

**Università degli Studi di Padova
Scuola di Medicina e Chirurgia
Corso di Laurea in Infermieristica**

**LA VALUTAZIONE DELL'ADESIONE ALLA
TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE NEI
PAZIENTI CON ARITMIA ATRIALE:
INDAGINE OSSERVAZIONALE NELL'AMBULATORIO DI
CARDIOLOGIA DELL'ULSS 7 DI PIEVE DI SOLIGO (TV)**

Relatore: Prof.ssa a c. Marilisa Corso

Laureando: Zornio Monica

Matricola: 1056828

Anno Accademico 2014-2015

INDICE

ABSTRACT

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE AL PROBLEMA E REVISIONE DELLA LETTERATURA	Pag. 1
1.1. Introduzione al problema	Pag. 1
1.1.2. <i>Revisione di letteratura</i>	Pag. 1
1.2. Adesione alla terapia anticoagulante orale dei pazienti in fibrillazione atriale	Pag. 2
1.2.1. <i>Fattori associati a rischio di non aderenza</i>	Pag. 3
1.3. La dieta nella Terapia Anticoagulante Orale	Pag. 4
1.3.1. <i>Assunzione di tisane, infusi e preparati a base di erbe</i>	Pag. 5
1.3.2. <i>L'alcol</i>	Pag. 5
1.3.3. <i>I farmaci</i>	Pag. 6
1.4. Fattori medico-clinici	Pag. 6
1.5. Conoscenze del paziente	Pag. 7
1.6. Fattori sociali e qualità di vita	Pag. 8
1.6.1. <i>L'ansia</i>	Pag. 9
1.7. Strategie che possono migliorare l'adesione alla terapia per la prevenzione di errori di assunzione della TAO	Pag. 10
 CAPITOLO 2: MATERIALI E METODI	Pag. 13
2.1. Disegno dello studio e domande di ricerca	Pag. 13
2.2. Strumenti di raccolta dati: AKA Questionnaire	Pag. 13
2.3. Setting e campionamento	Pag. 13
2.4. Implicazioni etiche	Pag. 14
2.5. Analisi dei dati	Pag. 14
2.6. Affidabilità della raccolta dati	Pag. 14
 CAPITOLO 3: RISULTATI	Pag. 15
3.1. Caratteristiche del campione	Pag. 15
3.2. Analisi dei dati dell'adesione terapeutica e dieta	Pag. 20
 CAPITOLO 4: DISCUSSIONE	Pag. 27
4.1. Il confronto dei dati con la letteratura	Pag. 27
4.2. Confronto tra il presente campione e la letteratura	Pag. 27
4.3. Implicazioni per la pratica infermieristica	Pag. 30
 CAPITOLO 5: CONCLUSIONI	Pag. 33

BIBLIOGRAFIA

ALLEGATI

- ALLEGATO 1:** Tabella 1 – Analisi e revisione della letteratura
- ALLEGATO 2:** Tabella 2 - Elenco degli alimenti contenenti Vitamina K utilizzati comunemente nella dieta italiana
- ALLEGATO 3:** Tabella 3 - Preparazioni a base di erbe che contengono cumarinici con un potenziale effetto anticoagulante
- ALLEGATO 4:** Tabella 4 – Elenco di farmaci che possono interagire con il Coumadin e causare un aumento dei valori INR
Tabella 5 – Elenco di farmaci che possono interagire con il Coumadin e causare una diminuzione dei valori INR
- ALLEGATO 5:** Tabella 6 – AKA Questionnaire modificato

ABSTRACT

INTRODUZIONE Secondo la letteratura, la fibrillazione atriale (FA) è la più comune aritmia cardiaca e crescendo in prevalenza con l'età tenderà ad aumentare nel tempo come effetto dell'invecchiamento della popolazione. ⁽¹⁾ Le complicanze della FA sono prima fra tutte l'ictus, l'insufficienza cardiaca e le sindromi coronariche acute; per questo motivo è necessario raggiungere un buon controllo della coagulazione del sangue mantenendo il PT (Tempo di Protrombina) con INR tra 2,0 e 3,0 attraverso la terapia anticoagulante orale. Il trattamento della fibrillazione atriale ha lo scopo di migliorare la sintomatologia e di prevenire l'insorgenza di gravi complicanze attraverso la terapia antitrombotica e la cardioversione per il controllo del ritmo e/o la terapia antiaritmica o ablativa.

MATERIALI E METODI Il presente lavoro di tesi si pone come obiettivo quello di valutare l'adesione alla terapia anticoagulante orale nella preparazione alla cardioversione elettrica (CVE) dei pazienti con aritmia atriale seguiti dall'Ambulatorio di Cardiologia del P.O. di Conegliano nel periodo dal 1° luglio al 30 settembre 2015, con lo scopo di comprendere quali fattori (anagrafici e ambientali) possano incidere sull'instabilità del range terapeutico del PT. L'indagine osservazionale è stata effettuata attraverso una raccolta dati standard con l'inclusione di alcune domande del questionario validato *Anticoagulation Knowledge Assessment (AKA) Questionnaire by Briggs et al.* (2005).

RISULTATI Sono stati rilevati 163 valori INR di 35 pazienti. La maggioranza del campione è maschio (26;74,3%) con età media di 71,1(±8,6) anni e livello di istruzione prevalente medio inferiore (14;40%), sposati (24;74,3%) e pensionati (29;82,9%), autonomi nel recarsi alle visite (31; 88,6%) e con pluri-fattori di rischio cardiovascolare. L'82,9% del campione, 29 pazienti su 35 ha una fibrillazione atriale permanente, 2(5,7%) una fibrillazione atriale parossistica e 4(11,4%) un flutter atriale, Il 52,1% delle rilevazioni (85) sono risultate in range [2,0-3,0] mentre il 14,7% (24) risulta con valori <2,0. Nel 90,2% delle rilevazioni (147) gli assistiti hanno assunto la TAO nel pomeriggio sempre al medesimo orario. Sono state presenti 28(17,2%) situazioni in cui gli stessi, hanno assunto farmaci non prescritti durante il periodo di osservazione. Il 37,4% del campione ha assunto alimenti con alto contenuto di vitamina K; di questi, il 30% ha sospeso l'assunzione di tali alimenti durante lo studio. Il 42,9% non sa se ritenere il COUMADIN® un farmaco sicuro; il 60% dichiara di non

provare ansia rispetto i potenziali effetti collaterali del farmaco e il 97,1% si dichiara interessato alla propria salute.

DISCUSSIONE Il 100% del campione afferma di aver assunto tutti i giorni la dose prescritta, sebbene vengano rilevati valori di INR $<2,0$, anche se non abbiamo motivo di pensare che ci abbiano mentito; non emergono però dati che possano mettere in relazione i range non terapeutici con altri fattori rilevati. Sono presenti numerose persone che durante il periodo di osservazione hanno sospeso l'assunzione di determinati cibi (con alto contenuto di vitamina K) che prima assumevano: possiamo collegare questo dato con la rilevazione in corso, che solo per il fatto di mettere in luce l'importanza del contenuto di vit. K nell'alimentazione responsabilizza i pazienti e li motiva ad una dieta corretta. L'uso dei nuovi anticoagulanti orali rispetto al Warfarin, è ancora circoscritto, solo 1 paziente su 35 lo utilizza, con percentuali bassissime rispetto ad altri Paesi (0,3% in Italia vs 11,6% in Germania - Registro Europeo PREFER in AF).⁽²⁾

CONCLUSIONI Visto il livello di istruzione, inferiore a quello riportato in letteratura, e vista la propensione alla sospensione autonoma di determinati alimenti che prima il soggetto assumeva, sarebbe utile proporre degli incontri educativi riguardanti lo stile di vita da assumere con tale patologia. L'incontro tra assistito e infermiere, nel momento in cui gli viene consegnata la prescrizione, diventa un ottimo punto di partenza per accertare le abitudini del singolo riguardo l'alimentazione e le sue abitudini (alcol, farmaci). Le conoscenze di base, la motivazione e l'autoefficacia del soggetto dovrebbero esser sempre rinforzate dai professionisti della salute qualora se ne presenti l'occasione, non solo perché fortemente consigliato dalla letteratura, ma perché i risultati osservazionali confermano che i pazienti se seguiti, sono maggiormente motivati a seguire le indicazioni sullo stile di vita e la dieta.

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE AL PROBLEMA E

REVISIONE DELLA LETTERATURA

1.1. Introduzione al problema

La fibrillazione atriale è la più comune aritmia cardiaca e cresce in prevalenza con l'età come effetto dell'invecchiamento della popolazione.⁽¹⁻⁷⁾ Le complicanze di questa patologia sono l'ictus, l'insufficienza cardiaca e le sindromi coronariche acute; il trattamento più comune per ridurre il rischio di ictus è la terapia anticoagulante orale: i pazienti che assumono anticoagulanti sono monitorati regolarmente per conoscere il tempo di coagulazione del sangue espresso in *International Normalised Ratio* (INR) e garantire che sia mantenuto nel range terapeutico tra 2,0 e 3,0.⁽⁷⁻⁹⁾ Questo stretto range terapeutico è spesso difficile da mantenere a causa di molti fattori che interferiscono con il controllo dell'INR: assunzione di alcol, variazioni dietetiche nell'assunzione di vitamina K, interazioni tra farmaci, stati di malattia o eventi quali vomito e diarrea i quali ostacolano l'assorbimento del farmaco.^(2,8,10-13)

Il trattamento della fibrillazione atriale, avente lo scopo di migliorare la sintomatologia e prevenire le complicanze sopra citate, consiste in:

- cardioversione elettrica per il controllo del ritmo e/o
- la terapia antiaritmica e/o
- terapia ablativa.⁽¹⁴⁾

È importante che i pazienti con diagnosi di fibrillazione atriale vengano educati, incoraggiati ed istruiti facendo loro comprendere la necessità di aderire in modo continuativo alle cure a cui si sottopongono al fine di ottenere un controllo ottimale della patologia.^(13,15-19) Riguardo l'uso di anticoagulanti orali, l'Italia è il paese europeo con la minore percentuale di pazienti trattati con antagonisti della vitamina K; tra questi, quello con il tasso di prescrizione maggiore è il Warfarin. Il numero medio di misurazioni dell'INR è risultato più elevato rispetto ad altri paesi europei, ma questa assiduità di monitoraggio non comporta un migliore controllo della coagulazione.⁽²⁾

1.1.2. Revisione di letteratura

Per affrontare il problema di interesse, si è provveduto all'analisi ed alla revisione di articoli e pubblicazioni che avessero per oggetto l'adesione alla terapia anticoagulante orale nei pazienti con fibrillazione atriale.

La ricerca della letteratura inerente al tema è stata effettuata nel mese di dicembre 2014 e riconfermata a marzo 2015 usando il motore di ricerca “Pubmed”. I risultati della ricerca sono raccolti di seguito (*Tab. 1*). I criteri di inclusione degli articoli sono:

- pertinenza con l’argomento oggetto d’indagine;
- pubblicati negli ultimi 10 anni;
- riferiti a popolazione con età >18 anni;
- in lingua inglese;
- riguardanti il genere umano.

Tabella1: Risultati della ricerca bibliografica.

Parole chiave	Risultati	Articoli selezionati
(“atrial fibrillation”[MeSH Terms] AND “anticoagulant drugs”[MeSH Terms]) AND “adherence, patient”[MeSH Terms]	94	9
(warfarin[MeSH Terms]) AND "diet therapy"[MeSH Subheading]	8	1
(self management[MeSH Terms]) AND anticoagulant drugs[MeSH Terms]	178	7
(non[All Fields] AND adherence[All Fields] AND "therapy"[Subheading] OR "therapeutics"[MeSH Terms]) AND ("warfarin"[MeSH Terms]	122	18
(adherence, patient [MeSH Terms] AND “warfarin”)	143	3
(nonadherence, medication [MeSH Terms] AND atrial fibrillation [MeSH Terms])	10	6
Totale (escludendo i doppi)		44

Dopo la lettura degli abstract, sono stati selezionati i 44 articoli (escludendo i doppi) pertinenti al tema indagato e che dimostrassero significative ricadute per la professione infermieristica. All’allegato 1 l’analisi completa degli articoli.

1.2. Adesione alla terapia anticoagulante orale dei pazienti in fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale (FA, *atrial fibrillation*) è la più comune aritmia cardiaca e sta aumentando nella popolazione come conseguenza del suo invecchiamento; la FA risulta spesso gestita in maniera poco adeguata a causa della difficoltà da parte dei pazienti a seguire le linee guida. La mancata *compliance* determina nel paziente una serie di complicanze pericolose quali l’ictus, l’insufficienza cardiaca e le sindromi coronariche.⁽¹⁻⁷⁾ La gestione della FA, oltre a prevenire queste complicanze, mira a controllare i sintomi permettendo così

una migliore qualità di vita.^(2,7-9) È importante che i pazienti con diagnosi di fibrillazione atriale vengano educati, incoraggiati ed istruiti facendo loro comprendere la necessità di aderire in modo continuativo alle cure a cui si sottopongono al fine di ottenere un controllo ottimale della patologia.^(8,10,11,20) Il trattamento più comune per ridurre il rischio di ictus è la terapia anticoagulante orale: i pazienti che assumono anticoagulanti sono monitorati regolarmente per conoscere il tempo di coagulazione del sangue espresso in *International Normalised Ratio* (INR) e garantire che sia mantenuto nel range terapeutico tra 2,0 e 3,0.^(2,8,11-13,21-23) Questo stretto range terapeutico è spesso difficile da mantenere a causa di molti fattori che interferiscono con il controllo dell'INR: assunzione di alcol, variazioni dietetiche nell'assunzione di vitamina K, interazioni tra farmaci, stati di malattia o eventi quali vomito e diarrea i quali ostacolano l'assorbimento del farmaco.^(8,10,12,13,24)

Da una revisione di letteratura è emerso che la necessità di essere monitorati frequentemente e gli effetti collaterali del farmaco contribuiscono alla *non aderenza* dei pazienti alla terapia anticoagulante orale. I nuovi anticoagulanti orali (*Dabigatran* – PRADAXA® inibitore della trombina, *Rivaroxaban* – XARELTO® e *Apixaban* - ELIQUIS® inibitori del fattore X) sono risultati efficaci alla pari del Warfarin nella riduzione del rischio di ictus senza la necessità di monitorare l'INR e dal 2013 le linee guida della Società Europea di Cardiologia raccomanda il loro utilizzo.^(2,25) Essi riducono significativamente il rischio di emorragia intracranica presentando però un maggior rischio di emorragia nel periodo post operatorio in quanto l'emivita di essi è più lunga rispetto ai dicumarolici; nonostante non ci siano al momento forti controindicazioni per il loro utilizzo, mancano degli studi sui loro effetti a lungo termine.^(5,6,15,26-28)

Studi qualitativi e interviste hanno indagato i *motivi* che più frequentemente tendono a diminuire l'aderenza alla terapia e che influiscono sulla qualità di vita dei pazienti, essi sono: inconvenienti nell'assunzione della terapia e nel frequente monitoraggio del sangue, le restrizioni dietetiche, l'assunzione di alcol, le interazioni farmacologiche, l'efficacia e la sicurezza percepita del trattamento e l'ansia relativa agli effetti del farmaco, l'autonomia del paziente, la qualità di informazioni ricevuta nonché l'impatto del farmaco sulle attività.^(11,29-31)

1.2.1. Fattori associati a rischio di non aderenza

I fattori associati al rischio di non aderenza sono: età inferiore o uguale a 65 anni, sesso maschile, punteggio CHADS VASC <2 o basso rischio di ictus, basso livello cognitivo,

deterioramento cognitivo o demenza, alto livello di istruzione, aver avuto un episodio emorragico.^(11,30-33) I pazienti più anziani hanno dimostrato avere una maggiore aderenza al trattamento sebbene abbiano meno conoscenze in merito ad esso.⁽³⁴⁻³⁷⁾ Si è visto che questi fattori di rischio sono correlati ad un minor TTR (*Time in Therapeutic Range*) e di conseguenza ad una peggior morbilità e mortalità, inoltre multipli fattori di rischio sono associati ad incostanza nell'assunzione del COUMADIN®. Degli studi riportano inoltre che i pazienti sono più discontinui e tendono a sospendere la cura più frequentemente nel primo anno di terapia; la percentuale diminuisce al crescere degli anni in trattamento.^(1,9,11,30,38,39) L'aderenza all'anticoagulante non è facilmente e oggettivamente misurabile: generalmente si vanno a misurare il PT e il TTR oltre a considerare i farmaci assunti in concomitanza. Un paziente viene definito "non aderente" quando su una serie di rilevazioni di INR presenta più del 25% di essi inferiore a 1,8. Alcune ricerche suggeriscono che i pazienti con maggior conoscenza del proprio trattamento presentano un TTR maggiore.^(11,21,23,25,30,40,41) È essenziale pertanto che i pazienti si creino un concetto accurato della propria malattia e dei cambiamenti nello stile di vita che essa comporta, *Jorgensen et al*, suggeriscono di valutare l'aderenza durante il trattamento in quanto si è visto che essa migliora la risposta ai farmaci.⁽⁴²⁾

Sapendo questo, è importante che l'infermiere valuti l'aderenza del paziente nel momento in cui viene instaurata una terapia anticoagulante e durante tutto il primo anno di trattamento: indagare i fattori di rischio presenti permetterà all'infermiere di attuare degli interventi specifici per evitare discontinuità e interruzioni.

1.3. La dieta nella Terapia Anticoagulante Orale

Gli anticoagulanti orali o dicumarolici (*Warfarin* – COUMADIN® e *Acenocumarolo* – SINTROM®) sono farmaci in grado di modificare la capacità di coagulazione del sangue in quanto inibiscono l'azione della vitamina K, rendendo il sangue meno coagulabile.^(2,4,26) Visto l'antagonismo tra dicumarolici e vitamina K, i pazienti che assumono Terapia Anticoagulante Orale (TAO) dovrebbero prestare attenzione alla dieta, in particolare nell'assunzione di alimenti contenenti questa vitamina. La vitamina K di cui disponiamo è in parte introdotta dal cibo e circa il 20% viene prodotta nell'intestino dalla flora batterica residente, questo consente di averne sempre la quantità necessaria. In uno studio pilota è stata quantificata la quantità di vitamina K assunta dai pazienti in terapia con il Warfarin e

si è valutata la relazione con la stabilità dell'effetto anticoagulante; si è visto che l'effetto a lungo termine del Warfarin è più stabile nei pazienti che assumono regolarmente una certa quantità di vitamina K.^(11,14,23,34) È pertanto opportuno evitare bruschi cambiamenti nella **dieta** cercando di essere costanti nel tempo ed evitare il digiuno (in quanto potenzia l'effetto anticoagulante). Nella tabella 2 (*vedasi allegato 2*), sono elencati alcuni alimenti ricchi di vitamina K; la raccomandazione è di evitare improvvise assunzioni di grandi quantità di verdure che prima non venivano assunte, come di evitare di smettere improvvisamente di mangiare verdure; i pazienti non dovrebbero percepire l'obbligo di cambiare totalmente la propria dieta quanto quella di mantenere un'alimentazione sana, equilibrata e soprattutto costante nel tempo.

1.3.1. Assunzione di tisane, infusi e preparazioni a base di erbe

Sono associate a variazioni non prevedibili dell'INR in quanto manca una standardizzazione della produzione di medicinali a base di erbe e quindi la quantità di sostanza attiva può variare. Ciò potrebbe ulteriormente confondere la capacità di valutare le potenziali interazioni e gli effetti sull'azione anticoagulante.^(3,10,12,14,34,43,44) L'Agenzia Italiana del Farmaco riguardo al COUMADIN® dichiara che alcune preparazioni a base di erbe possono causare sanguinamento quando assunte da sole (per esempio l'aglio e il Ginkgo biloba) e possono avere proprietà anticoagulanti, antiplastriniche e/o fibrinolitiche. Ci si aspetta che tali effetti siano additivi agli effetti del COUMADIN®: al contrario alcuni prodotti possono diminuirne l'effetto (ad esempio il coenzima Q₁₀, l'erba di San Giovanni e il ginseng). Alcune preparazioni possono interagire attraverso interazione con il CYP450 (echinacea, succo di pompelmo, idraste). Un elenco di preparazioni a base di erbe che possono influenzare la coagulazione è disponibile nell'*allegato 3* (tabella 3).^(43,45)

1.3.2. L'alcool

L'alcool ha effetti sull'azione degli anticoagulanti in quanto essendo una sostanza tossica per l'organismo, viene eliminato principalmente per via epatica, come succede per l'eliminazione degli anticoagulanti. Assumendo alcol, si rallenta l'eliminazione del Warfarin o Acenocumarolo, aumentandone pertanto l'effetto. L'assunzione protratta ed eccessiva di alcol determina inoltre un danno epatocellulare e di conseguenza gli epatociti saranno meno funzionali nel sintetizzare i fattori della coagulazione.^(10,12,32,35,43,44)

1.3.3. I farmaci

Numerosi farmaci (vedasi *allegato 4* - tabella 4 e 5) interferiscono con la TAO in modo non sempre prevedibile. È consigliato intensificare i controlli dell'INR nel momento in cui il paziente assume una nuova terapia in quanto l'effetto di alcuni farmaci può interferire e persistere anche dopo la loro sospensione. Una raccomandazione è di non utilizzare farmaci analgesici antinfiammatori “da banco” a base di acido acetilsalicilico perché oltre ad interferire con la TAO, diminuiscono la funzionalità piastrinica dando luogo a lesioni della mucosa gastrica facilmente sanguinanti in corso di TAO. In caso di stati febbrili, sindromi influenzali o dolori, è raccomandato l'uso di Paracetamolo (es. Tachipirina, Efferalgan, Acetamol) e Ibuprofene (es. Brufen, Moment, Antalgi). Anche i disturbi gastrointestinali quali vomito e diarrea rendono necessario il controllo dell'INR entro due o tre giorni; queste condizioni compromettono il normale assorbimento dei farmaci e degli alimenti assunti in quanto la flora batterica intestinale si modifica. La risposta del paziente deve essere monitorata con ulteriori determinazioni dell'INR qualora venga iniziata o sospesa l'assunzione di qualsiasi preparazione a base di erbe o vengano iniziate nuove terapie farmacologiche.^(3,10,12,14,43,44)

“L'infermiere promuove stili di vita sani [...] anche attraverso l'informazione e l'educazione.” (Art. 19 del Codice Deontologico dell'Infermiere).⁽⁴⁶⁾ In quest'ottica l'infermiere dovrebbe rinforzare le conoscenze del paziente riguardo l'alimentazione al fine di promuovere uno stile di vita che si adatti alle esigenze di malattia.

