoscenti disponibili ad accudire il paziente stesso. La mancanza di entrambe queste condizioni è da considerare una controindicazione maggiore al trattamento. È ovviamente necessaria una particolare attenzione per identificare la presenza di controindicazioni assolute e valutare l'entità di possibili controindicazioni relative. Una tendenza emorragica sarà considerata una controindicazione assoluta o relativa a seconda della sua gravità. Da valutare le seguenti controindicazioni: gravidanza, ipertensione arteriosa

severa, endocarditi batteriche subacute, pregressi problemi emorragici cerebrali, traumi recenti del sistema nervoso centrale, uremia, gravi malattie epatiche, steatorrea, ulcera peptica in fase attiva, ernia iatale, sanguinamento in atto nel tratto genito-urinario, gastrointestinale, respiratorio. Nel caso in cui le controindicazioni non abbiano un valore assoluto si valuterà il rapporto tra i rischi possibili e i benefici attesi. L'età avanzata è stata da alcuni indicata come una controindicazione (per lo meno relativa) al trattamento, tuttavia in merito non vi è uniformità di vedute. La maggioranza degli studi hanno confermato una maggiore incidenza di complicanze emorragiche, sia maggiori sia minori, in relazione con l'età più avanzata. È opportuno pertanto che prima di iniziare il trattamento in un paziente anziano (>75 anni) siano esaminati in dettaglio tutti gli eventuali fattori di rischio personali per comparsa di emorragie, quali: pregressi eventi emorragici, ulcera peptica, pregressi eventi vascolari cerebrali, ipertensione arteriosa non controllata (specie sistolica), ridotta capacità d'attenzione e/o presenza di altre condizioni che riducano la *compliance* (in assenza di familiari che accudiscano adeguatamente il paziente), alcolismo cronico, cadute frequenti, uso di FANS, impossibilità di adeguato *follow-up*. Le ragioni per cui le persone molto anziane

**BOLLETTINO DI INFORMAZIONE DEL CENTRO DIAGNOSTICO GAMMA – Gioia Tauro**

**DIRETTORE RESPONSABILE: Dr Edoardo Macino**

sono più soggette al rischio emorragico durante TAO sono probabilmente numerose; tra queste ricordiamo: una maggior tendenza ad avere reazioni avverse da farmaci; un più marcato effetto dell'anticoagulante, di cui generalmente occorrono dosi più basse; l'alta incidenza di comorbidità, con conseguenti frequenti associazioni farmacologiche spesso interagenti con la TAO; una ridotta *compliance* e infine la ben nota maggiore fragilità vascolare.

Durante la visita bisogna verificare la possibilità d'interazioni tra anticoagulanti e terapia in corso o comunque di associazioni che aumentino l'incidenza di emorragie (concomitante assunzione di FANS e TAO specie nella popolazione anziana).

### 3 Esami di laboratorio preliminari

Prima di iniziare la TAO va raccomandato di valutare (se disponibili) o far eseguire i seguenti accertamenti:

- test coagulativi di base (PT, APTT);
- esame emocromocitometrico completo con piastrine e sideremia (per accertare una eventuale condizione di anemia microcitica sideropenica);
- transaminasi, gamma-GT, bilirubina, colinesterasi (come

- valutazione della funzionalità epatica);
- creatinina, glicemia, uricemia, colesterolo, trigliceridi;
- test di gravidanza in tutte le donne in età fertile.

### 4 Colloquio con il paziente al momento di iniziare la TAO

È indispensabile che il medico abbia un colloquio con il paziente prima che inizi la TAO, al fine di fornirgli informazioni importanti e chiarire in modo articolato e comprensibile gli aspetti più rilevanti della condotta della TAO. In particolare devono essere illustrate le finalità generali del trattamento con farmaci anticoagulanti, il loro meccanismo d'azione e i rischi connessi con tale terapia, distinguendo a questo proposito tra la possibile comparsa di emorragie minori (epistassi, menorragia, ematuria, emorragia gengivale ecc.) e di quelle maggiori, che richiedono un immediato intervento medico. Deve essere spiegato che la dose del farmaco (che deve essere assunta in unica somministrazione il pomeriggio o la sera prima di coricarsi, purché lontano dai pasti) può cambiare di volta in volta e che i controlli periodici del PT vengono eseguiti proprio allo scopo di regolare la dose da assumere in base all'effetto ottenuto. Pur potendo variare i tempi del

