

## AGGIORNAMENTI

# I farmaci anticoagulanti nella fibrillazione atriale

## Riassunto

**Introduzione.** La fibrillazione atriale (FA) è la più comune fra le aritmie cardiache, con una prevalenza compresa fra 5-8% nei soggetti con più di 69 anni. Il tromboembolismo venoso e l'ictus in particolare rappresentano la maggiore causa (13%) di morbi-mortalità associate alla FA.

**Obiettivi.** Il presente articolo offre una revisione delle evidenze relative all'efficacia della terapia anticoagulante nella prevenzione dell'ictus in soggetti affetti da FA e un'analisi dei principali problemi legati al suo impiego. Viene inoltre presentata una breve panoramica degli studi già pubblicati e di quelli attualmente in corso relativi ai nuovi anticoagulanti.

**Metodi.** È stata condotta una ricerca bibliografica consultando PubMed, la Cochrane Library e la banca dati R&D Insight. Per la ricerca degli studi attualmente in corso sono stati consultati l'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica (AIFA) e i principali registri internazionali.

**Risultati.** Dall'analisi della letteratura emerge che warfarin rispetto al placebo riduce il rischio di ictus del 70%, a fronte di un incremento del rischio di 2,4 volte, mentre ASA riduce il rischio di ictus del 26% senza incrementare il rischio di emorragia. Nonostante le evidenze cliniche siano a favore dell'impiego di warfarin, il trattamento rimane ancora subottimale, soprattutto per il timore di insorgenza di emorragie. Per superare tale difficoltà sono attualmente in studio strategie di auto-misurazione dell'INR, fattore chiave per il monitoraggio di una corretta terapia anticoagulante.

Sono stati recentemente sviluppati farmaci alternativi quali indobufene e ximelagatran, che però non sono risultati particolarmente promettenti sul piano dell'efficacia. Attualmente sono in corso due studi clinici vs warfarin: il primo valuta l'efficacia di idraparinux, il secondo quella di clopidogrel in associazione con ASA nel ridurre l'incidenza di ictus.

**Conclusioni.** Nonostante il warfarin rappresenti la terapia di prima scelta, il trattamento

dei pazienti a rischio rimane subottimale. Un aiuto per ottimizzare la gestione della terapia anticoagulante orale potrebbe venire dagli studi che si ripropongono lo sviluppo di strategie di auto-misurazione dell'INR.

Di estremo interesse risulta anche lo sviluppo di nuovi farmaci. Tuttavia la scelta del disegno di non inferiorità adottata per verificare l'efficacia di questi nuovi prodotti rispetto a warfarin pone un importante interrogativo etico: possiamo ragionevolmente accettare un incremento del 20-50% di ictus ed affermare che il nuovo trattamento non è peggiore di warfarin?

## Abstract

**Background.** Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical practice and affects from 5% to 8% of patients over 69 years. Thromboembolism and stroke are the major cause of morbidity and mortality associated with AF. The rate of stroke in AF may be as high as 13%/year.

**Objectives.** Aims of this article are to review the evidence supporting anticoagulation therapy for prevention of thromboembolism in AF, to point out the problems related to anticoagulation therapy in AF; to summarise the already existing evidence of new anticoagulants and to give an overview of the ongoing trials new anticoagulation therapies in AF.

**Methods.** We searched PubMed, the Cochrane Library, the Cochrane Controlled trials Registry, the R&D Insight database, the Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica (AIFA) and The Clinical Trials Registry.