1.4. Fattori medico-clinici

In uno studio pilota sono state valutate le seguenti variabili cliniche in 80 pazienti in terapia con Warfarin: età, genere, frazione di eiezione, classe NYHA, comorbidità, fumo e alcol. Si è visto che la **non aderenza** alla terapia è stata associata ad un uso di tabacco, giovane età (età inferiore o uguale a 65 anni), patologia non ischemica, miglior classe NYHA (I o II) e frequente ricovero. L'**aderenza** invece è maggiore al crescere dell'età e in soggetti con patologie ischemiche.⁽³¹⁾

Da letteratura emerge che la maggioranza di pazienti che è discontinuo nel trattamento con Warfarin è maggiore nel primo anno e soprattutto se i soggetti hanno meno di 65 anni; il 22-33% dei pazienti che inizia la terapia con Warfarin per fibrillazione atriale, abbandona la terapia nel primo anno di trattamento. I pazienti che mantengono un target di INR stabile, lo

mantiene solo per il 50% del tempo. I pazienti più giovani faticano infatti a percepire il rischio a cui vanno incontro sospendendo la terapia anticoagulante. Viene considerata discontinuità se il soggetto non ha assunto la terapia per più di 180 giorni consecutivi.^(9,11,30,33,38,41,47-49)

In uno studio prospettico di coorte con un campione di 111 pazienti, *Platt et al.* hanno valutato l'INR dei pazienti di due cliniche per poter determinare i fattori che influenzano la non aderenza al Warfarin; è emerso che il 22% dei pazienti non era aderente per motivi di compromissione cognitiva: i soggetti disabili hanno avuto una percentuale peggiore di aderenza rispetto agli altri soggetti.⁽³²⁾

Conoscendo i fattori di rischio non modificabili, l'infermiere potrà essere maggiormente specifico nell'attuare interventi educativi volti a ridurre la discontinuità al trattamento.

1.5. Conoscenze del paziente

Si pensa che una maggior conoscenza del trattamento e della terapia che si assume conduca il paziente ad una miglior gestione della patologia attraverso un buon controllo dell'INR. Questo è solo in parte vero: da letteratura emerge che una buona conoscenza circa la propria patologia e della terapia che si assume non è associata ad un miglior controllo dell'INR.^(12,34)

La revisione ha trovato un accordo tra gli studi in termini di contenuto educativo da dare al paziente riguardo il Warfarin. Uno studio svizzero con un campione di 100 pazienti riporta che la mancanza di educazione alla terapia anticoagulante è stata correlata alla durata della terapia e che i soggetti che hanno un alto rischio di ictus hanno una scarsa conoscenza delle proprietà del farmaco; in particolare le percentuali di risposte corrette al questionario somministrato riguardavano: compliance (71%), conoscenze generali (62%), dieta (23%), interazioni farmacologiche (17%) e interazioni vitamine/erbe (7%).^(35,36)

In uno studio qualitativo condotto da *Wang et al.*, si sono indagate conoscenze, soddisfazioni e preoccupazioni del campione di 183 pazienti in terapia con il Warfarin e si è valutata l'associazione tra aderenza e controllo dell'INR. È emerso che una miglior conoscenza, maggior soddisfazione e minor preoccupazioni sono associate ad aderenza e buon controllo dell'INR.⁽³⁷⁾ In un altro studio con un campione di 185 pazienti condotto da *Baker et al.*, si è somministrato *l'Anticoagulation Knowledge Assesment Questionnaire* per esaminare la relazione tra conoscenza e stabilità dell'INR ed è emerso che il 74,1% dei pazienti non aveva un INR stabile nonostante avesse risposto in maniera corretta a 21 domande su 29.⁽¹²⁾

Anche se gli studi in merito sono insufficienti per poter definire un quadro specifico della situazione, è attestato il fatto che pazienti con FA possiedono scarse conoscenze della loro condizione di salute e non comprendono benefici e rischi dei trattamenti specifici (in particolare della TAO), risultando spesso inconsapevoli dei fattori che possono influenzare il trattamento.⁽³⁵⁾

Sapendo che l'adesione alla terapia medica delle malattie croniche è notevolmente migliorata se ai pazienti è data una spiegazione sufficiente su aspetti di assunzione della terapia e conseguenze della non aderenza, sarà compito dell'infermiere quello di ripetere le informazioni richieste in modo semplice e comprensibile ogniqualvolta il paziente lo richieda (*"L'infermiere riconosce il valore dell'informazione e si adopera affinché l'assistito disponga di tutte le informazioni necessarie ai suoi bisogni di vita."* Art. 23 del Codice Deontologico dell'Infermiere).⁽⁴⁶⁾ È documentato in letteratura che le informazioni date nel breve termine rappresentano un rinforzo positivo per il paziente.^(35,46)

In generale i pazienti hanno una conoscenza limitata della FA e delle sue opzioni di trattamento. Vi è la necessità da parte degli operatori sanitari di istruire, educare e supportare anche con strumenti concreti le informazioni date ai pazienti per una comunicazione migliore. La discussione con il paziente è una componente essenziale, necessaria e importante nel processo decisionale affinché questo sia condiviso e consapevole da parte del paziente. Data l'assenza di letteratura sulle esperienze in tale ambito, la ricerca futura dovrebbe concentrarsi sui pazienti con FA per fornire conoscenze delle tematiche specifiche che sarebbe opportuno affrontare.⁽³⁵⁾

1.6. Fattori sociali e qualità di vita

Secondo *Cruess et al.*, le persone con disagio sociale o con un maggior isolamento sociale risultano essere maggiormente non aderenti al trattamento. I soggetti che non riportano interesse per i dettagli della propria malattia e del suo trattamento risultano essere a rischio di non aderenza.^(32,50) Si può affermare che il trattamento con anticoagulanti orali non influenza negativamente la qualità di vita dei pazienti, questo probabilmente per la presenza di altre comorbidità associate alla FA che prevalgono. Tuttavia alcuni studi hanno evidenziato che sebbene la qualità di vita non è compromessa, i pazienti hanno reali preoccupazioni sul trattamento della FA. *Wang et al.*, in uno studio qualitativo che hanno condotto su un campione di 183 pazienti hanno messo in evidenza le preoccupazioni più

comuni riguardo la terapia con il Warfarin. È risultato che il 36,1% dei pazienti è preoccupato delle interazioni farmacologiche, il 26,2% ha paura di dimenticare di assumere il COUMADIN® e il 25,7% teme gli effetti collaterali dell'anticoagulante.^(35,37)

Uno studio qualitativo del 2011 di *McCabe et al.*, ha cercato di identificare dalle narrazioni di pazienti sintomatici per FA, ciò di cui essi avevano bisogno. È emerso che i pazienti sentivano la necessità di:

- avere una diagnosi tempestiva, accurata, affidabile con informazioni utili;
- veder riconosciute le loro paure, incertezze e l'ansia;
- comprendere il decorso della FA e il suo trattamento;
- essere supportati nella gestione dei sintomi imprevedibili;
- accedere facilmente alle cure.

Questi risultati sono emersi anche da una meta sintesi della letteratura qualitativa, i cui risultati erano condivisi anche dagli operatori sanitari e non solo dai pazienti. Dati del Registro Europeo PREFER in AF affermano che i pazienti italiani manifestano una più accentuata insoddisfazione al trattamento e maggiori difficoltà nella gestione della terapia anticoagulante. Il 71,4% dei pazienti italiani trova che gli aggiustamenti posologici della terapia anticoagulante siano difficili (contro il 42,3% dei pazienti europei). Il 69,8% dei pazienti riporta difficoltà nel pianificare le proprie attività a causa della terapia. Infine il 75,3% dei pazienti italiani (contro il 48,9% degli europei), riferisce come un problema il fatto di dover evitare alcuni cibi che possono interagire con la terapia.^(2,35)

1.6.1. *L'ansia*

Pochi studi hanno esaminato l'impatto psicologico della FA; i sintomi d'ansia predominano con un picco al momento della diagnosi (39%) e rimane relativamente stabile nel primo anno di trattamento. In un campione di 70 pazienti con FA appena diagnosticata è stata valutata l'ansia, l'inflessione dell'umore e la salute correlata alla qualità di vita nei primi 12 mesi dalla diagnosi. È emerso che il 38,5% dei pazienti ha sperimentato elevati livelli di ansia costanti nel tempo; alcuni pazienti hanno riportato una sintomatologia da inflessione dell'umore (dato non disponibile).⁽³⁵⁾

L'ansia insieme all'inflessione dell'umore può avere effetti sull'adesione del paziente al trattamento e modificare lo stile di vita.^(32,35,37,50) Per questo è importante riconoscere tali sintomi nei pazienti con FA appena diagnosticata e se necessario richiedere l'intervento di uno psicologo per aiutare il paziente ad accettare il cambiamento senza ansia e modificazioni

della qualità di vita. (*“L’infermiere riconosce che l’interazione fra professionisti e l’integrazione interprofessionale sono modalità fondamentali per far fronte ai bisogni dell’assistito.”* Art. 14 del Codice Deontologico dell’Infermiere).⁽⁴⁶⁾

Si può concludere dicendo che rispetto ad Austria, Francia, Germania, Spagna, Svizzera e Regno Unito, l’Italia si caratterizza per una maggiore incidenza di FA persistente (più alta del 7,7% rispetto alla media europea) e un’incidenza lievemente inferiore di FA parossistica. Le comorbilità prevalenti sono: ipertensione (75,3%), dislipidemia (38,7%), obesità (21,9%). Riguardo l’uso di anticoagulanti orali, l’Italia è il paese europeo con la minore percentuale di pazienti trattati con antagonisti della vitamina K; tra questi, quello con il tasso di prescrizione maggiore è il Warfarin. Il numero medio di misurazioni dell’INR è risultato più elevato rispetto agli altri paesi europei, questa assiduità di monitoraggio non comporta però un migliore controllo della coagulazione.⁽²⁾

1.7. Strategie che possono migliorare l’adesione alla terapia per la prevenzione di errori di assunzione della TAO

Nel Regno Unito è già diffusa la pratica dell’auto misurazione dell’INR, che in genere avviene dopo un’educazione mirata ai pazienti ai quali viene fornito un rilevatore della coagulazione e un normogramma da utilizzare ogni qualvolta viene misurato l’INR per quantificare la dose da assumere.^(13,15,16,51)

In una revisione di *Fitzmaurice et al.*, condotta in Inghilterra, 5 studi quantitativi randomizzati hanno diviso il proprio campione di pazienti in due gruppi andando a valutare a distanza di sei mesi il PT del gruppo che si auto monitorava l’INR rispetto al gruppo che si sottoponeva alla rilevazione dell’INR nella clinica o nell’ospedale; in 4 studi su 5 è emerso che il gruppo sperimentale (di auto monitoraggio) ha evidenziato un TTR maggiore (88% vs 68%; 79% vs 62%; 55% vs 49%; 93% vs 55%). Molti pazienti che sperimentano questa modalità di gestione si ritengono maggiormente soddisfatti e vogliono continuare con questa modalità. Questo permette loro di diventare “pazienti esperti”.^(13,15-19,51)

Sebbene l’automonitoraggio sia una strategia che migliori indirettamente la gestione della terapia anticoagulante, in quanto migliora l’aderenza fino al 25% riducendo i valori di INR sub terapeutici, migliora nel tempo il TTR, riduce lo stress del recarsi alla clinica/ospedale per la determinazione dell’INR riducendo il tempo di attesa del risultato, emerge che l’84% dei pazienti non sa dell’esistenza di tale dispositivo e al 96% non è mai stata proposta questa

opzione da parte dei medici. I fattori che determinano questa situazione sono: il costo del dispositivo, la fiducia nell'accuratezza nella determinazione dell'INR da parte della clinica, l'età del paziente (tendenzialmente più il paziente è giovane e più è disposto a provare tale dispositivo).^(16,52,53)

L'automonitoraggio risulta positivo per migliorare il TTR, ma mantiene il rischio di eventi tromboembolici (0,58%), morti (0,74%) e gravi emorragie (0,89%) pari alla gestione tradizionale.⁽²⁴⁾ Altri RCT dichiarano che l'autogestione ha determinato dal 40-50% di eventi tromboembolici in meno e che la mortalità è diminuita dal 30-60% e un 70% in meno del rischio di eventi emorragici.^(13,19,54,55)

Un'altra strategia che si è rivelata utile nel migliorare il TTR è l'educazione terapeutica. Gli interventi educativi includono la descrizione delle conseguenze della non aderenza (in particolare dell'ictus e delle emorragie) e le informazioni sullo stile di vita e sui fattori che influenzano il controllo del Warfarin. Gli interventi possono essere realizzati anche attraverso brochure, incontri personali con l'infermiere di riferimento o visione e consegna di un video. I contenuti del video generalmente trattano informazioni riguardanti la TAO, la nutrizione e le istruzioni per gestire le situazioni d'emergenza; essi si rivelano dei metodi efficienti per fare educazione e diventano degli ottimi interventi per "rinfrescare la memoria" riguardo l'uso appropriato dei farmaci. Anche avere un "paziente esperto" che guida gli interventi educativi attraverso questi strumenti durante i primi 6 mesi dall'inizio della TAO migliora significativamente il TTR.^(8,10,56,57)

In quanto sull'assunzione della terapia incidono le conoscenze di base, i rinforzi forniti dai professionisti, la motivazione (a breve e a lungo termine), le abitudini e l'autoefficacia, è necessario per i pazienti sviluppare un proprio sistema di assunzione della terapia che possa adattarsi alle singole necessità.^(5,10,48) In quest'ottica l'infermiere potrà contribuire *“alla realizzazione di una rete di rapporti interprofessionali e di una efficace gestione degli strumenti informativi”* (Art. 27 del Codice Deontologico dell'Infermiere)⁽⁴⁶⁾ creando strumenti che possano rispondere alle necessità della realtà nella quale lavora al fine di educare il paziente nella gestione della propria malattia.

CAPITOLO 2: MATERIALI E METODI

2.1. Disegno dello studio e domande di ricerca

Il lavoro di tesi, composto da una revisione di letteratura e da una raccolta dati con indagine osservazionale trasversale, si propone di rispondere ai quesiti di ricerca per valutare quanto può essere migliorata l'adesione alla terapia con educazione personalizzata al campione opportunistico per la prevenzione di errori di assunzione della TAO che possono determinare un ritardo nell'effettuazione della cardioversione elettrica.

1. Nella realtà indagata, qual è il grado di adesione, da parte dei pazienti, alle raccomandazioni per l'assunzione della TAO?
2. Quali sono i fattori che influenzano l'adesione alla terapia che determinano un aumento o una diminuzione dell'INR?

2.2. Strumenti di raccolta dati: AKA Questionnaire modificato

L'indagine osservazionale è stata effettuata attraverso una raccolta dati standard con l'inclusione di alcune domande prese dal questionario validato *Anticoagulation Knowledge Assessment (AKA) Questionnaire by Briggs et al.*, (2005). Le domande inserite hanno lo scopo di definire se fattori quali l'assunzione regolare della dose, l'alimentazione, la percezione di sicurezza del Warfarin, l'ansia relativa ai potenziali effetti collaterali e l'interesse per la propria salute determinano una maggiore o minore stabilità nel range di INR. Ad ogni rilevazione si sono considerati anche possibili eventi clinici che influiscono sul risultato del PT nella settimana di rilevazione (vomito, diarrea, sanguinamenti). Per una visione completa dello strumento di raccolta dati, vedere *allegato 5*.

2.3. Setting e campionamento

I dati sono stati raccolti attraverso un questionario elaborato dall'AKA, somministrato ai pazienti recatisi all'Ambulatorio di Cardiologia del Presidio Ospedaliero di Conegliano (TV) per ricevere la prescrizione di anticoagulante da assumere. La raccolta dati è avvenuta tutte le mattine durante le attività di Ambulatorio, nel periodo compreso tra il 1° luglio e il 16 settembre 2015.

2.4. Implicazioni etiche

La somministrazione del questionario è avvenuta previa approvazione dalla Direzione Medica del Presidio Ospedaliero e dal Comitato di Ricerca, dal Direttore dell'Unità Operativa di Cardiologia e dalla Coordinatrice dell'Ambulatorio di Cardiologia.

Allegata al questionario è stata posta una lettera di presentazione, all'interno della quale è stato presentato il progetto di tesi, le modalità di raccolta, il trattamento e l'analisi dei dati. I risultati ottenuti dallo studio verranno poi messi a disposizione della Direzione Medica e del Direttore di U.O.

Il questionario ai pazienti è stato somministrato successivamente alla firma del consenso alla partecipazione allo studio e dopo aver dato informazioni a riguardo.

Il database è stato conservato in un computer dotato di password e reso accessibile solo all'autrice e al relatore.

2.5. Analisi dei dati

L'analisi statistica è stata effettuata attraverso i software di calcolo del pacchetto Open Office.org³. I principali indici utilizzati sono stati frequenza, frequenza relativa, deviazione standard, media e mediana.

2.6. Affidabilità della raccolta dati

La raccolta dati è stata effettuata attraverso un'iniziale analisi delle cartelle cliniche e della relativa documentazione sanitaria (nello specifico gli esami di laboratorio) presente nell'Ambulatorio di Cardiologia del P.O. di Conegliano (ULSS 7) dei pazienti in terapia anticoagulante orale in lista per intervento di cardioversione e/o ablazione; successivamente sono state poste le domande specifiche riguardanti l'assunzione della terapia direttamente ai pazienti che hanno firmato il consenso.

CAPITOLO 3: RISULTATI

3.1. Caratteristiche del campione

Nell'ambulatorio di Cardiologia di Conegliano (TV) nel periodo dal 1° luglio al 16 settembre 2015 sono stati seguiti per la prescrizione della terapia anticoagulante orale, 35 soggetti. Sono state analizzate 163 rilevazioni di PT (*Prothrombin Time*) con una media di $5(\pm 2)$ rilevazioni per paziente (min 1, max 9).

Il tempo medio di osservazione espresso in giorni è di 34: la rilevazione più lunga è stata di 57 giorni. Durante il periodo di osservazione:

- 19 soggetti (54,3%) sono stati accompagnati alla cardioversione elettrica;
- 4 soggetti (11,4%) hanno in programma l'intervento di ablazione;
- 1 soggetto (3%) non ha potuto eseguire l'intervento di cardioversione per instabilità dell'INR;
- 6 soggetti (17,1%) hanno una fibrillazione atriale cronicizzata che non si risolve con la cardioversione elettrica;
- 3 soggetti hanno avuto una modificazione spontanea del ritmo cardiaco in ritmo sinusale all'ultima rilevazione;
- 2 soggetti (5,7%) sono stati esclusi dallo studio in quanto durante il periodo di osservazione hanno presentato motivi di non inclusione allo studio: uno paziente è passato alla terapia con nuovi anticoagulanti orali e un paziente avendo valori di TSH fuori range, non ha potuto proseguire il programma per la cardioversione.

I pazienti con programma di intervento di cardioversione elettrica si sono sottoposti ad un controllo del PT ogni 7 giorni, mentre i pazienti con intervento di ablazione ogni 15 giorni. L'età media del campione è di 71,1 ($\pm 8,6$) anni; 26 (74,3%) sono maschi.

Del campione considerato 14 (40%) hanno una licenza media inferiore, 11 (31,4%) hanno solo la licenza elementare e 3 (8,6%) non hanno conseguito la licenza elementare. Dei restanti 7 (20%): 4 (11,4%) hanno ottenuto la licenza media superiore, 2 (5,7%) hanno una laurea e solo 1 ha frequentato un corso post diploma. Si può dedurre quindi che il livello di scolarità prevalente è medio-basso. Rispetto lo stato civile: 26 (74,3%) sono sposati, 5 (14,3%) sono rimasti vedovi/e mentre solo 4 (11,4%) sono celibi/nubili. Per lo stato lavorativo 29 (82,9%) sono pensionati, questo dato non stupisce vista l'età media del campione osservato. I principali dati delle variabili demografiche descritte, sono riassunti di seguito (Tab. 2).