**BOLLETTINO DI INFORMAZIONE DEL CENTRO DIAGNOSTICO GAMMA – Gioia Tauro**

**DIRETTORE RESPONSABILE: Dr Edoardo Macino**

controllo, può essere utile indicare un periodo massimo da non superare comunque mai (p. es. 3-4 settimane). Occorre illustrare il modulo di risposta che viene fornito ai pazienti, contenente il risultato del controllo del PT (espresso in INR) e la prescrizione terapeutica giornaliera, specificando quali sono i valori di INR desiderati come *range* terapeutico nel caso del paziente stesso. È importante raccomandare ai pazienti di non assumere acido acetilsalicilico o altri farmaci antiaggreganti, salvo specifica indicazione da parte di un medico, e comunque di avvertire sempre il medico circa eventuali cambiamenti del trattamento farmacologico complessivo. È utile inoltre che il paziente avverta sempre il farmacista dell'uso di anticoagulanti orali ogni volta acquista farmaci da banco. L'uso di iniezioni intra-muscolari, soprattutto con volumi elevati, andrebbe evitato. Può essere anche utile indicare al malato quali farmaci può utilizzare come analgesici e antipiretici al bisogno. Per quanto riguarda la dieta non sono necessarie restrizioni particolari, ma è importante raccomandare abitudini alimentari costanti, evitando accuratamente eccessi per quanto riguarda l'assunzione sia di cibo sia di bevande

alcoliche che possono essere assunte ma con moderazione. Bisogna ricordare di evitare di consumare grandi quantità di alimenti ricchi in vitamina K, quali verdure, broccoli, uova ecc... Le pazienti in età fertile devono essere informate circa il rischio teratogeno che la TAO comporta, specie nelle fasi iniziali della gravidanza.

Si deve raccomandare loro di informare preventivamente il medico circa una volontà di gravidanza e comunque di comunicare immediatamente un eventuale inizio di gravidanza, o anche solo un ritardo del ciclo mestruale. Vanno sconsigliati sport ad elevato rischio di trauma. Durante il colloquio iniziale devono essere forniti al paziente opportune istruzioni scritte, con il consiglio di leggerle a domicilio e di chiedere spiegazioni in occasione del successivo controllo in caso di dubbi o difficoltà di comprensione. Ogni paziente deve portare sempre con sé un cartellino (da conservare tra i documenti personali) che indica chiaramente l'uso di anticoagulanti orali. Può essere anche utile consegnare una sintesi dei consigli. Numerosi dati indicano che i pazienti anticoagulati non sono sufficientemente informati sulle potenziali complicazioni e sui rischi legati alla terapia. Si registra comunque un divario notevole tra le informazioni che vengono date ai

pazienti e quello che essi ritengono di conoscere sulla terapia anticoagulante. Risulta inoltre che i medici non forniscono sufficienti informazioni e raccomandazioni ai pazienti e che i pazienti a loro volta non sono in grado di comprendere e di utilizzare i consigli ricevuti.

L'educazione sanitaria del paziente anticoagulato risulta molto importante sia per la percezione della qualità della vita, sia per la *compliance* nei riguardi del trattamento anticoagulante.

È evidente che l'obiettivo di informare ed educare il paziente secondo i criteri sopra riportati è raggiungibile solo nel corso di più incontri con un rinforzo costante dei messaggi e necessita di una periodica verifica per accertarsi della reale comprensione da parte del paziente e dei familiari.

In modo schematico ci sembra opportuno ricordare che inizialmente ci si deve accertare soprattutto della comprensione di:

## PER IL PAZIENTE CHE UTILIZZA ANTICOAGULANTI ORALI

### PUNTI IMPORTANTI

1. In caso di dubbio non esitate mai a chiedere!
2. Portate sempre con voi, tra i documenti, un cartellino che indichi chiaramente che utilizzate anticoagulanti orali.
3. Non assumete farmaci (anche d'erboristeria) senza aver prima parlato col medico o col farmacista, ricordando che utilizzate gli anticoagulanti. Evitate iniezioni intramuscolari.
4. Assumete l'anticoagulante orale sempre alla stessa ora (circa un'ora prima di cena o circa 3 ore dopo cena).
5. Adottate un sistema certo per non confondervi nell'assunzione del farmaco (ad esempio segnare sul calendario la dose da assumere nei giorni successivi e spuntare subito dopo aver preso il farmaco). Potete scegliere il sistema a voi più comodo, ma deve essere sicuro!
6. Rispettate sempre i tempi prescritti tra un controllo e l'altro (se "saltate" i controlli il rischio di problemi aumenta).