**Results.** Pooled data from trials comparing antithrombotic treatment with placebo have shown that warfarin reduces the risk of stroke by 70% and mortality by 10%, while the risk of major haemorrhage increases by a factor of 2.4. ASA reduces stroke risk by 26% possibly without major bleeding. Despite its efficacy, warfarin is still under-prescribed, particularly because increased risk of haemorrhagic complications. In order to improve the quality of anticoagulation therapy studies comparing self INR-monitoring

*regimen at home with conventional anticoagulation monitoring at clinics have been set up.*

*At the same time the limitations of warfarin treatment have prompted the development of new anticoagulants, indobufen and ximelagatran, which have not shown to be much promising.*

*Currently two clinical trials comparing idraparinux vs warfarin and clopidogrel plus ASA vs warfarin in stroke prevention are ongoing.*

**Conclusions.** *Anticoagulation remains the established approach for reducing thrombotic complications but seems to be suboptimal in many cases. Studies evaluating self monitoring strategies of INR at home may improve the quality of anticoagulation therapy.*

*Potentially interesting is the development of new anticoagulants. However the adoption of a non inferiority design to assess the efficacy of new products vs warfarin rises an important ethical question: can we reasonably accept a 20-50% excess of stroke to define the new drug as not worse than warfarin?*

## Introduzione

La fibrillazione atriale (FA) rappresenta la più comune delle aritmie cardiache, con una frequenza che aumenta all'aumentare dell'età. Si stima che la prevalenza sia inferiore allo 0,5% fra i 25 e i 35 anni, mentre è compresa fra 5-8% nei soggetti con più di 69 anni<sup>1,2</sup>.

La FA è causata da una serie di onde elettriche rientranti che originano da focolai, generalmente localizzati sulla superficie del miocardio, e si estendono poi all'atrio sinistro fino alla porzione prossimale della vena polmonare (5-6 cm). Più raramente essa origina da altre zone dell'atrio destro o sinistro in prossimità della vena cava superiore. Una volta instauratesi, il tessuto atriale sostiene queste onde e favorisce fenomeni di rientro, facilitando la persistenza dell'aritmia. In un secondo tempo ha inizio il fenomeno del rimodellamento atriale, che induce delle modificazioni elettrofisiologiche ("rimodellamento elettrico"), cui fa seguito una modificazione strutturale ("rimodellamento strutturale")<sup>3</sup>.

Se la FA è associata ad uno scarso controllo della frequenza cardiaca, il rimodellamento elettrico e quello strutturale inducono una dilatazione ventricolare con conseguente compromissione della funzione sistolica, definita tachicardiomiopia<sup>3</sup>.

Le cause che inducono l'insorgenza di FA possono essere di tipo cardiovascolare (l'ischemia

cardiaca, l'ipertensione, la stenosi mitrale sono le più frequenti) e non cardiovascolare (per es. metaboliche quali ipertiroidismo o respiratorie quali polmonite). Talvolta la FA si può manifestare in soggetti con meno di 60 anni e senza alcuna causa apparente<sup>3</sup>.

L'ictus e il tromboembolismo rappresentano le maggiori cause di morbi-mortalità associate alla FA. La fisiopatologia che sta alla base di questa condizione è rappresentata da uno stato protrombotico o di ipercoagulabilità, associato sia ad anomalie del flusso sanguigno (stasi atriale) sia a danni endoteliali e dell'endocardio<sup>4</sup>. Lo studio Framingham ha dimostrato che l'ictus ischemico si manifesta con frequenza significativamente maggiore (5,6 volte) nei pazienti con FA, rispetto ai soggetti in ritmo sinusale<sup>5</sup>. L'incidenza di ictus in pazienti affetti da FA può raggiungere il 13% per anno<sup>6</sup>. È evidente la necessità di trattare tali pazienti per ridurre il rischio di insorgenza di ictus.

Gli obiettivi di questo lavoro possono essere riassunti come segue:

- presentare un revisione delle evidenze relative all'efficacia della terapia anticoagulante orale nella FA per la prevenzione dell'ictus;
- analizzare i principali problemi causati dalla terapia anticoagulante orale con particolare riferimento alla compliance e alla gestione connessa con il monitoraggio dell'International Normalised Ratio (INR);
- illustrare le possibili alternative riportate in letteratura per migliorare la compliance dei pazienti nei confronti della terapia anticoagulante (in particolare rispetto a modelli organizzativi e a nuovi farmaci);
- offrire una panoramica degli studi attualmente in corso a livello nazionale e internazionale circa l'impiego di nuove terapie anticoagulanti nei pazienti affetti da FA.