Tabella 2: Variabili demografiche del campione

Totale pazienti	35
Totale rilevazioni	163
Numero medio di rilevazioni per paziente	5 (min: 1; max: 9)
Età (media in anni)	71,1 ± 8,6
Sesso	
Maschi	26 (74,3%)
Femmine	9 (25,7%)
Livello di istruzione	
Mancanza di licenza elementare	3 (8,6%)
Licenza elementare	11 (31,4%)
Licenza media inferiore	14 (40,0%)
Licenza media superiore	4 (11,4%)
Università	2 (5,7%)
Corso post diploma	1 (2,9%)
Stato civile	
Sposato	26 (74,3%)
Vedovo	5 (14,3%)
Celibe/Nubile	4 (11,4%)
Stato lavorativo	
Dipendente privato	2 (5,7%)
Libero professionista	2 (5,7%)
Pensionato	29 (82,9%)
Casalinga	1 (2,9%)
Disoccupato	1 (2,9%)

Osservando le variabili socio-assistenziali, si evidenzia che la maggior parte degli assistiti è autonoma; un solo soggetto (2,9%) necessita di assistenza: 4 (11,4%) sono accompagnati alle visite ambulatoriali mentre 31 (88,6%) si recano alle visite autonomamente. (Tab.3)

Tabella 3: Variabili socio-assistenziali

Assistiti a casa (presenza di caregiver)	
Si	1 (2,9%)
No	34 (7,1%)
Accompagnati alle visite	
Si	4 (11,4%)
No	31 (88,6%)

Sono stati analizzati i seguenti fattori di rischio cardiovascolare modificabili: ipertensione, alcol, dislipidemia, diabete, ipercolesterolemia, fumo e obesità.

Si rileva che 31 (88,6%) persone sono affette da ipertensione. Rispetto all'assunzione di alcol, 12 (34,3%) ammettono di bere almeno 1 bicchiere a pasto, ma ce ne sono 11 (31,4%) che si dichiarano astemi o comunque affermano di bere meno di una volta al mese. La

percentuale totale di pazienti che assumono alcol in maniera più o meno regolare resta comunque maggiore rispetto a chi non lo assume (68,6% vs 31,4%). Del campione, 7 (20%) hanno diagnosi di dislipidemia, mentre 6 (17,1%) hanno il diabete. Emerge inoltre che 32 (91%) soggetti non fumano, ma di questi, 12 (34%) hanno fumato almeno 1 anno (Tab.4). L'indice di massa corporea è al di sopra del range di normalità in 25 (71,4%) soggetti: 15 (42,9%) sono in sovrappeso e sono presenti 2 soggetti (5,7%) con obesità grave.

Tabella 4: Fattori di rischio cardiovascolare modificabili*

Ipertensione	31 (88,6%)
Alcol	
<i>Almeno 1 bicchiere a pasto</i>	12 (34,3%)
<i>5-6 giorni a settimana</i>	2 (5,7%)
<i>1-4 giorni a settimana</i>	2 (5,7%)
<i>1-3 giorni al mese</i>	8 (22,9%)
<i>Meno di una volta al mese/astemio</i>	11 (31,4%)
Dislipidemia	7 (20%)
Diabete	6 (17,1%)
Ipercolesterolemia	3 (8,6%)
Fumo di sigaretta	
<i>Si</i>	3 (9%)
<i>Ex fumatori</i>	12 (34%)
<i>No</i>	20 (57%)
Indice di Massa Corporea	
<i>Sottopeso [$<18,5$]</i>	0 (0%)
<i>Normale [$18,5-24,9$]</i>	10 (28,6%)
<i>Sovrappeso [$25-29,9$]</i>	15 (42,9%)
<i>Obesità lieve [$30-34,9$]</i>	7 (20%)
<i>Obesità media [$35-39,9$]</i>	1 (2,9%)
<i>Obesità grave [>40]</i>	2 (5,7%)
<i>*La somma delle percentuali supera il 100% in quanto alcuni intervistati presentano più di un fattore di rischio</i>	

È interessante notare che solo 2 (6%) persone non presentano nessun fattore di rischio cardiovascolare modificabile, mentre del restante campione, 8 (23%) ne presentano almeno uno. Per una visione della distribuzione dei fattori si rimanda alla tabella 5.

Tabella 5: Numero fattori di rischio cardiovascolare modificabili

<i>Nessun fattore di rischio</i>	2 (6%)
<i>1 fattore</i>	8 (23%)
<i>2 fattori</i>	14 (40%)
<i>3 fattori</i>	8 (23%)
<i>4 fattori</i>	5 (14%)
<i>5 fattori</i>	2 (6%)

Del campione considerato, 31(88,6%) soggetti hanno una fibrillazione atriale permanente e 4 (11,4%) persone hanno un flutter atriale, ma questa differenza non comporta un diverso monitoraggio nella terapia anticoagulante orale, se non in termini di intervallo di rilevazione del dato.

La patologia cardiovascolare, prevalente è l'ipertensione (31;88,6%), le meno frequenti sono l'insufficienza cardiaca e l'aritmia ventricolare. Un solo soggetto è portatore di pace-maker. La frazione d'eiezione media è del 54% (min 30%, max 64%). Le variabili cliniche descritte sono raccolte di seguito (Tab.6).

Tabella 6: Variabili cliniche del campione

Tipo di aritmia atriale	
<i>Fibrillazione atriale permanente</i>	29 (82,9%)
<i>Fibrillazione atriale parossistica</i>	2 (5,7%)
<i>Flutter atriale</i>	4 (11,4%)
Diagnosi di patologia cardiovascolare*	
<i>Ipertensione</i>	31 (88,6%)
<i>IMA pregresso</i>	5 (14,3%)
<i>Insufficienza cardiaca</i>	3 (8,6%)
<i>Aritmia ventricolare</i>	3(8,6%)
Diagnosi di patologia non cardiovascolare*	
<i>Diabete</i>	6 (33%)
<i>Malattie del tessuto connettivo o reumatiche</i>	4 (22%)
<i>Patologie del fegato</i>	3 (17%)
<i>Tumore pregresso</i>	3 (17%)
<i>Bronco Pneumopatia Cronico Ostruttiva</i>	1 (6%)
<i>Ulcera peptica</i>	1 (6%)
<i>Altro</i>	12 (34%)
Pace maker	1 (6%)
Frazione d'eiezione	
<i>Media</i>	54%
<i>Mediana</i>	55%
<i>Minimo</i>	30%
<i>Massimo</i>	64%
<i>*La somma delle percentuali supera il 100% in quanto alcuni intervistati presentano più diagnosi contemporaneamente</i>	

È stata fatta l'analisi dei valori di INR e TTR rilevati (Tab.7). Si può notare che 85 (52,1%) rilevazioni risultano in range terapeutico [2,0-3,0]; del restante 47,9%, solo 24 (14,7%) presentano valori sotto il range terapeutico, ma sono presenti 52(33,1%) rilevazioni con valori sopra il range tra cui 2 (1,2%) nel range elevato [7,0-8,0]. Il valore massimo è infatti 7,4 e il minimo 1,2. I valori di TTR sono in linea con gli INR rilevati, e sono presenti lievi

modifiche giustificate in quanto media degli INR stessi. Nell'interesse della cardioversione elettrica, è importante rilevare valori inferiori a 2,0 in quanto interrompono il percorso di preparazione ad essa rendendo necessario valutare nuovamente almeno 4 PT consecutivi in range, mentre con valori superiori a 3,0 è possibile eseguire la cardioversione. Nel grafico 1, è rappresentata la distribuzione dei valori di INR.

Tabella 7: Analisi delle rilevazioni di INR e TTR

	INR	TTR
[1,0-1,9]	24 (14,7%)	17 (10,4%)
[2,0-2,9]	85 (52,1%)	82 (50,3%)
[3,0-3,9]	36 (22,1%)	52 (31,9%)
[4,0-4,9]	10 (6,1%)	6 (3,7%)
[5,0-5,9]	5 (3,1%)	4 (2,5%)
[6,0-6,9]	1 (0,6%)	1 (0,6%)
[7,0-7,9]	2 (1,2%)	1 (0,6%)
Media	2,8	2,8
Mediana	2,6	2,7
Min	1,2	1,2
Max	7,4	7,2

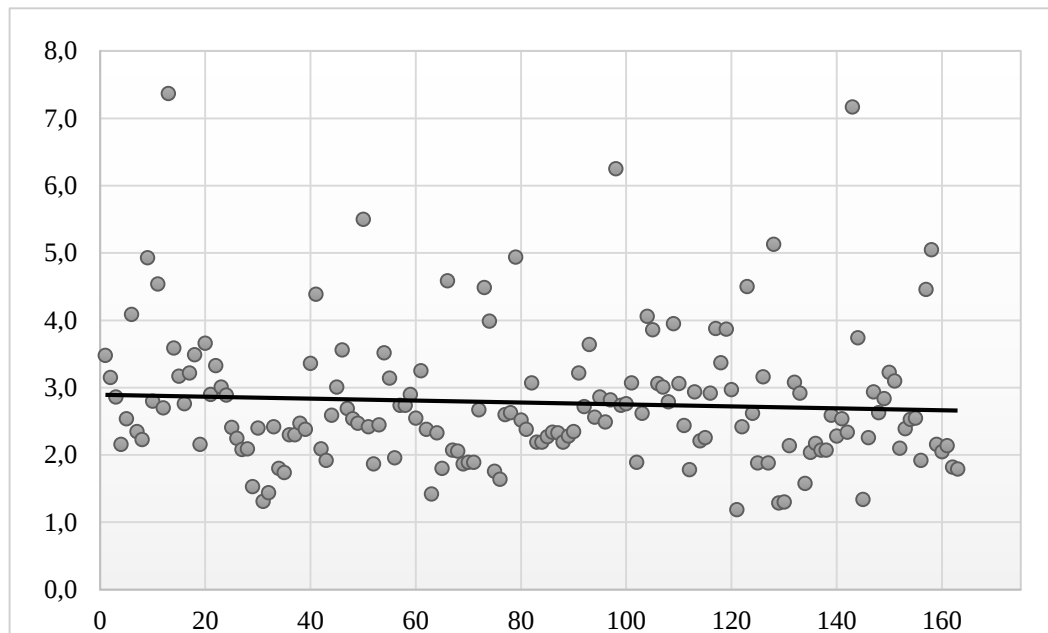


Grafico 1: Andamento dei valori INR durante il periodo di osservazione

3.2. Analisi dei dati dell'adesione terapeutica e dieta

Le 163 rilevazioni di PT oltre al valore dell'INR hanno valutato:

- la regolarità nell'assunzione dell'anticoagulante inteso come momento della giornata nel quale è stato assunto. Il 100% del campione ha dichiarato di assumere la dose di anticoagulante prescritta. Si può osservare che il 90,2% dei pazienti ha seguito le prescrizioni (assunzione nel pomeriggio, alla stessa ora) mentre un 4,3% ha assunto l'anticoagulante in qualsiasi momento, senza regolarità non appena se ne è ricordato; nessun paziente ha assunto l'anticoagulante la mattina a colazione o a pranzo (Tab.8).

Tabella 8: Momento della giornata di assunzione della TAO

<i>Nel pomeriggio, alla stessa ora</i>	147 (90,2%)
<i>Alla sera</i>	9 (5,5%)
<i>In qualsiasi momento, quando me ne ricordo</i>	7 (4,3%)

Si è valutata la relazione tra il valore dell'INR e il momento nel quale il COUMADIN® è stato assunto: è emerso che 72 rilevazioni risultano in range [2,0-3,0], rappresentando il 44,2% delle persone che hanno assunto l'anticoagulante nel pomeriggio. I soggetti che hanno assunto il farmaco senza regolarità, si distribuiscono nel range terapeutico e quello sub terapeutico (4,3% vs 3,7%); sono inoltre presenti alte percentuali di soggetti che, pur prendendo regolarmente il COUMADIN® si collocano in range con INR superiori a 3,0 (Tab.9). Pertanto si può ipotizzare che nel campione considerato, la regolarità nel momento di assunzione della dose non abbia influito in maniera significativa (Grafico 1).

Tabella 9: Relazione tra INR e momento di assunzione della TAO

[<2,0]	<i>Nel pomeriggio</i>	19 (11,7%)
	<i>Alla sera</i>	1 (0,6%)
	<i>In qualsiasi momento</i>	6 (3,7%)
[2,0-2,9]	<i>Nel pomeriggio</i>	72 (44,2%)
	<i>Alla sera</i>	8 (4,9%)
	<i>In qualsiasi momento</i>	7 (4,3%)
[>3,0]	<i>Nel pomeriggio</i>	46 (28,2%)
	<i>Alla sera</i>	1 (0,6%)
	<i>In qualsiasi momento</i>	3 (1,8%)

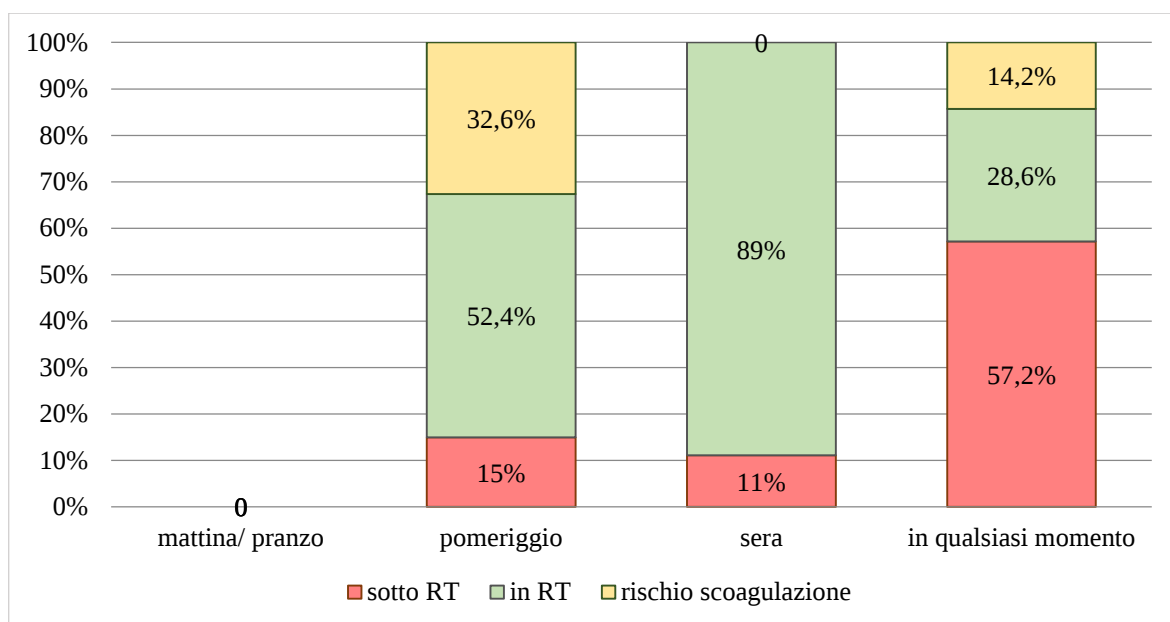


Grafico 2: Momento di assunzione dell'anticoagulante e valutazione del range terapeutico (RT)

- L'assunzione di farmaci senza prescrizione (all'interno di questa categoria, sono stati rilevati solamente antinfiammatori, integratori e multivitaminici). Dall'analisi emerge che 28 (17,2%) volte i soggetti hanno assunto farmaci o integratori da banco (Tab.10). Questi sono prevalentemente compresse di Tachipirina® 1000 mg assunte per dolori osteoarticolari; i dati risultano coerenti in quanto 4 (22%) persone presentano comorbidità reumatiche o del tessuto connettivo.

Tabella 10: Assunzione di farmaci-integratori da banco

Si	28 (17,2%)
No	135 (82,8%)

L'assunzione di farmaci da banco non prescritti sembra non aver influenzato l'INR in quanto chi li ha assunti si colloca comunque nel range [2,0-3,0] o al massimo nei range superiori (Tab, 11).

Tabella 11: Relazione tra INR e assunzione di farmaci da banco

[<2,0]	Si	5 (3,1%)
	No	21 (12,9%)
[2,0-2,9]	Si	24 (14,7%)
	No	64 (29,3%)
[>3,0]	Si	12 (7,4%)
	No	37 (22,7%)

- L'assunzione di alimenti con elevato contenuto di vitamina K. È stata valutata l'assunzione di: radicchio (30,7%), basilico (23,9%), prezzemolo (20,2%), salvia (17,8%), origano (10,4%), cavolo (8%), lattuga (4,3%), spinaci (2,5%), broccoli (2,5%) e cicoria (1,2%). Durante il periodo di osservazione in 52 rilevazioni (31,9%) i soggetti non hanno assunto nessuno di questi alimenti. È stata inoltre valutata la relazione tra INR e assunzione di almeno uno tra questi alimenti e il mantenimento del comportamento alimentare nel tempo. Emerge che: in 61 (37,4%) rilevazioni i soggetti hanno assunto i suddetti alimenti presentando INR in range [2,0-3,0], mentre in 18 (11%) rilevazioni i partecipanti allo studio hanno presentato valori di INR <2,0 (Tab.12).

Tabella 12: Relazione tra INR e assunzione di alimenti con contenuto di vitamina K

[<2,0]	<i>Si</i>	18 (11%)
	<i>No</i>	8 (4,9%)
[2,0-2,9]	<i>Si</i>	61 (37,4%)
	<i>No</i>	27 (16,6%)
[>3,0]	<i>Si</i>	32 (19,6%)
	<i>No</i>	17 (10,4%)

Alla prima rilevazione, 28 soggetti (17%) hanno assunto questi alimenti e nelle rilevazioni successive, il 67% del campione (110 rilevazioni) ha mantenuto lo stesso comportamento alimentare nel tempo, introducendo pertanto la stessa quantità di vitamina K (Tab.13).

Tabella 13: Comportamento alimentare nel tempo (vitamina K)

Nella 1° rilevazione	<i>Assunzione</i>	28 (17%)
	<i>Non assunzione</i>	7 (4%)
Nelle rilevazioni successive	<i>Mantenimento del comportamento</i>	110 (67%)
	<i>Cambiamento (non assunzione)</i>	13 (8%)
	<i>Assunzione di alimenti dopo pausa</i>	5 (3%)

Questo si riflette nel mantenimento dell'INR tra 2,0 e 3,0. In conclusione, mantenendo l'alimentazione regolare nel tempo, equilibrata nell'assunzione di vitamina K, non si hanno considerevoli modificazioni dell'INR (Tab.14).

Tabella 14: Relazione tra INR e comportamento*

[<2,0]	<i>Mantenimento</i>	12 (7,4%)
	<i>Cambiamento</i>	7 (4,3%)
[2,0-2,9]	<i>Mantenimento</i>	63 (38,7%)
	<i>Cambiamento</i>	6 (3,7%)
[>3,0]	<i>Mantenimento</i>	34 (20,9%)
	<i>Cambiamento</i>	5 (3,1%)

* Le percentuali sono inferiori al 100% in quanto non sono state incluse nella tabella le rilevazioni al tempo zero,

- La presenza di eventi che possono alterare l'assorbimento della terapia (vomito, diarrea, sanguinamenti). Durante il periodo di osservazione, non ci sono stati eventi quali vomito e sanguinamenti. Si sono verificati 7 (4,3%) casi di diarrea (Tab.15); considerando l'esigua percentuale, non si è proceduto con l'analisi comparata tra INR e l'evento perchè non è possibile fare un confronto tra essi.

Tabella 15: Eventi che possono alterare l'assorbimento della TAO

	<i>Si</i>	<i>No</i>
<i>Diarrea</i>	7 (4,3%)	156 (95,7%)
<i>Vomito</i>	0 (0%)	163 (100%)
<i>Sanguinamenti</i>	0 (0%)	163 (100%)

- Sicurezza percepita dell'anticoagulante. È stato chiesto ai partecipanti se, nella loro percezione ritenessero il COUMADIN® un farmaco sicuro; 15 (42,9%) persone hanno manifestato insicurezza nel rispondere optando per un "Non so", 14 (40%) persone lo ritengono sicuro mentre 6 (17,1%) dichiarano di non ritenere sicuro il farmaco. Nella tabella 16 sono riassunti i dati elaborati con il confronto dell'INR. La sicurezza percepita del farmaco non influenza negativamente il mantenimento dell'INR in range in quanto tutte le risposte con percentuali maggiori si collocano nel range.

Tabella 16: Sicurezza percepita dell'anticoagulante e relazione con l'INR

<i>"Nella sua percezione, ritiene sicuro il farmaco anticoagulante che assume (Coumadin®)?"</i>	<i>Si</i>	14 (40%)
	<i>No</i>	6 (17,1%)
	<i>Non so</i>	15 (42,9%)
[<2,0]	<i>Si</i>	17 (10,4%)
	<i>No</i>	2 (1,2%)
	<i>Non so</i>	7 (4,3%)
[2,0-2,9]	<i>Si</i>	32 (19,6%)
	<i>No</i>	21 (12,9%)
	<i>Non so</i>	34 (20,9%)
[>3,0]	<i>Si</i>	18 (11%)
	<i>No</i>	9 (5,5%)
	<i>Non so</i>	23 (14,1%)

- Ansia relativa ai potenziali effetti collaterali del farmaco (emorragie, sanguinamenti importanti). È stato chiesto ai soggetti se il fatto di conoscere i potenziali effetti collaterali del COUMADIN® creasse in loro ansia: 21 soggetti (60%) rispondono “No”. Delle 108 rilevazioni analizzate rispetto chi ha risposto “No”, 90 (83,3%) rilevazioni sono in range. Nel range <2,0 si collocano 18 (16,7%) rilevazioni (Tab.17). Essere ansiosi o meno relativamente ai potenziali effetti collaterali non ha evidenti ricadute per quanto riguarda il mantenimento del range.

Tabella 17: Ansia relativa i potenziali effetti collaterali e relazione con l’INR

“Le crea ansia sapere i potenziali effetti collaterali del farmaco?”	Si	14 (40%)
	No	21 (60%)
[<2,0]	Si	18 (16,7%)
	No	90 (83,3%)

- Interesse per la propria salute. A conclusione del questionario è stato chiesto se il soggetto fosse interessato al proprio stato di salute: solo una persona (2,9%) dice di “No”, i restanti 34 (97,1%) si dichiarano interessati alla propria salute. Le risposte sono riassunte nella tabella 18. Anche in questo caso si è valutata la relazione tra la stabilità dell’INR e l’interesse per la propria salute: ne consegue che 26 (16%) delle rilevazioni effettuate sono risultate sotto il range terapeutico e con persone che si dichiarano interessate alla propria salute.