**BOLLETTINO DI INFORMAZIONE DEL CENTRO DIAGNOSTICO GAMMA – Gioia Tauro**

**DIRETTORE RESPONSABILE: Dr Edoardo Macino**

7. Seguite la dieta che preferite, ma siate costanti nell'uso dei cibi riportati nella successiva tabella.
8. Evitate sport o attività rischiose per traumi o ferite.
9. In caso di piccoli sanguinamenti applicare una forte pressione con fazzoletto o garza puliti in modo da fermare o ridurre l'emorragia (se sanguinamento nasale comprimere con forza con due dita la punta del naso per almeno 3-4 minuti d'orologio e poi attendere prima di risoffiarsi il naso). Se il sanguinamento sembra importante recarsi in pronto soccorso; se il sanguinamento persiste senza essere importante contattare il medico o recarsi in pronto soccorso; se il sanguinamento si arresta con facilità comunicare il fatto comunque, senza urgenza, al medico.
10. Avvisare il medico in caso di: a) urine molto scure o rossastre, b) feci nerastre, c) comparsa di "disturbi di stomaco" non presenti in precedenza, d) mestruazioni chiaramente più abbondanti del solito.

## DIETA

Il paziente deve assumere una dieta priva di notevoli variazioni nel contenuto di vit. K; in caso di modifiche importanti delle abitudini alimentari (es. divenire vegetariano) è necessario avvertire in anticipo il medico.

Da evitare	prezzemolo (consentito solo come "ornamento"), verze
Attenzione per variazioni >100 gr	broccoli, cavoletti, cavolo cappuccio, spinaci, cime di rapa, germogli, lattuga
Attenzione per notevoli variazioni	asparagi, avocado, piselli, lenticchie, semi di soia, altra insalata verde, fegato



**BOLLETTINO DI INFORMAZIONE DEL CENTRO DIAGNOSTICO GAMMA – Gioia Tauro**

**DIRETTORE RESPONSABILE: Dr Edoardo Macino**

## GESTIONE DELLA TAO

### 1 Aspetti organizzativi in Medicina Generale

Le modalità particolari di lavoro della medicina generale impongono alcune brevi considerazioni. La semplice scelta del dosaggio anticoagulante a seconda dell'INR non rappresenta che la minima (e la più semplice) parte dell'attività richiesta. Indispensabile è l'organizzazione che garantisca al paziente le condizioni per una buona qualità della sorveglianza, secondo i criteri riportati nei paragrafi successivi. È quindi indispensabile che il medico valuti e programmi il carico di lavoro rappresentato da ciascun paziente, disponga di adeguati spazi di tempo per i colloqui iniziali e registri in modo preciso e costante tutti i dati indispensabili, utilizzando possibilmente un database che consenta una verifica di qualità. È necessario che il paziente possa rivolgersi ad un sanitario competente in caso di necessità: ciascun medico, valutando la realtà locale ed il suo stile di lavoro dovrà dare comunque indicazioni precise al paziente affinché, in caso di necessità, possa trovare sempre un collega affidabile. In pratica può essere opportuno informarsi sulle strutture

disponibili in zona, prendendo, se necessario, contatti diretti per concordare le procedure da riferire poi al paziente. Ovviamente il paziente deve essere in grado di fornire tutte le informazioni utili e per questo motivo deve essere sempre in grado di produrre la documentazione necessaria. In questo senso può anche essere sufficiente informare il malato di portare con sé gli ultimi 4-5 valori di INR con i dosaggi dell'anticoagulante, gli altri farmaci che dovesse utilizzare al momento e la documentazione inerente alle principali patologie. Un problema particolare può essere rappresentato dai periodi di sostituzione. A meno che siano molto brevi è importante che il sostituto dia adeguate garanzie per la gestione della TAO.