## Materiali e metodi

È stata condotta una ricerca bibliografica, consultando PubMed, la Cochrane Library (archivio delle revisioni sistematiche e il registro degli RCT) e la banca dati R&D Insight. Gli studi attualmente in corso sono stati rinvenuti consultando l'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dell'AIFA (<http://oss-sper-clin.sanita.it>) e i principali Registri internazionali (<http://www.clinicaltrial.gov>).

### Efficacia e sicurezza

Nel 2001 la Cochrane ha pubblicato una revisione sistematica con l'obiettivo di valutare le evidenze disponibili su efficacia e sicurezza della terapia anticoagulante e antiaggregante nella FA<sup>6</sup>. La revisione riporta i risultati di 14 RCT, che hanno sostanzialmente previsto l'impiego di warfarin e aspirina per la prevenzione di eventi cardioembolici. I risultati della revisione sistematica, espressi in termini di riduzione dell'incidenza di ictus, sono riassunti nelle tabelle I-IV.

L'impiego di warfarin nei soggetti con FA evita circa 6 ictus ogni 100 pazienti trattati rispetto a coloro che ricevono placebo (range 5-7 eventi evitati). D'altra parte il rischio di emorragie maggiori risulta aumentato di circa 2,4 volte nei trattati con l'anticoagulante orale rispetto a coloro che ricevono placebo.

Gli studi che hanno valutato l'efficacia di ASA vs placebo non hanno portato ad alcun risultato definitivo, come emerge dall'intervallo di confidenza (95% IC: 0,62-1,03) relativo all'odds ratio (OR) cumulativo (OR = 0,80) che attraversa la

linea di equivalenza (OR = 1).

Dal confronto warfarin vs aspirina, è risultato che con warfarin si evitano 2 ictus ogni 100 trattati rispetto all'impiego di aspirina, con un modestissimo incremento del rischio di emorragie maggiori: ARI (Absolute Risk Increase) = 0,58% (95% IC: 0,28-0,90).

Il trattamento con warfarin a dosaggio aggiustato ha permesso di evitare 5 ictus ogni 100 trattati rispetto al trattamento con ASA associata a basse dosi di warfarin (range 4-6 eventi). L'incidenza di emorragie maggiori è risultata sostanzialmente sovrapponibile nei due bracci di trattamento.

In sintesi i risultati della revisione sistematica indicano che assumendo un rischio di base pari a 45 ictus per 1000 pazienti con FA/anno, l'impiego di warfarin può prevenire 30 ictus, inducendo 6 eventi emorragici maggiori, mentre ASA può prevenire 17 ictus, senza tuttavia incrementare il rischio di emorragia.

Pertanto si può concludere che nei soggetti ad alto rischio (inclusi gli anziani) la riduzione del rischio di ictus utilizzando warfarin è superiore all'aumentato rischio di emorragia,

**Tabella I** – Studi che hanno valutato warfarin vs placebo.

Studio	Warfarin	Placebo	Odds Ratio	95% IC
	n. eventi/N trattati	n. eventi/N trattati		
AFASAK	5/335	16/336	0,34	0,14-0,81
BAATAF	2/212	13/208	0,21	0,08-0,60
CAFA	6/187	9/191	0,67	0,24-1,89
EAFT	20/225	50/214	0,34	0,20-0,57
SPAF I-gruppo 1	6/210	17/211	0,37	0,16-0,85
SPINAF	4/260	19/265	0,26	0,11-0,60
<b>Totale</b>	<b>43/1429</b>	<b>124/1425</b>	<b>0,34</b>	<b>0,25-0,46</b>