Tabella 18: Interesse per la propria salute e relazione con l’INR

“È interessato al proprio stato di salute?”	Si	34 (97,1%)
	No	1 (2,9%)
[<2,0]	Si	26 (16%)
	No	0 (0%)
[2,0-2,9]	Si	86 (52,8%)
	No	1 (0,6%)
[>3,0]	Si	50 (30,7%)
	No	0 (0%)

In conclusione, sulla base dei dati raccolti ed analizzati si può affermare che avere *interesse* per la propria salute, determina un buon controllo dell’INR (quasi il 53% è in range, 86 rilevazioni), anche se l’unica persona che si dichiara non interessata alla propria salute ha in egual maniera un INR in range. Interessante è sapere che la persona che non si dichiara interessata alla propria salute è colei che è passata dalla terapia con il COUMADIN® ai nuovi anticoagulanti orali.

CAPITOLO 4: DISCUSSIONE

4.1. Il confronto dei dati con la letteratura

L'indagine osservazionale del lavoro di tesi ha lo scopo di individuare, all'interno della realtà dell'Ambulatorio di Cardiologia del P.O. di Conegliano, il grado di adesione da parte dei pazienti alle raccomandazioni per l'assunzione della TAO e individuare i fattori che influenzano l'adesione alla terapia anticoagulante che, determinando un aumento o una diminuzione dell'INR, influiscono sull'effettuazione della cardioversione elettrica.

Il campione totale è rappresentato da 35 pazienti con un totale di 163 rilevazioni di PT; questo numero è decisamente inferiore rispetto alla maggior parte degli studi analizzati e rappresenta pertanto uno dei limiti dell'indagine osservazionale condotta, motivo determinato dal tempo limitato per effettuare la raccolta dati. Un ulteriore limite di tale studio, è l'impossibilità di determinare in maniera precisa la quantità di vitamina K assunta dai partecipanti, questo infatti non permette di capire quanto l'assunzione dei cibi elencati, abbia influito sull'INR.

4.2. Confronto tra il presente campione e la letteratura

La maggioranza del campione con aritmia atriale è prevalentemente maschile, risultato sovrapponibile a quello riportato negli studi.^(1,3,8,9,12,15,19,21,38,48)

L'età media del campione analizzato è 71,1 anni e risulta in linea all'età media degli studi analizzati che risulta essere in media di 71,5 anni.^(1-3,9,12,15,19,21)

Mentre per la letteratura considerata la maggioranza dei pazienti possiede una licenza media superiore, il livello di istruzione nel campione coneglianese risulta essere inferiore: la maggioranza ha una licenza media inferiore o addirittura una sola licenza elementare.^(3,8,19,40)

La maggioranza dei soggetti con aritmia atriale è affetta da pluripatologie cardiovascolari; nel campione considerato troviamo risultati in linea anche per quanto riguarda questo aspetto: il 40% (14 soggetti) del campione indagato ha almeno 2 fattori di rischio: ipertensione arteriosa e diabete, dati confermati dagli studi considerati.^(1-3,8,9,19,21,35,40,47)

Un risultato diverso dalla letteratura riguarda l'assunzione dell'anticoagulante: il 100% del campione analizzato afferma di aver assunto tutti i giorni la dose prescritta, quindi con continuità. Questo dato è riferito dal paziente e facilmente falsificabile dal soggetto, ma non abbiamo motivi di pensare che i pazienti abbiano interesse a mentire: in ogni caso troviamo

24 valori su 163 rilevazioni (14,7%) di INR inferiori a 2,0 e se il paziente afferma il vero, non sono riconducibili ad altri dati rilevati. Da letteratura emerge comunque che la maggioranza dei soggetti in terapia con anticoagulanti orali è discontinua nel tempo e ciò si riflette nei valori degli INR < 2,0 a causa dell'insoddisfazione al trattamento.^(2,9,38,48) Non abbiamo dati che ci forniscano una spiegazione di questo fenomeno.

Si può notare che delle 24 rilevazioni sotto range, solo 7 (4,3%) lo sono alla prima rilevazione, mentre 17 (10,4%) presentano valori subterapeutici nelle rilevazioni successive (tab.19 – grafico 3).

Tabella 19: Distribuzione dei valori INR distinti tra prime rilevazioni e successive

Sotto range alla 1° rilevazione	7	4,3%
Sotto range nelle rilevazioni successive	17	10,4%
In range alla 1° rilevazione	29	17,8%
In range nelle rilevazioni successive	110	67,5%

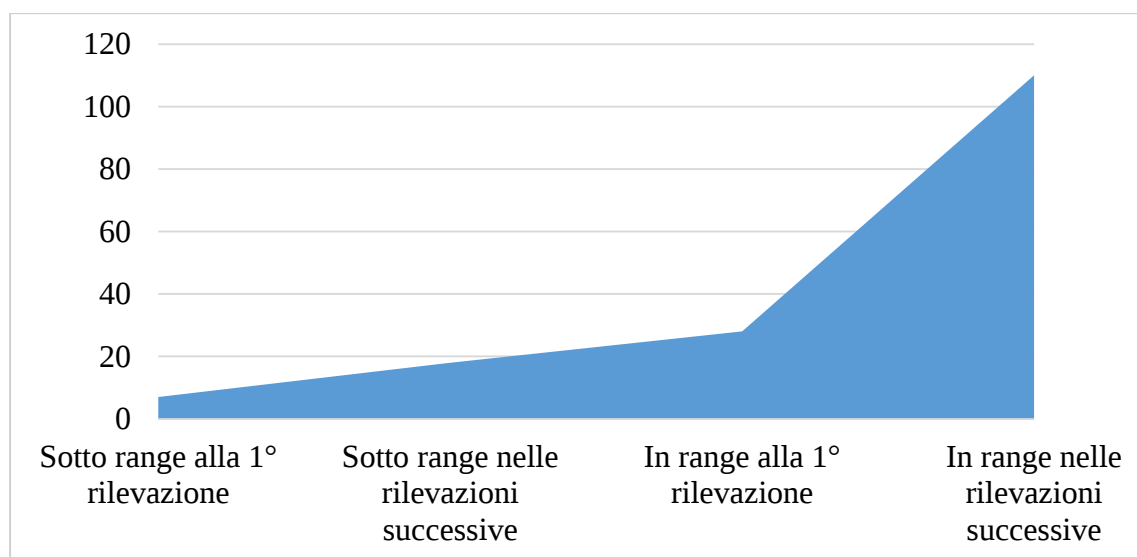


Grafico 3: Distribuzione valori INR distinti tra prime rilevazioni e successive rilevazioni.

L'effetto anticoagulante a lungo termine del Warfarin è più stabile nelle persone che assumono regolarmente una certa quantità di vitamina K; molti soggetti tuttavia cambiano la propria dieta introducendo restrizioni durante la terapia anticoagulante.^(30,58) Tale dato è verificabile nel campione analizzato: durante il periodo di osservazione sono molti i soggetti che hanno sospeso l'assunzione di determinati cibi che prima assumevano. La sospensione

non ha determinato modificazioni significative nel mantenimento del range terapeutico, ma è indice di un bisogno educativo di sicurezza (*grafico 4*).

Viene valutata l'assunzione di farmaci da banco in quanto può modificare significativamente l'assorbimento del Warfarin alterando di conseguenza i valori dell'INR. Nel presente campione la maggioranza assume paracetamolo che dovrebbe causare un aumento dei valori di INR (*allegato 4 – tab.3*).⁽⁴³⁾ Questi tuttavia non hanno influenzato la stabilità dell'INR, presumibilmente per la loro regolare assunzione.

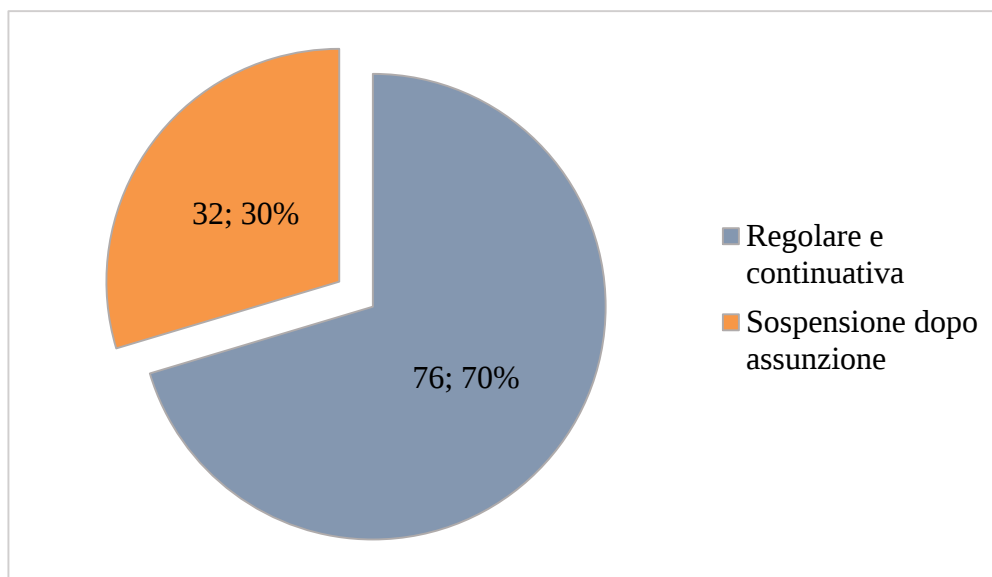


Grafico 4: Andamento assunzione alimenti con vitamina K

Durante il periodo di osservazione, condotta nei mesi estivi, si sono verificati 7 casi di diarrea, pur trovandoci al di fuori del periodo degli avvenimenti delle gastroenteriti.

I pazienti che hanno riportato mancanza di interesse per i dettagli rispetto la propria malattia risultano più a rischio di non aderenza.^(35,50,57) Nel campione invece, tutti i soggetti meno uno, esprimono interesse per il proprio stato di salute, questo dovrebbe quindi riflettersi in una maggior aderenza al trattamento.

Nel campione, non è stata rilevata ansia relativamente i potenziali effetti collaterali del farmaco, e gli studi in merito indagano poco questo aspetto riportando risultati eterogenei; ciò che emerge è che essa influisce sulla qualità di vita dei soggetti.^(2,8,30,35)

L'uso dei nuovi anticoagulanti orali è ancora estremamente circoscritto (*tab.19*).^(2,27,28,44,59)

Tabella 19: Percentuale di utilizzo di farmaci antagonisti della vitamina K e nuovi anticoagulanti orali nei singoli paesi europei*,

	Francia	Germania	Italia	Spagna	UK
AVK	16,1%	2,8%	62%	12,7%	74,9%
NAO	6%	11,6%	0,3%**	11,2%	3,7%

*Dalla tabella sono stati esclusi i farmaci antiplatefrenici, per questo motivo le percentuali sono inferiori al 100%.

**Nel periodo di osservazione del registro (gennaio 2012-gennaio 2013) in Italia, a differenza degli altri paesi, i NAO non erano ancora stati approvati dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Fonte: dati al basale del Registro Europeo PREFER in AF. *Giornale Italiano di Cardiologia*, 2014.

Anche questo aspetto indagato è analogo alla letteratura in quanto al momento della rilevazione, solo 1 paziente è passato ai nuovi anticoagulanti orali.

4.3. Implicazioni per la pratica infermieristica

Nel momento in cui viene instaurata la terapia anticoagulante e durante tutto il primo anno di trattamento, l'infermiere dovrebbe indagare la presenza di fattori di rischio che potrebbero incidere sulla non adesione. In questo campione, risultato aderente, non è possibile poter individuare tali fattori di rischio, ma come precedentemente enunciato, la completa aderenza rimane un dato dubbio. È comunque importante che l'infermiere dia rinforzi positivi attraverso la ripetizione delle informazioni in maniera semplice e comprensibile.

Fondamentale è educare l'assistito all'alimentazione. Non si dovrebbe rafforzare l'idea di non assumere alimenti con vitamina K quanto raccomandare di evitare assunzioni improvvisate o sospendere bruscamente tali alimenti: è importante il mantenimento di un'alimentazione equilibrata e soprattutto costante nel tempo. A questo proposito è bene fornire al paziente un elenco di preparazioni a base di erbe che dovrebbero invece essere evitate. L'infermiere dovrebbe fornire informazioni sull'assunzione di alcol, in particolare cercando di limitare la sua assunzione. È bene educare gli assistiti anche all'evitare l'assunzione di farmaci "da banco" e quando questa non è possibile avvertire il medico o la clinica presso la quale si è seguiti.

Specialmente nei pazienti a cui è stata fatta diagnosi recente, è importante che l'infermiere riconosca i sintomi di ansia o inflessione dell'umore che potrebbero verificarsi nei soggetti protagonisti e che potrebbero determinare effetti sull'adesione.

È bene che gli assistiti sviluppino un proprio sistema di assunzione della terapia che possa adattarsi alle singole necessità, ma l'infermiere dovrebbe indagare tale sistema rinforzandolo o dando consigli su come renderlo più efficace al fine di garantire un'adesione efficace.

CAPITOLO 5: CONCLUSIONE

L'indagine osservazionale ha lo scopo di valutare l'adesione alla terapia anticoagulante orale nella preparazione alla cardioversione elettrica dei pazienti con aritmia atriale.

Analizzato il campione di riferimento, esso presenta caratteristiche sovrapponibili alla letteratura per quanto riguarda sesso, età media e comorbilità e risulta invece differente per quanto riguarda il livello di istruzione, il corretto comportamento riguardo l'assunzione di alimenti con vitamina K, l'adesione alla terapia e l'ansia relativa al farmaco.

Va riaffermato il limite del campione indagato che risulta essere nettamente minore rispetto agli studi analizzati in letteratura.

L'adesione alla terapia anticoagulante orale nei soggetti con aritmia atriale in attesa di sottoporsi alla cardioversione elettrica risulta essere del 100%, sebbene persistano dati che pongano il dubbio di questo risultato. Delle 163 rilevazioni di PT, 24 (14,7%) hanno valori subterapeutici ($<2,0$). Tali valori, se i pazienti affermano il vero, non sono riconducibili ad altri dati rilevati, pertanto sarebbe opportuno indagare oltre al momento di assunzione della TAO, altri eventi che potrebbero giustificare tali dati. Ciò che si può notare dall'indagine svolta è la buona tendenza al mantenimento del range terapeutico $[2,0-3,0]$ nel corso del tempo con valori medi di 2,8.

Visto il livello di istruzione, inferiore a quello riportato in letteratura, e vista la propensione alla sospensione autonoma di determinati alimenti che prima il soggetto assumeva, sarebbe utile proporre degli incontri educativi riguardanti lo stile di vita da assumere con tale patologia.

Da letteratura emerge che l'educazione terapeutica, condotta attraverso brochure, incontri con l'infermiere di riferimento o visione di un video che descriva le conseguenze della non aderenza, si rivelano metodi efficienti per "rinfrescare la memoria" riguardo l'assunzione di cibi e l'uso appropriato dei farmaci.^(8,10,15,56) L'incontro tra assistito e infermiere, nel momento in cui gli viene consegnata la prescrizione, diventa un ottimo punto di partenza per accertare le abitudini del singolo riguardo l'alimentazione e le sue abitudini (alcol, farmaci). Le conoscenze di base, la motivazione e l'autoefficacia del soggetto dovrebbero esser sempre rinforzate dai professionisti della salute qualora se ne presenti l'occasione. Anche il solo fatto di dare importanza a queste attenzioni, migliora l'adesione.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Casciano JP, Dotiwala ZJ, Martin BC, Kwong WJ. The costs of warfarin underuse and nonadherence in patients with atrial fibrillation: a commercial insurer perspective. *J Manag Care Pharm* 2013 May;19(4):302-316.
- (2) De Caterina R, Renda G, Sangiuolo R, Attena E, Di Lecce L, Romeo F. La gestione del rischio tromboembolico nei pazienti con fibrillazione atriale in Italia: dati al basale del Registro Europeo PREFER in AF. *Giornale Italiano di Cardiologia* 2014;15(2):99-109.
- (3) Brown TM, Siu K, Walker D, Pladevall-Vila M, Sander S, Mordin M. Development of a conceptual model of adherence to oral anticoagulants to reduce risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Manag Care Pharm* 2012 Jun;18(5):351-362.
- (4) Esmerio FG, Souza EN, Leiria TL, Lunelli R, Moraes MA. Constant use of oral anticoagulants: implications in the control of their adequate levels. *Arq Bras Cardiol* 2009 Nov;93(5):549-554.
- (5) Hylek EM. Anticoagulation therapy for atrial fibrillation. *Semin Thromb Hemost* 2013 Mar;39(2):147-152.
- (6) Ogbonna KC, Clifford KM. Moving beyond warfarin-are we ready? A Review of the efficacy and safety of novel anticoagulant agents compared to warfarin for the management of atrial fibrillation in older adults. *J Gerontol Nurs* 2013 Jul;39(7):8-17.
- (7) Reiffel JA. New versus traditional approaches to oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Am J Med* 2014 Apr;127(4):e15.
- (8) Clarkesmith DE, Pattison HM, Lip GY, Lane DA. Educational intervention improves anticoagulation control in atrial fibrillation patients: the TREAT randomised trial. *PLoS One* 2013 Sep 9;8(9):e74037.
- (9) Eapen ZJ, Mi X, Qualls LG, Hammill BG, Fonarow GC, Turakhia MP, et al. Adherence and persistence in the use of warfarin after hospital discharge among patients with heart failure and atrial fibrillation. *J Card Fail* 2014 Jan;20(1):23-30.
- (10) Clarkesmith DE, Pattison HM, Lane DA. Educational and behavioural interventions for anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jun 4;6:CD008600.
- (11) Skeppholm M, Friberg L. Adherence to warfarin treatment among patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol* 2014 Dec;103(12):998-1005.
- (12) Baker JW, Pierce KL, Ryals CA. INR goal attainment and oral anticoagulation knowledge of patients enrolled in an anticoagulation clinic in a Veterans Affairs medical center. *J Manag Care Pharm* 2011 Mar;17(2):133-142.

- (13) Bussey HI, Bussey M. Cardiology patient page. Warfarin management: international normalized ratio self-testing and warfarin self-dosing. *Circulation* 2012 Jul 31;126(5):e52-4.
- (14) Raviele A, Disertori M, Alboni P, Bertaglia E, Botto G, Brignole M, et al. Linee guida AIAC per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. *Giornale Italiano di Cardiologia* 2013;14(3):215-240.
- (15) Grunau BE, Wiens MO, Harder KK. Patient self-management of warfarin therapy: pragmatic feasibility study in Canadian primary care. *Can Fam Physician* 2011 Aug;57(8):e292-8.
- (16) Nochowitz B, Shapiro NL, Nutescu EA, Cavallari LH. Effect of a warfarin adherence aid on anticoagulation control in an inner-city anticoagulation clinic population. *Ann Pharmacother* 2009 Jul;43(7):1165-1172.
- (17) Fitzmaurice DA, Gardiner C, Kitchen S, Mackie I, Murray ET, Machin SJ, et al. An evidence-based review and guidelines for patient self-testing and management of oral anticoagulation. *Br J Haematol* 2005 Oct;131(2):156-165.
- (18) Ryan F, Byrne S, O'Shea S. Randomized controlled trial of supervised patient self-testing of warfarin therapy using an internet-based expert system. *J Thromb Haemost* 2009 Aug;7(8):1284-1290.
- (19) Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, Edson R, Uyeda L, Phibbs CS, et al. Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. *N Engl J Med* 2010 Oct 21;363(17):1608-1620.
- (20) Simons LA, Ortiz M, Germanos P, Calcino G. Persistence on warfarin in patients with atrial fibrillation: experience in Australia 2006-2009. *Aust Fam Physician* 2013 Sep;42(9):659-661.
- (21) Arbring K, Uppugunduri S, Lindahl TL. Comparison of prothrombin time (INR) results and main characteristics of patients on warfarin treatment in primary health care centers and anticoagulation clinics. *BMC Health Serv Res* 2013 7 March 2013.
- (22) Jacobson A. Is there a role for warfarin anymore? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:541-546.
- (23) Pereira de Sousa L, Burba I, Ruperto C, Lattuada L, Barbone F, Di Chiara A. Vitamin K antagonists in patients with nonvalvular atrial fibrillation: appropriateness and quality of treatment in an Italian cohort. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2013 Jul;14(7):534-540.
- (24) Bloomfield HE, Krause A, Greer N, Taylor BC, MacDonald R, Rutks I, et al. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. *Ann Intern Med* 2011 Apr 5;154(7):472-482.
- (25) Steinberg BA, Piccini JP. Anticoagulation in atrial fibrillation. *BMJ* 2014 Apr 14;348:g2116.