### 2 Principi generali della TAO

Scopo fondamentale di questa terapia è quello di deprimere, in modo controllato e reversibile, la coagulabilità del sangue per ottenere la massima protezione possibile dagli incidenti tromboembolici con il minimo rischio di emorragie. Tale grado di anticoagulazione, che varia a seconda delle differenti condizioni morbose, viene definito "range terapeutico".

**BOLLETTINO DI INFORMAZIONE DEL CENTRO DIAGNOSTICO GAMMA – Gioia Tauro**

**DIRETTORE RESPONSABILE: Dr Edoardo Macino**

Per ottimizzare l'efficacia e la sicurezza degli anticoagulanti orali occorre che i pazienti siano periodicamente controllati, sia dal punto di vista laboratoristico (effetto biologico del farmaco) sia clinico.

### 3 Meccanismo d'azione degli anticoagulanti orali (AO)

Gli AO sono composti a basso peso molecolare, derivati dalla cumarina (dicumarolo,) rapidamente e facilmente assorbiti se somministrati per via orale. Nel sangue si legano alle proteine (albumina) per il 97-99%, cosicché soltanto una piccola frazione di tutta la sostanza (quella libera in equilibrio dinamico con quella legata) è farmacologicamente attiva. La loro emivita plasmatica e, di conseguenza, la loro durata di azione varia in rapporto al tipo di farmaco e alla dose somministrata. Il metabolismo degli anticoagulanti orali avviene quasi totalmente nel fegato, mentre i loro metaboliti vengono escreti nelle urine e nelle feci.

Questi farmaci agiscono bloccando, negli epatociti, la riduzione della Vitamina K-epossido a Vitamina K, mediante inibizione competitiva dell'enzima epossido-reduttasi. In questo modo viene impedita la gamma-

carbossilazione dei fattori II, VII, IX, X, già sintetizzati dalle cellule epatiche, carbossilazione che è indispensabile per la loro attività biologica. Tale effetto è proporzionale alla dose di farmaco assunta, a parità di molte altre condizioni biologiche e cliniche.

### 4 Farmaci anticoagulanti orali attualmente disponibili in Italia: caratteristiche e loro scelta

I derivati dicumarolici dotati di attività anticoagulante disponibili al momento in Italia sono: a) warfarina sodica [3-( $\alpha$ -ace-tonilbenzil)-4-idrossicumarina], (COUMADIN<sup>®</sup> C r i n o s Industria Farmacobiologica SpA, Como, compresse da 5 mg); b) acenocumarolo [3-( $\alpha$ - a c e t o n i l - p - n i t r o b e n z i l ) - 4 - i d r o s s i c u - m a r i n a ], [SINTROM<sup>®</sup> Ciba-Geigy SpA, Saronno (VA)], compresse da 4 mg e, dal giugno 1995, compresse da 1 mg.

Entrambi sono rapidamente assorbiti nel tratto gastrointestinale e raggiungono il picco di concentrazione plasmatica in 90 minuti, circolando legati all'albumina. Si concentrano nel fegato, ove vengono metabolizzati seguendo vie differenti e vengono escreti con la bile o con le urine.

BOLLETTINO DI INFORMAZIONE DEL CENTRO DIAGNOSTICO GAMMA – Gioia Tauro

DIRETTORE RESPONSABILE: Dr Edoardo Macino

I due farmaci (al di là delle diverse preparazioni farmaceutiche, 5 mg, 1 e 4 mg) si differenziano essenzialmente per la diversa emivita biologica. La warfarina è prodotta come miscela racemica di due isomeri ottici, levo- e destrogiro. Entrambe le forme sono rapidamente assorbite, ma sono dotate di emivita plasmatica abbastanza diversa, 46 ore per l'isomero destrogiro, 32 ore per l'isomero levogiro, farmacologicamente più potente. L'acenocumarolo, invece, presenta una emivita valutata in circa 12 ore, decisamente più breve di ciascuna delle forme della warfarina. È stato dimostrato che tale caratteristica determina una fluttuazione dei livelli plasmatici del Fattore VII nel corso dell'assunzione di acenocumarolo somministrato ogni 24 ore.