**Tabella II** – Studi che hanno valutato ASA vs placebo.

Studio	ASA	Placebo	Odds Ratio	95% IC
	n. eventi/N trattati	n. eventi/N trattati		
AFASAK	15/336	16/336	0,93	0,45-1,92
EAFT	88/404	90/378	0,89	0,64-1,24
Posada	4/104	3/91	1,17	0,26-5,29
SPAF I-gruppo 1	1/206	18/211	0,16	0,06-0,40
SPAF I-gruppo 2	25/346	28/357	0,92	0,52-1,60
<b>Totale</b>	<b>133/1396</b>	<b>155/1373</b>	<b>0,80</b>	<b>0,62-1,03</b>

**Tabella III** – Studi che hanno valutato warfarin vs ASA.

Studio	Warfarin	ASA	Odds Ratio	95% IC
	n. eventi/N trattati	n. eventi/N trattati		
AFASAK	5/335	15/336	0,36	0,15-0,87
AFASAK II	9/170	81/169	1,12	0,42-2,98
Hellemons	3/131	4/141	0,80	0,18-3,60
SPAF II < 75 anni	13/358	19/357	0,67	0,33-1,37
SPAF II > 75 anni	13/197	18/188	0,67	0,32-1,39
<b>Totale</b>	<b>43/1191</b>	<b>64/1191</b>	<b>0,65</b>	<b>0,45-0,97</b>

**Tabella IV** – Studi che hanno valutato warfarin vs ASA in associazione con warfarin basse dosi.

Studio	Warfarin	ASA + Warfarin b.d.	Odds Ratio	95% IC
	n. eventi/N trattati	n. eventi/N trattati		
AFASAK II	9/170	11/171	0,81	0,33-2,01
SPAF III	11/523	43/521	0,29	0,17-0,49
<b>Totale</b>	<b>20/693</b>	<b>54/692</b>	<b>0,38</b>	<b>0,24-0,60</b>

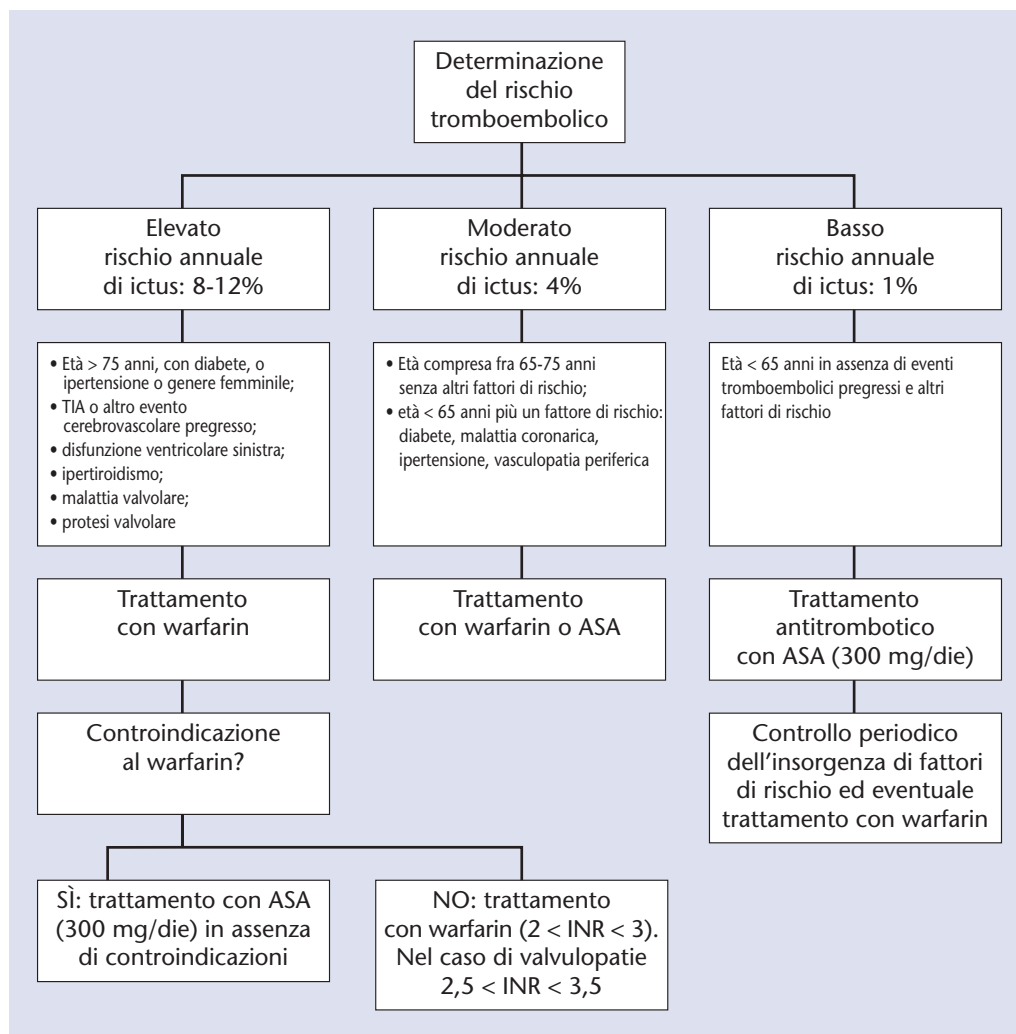
mentre i soggetti a basso rischio potrebbero beneficiare dall'assunzione di aspirina, anche se al momento le evidenze non sono conclusive.