- (26) Di Minno G, Russolillo A, Gambacorta C, Di Minno A, Prisco D. Improving the use of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Eur J Intern Med* 2013 Jun;24(4):288-294.
- (27) Lee PY, Han SY, Miyahara RK. Adherence and outcomes of patients treated with dabigatran: pharmacist-managed anticoagulation clinic versus usual care. *Am J Health Syst Pharm* 2013 Jul 1;70(13):1154-1161.
- (28) Schulman S, Shortt B, Robinson M, Eikelboom JW. Adherence to anticoagulant treatment with dabigatran in a real-world setting. *J Thromb Haemost* 2013 Jul;11(7):1295-1299.
- (29) Devine EB, Hopefl AW, Wittkowsky AK. Adherence to guidelines for the management of excessive warfarin anticoagulation. *J Thromb Thrombolysis* 2009 May;27(4):379-384.
- (30) Kneeland PP, Fang MC. Current issues in patient adherence and persistence: focus on anticoagulants for the treatment and prevention of thromboembolism. *Patient Prefer Adherence* 2010 Mar 24;4:51-60.
- (31) Pamboukian SV, Nisar I, Patel S, Gu L, McLeod M, Costanzo MR, et al. Factors associated with non-adherence to therapy with warfarin in a population of chronic heart failure patients. *Clin Cardiol* 2008 Jan;31(1):30-34.
- (32) Platt AB, Localio AR, Brensinger CM, Cruess DG, Christie JD, Gross R, et al. Risk factors for nonadherence to warfarin: results from the IN-RANGE study, *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008 Sep;17(9):853-860.
- (33) Suh DC, Choi JC, Schein J, Kim S, Nelson WW. Factors associated with warfarin discontinuation, including bleeding patterns, in atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin* 2013 Jul;29(7):761-771.
- (34) Kim JH, Kim GS, Kim EJ, Park S, Chung N, Chu SH. Factors affecting medication adherence and anticoagulation control in Korean patients taking warfarin. *J Cardiovasc Nurs* 2011 Nov-Dec;26(6):466-474.
- (35) Lane DA, Barker RV, Lip GY. Best practice for atrial fibrillation patient education. *Curr Pharm Des* 2015;21(5):533-543.
- (36) Smith MB, Christensen N, Wang S, Strohecker J, Day JD, Weiss JP, et al. Warfarin knowledge in patients with atrial fibrillation: implications for safety, efficacy, and education strategies. *Cardiology* 2010;116(1):61-69.
- (37) Wang Y, Kong MC, Lee LH, Ng HJ, Ko Y. Knowledge, satisfaction, and concerns regarding warfarin therapy and their association with warfarin adherence and anticoagulation control. *Thromb Res* 2014 Apr;133(4):550-554.
- (38) Chen SY, Wu N, Gulseth M, LaMori J, Bookhart BK, Boulanger L, et al. One-year adherence to warfarin treatment for venous thromboembolism in high-risk patients and its association with long-term risk of recurrent events. *J Manag Care Pharm* 2013 May;19(4):291-301.

- (39) Spiess JL. Can I stop the warfarin? A review of the risks and benefits of discontinuing anticoagulation. *J Palliat Med* 2009 Jan;12(1):83-87.
- (40) Muller S, Kohlmann T, Wilke T. Validation of the Adherence Barriers Questionnaire - an instrument for identifying potential risk factors associated with medication-related non-adherence. *BMC Health Serv Res* 2015 Apr 10;15:153-015-0809-0.
- (41) Song X, Sander SD, Varker H, Amin A. Patterns and predictors of use of warfarin and other common long-term medications in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012 Aug 1;12(4):245-253.
- (42) Jorgensen AL, Hughes DA, Hanson A, van Eker D, Toh CH, Pirmohamed M, et al. Adherence and variability in warfarin dose requirements: assessment in a prospective cohort. *Pharmacogenomics* 2013 Jan;14(2):151-163.
- (43) Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA. Riassunto delle caratteristiche del prodotto: Warfarin - Coumadin 5mg compresse, 2015.
- (44) Patel AA, Nelson WW. Nurses' self-reported time estimation of anticoagulation therapy: a survey of warfarin management in long-term care. *BMC Nurs* 2015 Feb 21;14:8-015-0058-x, eCollection 2015.
- (45) Sinxadi P, Blockman M. Warfarin resistance. *Cardiovasc J Afr* 2008 Jul-Aug;19(4):215-217.
- (46) IPASVI, **Il Codice deontologico dell'Infermiere**
 *Approvato dal Comitato centrale della Federazione con deliberazione n.1/09 del 10 gennaio 2009
 e dal Consiglio nazionale dei Collegi Ipasvi riunito a Roma nella seduta del 17 gennaio 2009,* Available at: <http://www.ipasvi.it/norme-e-codici/deontologia/il-codice-deontologico.htm>.
- (47) Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010 Nov;3(6):624-631.
- (48) Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM, Paterson JM, Juurlink DN. Persistence with therapy among patients treated with warfarin for atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2012 Nov 26;172(21):1687-1689.
- (49) Simons LA, Ortiz M, Germanos P, Calcino G. Persistence on warfarin in patients with atrial fibrillation: experience in Australia 2006-2009. *Aust Fam Physician* 2013 Sep;42(9):659-661.
- (50) Cruess DG, Localio AR, Platt AB, Brensinger CM, Christie JD, Gross R, et al. Patient attitudinal and behavioral factors associated with warfarin non-adherence at outpatient anticoagulation clinics. *Int J Behav Med* 2010 Mar;17(1):33-42.
- (51) Tamayo Aguirre E, Vergara-Mitxeltoarena I, Uranga Saez Del Burgo E, Ostiza-Irigoyen A, Garcia-Carro A, Lopez-Fernandez I, et al. Oral anticoagulation and self-management:

analysis of the factors that determine the feasibility of using self-testing and self-management in primary care. *BMC Cardiovasc Disord* 2013 Aug 22;13:59-2261-13-59.

(52) Shah SG, Barnett J, Kuljis J, Hone K, Kaczmariski R. Factors determining patients' intentions to use point-of-care testing medical devices for self-monitoring: the case of international normalized ratio self-testing. *Patient Prefer Adherence* 2013;7:1-14.

(53) Witt DM, Delate T, Clark NP, Garcia DA, Hylek EM, Ageno W, et al. Nonadherence with INR monitoring and anticoagulant complications. *Thromb Res* 2013 Aug;132(2):e124-30.

(54) Christensen TD, Johnsen SP, Hjortdal VE, Hasenkam JM. Self-management of oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2007 May 16;118(1):54-61.

(55) Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Habacher W, Schmidt L, Semlitsch T. Self-management of oral anticoagulation. *Dtsch Arztebl Int* 2014 Feb 7;111(6):83-91.

(56) Hua TD, Vormfelde SV, Abu Abed M, Schneider-Rudt H, Sobotta P, Friede T, et al. Practice nursed-based, individual and video-assisted patient education in oral anticoagulation--protocol of a cluster-randomized controlled trial. *BMC Fam Pract* 2011 Apr 10;12:17-2296-12-17.

(57) Mazor KM, Baril J, Dugan E, Spencer F, Burgwinkle P, Gurwitz JH. Patient education about anticoagulant medication: is narrative evidence or statistical evidence more effective? *Patient Educ Couns* 2007 Dec;69(1-3):145-157.

(58) Kim KH, Choi WS, Lee JH, Lee H, Yang DH, Chae SC. Relationship between dietary vitamin K intake and the stability of anticoagulation effect in patients taking long-term warfarin. *Thromb Haemost* 2010 Oct;104(4):755-759.

(59) Greenspon AJ. A review of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Postgrad Med* 2012 Nov;124(6):7-16.

ALLEGATI

ALLEGATO 1: Tabella di analisi e della revisione della letteratura

	TITOLO, AUTORE, ANNO	SETTING	TIPO STUDIO	CAMPIONE	INTERVENTI e RISULTATI	CONCLUSIONI
1	<i>Comparison of prothrombin time (INR) results and main characteristics of patients on warfarin treatment in primary health care centers and anticoagulation clinics</i> Arbring K, Uppugunduri S, Lindah TL. 2013	Svezia, analisi in 2 Centri ospedalieri 23-27/2/ 2004	Studio trasversale	Valutazione di 563 valori di PT eseguiti, escludendo i doppi nei Centri oggetto di studio.	Comparazione dei valori di PT con il TTR calcolato secondo il metodo Rosendaal. Sono state analizzate le cause della necessità del trattamento anticoagulante orale classificate in: tromboembolismo venoso, fibrillazione atriale, malattie cardiache valvolari o altre cause, È risultato che nel primo centro base, i pazienti sono più anziani rispetto il centro specializzato, con una predominanza di maschi in entrambi i gruppi. In generale i maschi hanno ottenuto risultati migliori per quanto riguarda il controllo del TTR.	Entrambi i gruppi hanno ottenuto un buon controllo terapeutico del trattamento con il warfarin, con un miglior risultato dei maschi rispetto le donne. Questo risultato è però discutibile in quanto studio trasversale e non randomizzato, non ha significatività statistica.
2	<i>INR goal attainment and oral anticoagulation knowledge of patients enrolled in an anticoagulation clinic in a Veterans Affairs medical center</i> Baker JW, Pierce KL, Ryals CA. J Manag Care Pharm 2011	2009	Studio qualitativo	185 pazienti che hanno accettato di sottoporsi all'AKA che assumono warfarin.	Valutare il livello di conoscenza dei pazienti che ricevono terapia con warfarin attraverso la somministrazione dell'Anticoagulation Knowledge Assessment (AKA) Questionnaire ed esaminare la relazione tra conoscenza e controllo dell'INR (range). <i>Risultati:</i> analizzando l'INR dei 167 pazienti che ricevevano warfarin da almeno 6 mesi e che hanno risposto correttamente alla gran parte delle domande, è emerso che non c'è una relazione tra i due fattori (conoscenza-INR stabile).	Almeno il 74,1% dei pazienti in terapia a lungo termine con il warfarin ha risposto correttamente a 21 domande su 29, pur avendo un INR non stabile. Questo dimostra che non c'è una relazione tra la conoscenza e il controllo dell'INR.
3	<i>Meta-analysis: effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes</i> Bloomfield HE, Krause A, Greer N, Taylor BC, MacDonald R, Rutks I, et al. 2011	Studi inglesi pubblicati tra il 1966 e ottobre 2010	Meta-analisi	Pazienti adulti che ricevono terapia anticoagulante orale da almeno 3 mesi, 22 trials con 8413 pazienti.	Il campione di pazienti è stato randomizzato assegnandolo al gruppo di automonitoraggio (PST) o al gruppo di aggiustamento autonomo della dose (PSM). <i>Risultati:</i> in entrambi i gruppi il rischio totale di morte è basso (0,74%), il rischio di eventi tromboembolici maggiori è basso (0,58%) e il rischio di eventi emorragici maggiori non è aumentato (0,89%), 8 trials su 11 riportano la soddisfazione del paziente, la qualità di vita o entrambe. L'evidenza di risultati di	Confrontando due gruppi di pazienti adulti motivati che richiedono l'assunzione terapia anticoagulante orale si è visto che in entrambi i gruppi le morti e gli eventi tromboembolici sono significativamente

					sanguinamento o eventi tromboembolici è stata moderata e bassa per la mortalità.	bassi senza un aumento del rischio di gravi emorragie.
4	<i>Development of a conceptual model of adherence to oral anticoagulants to reduce risk of stroke in patients with atrial fibrillation</i> Brown TM, Siu K, Walker D, Pladevall-Vila M, Sander S, Mordin M. J Manag Care 2012	Stati Uniti, 2011	Revisione di letteratura	38 pazienti di 4 gruppi con età superiore ai 60 anni, diagnosi di FA non valvolare e che assume terapia anticoagulante orale.	È stata sottoposta la Modified Morisky Scale (MMS). I fattori che incidono sull'assunzione della terapia sono: conoscenze di base e rinforzi forniti da medici e farmacisti, motivazione a breve e lungo termine, sistemi personali, abitudini, autoefficacia e aderenza alla terapia anticoagulante orale, predisposizione, contesto sociale e familiare. <i>Risultati:</i> l'età media è di 69,9 anni. I partecipanti riportavano diagnosi di: ipertensione (86,8%, ipercolesterolemia (50%), insufficienza cardiaca cronica (31,6%), diabete (28,9%). L'89,5% assume warfarin. Il 52,6% dei partecipanti ha assunto la TAO per meno di 5 anni. Il 78,9% dei partecipanti riporta un alto livello di motivazione e il 100% un alto livello di conoscenza.	L'aderenza alla terapia anticoagulante nei pazienti con FA è complessa e risente di numerosi fattori, alcuni specifici da individuo a individuo e altri generali. È necessario per i pazienti sviluppare un proprio sistema di assunzione della terapia che possa adattarsi alle singole necessità.
5	<i>Warfarin management: international normalized ratio self-testing and warfarin self-dosing</i> Bussey HI, Bussey M. 2012	2008	Editoriale	Più di 700 pazienti	Il campione di pazienti è stato diviso in due gruppi: un gruppo settimanalmente si auto-monitorava l'INR tramite un auto-misuratore, l'altro gruppo veniva gestito da una clinica per la determinazione dell'INR. <i>Risultati:</i> in entrambi i gruppi gli INR erano in range (2-3), nel gruppo di automonitoraggio si è rilevato un 61% in meno di rischio di morte e un 70% in meno di rischio eventi emorragici. In quattro piccoli studi si è andati a valutare l'importanza dell'uso di internet nella comunicazione tra il paziente (che si autogestiva nel monitoraggio) e il centro di riferimento. In tutti gli studi si è visto un significativo aumento del controllo dell'INR e due trials su quattro hanno riportato un 80% in TTR.	L'auto-monitoraggio e l'auto-aggiustamento della dose riduce lo stress nei pazienti e migliora la qualità di vita. Gli eventi maggiori di coagulazione del sangue e le morti possono essere significativamente ridotti mantenendo il rischio di sanguinamento basso.
6	<i>The costs of warfarin underuse and nonadherence in patients with atrial fibrillation: a</i>	Gennaio 2003 – dicembre 2007	Studio retrospettivo osservativo	13289 soggetti con FA non valvolare, con CHADS2 >2 e che	<i>Risultati:</i> 47% dei soggetti non ha avuto manifestazioni legate al warfarin; 31,5% presenta una bassa PDC (proporzione legata ai giorni di copertura) mentre il 21,5% alta PDC.	Il sottoutilizzo o non aderenza del warfarin tra i pazienti con FA è diffuso e costoso. L'uso

	<i>commercial insurer perspective</i> Casciano JP, Dotiwala ZJ, Martin BC, Kwong WJ. J Manag Care Pharm 2013		nale, quasi sperimentale	non hanno un alto rischio di sanguinamento.	I tassi di ictus e TIA sono stati significativamente bassi per i gruppi con alti e bassi tassi di PDC paragonati al gruppo che non presentava manifestazioni.	di warfarin con moderato/alto rischio di ictus e basso rischio di sanguinamento ha dimostrato essere di effettivo beneficio nella prevenzione, senza un significativo aumento delle emorragie intracraniche. La terapia è stata associata ad una significativa riduzione dei ricoveri, che si riflette in un minor costo totale di assistenza sanitaria.
7	<i>One-year adherence to warfarin treatment for venous thromboembolism in high-risk patients and its association with long-term risk of recurrent events</i> Chen SY, Wu N, Gulseth M, LaMori J, Bookhart BK, Boulanger L, et al. J Manag Care 2013	Stati Uniti, 2013	Studio quantitativo	8040 pazienti adulti con diagnosi di tromboembolia venosa dal 1 gennaio 2006 al 31 marzo 2008.	L'aderenza è stata valutata in termini di interruzione (definite come gap di 90 giorni) e di proporzione di giorni coperti per il periodo di valutazione di un anno. L'associazione tra l'aderenza alla terapia e episodi di tromboembolia è stata valutata in modo descrittivo tramite curve statistiche e un modello proporzionale di Cox valutando variabili demografiche e cliniche dei pazienti. È emerso che pazienti che sono stati conformi alla terapia con warfarin in modo continuativo hanno avuto meno rischio di sviluppare un episodio di tromboembolia.	L'aderenza alla terapia ad un anno è risultata bassa nei pazienti ad alto rischio di eventi tromboembolici ricorrenti. La mancata osservanza alla terapia e la sospensione del trattamento con warfarin per un anno è stato associato ad un alto rischio di tromboembolia ricorrente.
8	<i>Self-management of oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis</i> Christensen TD, Johnsen SP, Hjortdal VE, Hasenkam JM. 2007	Danimarca, 2006	Revisione sistematica e meta-analisi di trials randomizzati controllati	10 trials con 2724 pazienti.	Sono stati confrontati i trial randomizzati controllati selezionando i pazienti che si autogestivano la terapia anticoagulante orale dal trattamento convenzionale. I dati estrapolati riguardano: caratteristiche dello studio, qualità dei trials e risultati (morti, complicanze tromboemboliche, TTR). <i>Risultati:</i> due trials su dieci sono stati classificati ad alta qualità. Considerando tutti i trials, l'autogestione	L'autogestione della terapia anticoagulante orale da parte del paziente appare buona e possibile rispetto la gestione convenzionale.

					della terapia anticoagulante è stata associata a una riduzione del rischio di morte e delle complicanze maggiori, con un aumento del TTR. Non sono chiari gli effetti sulle complicanze minori.	
9	<i>Educational and behavioural interventions for anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation</i> Clarkesmith DE, Pattison HM, Lane DA. 2013	Danimarca, Norvegia, Germania, USA, Canada, UK, Dal 2003 al 2007	Revisione	1215 pazienti con FA.	Due studi hanno messo in relazione l'educazione e le cure abituali fornite dai medici. Quattro studi hanno comparato l'automonitoraggio e l'educazione con le cure abituali. Uno studio ha analizzato l'auto monitoraggio di gruppo. Tre trials hanno valutato gli aiuti di supporto alla decisione rispetto le cure tradizionali/o le evidenze delle linee guida. Tutti gli interventi includevano un elemento educativo che solitamente consisteva nella descrizione: delle conseguenze (in particolare dell'ictus e delle emorragie), del monitoraggio dell'INR durante l'assunzione di warfarin e le probabilità di ictus ed emorragie durante l'assunzione. Altri interventi fornivano informazioni riguardo lo stile di vita e i fattori che influenzano il controllo del warfarin. Sono stati fatti interventi di auto monitoraggio anche formativi per imparare l'utilizzo dei dispositivi di monitoraggio dell'INR.	La revisione dimostra che ci sono insufficienti evidenze per tracciare conclusioni definitive riguardo l'impatto degli interventi comportamentali o di educazione riguardo il TTR nei pazienti con FA. È sicuramente importante esplorare le implicazioni psicologiche dei paziente che soffrono di FA cronica.
10	<i>Educational intervention improves anticoagulation control in atrial fibrillation patients: the TREAT randomised trial</i> Clarkesmith DE, Pattison HM, Lip GY, Lane DA. 2013	Birmingham 2013	Trial randomizzato TREAT	97 pazienti partecipanti al programma educativo maggiorenni, che parlano l'inglese, senza problemi cognitivi, senza controindicazioni al warfarin.	Sono stati divisi i pazienti in due gruppi: nel primo era presente un "paziente esperto" che attraverso vari strumenti interveniva educando gli altri membri; nel secondo gruppo invece c'erano persone comuni che non avevano ricevuto educazione. Attraverso un sistema a random i pazienti venivano sottoposti a questionari ogni 6 e 12 mesi. Il primo valore considerato è stato il TTR, successivamente: la conoscenza, la qualità di vita, l'ansia/inflessione dell'umore, credenze riguardo i farmaci e percezione della propria malattia. <i>Risultati:</i> il primo gruppo presentava un TTR significativamente superiore al secondo gruppo a distanza di 6 mesi. Per i valori considerati successivamente, non ci sono state differenze tra i 6 e 12 mesi.	Avere qualcuno che guida gli interventi educativi durante i primi 6 mesi dell'inizio della terapia con warfarin migliora significativamente il TTR.

11	<i>Patient attitudinal and behavioral factors associated with warfarin non-adherence at outpatient anticoagulation clinics</i> Crues DG, Localio AR, Platt AB, Brensinger CM, Christie JD, Gross R, et al. 2010	2010, Inghilterra	Studio prospettico di coorte	156 adulti	È stata utilizzata la regressione statistica per esaminare la relazione tra le 5 scale di valutazione e l'assunzione quotidiana di warfarin. Quattro scale su cinque sono risultate essere prognostiche: in particolare un maggior isolamento sociale è stato associato a maggiore non aderenza. Anche la presenza di disagio sociale tra le variabili demografiche e mediche è risultato essere associato a non aderenza.	I pazienti che hanno riportato mancanza di interesse per i dettagli rispetto la propria malattia sono risultati più a rischio di non aderenza.
12	<i>La gestione del rischio tromboembolico nei pazienti con fibrillazione atriale in Italia: dati al basale del Registro Europeo PREFER in AF</i> De Caterina R, Renda G, Sangiuolo R, Attena E, Di Lecce L, Romeo F. 2014	Da gennaio 2012 a gennaio 2013, Austria, Francia, Germania, Italia, Spagna, Svizzera, UK, Italia da maggio a ottobre 2012.	Studio osservazionale	7243 pazienti europei, di cui 1888 italiani, Maggiorenni, con consenso informato scritto, storia di FA documentata all'ECG o rilevata da pacemaker o defibrillatore impiantabile nei precedenti 12 mesi.	Registrazione dei dati mediante una cartella clinica elettronica (eCRF) delle seguenti variabili: dati socio-demografici, incidenza della FA, fattori di rischio e comorbidità, punteggi ottenuti dalle scale di valutazione del rischio CHADS2, storia di eventi clinici significativi, numero di ospedalizzazioni, trattamento prescritto, punteggio e modalità di misurazione dell'INR, QdV e soddisfazione al trattamento mediante EuroQoL (EQ-5D) e Perception AntiCoagulant Treatment Questionnaire (PACT-Q). <i>Risultati:</i> i pazienti italiani presentano una maggior incidenza di eventi clinici e ospedalizzazioni, un minor utilizzo degli AVK, un peggior controllo dell'anticoagulazione un grado di insoddisfazione al trattamento più elevato.	Rispetto ad altri paesi europei, l'Italia si caratterizza per un minor utilizzo degli AVK e un maggior ricorso alla misurazione dell'INR, senza che questa maggior assiduità di monitoraggio comporti un migliore controllo della coagulazione. Inoltre i pazienti italiani manifestano una più accentuata insoddisfazione al trattamento e maggiori difficoltà nella gestione della terapia anticoagulante.
13	<i>Adherence to guidelines for the management of excessive warfarin anticoagulation</i> Devine EB, Hopefl AW, Wittkowsky AK. 2009	2009, Danimarca	Studio prospettico di coorte	470 pazienti di 22 centri	Pazienti che presentavano un INR uguale o superiore a 4,5 tra il 3 gennaio e il 29 aprile del 2005 sono stati osservati. L'85% dei pazienti aveva un INR <9; 15% presentava serio sanguinamento. Il 41% dei pazienti non ha aderito alle linee guida, di questi il 15% è stato sottotrattato mentre il 48% sopratrattato. La mancata aderenza è stata fondamentalmente attribuita a un eccessivo dosaggio (dose iniziale media 6,9mg) e via inadeguate di somministrazione di vitamina K (sottocute o intramuscolo).	L'aderenza alle linee guida è bassa, in particolare per l'inappropriata somministrazione della vitamina K.