Sulla base di tali peculiarità (farmacologiche e di formulazione) è possibile esprimere un criterio che informi la scelta dell'anti-coagulante orale: la warfarina per la sua emivita più lunga ha un effetto più stabile sull'inibizione della sintesi dei fattori Vitamina K-dipendenti ed è il farmaco di prima scelta nei trattamenti di lunga durata con una unica somministrazione quotidiana. L'acenocumarolo invece presenta il vantaggio di una reversibilità dell'effetto anticoagulante teoricamente più rapida, che può risultare utile in

caso di emorragia da sovradosaggio, e dall'altra della disponibilità in diverse preparazioni commerciali. La preparazione da 1 mg può aumentare la *compliance* dei pazienti che presentino difficoltà nella manipolazione del farmaco in frazioni di compressa (anziani, disabili, non vedenti ecc.).

#### 5 Inizio della TAO:dose di induzione, orario, e modalità di assunzione

La TAO può essere cominciata con una dose di mantenimento (p. es. 5 mg di warfarina) o con una moderata dose di carico, che sia approssimativamente il doppio della dose media di mantenimento.

Se la necessità di iniziare la TAO non è urgente (p. es. fibrillazione atriale cronica stabile), il trattamento può essere iniziato con una dose di 5 mg al giorno di warfarina; questo dosaggio consente il raggiungimento di una anticoagulazione stabile in 5-7 giorni.e quindi il primo controllo dell'INR può essere programmato il 5° giorno. Nel caso il paziente sia molto anziano o, comunque, a rischio emorragico, può essere prudente iniziare con dosaggi anche più bassi (1,25 o 2,5 mg) in assenza di urgenza. In questa situazione è opportuno ricordare che in quinta giornata il livello stabile di anticoagulazione potrebbe non essere

**BOLLETTINO DI INFORMAZIONE DEL CENTRO DIAGNOSTICO GAMMA – Gioia Tauro**

**DIRETTORE RESPONSABILE: Dr Edoardo Macino**

ancora raggiunto. Nel caso quindi si sia lievemente al di sotto del *range* desiderato può essere opportuno non modificare la dose di farmaco, ma ripetere il controllo dopo 3-4 giorni. Al contrario, se si è ai limiti superiori o lievemente oltre il livello desiderato, si può considerare una riduzione del dosaggio ed un controllo a 5-6 giorni.

Se l'effetto antitrombotico è più urgente (p. es. cardiopatie ad alto rischio di embolizzazione), la warfarina può essere iniziata al dosaggio di 10 mg al giorno per i primi due giorni e di 5 mg nei due giorni successivi, con controllo dell'INR dopo 4 giorni e poi ogni 4-7 giorni fino a raggiungere e mantenere un valore nel *range* terapeutico.

L'assunzione va effettuata in unica somministrazione, sempre alla stessa ora del giorno, possibilmente lontano dai pasti nel pomeriggio o alla sera, possibilmente in un'orario che consenta di modificare il dosaggio quando venga comunicato il risultato del controllo dell'INR.

**6 Il controllo di laboratorio della TAO:  
il Tempo di Protrombina e INR**

### **Fattori di variabilità e standardizzazione del PT**

Numerose sono le variabili preanalitiche ed analitiche che

influenzano il PT e che rendono problematica la comparabilità dei risultati prodotti in laboratori diversi, ma anche quelli prodotti nello stesso laboratorio in giorni diversi. Poiché il dosaggio del farmaco anticoagulante si basa esclusivamente sul risultato del test, è evidente quanto sia importante la standardizzazione delle procedure preanalitiche ed analitiche.

### **Variabili preanalitiche**

Il medico è direttamente interessato solo quando esegua personalmente il prelievo, ma può essere importante conoscere il problema per valutare eventuali risultati inattesi monitorando l'INR.

Il sangue deve essere ottenuto da puntura venosa netta, con minima stasi, allo scopo di evitare la contaminazione con sostanze tissutali che attiverebbero precocemente ed in maniera incontrollata la coagulazione. La raccolta e successiva conservazione del sangue deve sempre essere effettuata con materiale non contattante (siringhe e provette di plastica o vetro accuratamente siliconato). L'uso di sistemi a vuoto per l'esecuzione del prelievo, oltre che consentito, dovrebbe essere incoraggiato perché permette una più efficace standardizzazione di