Purtroppo, nonostante siano chiare le evidenze circa l'efficacia di warfarin nella prevenzione di ictus in pazienti con FA, la prescrizione continua ad essere subottimale. Si stima che soltanto un terzo dei pazienti con FA assuma effettivamente warfarin<sup>7-10</sup>. In particolare i pazienti più anziani (età > 75 anni), che potrebbero trarre i maggiori benefici dalla terapia anticoagulante, spesso non vengono trattati per il timore dell'insorgenza di emorragie. A tale proposito è opportuno sottolineare che alcuni studi osservazionali hanno permesso di identificare la terapia anticoagulante come il più importante fattore di rischio di insorgenza di emorragie<sup>11</sup>. Altri fattori di rischio comprendono: precedenti episodi emorragici (comprese le emorragie gastrointestinali), pregressi eventi cerebrovascolari, insufficienza renale, ipertensione e abuso di alcool<sup>11,12</sup>. Sulla base degli studi e delle linee-guida pubblicati sono stati elaborati alcuni algoritmi, di cui riportiamo in figura 1 quello sviluppato da Iqbal et al.<sup>3</sup> per la scelta della corretta terapia anticoagulante<sup>3,11,12</sup>.

### Il monitoraggio dell'INR

L'aspetto più critico per il successo della terapia con anticoagulanti orali, in particolare di quella con warfarin, è rappresentato dal controllo dell'INR. Da un'analisi retrospettiva condotta sui partecipanti allo studio EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) sono risultati ottimali valori compresi fra 2,0 e 3,9<sup>13</sup>. In un altro studio di prevenzione secondaria è emerso che un INR compreso fra 2,2 e 3,5 determinava un incremento del rischio di emorragia senza peraltro ridurre in maniera significativa l'incidenza di ictus<sup>14</sup>. Allo stato attuale delle conoscenze viene considerato ottimale un range di INR compreso fra 2,0 e 3,0.

È evidente che il corretto dosaggio del trattamento anticoagulante e la compliance del paziente risultano essenziali per raggiungere l'efficacia terapeutica. All'inizio di quest'anno è stato pubblicato uno studio che ha confrontato l'autogestione della terapia anticoagulante da parte dei pazienti vs il management condotto dal clinico a livello ambulatoriale: su un totale di 737 pazienti, 310 sono stati randomizzati al self-management della terapia con acenocumarolo, dopo un adeguato corso di formazione, e 369 al convenzionale controllo clinico. I pazienti del gruppo di autogestione presentavano valori di INR entro i



**Figura 1** – Algoritmo per la scelta della corretta terapia anticoagulante sviluppato da Iqbal<sup>3</sup>.

range normali più frequentemente rispetto a quelli assegnati al controllo convenzionale (58,6% vs 55,6%, differenza percentuale = 3,0%; 95% IC: 0,4-5,4). Inoltre il gruppo di self-management ha presentato un numero inferiore di complicazioni maggiori correlate al trattamento anticoagulante: la differenza di rischio è risultata pari al 5,1% (IC: 95% 1,7-8,5) a favore di quest'ultimo<sup>15</sup>.