14	<i>Adherence and persistence in the use of warfarin after hospital discharge among patients with heart failure and atrial fibrillation.</i> Eapen ZJ, Mi X, Qualls LG, Hammill BG, Fonarow GC, Turakhia MP, et al. 2014	Stati Uniti 2014	Studio di coorte	2691 pazienti, 1856 con prescrizione di warfarin alla dimissione dal 1 gennaio 2006 al 31 dicembre 2009 con >65 anni.	È stato usato Medicare, un database per la prescrizione di farmaci per misurare l'aderenza e la persistenza al trattamento. Ciò che veniva indagato era: i tassi di prescrizione di warfarin alla dimissione, l'ambulatorio di erogazione, la sospensione, l'adesione.	Ad un terzo dei pazienti eleggibili con scompenso cardiaco e fibrillazione atriale non è stato prescritto warfarin alla dimissione da un ricovero per insufficienza cardiaca e pochi hanno iniziato la terapia in regime ambulatoriale. La maggior parte dei pazienti a cui è stata prescritto il warfarin alla dimissione è rimasto in terapia 1 anno.
15	<i>Constant use of oral anticoagulants: implications in the control of their adequate levels</i> Esmerio FG, Souza EN, Leiria TL, Lunelli R, Moraes MA. 2009	Brasile 2009	Studio trasversale quantitativo	140 pazienti da novembre 2005 a giugno 2006.	È stato somministrato un questionario ai pazienti per ottenere caratteristiche cliniche e sapere la loro conoscenza riguardo al trattamento, la loro compliance al trattamento (tramite la Scala Morisky) e la loro percezione riguardo alla terapia. <i>Risultati:</i> i principali indicatori alla terapia con anticoagulanti era per il 61,4% la fibrillazione atriale e per il 55% portatori di protesi valvolare cardiaca. La durata della terapia anticoagulante andava dai 24 ai 72 mesi e il fenprocumone (58%) è risultato essere l'anticoagulante più comune. Riguardo la percezione del trattamento, il 95% dei pazienti è risultato essere preoccupato per l'uso quotidiano del farmaco. Il livello di conoscenze dei pazienti con INR fuori dal range terapeutico era alto (64%), contro il 62% dei pazienti con INR in range. I pazienti in range terapeutico hanno dimostrato una compliance del 54%.	I risultati di questo studio dimostrano una prevalenza di pazienti che usa gli anticoagulanti orali con un controllo dell'INR ottimale, ma allo stesso tempo un'alta percentuale di pazienti non complianti al trattamento.
16	<i>Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation</i>	Northern California, Pazienti con	Studio quantitativo	4188 soggetti che hanno iniziato ad assumere warfarin	Il 26,3% dei pazienti è stato discontinuo nel trattamento nel 1° anno, di questa percentuale, il 33,9% dei pazienti aveva meno di 65 anni. Alla fine del 2°	È emerso che un minor tempo in range terapeutico è motivo di

	Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. 2010	diagnosi di fa tra 1 luglio 1996 e 31 dicembre 1997		nello studio ATRIA.	anno, solo l'8% ha sospeso il warfarin e il 3,6% nel 3° anno.	discontinuità del trattamento con warfarin, in particolar modo nei pazienti giovani che faticano a percepire il rischio a cui vanno incontro sospendendo la terapia anticoagulante.
17	<i>An evidence-based review and guidelines for patient self-testing and management of oral anticoagulation</i> Fitzmaurice DA, Gardiner C, Kitchen S, Mackie I, Murray ET, Machin SJ, et al. 2005	Inghilterra, 2005	Revisione – linee guida	1-White et al 46 pazienti (pz); 2-Sawicki 179 pz randomizzati; 3-Cromhecke et al 50 pz; 4- Korfer e Korte 600 pz; 5-Sidhu e O'Kane 100 pz; 6-Ansell et al 20 pz.	1) Sono stati valutati i PT di due gruppi di pazienti: un gruppo che si automonitorava, l'altro si recava all'ambulatorio per la determinazione. <i>Risultati</i> : il primo gruppo ha mostrato un percentuale di TTR maggiore (93% vs 75%). 2) I pazienti sono stati randomizzati assegnati quindi ad un gruppo a cui è stata fatta educazione (60-90 minuti di lezione 1 volta a settimana per 3 settimane) e un gruppo di controllo per 3 mesi. <i>Risultati</i> : nessuno dei due gruppi è andato bene in quanto in entrambi solo il 50% è riuscito a raggiungere il range di INR. Gli eventi avversi sono stati simili: un episodio di emorragia maggiore in entrambi i gruppi e nel gruppo di controllo un evento ischemico. 3) I pazienti sono stati randomizzati e divisi nel gruppo di auto-gestione della terapia o nel gruppo di gestione medica. <i>Risultati</i> : non ci sono state differenze significative nel TTR (55% vs 49%). Non ci sono state differenze negli eventi avversi. 4) 305 pazienti si sono autogestiti e 295 sono stati gestiti dal medico. <i>Risultati</i> : il 79% del primo gruppo è rimasto in range vs il 62% del secondo gruppo. 5) 51 pazienti hanno usato un auto monitoraggio e 49 pazienti facevano parte del gruppo di controllo, entrambi seguiti per 2 anni. <i>Risultati</i> : non ci sono state significative differenze in mortalità e morbidità nei due gruppi. 6) Il primo gruppo utilizzava un sistema di auto monitoraggio, il gruppo di controllo no. <i>Risultati</i> :	C'è una base limitata di evidenza per l'auto monitoraggio e per l'autogestione della terapia anticoagulante orale. I dati disponibili suggeriscono che si tratta di modelli credibili per una minoranza significativa di pazienti, se sostenuta da una formazione strutturata e un follow up.

					l'88% del gruppo sperimentale aveva INR in range vs il 68% del gruppo controllo,	
18	<i>Persistence with therapy among patients treated with warfarin for atrial fibrillation</i> Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM, Paterson JM, Juurling DN. 2012	Canada, 2012	Studio di coorte, dal 1 aprile 1997 al 31 marzo 2008	125 195 nuovi pazienti in warfarin con più di 66 anni con recente diagnosi di FA.	In un database sono stati registrati i ricoveri, le visite mediche urgenti, i dati demografici del paziente, le visite di routine e le comorbidità. È stato identificato il momento di inizio della terapia ed è stata seguita la prescrizione fino al 180esimo giorno. In questo periodo si è valutata l'aderenza dei pazienti al trattamento. <i>Risultati:</i> il 69% dei pazienti aveva un punteggio CHADS di 2 o più alla fine della terapia e il 50,2% ha iniziato il trattamento nella settimana di diagnosi della FA. Il 31,8% è stato discontinuo nel primo anno di trattamento, il 43,2% lo è stato nei 2 anni e il 61,3% nei 5 anni. Il tempo medio di discontinuità è stato di 2,9 anni. Gli uomini iniziano ad interrompere la terapia prima rispetto le donne (2,6% vs 3,2%), mentre i pazienti tra i 66 e i 75 anni sono stati più discontinui nella terapia rispetto il gruppo di pazienti con più di 85 anni (2,7 anni vs 3,1). La persistenza alla terapia aumenta all'aumentare del rischio di ictus come riflette il punteggio CHADS2 (2,3 anni vs 2,9). I pazienti che hanno iniziato ad assumere la terapia anticoagulante tra il 2003 e il 2007, a lungo termine è stato più aderente alla terapia rispetto a chi la aveva iniziata nel 1997.	La persistenza alla terapia con warfarin è più bassa nei soggetti maschi, con giovane età e con basso rischio di ictus. Durante questo studio la persistenza alla terapia è aumentata, Inoltre pazienti con punteggi CHADS2 bassi, hanno una maggior incidenza di discontinuità al trattamento,.
19	<i>A review of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation</i> Greenspon AJ. 2012	Stati Uniti, 2012	Revisione di letteratura	Non dichiarato	I nuovi anticoagulanti orali possono essere utilizzati come alternativa al warfarin. Questa revisione riassume i dati degli studi clinici correnti per il warfarin rispetto i nuovi anticoagulanti orali come il dabigatran (inibitore diretto della trombina) e rivaroxaban e apixaban (inibitori del fattore X), 150mg di Dabigatran due volte al giorno ha dimostrato una superiorità nel ridurre il rischio di ictus o embolia sistemica rispetto al warfarin (1,53% vs 1,69%), 20 mg di Rivaroxaban una volta al giorno ha dimostrato la non inferiorità nel ridurre il rischio di ictus o di embolia sistemica (2,1% vs 2,4%). Per il rischio di sanguinamento maggiore, non c'è alcuna differenza significativa tra rivaroxaban e warfarin (14,9% vs 14,5% all'anno), 5 mg di	Vi è un'alta prevalenza di fibrillazione atriale (FA) negli Stati Uniti, soprattutto nella popolazione anziana. I pazienti con FA hanno un alto rischio di ictus, pertanto è raccomandata la terapia anticoagulante orale. Tuttavia molti pazienti eleggibili, non ricevono la terapia a causa delle limitazioni e delle preoccupazioni

					Apixaban due volte al giorno ha dimostrato una superiorità rispetto al warfarin nel prevenire ictus o embolia sistemica (1,27% vs 1,60%); apixaban ha ridotto significativamente il rischio di sanguinamento maggiore rispetto al warfarin (2,13% vs 3,09% all'anno). I tassi di mortalità si sono rivelati più bassi rispetto al warfarin con l'apixaban (3,52% vs 3,94%), simili per rivaroxaban (P=0,15). Tutti e tre i nuovi anticoagulanti orali hanno ridotto significativamente l'emorragia intracranica rispetto al warfarin,.	legate all'uso dell'antagonista della vitamina K come il warfarin. I nuovi anticoagulanti orali possono essere una valida alternativa al warfarin per le diverse fasce di popolazioni di pazienti in quanto diminuiscono le interazioni farmacologiche, minimizzano i rischi di sanguinamento minore e non c'è l'obbligo del monitoraggio.
20	<i>Patient self-management of warfarin therapy: pragmatic feasibility study in Canadian primary care</i> Grunau BE, Wiens MO, Harder KK. 2011	Canada	Studio randomizzato controllato	11 randomizzati di 32 eletti per lo studio, Maggiorenni, in terapia con warfarin da almeno 3 mesi e che devono continuare il trattamento.	Sono stati divisi i pazienti in due gruppi: un gruppo autogestito e l'altro gruppo gestito da medici. Dopo 4 mesi i due gruppi sono stati invertiti. Al primo gruppo è stato chiesto di monitorare il proprio INR presso il laboratorio analisi e di regolare le proprie dosi di warfarin usando indipendentemente i normogrammi forniti. <i>Risultati:</i> 11 pazienti hanno completato lo studio. La media percentuale dei valori di INR in range terapeutico tra i soggetti nei gruppi era rispettivamente 82% nel primo (autogestito) e 80% nel secondo.	10 pazienti su 11 hanno preferito l'autogestione rispetto alla gestione medica e hanno deciso di continuare con questa strategia anche dopo lo studio. Non sono state fatte né visite né chiamate al medico durante l'aggiustamento della dose e non ci sono stati episodi di emorragia maggiore o eventi tromboembolici.
21	<i>Practice nursed-based, individual and video-assisted patient education in oral anticoagulation</i> Hua TD, Vormfelde SV, Abu Abed M, Schneider-Ruth H, Sobotta P, Friebe T et al.	Inghilterra, 2011	Trial randomizzato controllato	360 pazienti	I pazienti sono stati assegnati tramite randomizzazione al gruppo sperimentale e al gruppo controllo. Al gruppo sperimentale è stata fatta educazione tramite un programma che prevedeva la visione di un video, una brochure, e un incontro personale con un infermiere. Il video trattava informazioni riguardanti la terapia anticoagulante orale, la nutrizione e delle istruzioni per	Dopo sei mesi, è stato sottoposto un questionario ad entrambi i gruppi che riguardava le conoscenze della terapia anticoagulante

	2011				trattare situazioni d'emergenza. La brochure ripeteva i contenuti del video. L'intervento è stato fatto dopo 4 e dopo 6 settimane. Al gruppo di controllo è stata invece solo consegnata la brochure.	orale, la sicurezza e le sensazioni personali.
	<i>Adherence and variability in warfarin dose requirements: assessment in a prospective cohort</i> Jorgensen AL, Hughes DA, Hanson A, van Eker D, Toh CH, Pirmohamed M, et al. 2013	2013, Inghilterra	Studio prospettico di coorte	311 pazienti che hanno iniziato ad assumere warfarin.	È stata valutata l'aderenza dei pazienti al trattamento con il warfarin a distanza di 1, 8 e 26 settimane. Ci sono state significative associazioni tra l'aderenza e il raggiungimento della dose stabile e il tempo impiegato per realizzarlo.	E' consigliato di valutare l'aderenza durante il trattamento in quanto si è visto che essa migliora la risposta ai farmaci.
22	<i>Prevalence and management of atrial fibrillation in primary care: a case study</i> Khan MA, Raja S, Ibrahim MS, Hammersely C. 2014	2014, Inghilterra	Revisione	151 pazienti con FA non valvolare in giugno 2010	Sono stati analizzati dati demografici e punteggi di rischio usando il CHADS ² ; è stato documentato l'uso di farmaci anticoagulanti e antiaggreganti e le relative omissioni. E' emerso che il 70% ha un alto rischio di ictus, di questa percentuale il 36% non è in trattamento anticoagulante e la maggioranza (58%) non ha ben chiaro il motivo della non assunzione del warfarin. L'80% di tutti i pazienti è in trattamento con warfarin; il 4,4% sia con warfarin che con aspirina e il 4% nessuno dei due. I motivi di non assunzione dell'anticoagulante sono: storia di demenza e di sanguinamento gastrointestinale.	Mantenere i pazienti con rischio di ictus basso in terapia anticoagulante, potrebbe esporli ad un rischio inutile. Si consiglia l'uso di strumenti di controllo automatici, progettati per migliorare la conformità alle linee guida nazionali.
23	<i>Factors affecting medication adherence and anticoagulation control in Korean patients taking warfarin</i> Kim JH, Kim GS, Kim EJ, Park S, Chung N, Chu SH. 2011	Corea, 2011	Studio trasversale	204 pazienti che assumono warfarin visitati dall'ambulatorio di un centro in Corea.	Sono stati studiati: l'aderenza ai farmaci, la conoscenza del warfarin, l'autoefficacia, la comprensione dei pazienti dell'INR. Il 27,5% dei pazienti è stato aderente. Questo gruppo ha dimostrato avere conoscenza maggiori rispetto al gruppo non aderente, Tuttavia l'aderenza ai farmaci non è stata associata con un buon livello di INR.	La conoscenza riguardo al warfarin e l'autoefficacia esercitano un'influenza significativa sull'aderenza al farmaco, ma l'adesione al farmaco non prevede che sia correlato un miglior controllo dell'INR.
24	<i>Relationship between dietary vitamin K intake and the</i>	2010, Germania	Studio pilota	66 pazienti	È stata quantificata la quantità di vitamina k assunta dai pazienti in terapia con il warfarin e si è valutata la	L'effetto anticoagulante a lungo termine di

	<i>stability of anticoagulation effect in patients taking long-term warfarin</i> Kim KH, Choi WS, Lee JH, Lee H, Yang DH, Chae SC. 2010				relazione con la stabilità dell'effetto anticoagulante. Sono state registrate le quantità di vitamina K assunta dai pazienti in terapia da più o meno 1 anno su un diario per 3 giorni.	warfarin è più stabile nei pazienti che assumono regolarmente una certa quantità di vitamina K.
25	<i>Current issues in patient adherence and persistence: focus on anticoagulants for the treatment and prevention of thromboembolism</i> Kneeland PP, Fang MC, 2010	2010, California	Studio qualitativo	Non dichiarato	In uno studio i pazienti sono stati seguiti per oltre 2 anni valutando la loro qualità di vita, il benessere e la percezione di benessere attraverso scale validate. I dati rivelano che i pazienti che mantengono un target di INR stabile, lo mantengono solo per il 50% del tempo e dal 22 al 33% dei pazienti che inizia terapia con warfarin per FA, abbandona la terapia nel primo anno di trattamento. In un altro studio con intervista strutturata ad oltre 21 pazienti con FA in warfarin dove si è valutato l'impatto di esso nella qualità di vita e la soddisfazione del paziente, è emerso che la QdV non è stata molto influenzata, probabilmente per la presenza di altre comorbidità. La maggior parte degli studi sono stati randomizzati non ciechi: è emerso che contribuiscono alla non aderenza sia gli effetti collaterali dei farmaci che gli oneri del monitoraggio. Fattori associati a poca adesione alla terapia con warfarin: giovane età, sesso maschile, basso rischio di ictus, funzione cognitiva povera, povertà (maggior adesione nei pazienti con reddito annuo >\$10000), essere senza dimora, alto livello di istruzione, avere un'occupazione, riluttanza nell'accettare informazioni mediche. Si è visto che i fattori di rischio per non adesione sono correlati a minor tempo in range terapeutico nonché peggior mortalità e morbilità.	Gli elementi che influiscono sulla qualità di vita dei pazienti in terapia sono: inconvenienti nell'assunzione, frequenti esami del sangue, efficacia percepita del farmaco e la sua sicurezza, l'ansia relativa al potenziale e reale effetto del farmaco e le interazioni con altri farmaci, l'autonomia del paziente, la qualità di informazioni ricevuta e l'impatto del farmaco sulle attività, restrizioni nella dieta e nell'assunzione di alcol. Fattori demografici come giovane età, sesso maschile sono associati a peggior compliance, mentre i pazienti più anziani hanno dimostrato maggior aderenza al trattamento.
	<i>Best practice for atrial fibrillation patient education</i> Lane DA, Barker RV, Lip GY. 2015	Olanda, 2015	Revisione di studi qualitativi	1-non dichiarato 2-70 pazienti	1) Uno studio qualitativo del 2011 di McCabe et al. ha cercato di identificare dalle narrazioni di pazienti sintomatici, ciò di cui essi avevano bisogno. È emerso che avevano bisogno di: una diagnosi tempestiva e	In generale i pazienti hanno una conoscenza limitata della FA e delle sue opzioni di

				3-825 pazienti con FA e 810 cardiologi accurata, affidabile con informazioni utili, riconoscimento delle loro paure, ansia e incertezza, comprendere il decorso della FA e il suo trattamento, come essere supportati per la gestione dei sintomi imprevedibili, accedere facilmente alle cure. 2) Nel campione di pazienti con FA appena diagnosticata è stata valutata l'ansia, l'inflessione dell'umore e la salute correlata alla qualità di vita nei primi 12 mesi dalla diagnosi. È emerso che il 38,5% dei pazienti ha sperimentato elevati livelli di ansia costanti nel tempo; alcuni pazienti hanno riportato una sintomatologia da inflessione dell'umore (dato non disponibile). La percezione generale del campione di pazienti riguardo la loro salute è diminuita in modo significativo con il tempo. 3) E' stato somministrato un questionario internazionale a pazienti e cardiologi in 11 paesi. <i>Risultati:</i> i medici tendono a sovrastimare le conoscenze dei pazienti, in particolare per le complicanze e i trattamenti; i pazienti hanno dimostrato un elevato livello di conoscenza dei benefici e rischi di trattamento per la FA. Al contrario molti altri studi riferiscono che molti pazienti possiedono scarse conoscenze della loro condizione e non comprendono benefici e rischio dei trattamenti specifici (in particolare della TAO), e sono spesso ignari dei fattori che possono influenzare il trattamento. È emerso che l'adesione alla terapia medica delle malattie croniche è notevolmente migliorata se ai pazienti è data una spiegazione sufficiente su aspetti di assunzione e conseguenze. La revisione ha trovato un accordo tra gli studi in termini di contenuto educativo da dare al paziente riguardo il warfarin. Pochi studi hanno valutato la conoscenza e la comprensione della FA ma anche da questi emerge che i pazienti, nel breve termine, trarrebbero beneficio e rinforzo dalle informazioni date.	trattamento. I pazienti hanno preoccupazioni reali sul trattamento della FA, Vi è la necessità da parte degli operatori sanitari di istruire, educare e supportare anche con strumenti, le informazioni date ai pazienti per una comunicazione migliore. La discussione con il paziente è una componente necessaria e importante nel processo decisionale affinché questo sia condiviso e consapevole da parte del paziente. Data l'assenza di letteratura sulle esperienze in tale ambito, la ricerca futura dovrebbe concentrarsi sui pazienti con FA per fornire conoscenze delle tematiche specifiche che sarebbe opportuno affrontare.
--	--	--	--	--	--