**BOLLETTINO DI INFORMAZIONE DEL CENTRO DIAGNOSTICO GAMMA – Gioia Tauro**

**DIRETTORE RESPONSABILE: Dr Edoardo Macino**

questa importante fase preanalitica. Anticoagulante e sangue devono essere miscelati rapidamente, in rapporto costante 1:9. Poiché l'anticoagulante resta confinato alla fase plasmatica, la sua concentrazione dipenderà dall'ematocrito del paziente in esame (più alto è l'ematocrito, maggiore è la concentrazione del citrato nel plasma e viceversa). Plasmi ipercitrati portano a tempi di coagulazione proporzionalmente più lunghi e viceversa. In teoria, sarebbe importante procedere ad un aggiustamento della proporzione fra sangue ed anticoagulante in tutti quei casi in cui si dovessero riscontrare deviazioni dell'ematocrito dalla normalità. In pratica, ci si può limitare a correggere la quantità di anticoagulante (esistono allo scopo apposite tabelle o formule) a valori estremi di ematocrito (p. es. inferiori a 30% e superiori a 60%). Maggiori e più pericolose deviazioni dal corretto rapporto si ottengono molto spesso con l'uso improprio dei sistemi a vuoto: p. es. eccessiva fretta nell'eseguire il prelievo, o provetta difettosa con vuoto insufficiente. Subito dopo il prelievo il sangue deve essere centrifugato (2.000×g, corrispondenti a circa 3.500-4.000 rpm con le comuni centrifughe da banco) e il plasma conservato a temperatura ambiente per

un massimo di 3-4 ore. Bisogna evitare di conservare il plasma a temperature inferiori a quella ambiente, pena la probabile attivazione del fattore VII, con conseguente accorciamento del tempo di coagulazione. Se conservato per lungo tempo, il plasma deve essere mantenuto in provetta accuratamente tappata, ad evitare l'eccessiva perdita di CO<sub>2</sub> con variazioni significative del pH.

### **Variabili analitiche**

Non sono d'interesse diretto del medico. È indispensabile che il laboratorio di riferimento esegua controlli di qualità periodicamente

### **7 Il controllo di qualità clinica della TAO**

Sin dal 1948 Wright e coll., fra i primi ad utilizzare la TAO nella prevenzione delle tromboembolie, concludevano: «Non basta affermare che ad un paziente sono stati somministrati farmaci anticoagulanti. Le domande alle quali bisogna dare risposta sono: in che quantità, per quanto tempo, quali livelli di efficacia sono stati ottenuti, quanto a lungo tali livelli sono stati mantenuti. Queste informazioni sono necessarie per stabilire se un insuccesso è stato provocato dalla terapia di per se stessa o se la responsabilità ricade su coloro che la somministrano.»

**BOLLETTINO DI INFORMAZIONE DEL CENTRO DIAGNOSTICO GAMMA – Gioia Tauro**

**DIRETTORE RESPONSABILE: Dr Edoardo Macino**

La valutazione di efficacia della TAO può avvenire attraverso la registrazione della incidenza delle complicanze emorragiche o trombotiche (qualità clinica) e attraverso l'analisi del tempo trascorso da ciascun paziente entro i limiti terapeutici prefissati (qualità del trattamento).

L'analisi della qualità del trattamento si è potuta eseguire in modo corretto e comparabile fra diversi Centri per la Sorveglianza della TAO, solo dopo la standardizzazione del modo di misurare il livello di anticoagulazione, con l'introduzione del sistema ISI/INR. Questo sistema, tra gli altri vantaggi ha permesso di assegnare livelli terapeutici specifici per diverse patologie, consentendo di valutare obiettivamente il grado di anticoagulazione raggiunto rispetto agli obiettivi prefissati.

Recenti studi condotti per valutare l'efficacia della TAO nella prevenzione del tromboembolismo in pazienti sopravvissuti all'infarto del miocardio

hanno dimostrato che i risultati positivi ottenuti erano correlati con l'adeguatezza della TAO (il livello di efficacia venne stimato intorno al 65-70% di controlli entro il *range* terapeutico).

L'analisi della qualità del trattamento dovrebbe essere applicata anche nella pratica quotidiana da chiunque sia responsabile della TAO, in quanto solo mediante opportune analisi statistiche sui valori di anticoagulazione raggiunti nei pazienti è possibile verificare ed eventualmente correggere disfunzioni del trattamento

Il miglioramento della qualità del trattamento non ha solo un valore puramente statistico, ma può avere implicazioni cliniche importanti. Migliorando l'adeguatezza della TAO si ottiene un netto miglioramento della qualità clinica, con riduzione importante delle complicanze tromboemboliche.