È attualmente in corso un secondo studio (HOME INR) su 3200 pazienti sempre con l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia dell'autogestione della terapia anticoagulante vs il controllo convenzionale<sup>16</sup>.

## I nuovi farmaci

Per superare le difficoltà poste dall'impiego di warfarin sono stati sviluppati nuovi farmaci ad attività anticoagulante/antiaggregante, che presentano un range terapeutico più ampio e minori problemi di interazione con altri farmaci e/o con il cibo.

### *Indobufene*

L'unico trial, di confronto indobufene vs warfarin, condotto in prevenzione secondaria su 916 pazienti con FA, ha dimostrato un trend a favore di quest'ultimo (OR = 0,55, 95% IC: 0,24-1,14). Il numero di emorragie nei trattati con warfarin è risultato maggiore, ma tale differenza non si è rivelata statisticamente significativa<sup>6</sup>.

### *Ximelagatran*

Ximelagatran è un nuovo farmaco ad attività anticoagulante la cui efficacia è stata valutata in due RCT vs warfarin. Nello studio SPORTIF III, studio in aperto condotto su 3410 pazienti ad elevato rischio di ictus, ximelagatran si è dimostrato non inferiore a warfarin nella prevenzione di ictus, determinando una riduzione del rischio assoluto dello 0,7%, riduzione che non è risultata significativa (95% IC: -0,1; -0,4). L'incidenza di emorragie maggiori è stata inferiore nei trattati con ximelagatran (29,8% vs 25,8%; p = 0,007), anche se non viene riportato il dato relativo al

numero degli stroke emorragici.

Nello studio SPORTIF V, condotto in doppio cieco su 3992 soggetti, è stata evidenziata una riduzione del rischio assoluto dello 0,7 % in favore di warfarin. Anche in questo caso la riduzione non è risultata significativa ( $p = 0,13$ ).

Alla luce dei dati sopra riportati è quindi possibile affermare che ximelagatran si è dimostrato complessivamente più sicuro di warfarin, mentre nulla si può dire circa la sua efficacia. Sul fronte della tollerabilità è opportuno sottolineare l'incremento dei valori di transaminasi nel 6% dei soggetti trattati con il nuovo farmaco che richiede pertanto un monitoraggio della funzionalità epatica<sup>17,18</sup>.

### ***Eparine a basso peso molecolare***

Attualmente risulta pubblicato un unico studio che ha valutato l'efficacia di una eparina a basso peso molecolare (CY 216) nel ridurre l'incidenza di eventi tromboembolici in soggetti con FA di età > 55 anni. Dei 75 pazienti arruolati nello studio, 35 sono stati randomizzati ad eparina e 40 non hanno ricevuto alcun trattamento (gruppo di controllo). Al termine dei 6 mesi di osservazione, l'incidenza di eventi tromboembolici è risultata pari all'8,6% nel gruppo trattato vs 20% nel gruppo di controllo<sup>19</sup>, con una riduzione di un fattore pari a 2,5 nei soggetti trattati rispetto ai non trattati. Lo studio è di piccole dimensioni e necessita di ulteriori conferme.

### **Studi attualmente in corso**

Sono in corso due trial per valutare l'efficacia e la sicurezza di nuovi agenti anticoagulanti.

Lo studio AMADEUS, trial multicentrico in aperto, ha l'obiettivo di saggiare la non inferiorità di idraparinux somministrato per via sottocutanea una volta alla settimana rispetto a warfarin nella prevenzione di eventi tromboembolici in soggetti con FA. Idraparinux verrà considerato non inferiore a warfarin anche se determinerà un aumento fino al 46% degli eventi tromboembolici rispetto a quelli osservati con la somministrazione di warfarin.