26	<i>Adherence and outcomes of patients treated with dabigatran: pharmacist-managed anticoagulation</i> Lee PYY, Han SY, Miyahara RK. 2013	Stati Uniti, 2013	Studio retrospettivo	68 pazienti	È stata valutata l'aderenza alla terapia dei pazienti che si sottoponevano al controllo della coagulazione in farmacia (20) e nell'ospedale (48). I risultati tra i due gruppi sono stati sovrapponibili: si è verificato solo un episodio grave di sanguinamento gastrointestinale.	Il controllo del dabigatran nei pazienti con fibrillazione atriale è indifferente in ospedale o in farmacia in quanto dallo studio è emerso che non ci sono differenze significative.
27	<i>Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events</i> Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, Edson R, Uyeda L, Phibbs CS, et al. 2010	2010	Studio prospettico o randomizzato non cieco	2922 pazienti che assumono warfarin per valvola cardiaca meccanica o fibrillazione atriale.	I pazienti sono stati seguiti da 2 a 4 anni nella misurazione dell'INR a casa (auto-misurazione) o nei diversi centri. Veniva valutato il tempo di insorgenza di eventi maggiori: ictus, emorragie maggiori o morte. I risultati sono stati simili tra i due gruppi considerati tranne che nel gruppo dell'auto-misurazione si sono verificati meno episodi di emorragia minore. Inoltre questo gruppo ha presentato una percentuale di INR in target nel tempo migliore rispetto all'altro gruppo, presentando anche una maggior soddisfazione per il trattamento.	I risultati non supportano la superiorità dell'automonitoraggio rispetto al test effettuato nei diversi centri in quanto non riducono il rischio di ictus, di emorragia maggiore e di morte.
28	<i>Patient education about anticoagulant medication: is narrative evidence or statistical evidence more effective?</i> Mazor KM, Baril J, Dugan E, Spencer F, Burgwinkle P, Gurwitz JH. 2007	Irlanda, 2007	Studio randomizzato controllato	600 pazienti in TAO	Il campione è stato randomizzato: un gruppo vedeva un video dove un medico e un paziente discutevano del trattamento con terapia anticoagulante mentre l'altro gruppo non ha visto il video. Durante il video il medico riportava evidenze di letteratura, dati statistici e altre informazioni chiave. Alla fine dell'intervento i pazienti dovevano compilare un questionario riguardo conoscenze, credenze e aderenza alla terapia e al regime di controllo. <i>Risultati:</i> i video hanno avuto un effetto positivo sulle conoscenze dei pazienti relative al warfarin; il 67,1% era uomo e il 32,9% donna. La classe d'età più frequente è quella con 75 anni o più. Il 45% ha risposto in maniera buona alle domande riguardanti la salute e il 96,3% riferisce di aver assunto con esattezza la prescrizione di warfarin. Il 5% degli intervistati non sapeva di dover chiamare la clinica qualora si fossero tagliati e non sapevano come fermare l'emorragia; l'83% non sapeva che un sottodosaggio del warfarin	Questo studio sostiene e rafforza l'ipotesi che le narrazioni sono efficaci nel comunicare informazioni ai pazienti sulla sicurezza dei farmaci. I video hanno dimostrato essere un metodo efficiente per fornire educazione al paziente sui farmaci a lungo termine diventando dei periodici interventi educativi per "rinfrescare la memoria" riguardo l'appropriato uso di farmaci.

					nel sangue avrebbe potuto causare un ictus e il 36% non sapeva che troppo warfarin avrebbe potuto provocare sanguinamento gastrico.	
29	<i>Validation of the Adherence Barriers Questionnaire - an instrument for identifying potential risk factors associated with medication-related non-adherence.</i> Muller S, Kohlmann T, Wilke T. 2015	Inghilterra, 2015	Studio multicentrico osservazionale – studio di coorte	432 pazienti con FA	È stato sviluppato l'ABQ (questionario Barriere di Aderenza) che includeva una valutazione di coerenza interna come l'analisi fattoriale. La validità esterna dello strumento è stata valutata confrontando il punteggio con il grado di aderenza auto riferito, il tempo in range terapeutico. <i>Risultati:</i> i pazienti con punteggi superiori alla media ABQ (indice di aumento del numero e/o della forza delle barriere di aderenza esistenti), sono stati classificati con qualità anticoagulante scadente (TTR < 60%) rispetto ai pazienti con un più basso punteggio ABQ (44,6% vs 27,3%).	L'ABQ è uno strumento affidabile e valido per l'individuazione degli ostacoli specifici del paziente per l'aderenza al farmaco. La ricerca futura dovrà esaminare la capacità dell'ABQ di identificare i cambiamenti nella percezione del paziente, e del comportamento nel tempo, che possono essere importanti per la misurazione di successo degli interventi di aderenza.
30	<i>Effect of a warfarin adherence aid on anticoagulation control in an inner-city anticoagulation clinic population</i> Nochowitz B, Shapiro NL, Nutescu EA, Cavallari LH, 2009	2009, Stati Uniti	Studio prospettico di coorte	13 pazienti arruolati che hanno completato almeno una visita clinica dopo l'arruolamento nello studio	È stato consegnato ai pazienti con storia di non aderenza un organizzatore del farmaco per 28 giorni. Il programmatore veniva portato ad ogni visita per 3 mesi dove veniva misurato l'INR e veniva riempito l'organizzatore con la dose di warfarin. L'aderenza alla terapia con warfarin è migliorata con l'uso del programmatore (+25%); c'è stata una significativa diminuzione della percentuale dei valori subterapeutici e un miglioramento nella percentuale di tempo trascorso in range terapeutico.	L'uso di un organizzatore mensile del farmaco ha ridotto significativamente la percentuale di valori di INR subterapeutici e ha migliorato il tempo trascorso in range nei pazienti precedentemente non aderenti.
31	<i>Factors associated with non-adherence to therapy with warfarin in a population of chronic heart failure patients</i>	2008, Stati Uniti	Studio pilota	80 pazienti, 59 maschi	Sono state valutate le seguenti variabili cliniche: età, genere, assicurazione, frazione di eiezione, classe NYHA, comorbidità, fumo, alcol. La non aderenza è stata associata ad un uso di tabacco. Le cause ischemiche sono invece associate a maggior aderenza.	Il profilo del paziente non aderente al warfarin include: giovane età eziologia patologica non

	Pamboukian SV, Nisar I, Patel S, Gu L, McLeod M, Costanzo MR, et al. 2008				L'aderenza è maggiore al crescere dell'età e negativamente correlata al numero di ricoveri.	ischemica, miglior classe NYHA, fumo.
32	<i>Nurses' self-reported time estimation of anticoagulation therapy: a survey of warfarin management in long-term care</i> Patel AA, Nelson WW. 2015	Stati Uniti, gennaio 2014	Sondaggio self- reported	20 infermieri	È stato chiesto alle infermiere di quantificare il tempo impiegato per procedure relative al trattamento del warfarin. <i>Risultati:</i> il 26% dei pazienti riceve warfarin, il 75% di questi ha iniziato la terapia con il ricovero, In media gli infermieri spendono 4,6 ore a settimana per procedure e monitoraggio dei pazienti che iniziano terapia con warfarin, 2,35 ore per pazienti con terapia stabile all'inizio del ricovero.	In un contesto di carenza infermieristica già presente e conosciuta, l'uso di warfarin si riflette come un uso considerevole di tempo e risorse. Fino a quando il problema della carenza di personale non verrà risolto, è consigliabile l'uso dei nuovi anticoagulanti orali al posto del warfarin che permette un'attuazione più semplice e richiede meno tempo.
33	<i>Vitamin K antagonists in patients with nonvalvular atrial fibrillation: appropriateness and quality of treatment in an Italian cohort</i> Pereira de Sousa L, Burba I, Ruperto C, Lattuada L, Barbone F, Di Chiara A. 2013	2013, Stati Uniti	Studio di coorte	Tutti i pazienti dimessi durante il 2009 dall'ospedale "Upper Friuli" con diagnosi di FA non valvolare (509).	Sono state valutate tutte le comorbidità presenti nei 5 anni precedenti, incluse: ipertensione, insufficienza cardiaca congestizia, età >75 anni, diabete e ictus (CHADS ² score). L'aderenza dei pazienti è stata valutata valutando l'INR per un periodo di 180 giorni dopo la dimissione. È stato calcolato il TTR dei pazienti con almeno 2 misurazioni di INR. Dei 509 pazienti arruolati, 284 avevano un punteggio CHADS ² >1 e nessuna controindicazione alla TAO alla dimissione; di questi, 112 ha ricevuto prescrizione TAO alla dimissione e solo 84 ha avuto un TTR di almeno 65%.	La prescrizione di TAO non è associata a comorbidità presente o passata; nel complesso si è visto che l'adesione alle linee guida TAO per la FA è scarsa.
34	<i>Risk factors for nonadherence to warfarin: result from IN-RANGE study</i>	Inghilterra, 2008	Studio prospettic o di coorte	111 pazienti	Ogni giorno veniva misurato l'INR nei pazienti di due cliniche di anticoagulazione per determinare i fattori che influenzano la non aderenza al warfarin. Il campione è stato seguito per 137 giorni. <i>Risultati:</i> ogni giorno il 21% dei pazienti osservati non erano aderenti.	A scarsa aderenza al warfarin è comune; i fattori di rischio sono legati al livello di istruzione, al

	Platt AB, Localio AR, Brensinger CM, Cruess DG, Christie JD, Gross R et al. 2008				I fattori associati a non aderenza in maniera non modificabile sono: l'istruzione e la compromissione della cognizione. I soggetti con un lavoro e pensionati hanno avuto un'aderenza migliore. Soggetti disabili con più di 55 anni hanno avuto la percentuale peggiore di aderenza.	funzionamento della salute mentale e al deterioramento cognitivo.
35	<i>Randomized controlled trial of supervised patient self-testing of warfarin therapy using an internet-based expert system</i> Ryan F, Byrne S, O'Shea S. 2009	Inghilterra, 2008	Trial randomizzato controllato	162 pazienti	È stato utilizzato un sistema aperto diretto con il paziente e la clinica su internet, in modo da migliorare il controllo della terapia anticoagulante rispetto alla gestione convenzionale. Per 6 mesi i pazienti misuravano il proprio INR a casa e compilavano i dati richiesti sulla pagina web, I pazienti ricevevano un feedback immediato dal sistema per dosare il warfarin e per ripetere il test. <i>Risultati:</i> il 61,6% era maschio con età media di 58,7 anni. Il TTR del gruppo gestito da sistema è stato significativamente più alto rispetto la gestione convenzionale (74% vs 58,6%).	L'utilizzo di un sistema aperto diretto paziente-clinica basato su internet per la gestione della terapia anticoagulante orale, migliora il controllo dell'INR rispetto la gestione convenzionale.
36	<i>Adherence to anticoagulant treatment with dabigatran in a real-world setting</i> Schulman S, Shortt B, Robinson M, Eikelboom JW 2013	Canada, 2013	Studio di coorte trasversale	103 pazienti	Sono stati intervistati i pazienti trattati con dabigatran da 3 mesi e che venivano seguiti dalla clinica di anticoagulazione. Le informazioni ottenute riguardavano: il numero di capsule assunte, i sanguinamenti, eventi tromboembolici e altri eventi avversi in modo particolare dispepsia. <i>Risultati:</i> l'età media dei pazienti era 75,5 anni, il 46% erano donne il punteggio CHADS2 degli uomini era di 2,5. L'aderenza è stata del 99,7%, 11 pazienti hanno dimostrato un'aderenza inferiore all'80%. Durante l'intervista, il 30% dei pazienti non ha mai dimenticato di assumere la terapia, il 20% ha riportato complicanze quali sanguinamento, 2 di queste gravi. Un paziente ha riportato un evento ischemico e il 33% dispepsia.	Dallo studio emerge che l'assunzione di due pillole al giorno di dabigatran è generalmente buona, anche se il 12% dei pazienti riporta un'inadeguata aderenza al trattamento.
37	<i>Factors determining patients' intentions to use point-of-care testing medical devices for self-monitoring: the case of</i>	Nuova Zelanda, 2013	Studio trasversale incrociato	125 pazienti	Il campione di pazienti ha compilato un questionario in un ospedale del Regno Unito. I dati sono stati analizzati in maniera statistica per identificare i fattori che determinano le intenzioni dei pazienti nel frequentare centri di cura medici o	Le intenzioni del paziente nell'uso del misuratore della coagulazione portatile per l'auto monitoraggio

	<i>international normalized ratio self-testing</i> Shah SG, Barnett J, Kuljis J, Hone K, Kaczmariski R. 2013				nell'autodeterminazione della coagulazione in pazienti in terapia con warfarin. <i>Risultati:</i> il 64% dei partecipanti è di sesso maschile e il 60% ha età uguale o superiore a 71 anni. Tutti i pazienti aspettavano nell'ospedale per la determinazione dell'INR; solo due pazienti attualmente usavano auto monitoraggio dell'INR, l'84% dei pazienti non sapeva dell'esistenza di tale strumento e al 96% non è mai stata proposta questa opzione.	dell'INR dipendono da: il dispositivo di rilevazione, il costo del dispositivo, la fiducia nei medici, l'età del paziente che devono essere considerati prima di qualsiasi intervento che coinvolge l'auto-test dell'INR da parte dei pazienti. I produttori di tali dispositivi dovrebbero puntare sul renderli più accessibili e i medici dovrebbero sostenere il loro utilizzo.
38	<i>Self-management of oral anticoagulation</i> Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Habacher W, Schmidt L, Semlitsch T. 2014	Germania, 2014	Revisione sistematica di trial randomizzati controllati	128 pubblicazioni	Sono stati identificati 8 revisioni basati su studi clinici (RCT). In tutte le revisioni, i pazienti eseguivano o l'autogestione o l'automisurazione dell'INR e questi pazienti hanno avuto dal 40% al 50% di eventi tromboembolici in meno rispetto al gruppo di gestione convenzionale. In sei studi su otto, la mortalità è stata significativamente più bassa (dal 30% al 50%). Nessuno degli articoli considerati ha rivelato una differenza della frequenza di eventi emorragici gravi. La qualità di vita e la soddisfazione dei pazienti è stata valutata in 5 recensioni però, avendo utilizzato strumenti diversi, non è possibile fare una conclusione in merito a questo. Tutti gli articoli analizzati documentano un miglioramento dei parametri della coagulazione.	Gli adulti con indicazione alla terapia anticoagulante orale, rispetto alla gestione standard del medico, presentano dei risultati positivi con benefici documentati.
39	<i>Persistence on warfarin in patients with atrial fibrillation</i> Simon LA, Ortiz M, Germanos P, Calcino G 2013	Australia 2006-2009	Studio randomizzato longitudinale	1108 pazienti con nuova prescrizione di warfarin.	Sono stati selezionati pazienti tra ottobre 2006 e settembre 2007 con nuova prescrizione di warfarin sono stati seguiti fino a settembre 2009. È stato usato il metodo Kaplan-Meier per determinare la curva di persistenza al warfarin. Sono stati considerati nello	C'è una significativa discontinuità nella terapia con il warfarin. Le cause più frequenti sono la non-compliance,

					studio: la persistenza alla prima prescrizione, il tempo medio di persistenza al farmaco e la persistenza a lungo termine (dopo 33 mesi). <i>Risultati:</i> l'età media è di 74 anni, 50% donne. Il 15% non è stato aderente alla prima prescrizione, il tempo medio di persistenza al warfarin è stato di 12 mesi e la persistenza a 33 mesi è stata del 26%.	e il vedere la probabilità di un evento come l'ictus "lontano".
40	<i>Adherence to warfarin treatment among patients with atrial fibrillation</i> Skeppholm M, Friberg L. 2014	Svezia, 2005-2010	Studio di coorte retrospettivo	163 785 pazienti con fibrillazione atriale	È stata calcolata la dose di warfarin assunta in relazione all'età e al sesso per ottenere l'effetto anticoagulante desiderato. Il 60,3% dei pazienti dello studio sono maschi e il 39,7% donne. L'età media è di 73 anni. In questo gruppo sono stati rilevati 1,024,020 valori di INR e sono state trovate le istruzioni date nei primi 30 giorni per l'assunzione della dose, 926,233 INR sono stati associati alle istruzioni date. <i>Risultati:</i> la dose giornaliera media di warfarin è stata di 4,13 mg. La dose è inversamente proporzionale all'età sia negli uomini che nelle donne, in particolare i pazienti più giovani hanno avuto il doppio della dose dei pazienti più anziani. Il valore medio di INR è 2,49, il 20,5% dei pazienti ha avuto INR superiore a 3,0 e il 14,8% inferiore a 2,0 INR. I pazienti anziani hanno dimostrato avere un tempo in range migliore dei pazienti più giovani. Non ci sono state differenze significative tra TTR e sesso del paziente.	Il 45% dei pazienti assume warfarin come prevenzione all'ictus. Dopo 3 anni, almeno 1/3 dei pazienti non assume più warfarin. Cause di sospensione sono i sanguinamenti, bassa aderenza associata o meno ad episodi emorragici. I pazienti meno aderenti sono i pazienti giovani, e con rischio tromboembolico basso (CHADS ² 0-1), con demenza, abuso d'alcol ed emorragie. Dal 16 al 21% dei pazienti è discontinuo nel primo anno di trattamento.
41	<i>Warfarin knowledge in patients with atrial fibrillation: implications for safety, efficacy, and education strategies</i> Smith MB, Christensen N, Wang S, Strohecker J, Day JD, Weiss JP, et al. 2010	Svizzera, 2010	Studio quantitativo	100 pazienti	È stato somministrato un questionario di 52 item relativo alle conoscenze del warfarin in un'intervista faccia a faccia. Le risposte venivano classificate in 5 categorie: conoscenza generale del warfarin, compliance, interazioni farmacologiche, interazioni di erbe/vitamine, dieta. <i>Risultati:</i> i fattori di rischio per ictus includevano ipertensione (58%), insufficienza cardiaca (36%), età >75 (33%), diabete (22%), TIA o ictus pregresso (29%), 10% ha avuto ictus durante il trattamento con warfarin. La percentuale di risposte	I pazienti in warfarin hanno una scarsa conoscenza generale del farmaco, in particolare i soggetti a più alto rischio di ictus.

					corrette al questionario nelle 5 categorie erano le seguenti: conoscenza generale (62%), compliance (71%), interazioni farmacologiche (17%), interazioni di vitamine/erbe (7%), dieta (23%). La mancanza di educazione è stata correlata alla durata della terapia.	
42	<i>Patterns and predictors of use of warfarin and other common long-term medications in patients with atrial fibrillation</i> Song X, Sander SD, Varker H, Amin A 2012	Nuova Zelanda, 2005-2007	Studio quantitativo	28 384 pazienti con fibrillazione atriale	Sono stati registrati dati amministrativi a pazienti con prescrizione di warfarin entro 3 mesi dopo il ricovero in ospedale al fine di identificare i predittori di non persistenza e sospensione del warfarin. Sono stati confrontati i modelli di persistenza con altri farmaci a lungo termine come per il trattamento dell'ipertensione, dell'iperglicemia, per la dislipidemia. Per "non-persistenza" viene definita come presenza di un gap > / = 60 giorni all'uso di farmaci. <i>Risultati:</i> il 56,5% dei pazienti ha avuto una prescrizione di warfarin dopo una degenza in ospedale. Il 53,5% del campione è stato persistente al warfarin per almeno 1 anno, risultato simile ad altri farmaci a lungo termine. Il 42,6% degli utenti ha sospeso definitivamente il warfarin entro 1 anno dalla prescrizione, risultati comunque in linea con la percentuale di interruzione del 32,9-52% dell'interruzione degli altri farmaci. I fattori di persistenza identificati sono l'età avanzata, storia di ictus ischemico e l'uso di warfarin prima del ricovero.	Persistenza e interruzione al warfarin in pazienti con FA è coerente con gli altri farmaci a lungo termine. L'identificazione dei fattori associati con la non persistenza e la sospensione ai farmaci a lungo termine possono aiutare nello sviluppo di programmi mirati di aderenza.
43	<i>Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF)</i> Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, Thomas L, Gersh BJ, Fonarow GC, et al. 2015	Stati Uniti, 2015	Studio prospettico osservazionale	7372 pazienti in TAO	Sono stati registrati le incidenze temporanee di interruzione della terapia anticoagulante orale incluse: l'infarto miocardico, l'ictus, l'embolia sistemica o sanguinamento grave. <i>Risultati:</i> si sono verificati 2803 eventi complessi di interruzione in 2200 pazienti (30%) in un follow up di 2 anni.	La ripresa di terapia anticoagulante "ponte" (eparina a basso peso molecolare) dopo l'interruzione della TAO è stata associata a un maggior rischio di sanguinamento e di eventi avversi.