Lo studio ACTIVE, multicentrico, randomizzato in doppio cieco, ha l'obiettivo di valutare se la terapia con clopidogrel in associazione con ASA è superiore alla terapia con ASA da sola e non inferiore alla terapia con warfarin nel prevenire gli eventi vascolari in soggetti con FA e ad alto rischio di eventi vascolari<sup>16,20</sup>. In questo caso l'efficacia dell'associazione clopidogrel + ASA verrà considerata non inferiore rispetto a quella di warfarin se riesce

a conservare il 50% dell'effetto di quest'ultimo, anche se ciò può comportare un aumento fino al 20% nel numero degli eventi vascolari osservati con l'anticoagulante orale.

### **Conclusioni**

La FA rappresenta una delle patologie cardiovascolari più frequenti ed è associata ad un elevato rischio di gravi eventi tromboembolici. Dai dati attualmente disponibili emerge che la terapia anticoagulante con warfarin è in grado di ridurre l'incidenza di ictus del 70% e la mortalità del 26%, a fronte però di un incremento del rischio di emorragia di 2,4 volte. Al contrario tale rischio non è aumentato dal trattamento con ASA che tuttavia riduce l'incidenza di ictus solamente del 26% e la mortalità del 10%.

Nonostante il warfarin rappresenti la terapia di prima scelta, il trattamento dei pazienti a rischio rimane subottimale soprattutto a causa del timore dell'insorgenza di emorragie. Uno dei fattori fondamentali per ridurre il rischio di emorragie nei trattati con warfarin è un attento monitoraggio dell'INR. A tale proposito sono in corso di valutazione delle strategie di autogestione della terapia anticoagulante che sembrerebbero promettenti, determinando un miglioramento del controllo dell'INR e una riduzione delle complicazioni associate alla terapia.

Inoltre, nel tentativo di superare le difficoltà legate al trattamento con warfarin, sono stati sviluppati nuovi farmaci (ximelagatran) o nuove indicazioni (indobufene), che non hanno comportato un incremento del rischio di emorragie, ma dei quali non è possibile stabilire l'efficacia comparativa rispetto a warfarin.

Attualmente sono in corso ulteriori studi per valutare l'efficacia di idraparinux e dell'associazione clopidogrel + ASA, sempre vs warfarin, nel ridurre l'incidenza di eventi tromboembolici in soggetti con FA. Da sottolineare è il tipo di disegno scelto per questi studi, cioè la non inferiorità, che espone i pazienti al rischio di non evitare il 20-50% degli eventi vascolari evitabili assumendo il *comparator*. Ciò pone importanti interrogativi di tipo etico. Infatti il prezzo richiesto sembra difficilmente compensato dalla riduzione degli eventi avversi, da una migliore tollerabilità del trattamento, da una migliore fedeltà ad esso e da una riduzione dei costi e del peso legati al monitoraggio della terapia anticoagulante orale. **bif**

## Bibliografia

1. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (The Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74: 236-41.
2. NHLBI Working group on atrial fibrillation. Atrial fibrillation: current understandings and research imperatives. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1830-4.
3. Iqbal MB, Taneja AK, Lip GYH, Flather M. Recent development in atrial fibrillation. *BMJ* 2005; 330: 238-43.
4. Lip GYH. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet* 1995; 346: 1313-4.
5. Wolf PA, Dawber TR, Thomas E Jr, Kannel WB. Epidemiological assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978; 28: 973-7.
6. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, et al. Anticoagulants or antiplatelet therapy for non-rheumatic atrial fibrillation and flutter (Review). The Cochrane database for systematic reviews 2001; 1: CD001938. DOI: 10.1002/14651858.CD001938.
7. Stafford RS, Singer DE. National patterns of warfarin use in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2537-41.
8. Brass LM, Krumholz HM, Scinto JD, Mathur D, Radford M. Warfarin use following ischemic stroke among medicare patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2093-100.
9. Albers GW, Yim JM, Belew KM, et al. Status of antithrombotic therapy for patients with atrial fibrillation in university hospitals. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2311-6.
10. Manschauer FE, Priore RL, Hens M, Castilone A. Thromboembolism prophylaxis in chronic atrial fibrillation. Practice patterns in community and tertiary-care hospitals. *Stroke* 1997; 28: 72-6.
11. Merli G, Weitz HH. The decision to anticoagulate: assessing whether benefits outweigh the risk for patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2004; 27: 313-20.
12. Rockson SG, Albers GW. Comparing the guidelines: anticoagulation therapy to optimize stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 929-35.
13. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Optimal oral anticoagulation therapy in patients with non-rheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Eng J Med* 1995; 333: 5-10.
14. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med* 1996; 335: 540-6.
15. Menéndez-Jándula B, Souto JC, Oliver A, et al. Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management. *Ann Intern Med* 2005; 142: 1-10.
16. ClinicalTrials.gov. [www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov)
17. Donnan G, Dewey H, Chambers B. Warfarin for atrial fibrillation: the end of an era. *Lancet Neurol* 2004; 3: 305-8.
18. Waldo A. New possibilities in anticoagulant management of atrial fibrillation. *Rev Cardiovasc Med* 2004; 5: S30-S8.
19. Harenberg J, Weuster B, Pfitzer M, et al. Prophylaxis of embolic events in patients with atrial fibrillation using low molecular weight heparin. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19-S1: 116-21.
20. Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica: <http://oss-sper-clin.sanita.it>

## a proposito di...

*Coleus forskolii*

Sono stati quattro i casi di intossicazione acuta atropinosimile (agitazione, confusione, allucinazioni, tachicardia, midriasi, amnesia retrograda) segnalati alla Farmacovigilanza Nazionale, legati all'ingestione di preparati contenenti *Coleus forskolii*, una sostanza vegetale appartenente alla famiglia delle Labiatae.

Due casi sono avvenuti in seguito all'assunzione di preparazioni magistrali eseguite su prescrizione medica; altri due casi si sono verificati in lavoratori di un'erboristeria che hanno ingerito la sostanza durante la fase di preparazione di un prodotto che la conteneva. Gli accertamenti, tempestivamente attivati nel sospetto di una contaminazione dei lotti interessati, hanno chiarito che la partita di *Coleus* coinvolta era di provenienza indiana. Ulteriori segnalazioni sono pervenute mentre venivano ricostruite le fasi di distribuzione del *Coleus* indiano, con attivazione del sequestro sul territorio nazionale e diffusione dei "rapid alert" internazionali. Sono stati sequestrati con provvedimento simile anche alcuni integratori alimentari contenenti la stessa pianta.

Si ricorda che nel caso di sostanze di origine vegetale, soprattutto se provenienti da paesi con norme e regole diverse dalle nostre, l'esecuzione di controlli di qualità può non essere sufficiente a evidenziare fenomeni di contaminazione o adulterazione.

## a proposito di...

## Nafazolina

Nel numero 2/2005 del BIF è stato pubblicato il risultato di uno studio clinico multicentrico coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità sulla "Sorveglianza degli eventi avversi ai farmaci in pediatria". Tale studio ha messo in evidenza un incremento del rischio di insorgenza di problemi neurologici nei bambini dopo la somministrazione di nafazolina e ha anche evidenziato che l'età dei bambini coinvolti era inferiore a quella autorizzata per tale molecola.

Sulla base dei risultati ottenuti da questo studio è stato fatto un richiamo sull'appropriatezza d'uso della nafazolina con una Nota Informativa Importante per medici e farmacisti pubblicata già dal 2004 sul sito Web del Ministero della Salute [www.ministerosalute.it/medicinali/farmacovigilanza/notainfo.jsp?id=8](http://www.ministerosalute.it/medicinali/farmacovigilanza/notainfo.jsp?id=8)