44	<i>Factors associated with warfarin discontinuation, including bleeding patterns, in atrial fibrillation patients</i> Suh DC, Choi JC, Schein J, Kim S, Nelson WW. 2013	2013, Corea	Studio analitico retrospettivo	7971 pazienti con età media 67,8	Sono stati seguiti i pazienti per 30 mesi (o fino a sospensione del farmaco). È stato definito un sanguinamento recente se si verifica entro 90 giorni dalla sospensione. Interazioni farmacologiche relative al sanguinamento sono state definite se si verificano entro i 120 giorni dalla data di sanguinamento. Durante il follow up dei pazienti il 61,8% ha sospeso il warfarin senza un recente sanguinamento. Età superiore a 85 anni e storia di almeno un ricovero o entrata al PS è stato associato ad un aumentato rischio di interruzione. Il genere femminile, dosaggio quotidiano >5mg, assunzione di gastroprotettore e CHADS ² >1 sono associati ad una diminuzione del rischio di interruzione.	I fattori di rischio per la discontinuità del warfarin include l'età avanzata, recente sanguinamento e assunzione di altri numerosi farmaci. Fattori di rischio associati ad eventi emorragici sono l'età avanzata, l'uso di farmaci che potenziano l'effetto del warfarin, recente sanguinamento e alto punteggio CHADS ² .
45	<i>Oral anticoagulation and self-management: analysis of the factors that determine the feasibility of using self-testing and self-management in primary care</i> Tamayo Aguirre E, Vergara-Mitxeltoarena I, Uranga Saez Del Burgo E, Ostiza-Irigoyen A, Garcia-Carro A, Lopez-Fernandez I, et al. 2013	2013, Inghilterra	Studio prospettico o quasi sperimentale	333 pazienti in terapia anticoagulante di 5 centri	Si stima che il 35-40% delle misurazioni dell'INR sono fuori range. Interventi: sono stati fatti dei programmi per i pazienti dove venivano date informazioni sulle loro condizioni e sul trattamento e veniva consegnato loro un misuratore della coagulazione del sangue e un aggiustatore di dose di anticoagulante.	L'uso del sistema di automonitoraggio ha permesso ai pazienti di diventare "pazienti esperti".
46	<i>Knowledge, satisfaction, and concerns regarding warfarin therapy and their association with warfarin adherence and anticoagulation control</i> Wang Y, Kong MC, Lee LH, Ng HJ, Ko Y. 2014	Gennaio 2014	Studio trasversale	183 pazienti che assumono warfarin in una clinica dedicata all'anticoagulazione.	Lo studio ha esaminato la conoscenza dei pazienti, la loro soddisfazione e le loro preoccupazioni riguardo la terapia con warfarin e l'associazione con l'aderenza al warfarin e in controllo dell'INR. Le preoccupazioni più comuni erano circa le interazioni farmaco-warfarin (36,1%), dimenticare di assumere il warfarin (26,2%), effetti collaterali (25,7%). Una migliore conoscenza, maggiore soddisfazione, un minor numero di problemi e una aderenza al warfarin sono stati associati con un buon controllo dell'INR.	Lo studio ha evidenziato le preoccupazioni e i deficit dei pazienti nella conoscenza in merito al trattamento con warfarin e ha dimostrato che c'è associazione con l'aderenza al warfarin e il controllo dell'INR.

47	<i>Nonadherence with INR monitoring and anticoagulant complications</i> Witt DM, Delate T, Clark NP, Garcia DA, Hylek EM, Ageno W, et al. 2013	2013, Stati Uniti	Studio retrospettivo longitudinale di coorte	13892 pazienti	Attraverso un'analisi statistica sono stati valutati i pazienti con caratteristiche associate a controllo dell'INR e non controllo dell'INR, 2544 sono stati i pazienti non aderenti, mentre 4995 i pazienti aderenti.	La ripetuta mancanza di test (INR) è un parametro clinico facilmente identificabile che è associato a un moderato-alto rischio di evento tromboembolico nei pazienti in terapia cronica con warfarin.
----	--	-------------------	--	----------------	--	---

ALLEGATO 2

Tabella 2

Elenco degli alimenti contenenti Vitamina K

ALIMENTO	mcg Vitamina K	ALIMENTO	mcg Vitamina K
Basilico essiccato	1714,5	Salvia	1714,5
Timo	1714,5	Prezzemolo	1640
Bietola	830	Cavolo	817
Origano	621,7	Spinaci	482,9
Spinaci bolliti	493,6	Spinaci surgelati	372
Cicoria	297,6	Radicchio	255,2
Invidia	231	Cavolini di bruxelles	177
Broccoli	141,1	Rucola	108,6
Peperoncino piccante	108,2	Lattuga	102,3
Margarina	93	Cavolo	76
Olio d'oliva	60,2	Prugne secche	59,5
Pinoli	53,9	Asparagi	50,6
Cetriolo sott'aceto	47	Porro	47
Soia	47	Pane grattugiato	46
Tonno sott'olio	44	Kiwi	40,3
Sedano bollito	37,8	Sedano	29,3
Piselli surgelati	27,9	Maionese	24,7
Lattuga iceberg	24,1	Biscotti al cacao con crema	22,8
Patatine snack	22,1	Mora	19,8
Mirtillo	19,3	Crostata al cioccolato	18,2
Carote surgelate	17,6	Cetriolo (con buccia)	16,4
Melograno	16,4	Cavolfiore	15,5
Crackers	15,4	Carciofo	14,8
Uva	14,6	Carote bollite	13,7
Carote	13,2	Patate fritte	11,2
Crocchette di pollo	11	Pasticcini	10,6
Torta al cioccolato	10,6	Pomodoro	7,9
Caldarroste	7,8	Lampone	7,8
Pane integrale	7,8	Pane bianco	7,7
Cetriolo	7,2	Cioccolato fondente	7,2
Pesche	6,6	Pizza	6,6
Prugna	6,4	Fagioli	5,6
Lenticchie	5	Sgombro	5
Crocchette di patate	3,4	Albicocche	3,3
Fegato	3,1	Zucchine	3
Coscia di pollo	2,9	Anatra	2,8
Noci	2,7	Panna da cucina	2,7
Pesca	2,6	Mozzarella	2,3
Fragola	2,2	Mela (con buccia)	2,2
Patate bollite	2,1	Patate al forno	2
Ricotta	1,1	Zucca	1,1
Carne di cervo	1,1	Fegato di vitello	0,9

Scalogno	0,8	Zenzero	0,8
Ananas	0,7	Carne di manzo	0,6
Caviale	0,6	Banana	0,5
Cipolla	0,4	Gamberi	0,3
Gelato al cioccolato	0,3	Ali di pollo	0,2
Cereali da colazione	0,2	Tonno al naturale	0,2
Yogurt bianco	0,2	Acciughe	0,1
Anguria	0,1	Aringa	0,1
Caffè	0,1	Cozze	0,1
Rapa	0,1	Riso	0,1
Spaghetti	0,1		

Tabella 2 – Elenco degli alimenti che contengono Vitamina K dal più ricco al meno ricco, Il contenuto di Vitamina K si riferisce a 100 g per alimento. *Fonti:* U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. National Nutrient Database for Standard Reference; 2011. Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN): Salumi Italiani, aggiornamento dei dati di composizione. Stazione Sperimentale Industria delle Conserve Alimentari (SSICA); 2011.

ALLEGATO 3

Tabella 3

Preparazioni a base di erbe che contengono cumarinici con un potenziale effetto anticoagulante

Agrimonia ^a Angelica cinese (<i>Angelica sinensis</i>) Anice Arnica Asafoetida (<i>Ferula assafoetida</i>) Trifoglio d'acqua (<i>Menyanthes trifoliata</i>) ^b Boldo Buchu (<i>Agathosma Betulina</i>) Capsicoc Cassiad	Sedano Camomilla (<i>tedesca e romana</i>) Tarassaco ^c Fieno greco Ippocastano Rafano Liquirizia ^c Olmaria (<i>Filipendula Ulmaria</i>) ^b Ortica	Passiflora Frassino spinoso (<i>settentrionale</i>) Quassia Trifoglio rosso Trifoglio dolce Asperula (<i>Asperula odorata</i>) Dipteryx odorata
Varie preparazioni a base di erbe con proprietà anticoagulanti		
<i>Fucus vesiculosus</i>	<i>Pau d'Arco</i>	
Preparazioni a base di erbe con proprietà coagulanti		
Alfa-alfa (<i>Medicago sativa</i>) Agrimonia ^a	Erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)	

^a Contiene cumarinici, ha proprietà antiplastriniche e può avere proprietà anticogulanti dovute al possibile contenuto di vitamina K,

^b Contiene cumarinici e salicilati,

^c Contiene cumarinici e ha proprietà antiplastriniche,

Tabella 3 - Elenco delle preparazioni a base di erbe che possono influenzare la coagulazione. Tale lista non è da considerarsi esaustiva in quanto sono elencate solo alcune preparazioni. Avendo diversi nomi comuni e nomi scientifici, sono riportati sono i nomi comuni più largamente conosciuti.

Fonte: Agenzia Italiana del Farmaco (2015) – Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

ALLEGATO 4

Tabella 4

Elenco di farmaci che possono interagire con il Coumadin e causare un aumento dei valori di INR

Classe Farmacologica	Farmaco Specifico Riportato
Sistema Cardiovascolare	
<i>Antiaritmici</i>	
Classe Ia	Chinidina
Classe Ic	Propafenone
Classe III	Amiodarone
<i>Agenti antiipertensivi</i>	
Agenti Beta-bloccanti	Propanololo
<i>Antiaggreganti</i>	
Tienopiridine	Prasugrel, ticlopidina
Antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa	Abciximab, tirofiban
<i>Anticoagulanti</i>	
Eparinici	Eparina
Inibitori diretti della trombina	Argatroban, bivalirudina, desirudina, lepirudina
Trombolitici	Streptochinasi, alteplasi
<i>Diuretici</i>	
Derivati dell'acido atilossiacetico	Acido etacrinico, acido tienilico
<i>Vasodilatatori periferici</i>	
Derivati della purina	Pentossifillina
Vasodilatatori	Benziodarone
<i>Agenti modificanti i livelli di lipidi</i>	
Fibrati	Benzofibrato, clofibrato, ciprofibrato,, fenofibrato, gemfribosil
Inibitori della HMG CoA reduttasi	Atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastina, simvastatina
Altri	Ezetimibe
Sistema gastrointestinale	
<i>Antiacidi</i>	
Antagonisti dei recettori H ₂	Cimetidina, ranitidina
Inibitori della pompa protonica	Esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo
Colelitolitici	Chenodiolo
Agenti procinetici	Cisapride
Agenti antiinfiammatori intestinali	Olsalazina
Sistema muscoloscheletrico	
<i>Agenti antigotta</i>	
Inibitori della produzione dell'acido urico	Allopurinolo
Uricosurici	Benzbromarone, sulfonpirazione
Sistema nervoso	
<i>Antidepressivi</i>	
Inibitori della monoamino ossidasi	Desvenlafaxina, duloxetina, venlafaxina
Inibitori della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina	Citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina
Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina	Viloxazina, trazodone
<i>Antiepilettici</i>	

Derivati degli acidi grassi	Acido valproico, valproato
Derivati dell'idantoina	Fosfenitoina, fenitoina
<i>Agenti anti-parkinson</i>	
Agenti dopaminergici	Entacapone, tolcapone, ropinirolo
Agenti anti demenza	Ginkgo, biloba, memantina
Stimolanti del sistema nervoso centrale	Metilfenidato
<i>Ipnotici</i>	
Aldeidi e derivati	Cloralio idrato
Derivati del piperidindione	Glutetimide
Sistema respiratorio	
<i>Terapie delle malattie ostruttive delle vie aeree</i>	
Antagonisti del recettore dei leucotrieni	Zafirlukast
<i>Soppressori della tosse</i>	
Alcoloidi oppiacei e derivati	Noscapina
Altri	Oxolamina
Sistema endocrino	
Corticosteroidi	
Glucocorticoidi	Desametasone, metilprednisolone, prednisolone
<i>Ormoni sessuali</i>	
Estrogeni	Tibolone
Antiestrogeni	Tamoxifene, toremifene
Progestinici	Medrossiprogesterone, megastrolo
Androgeni	Testosterone
Antiandrogeni	Bicautamide, flutamide, nilutamide
Antigonadotropine	Danazolo
Steroidi anabolizzanti	Metandienone, oxandrolone, ossimetanolone, stanazololo
<i>Antidiabetici</i>	
Incretino-mimetici	Exenatide
Agenti iperglicemici	Glucagone
<i>Terapie tiroidee</i>	
Ormoni tiroidei	Levotiroxina, liotironina, estratti tiroidei
Agenti antitiroidei	Metimazolo, propiltiouracile
Sistema genitourinario	
Antispasmodici urinari	Tolteodina
<i>Farmaci per l'ipertrofia prostatica benigna</i>	
Antagonisti dell'adrenorecettore alfa	Tamsolusin
Sistema immunitario	
Immunosoppressori selettivi	Leflunomide
Infezioni	
<i>Antibatterici</i>	
Penicilline	Amoxicillina, benzilpenicillina, penicillina G, piperacillina, ticarcillina
Cefalosporine	Cefaclor, cefamandolo, cefazolina, cefixime, cefotetan, cefonicid, cefotiam, cefoxitina, ceftriaxone, cefuroxima
Tetracicline	Doxiciclina, tetraciclina, tigeciclina
Macrolidi	Azitromicina, claritromicina, eritromicina, roxitromicina, telitromicina
Aminoglicosidi	Neomicina

Chinoloni	Ciprofloxacina, levofloxacina, acido nalidixico, moxifloxacina, norfloxacina, pefloxacina, ofloxacina
Sulfonamidi	Sulfadossina, sulfafurazolo, sulfametizolo, sulfametocazolo/trimetoprim, sulfisoxazolo
Agenti anti tubercolosi	Acido aminosalicilico, isoniazide
Amfenicoli	Cloramfenicolo
Glicoproteine	Vancomicina
Lincosamidi	Clindamicina
<i>Antimicotici</i>	
Derivati dell'imidazolo	Miconazolo
Derivati del triazolo	Econazolo, fluconazolo, chetoconazolo, itraconazolo, voriconazolo
<i>Antiparassitari</i>	
Biguanidi	Proguanil
Derivati del nitroimidazolo	Metronidazolo, nimorazolo, tinidazolo
Metanolchinoloni	Chinina
<i>Antivirali</i>	
Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa	Delavirdina, efavirenz, etavirina, nevirapina
Inibitori della proteasi	Atazanavir, ritonavir
Infiammazione e dolore	
<i>Analgesici</i>	
Anilidi	Acetaminofene (paracetamolo)
Acido salicilico e derivati	Aspirina (acido acetilsalicilico)
Opioidi	Diflunisal, propoxifene, tramadolo
<i>Antiinfiammatori non steroidei</i>	
Derivati dell'acido acetico	Diclofenac, indometacina, ketorolac, sulindac
Derivati dell'acido propionico	Sulindac, fenoprofene, ibuprofene, chetoprofene, naproxene, oxaprozin
Coxib	Celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib
Fenamati	Acido medenamico, acido meclofenamico
Altri	Lomoxicam, piroxicam, glucosamina
Antineoplastici	
<i>Agenti alchilanti</i>	
Analoghi dell'azotoiprite	Ciclofosfamide, ifosfamide
Derivati del platino	Carboplatino
<i>Antimetaboliti</i>	
Analoghi delle pirimidine	Capecitabina, fluorouracile, tegafur
<i>Inibitori dei microtubuli</i>	
Tassani	Paclitaxel
Anticorpi monoclonali	Trastuzumab
Inibitori della topoisomerasi	Etoposide
Inibitori della tirosinchinasi	Erlotinib, gefitinib, imatinib, sorafenib
Altri	Romidespin, vorinostat
Vaccini	Vaccino antiinfluenzale
Vitamine	Vitamina E

Altri	Alcol, cloruro di benzetonio, disulfiram, metil salicilato unguento, trolamina salicilato unguento, orlistat
--------------	--

Tabella 4 – Elenco di farmaci che possono interagire con il Coumadin e causare un **aumento** dei valori di INR.

Fonte: Agenzia Italiana del Farmaco (2015) Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Tabella 5**Elenco di farmaci che possono interagire con il Coumadin e causare una diminuzione dei valori di INR**

Classe Farmacologica	Farmaco Specifico Riportato
Sistema cardiovascolare	
<i>Antiaritmici</i>	
Classe Ia	Disopiramide
<i>Diuretici</i>	
Antagonisti dell'aldosterone	Spironolattone
Sulfanomidi	Clortalidone
<i>Agenti modificanti i livelli di lipidi</i>	
Sequestranti gli acidi biliari	Colesevelam, colestiramina
Agenti antiipertensivi dell'arteria polmonare	Bosentan
Altri	Ubichinone (ubidecarenone)
Sistema gastrointestinale	
<i>Antiacidi</i>	
Antagonisti dei recettori H ₂	Ranitidina
Altri	Sucralfato
<i>Antiemetici</i>	
Antagonisti dell'NK ₁	Aprepitant, fosaprepitant
Sistema nervoso	
<i>Antidepressivi</i>	
Altri	Trazodone
<i>Antiepilettici</i>	
Barbiturici e derivati	Fenobarbital, primidone
Carbossimidi	Carbamazepina
Idantoine	Fenitoina
<i>Antipsicotici</i>	
Butirrofenoni	Aloperidolo
Ansiolitici	
Benzodiazepine	Clordiazepossido
<i>Ipnatici</i>	
Barbiturici	Butobarbital, pentobarbital, secobarbital
Sistema endocrino	
<i>Corticosteroidi</i>	
Glucocorticoidi	Cortisone, prednisone
<i>Ormoni sessuali</i>	
Contraccettivi orali	Contenenti estrogeno
Modulatori selettivi degli estrogeni	Lasofoxifene, raloxifene
<i>Terapie tiroidee</i>	
Agenti antitiroidei	Metimazolo, propiltiouracile
<i>Ormoni pituitari</i>	
ACTH	Corticotropina
Inibitori di enzima	Aminoglutetimide
Sistema immunitario	
<i>Immunostimolanti</i>	
Interferoni	Peginterferon alfa-2b
<i>Immunosoppressori</i>	
Inibitori calcineurici	Ciclosporina
Altri	Azatioprina

Infezioni

<i>Antibatterici</i>	
Penicilline	Dicloxacillina, nafcillina
Agenti anti tubercolosi	Rifampicina, rifapentina
<i>Antimicotici</i>	
Antibiotici	Griseofulvina
<i>Antivirali</i>	
Nucleosidi e nucleotidi	Ribavirina
Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa	Efavirenz, nevirapina
Inibitori della proteasi	Darunavir, ritonavir
Infiammazione e dolore	
<i>Antiinfiammatori non steroidei</i>	
Altri	Glucosamina
Antineoplastici	
Agenti alchilanti	Ciclofosfamide
Antimetaboliti	Mercaptopurina
Altri	Mitotano
Vitamine	Vitamina C, vitamina K
Altri	Alcol, etretinato, isotretinoina

Tabella 5 – Elenco di farmaci che possono interagire con il Coumadin e causare una **diminuzione** dei valori di INR.

Fonte: Agenzia Italiana del Farmaco (2015) Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

ALLEGATO 5

Tabella 6

AKA Questionnaire modificato

Informazioni per l'ammissione allo studio	1. Il paziente è eleggibile per lo studio?	1= Si 2= No
	1.2. <i>Se non è eleggibile, specificare perché:</i>	1= Età <18 2= Gravidanza 3= Altre morbidità che determinano un'aspettativa di vita < 12 mesi 4= Non firma il consenso 5= Altro
	2. Data rilevazione	
Dati personali e anagrafici	3. Peso (Kg)	
	3.1. <i>Altezza (m)</i>	
	3.2. <i>BMI</i>	
	4. Data di nascita	
	5. Genere del paziente	1= Maschio 2= Femmina 9= Manca risposta
Istruzione, lavoro, sostegno sociale	6. Livello di istruzione (massimo)	1= Nessuna scolarità 2= Mancanza di licenza elementare 3= Licenza elementare 4= Licenza media inferiore 5= Licenza media superiore 6= Laurea 7= Corso post diploma 88= Rifiuta di rispondere 99= Manca risposta
	6.1. <i>Stato civile (attuale)</i>	1= Celibe/Nubile 2= Sposato 3= Separato 4= Divorziato 5= Vedovo 6= Convivente 88= Rifiuta di rispondere 99= Manca risposta
	6.2. <i>Stato lavorativo degli ultimi 12 mesi</i>	1= Impiegato/dipendente pubblico 2= Dipendente privato 3= Libero professionista 4= Non lavora 5= Studente 6= Casalinga 7= Disoccupato 8= Inabile al lavoro 88= Rifiuta di rispondere 99= Manca risposta
	6.3. <i>In casa con lei vivono persone con età >18 anni</i>	1= Si 2= No 88= Rifiuta di rispondere 99= Manca risposta

	6.4. <i>Se sì, indichi quante persone</i>	
	6.5. <i>C'è qualcuno a casa che la assiste?</i>	1= Sì 2= No 88= Rifiuta di rispondere 99= Manca risposta
	6.6. <i>Se sì, chi è</i>	1= Coniuge 2= Badante 3= Infermiera Assistenza Domiciliare 4= Altri 88= Rifiuta di rispondere 99= Manca risposta
	6.7. <i>Se altri, chi</i>	
	6.8. <i>Alle visite viene accompagnato da qualcuno</i>	1= Sì 2= No 88= Rifiuta di rispondere 99= Manca risposta
Fattori di rischio cardiovascolare (fumo e alcol)	7. Attualmente, fuma tutti i giorni	1= Sì 2= No 3= No, ma ho fumato 88= Rifiuta di rispondere 99= Manca risposta
	7.1. <i>Se sì, da quanti anni fuma</i>	
	7.2. <i>Quante sigarette al giorno</i>	
	7.3. <i>Se 3, per quanti anni ha fumato</i>	
	7.4. <i>Se 3, quante sigarette al giorno fumava</i>	
	7.5. <i>Negli ultimi 12 mesi, ha bevuto almeno 1 bicchiere di alcol</i>	1= Ogni giorno 2= 5-6 giorni a settimana 3= 1-4 giorni a settimana 4= 1-3 giorni al mese 5= Meno di una volta al mese/astemio 88= Rifiuta di rispondere 99= Manca risposta
Informazioni mediche	8. Frazione d'eiezione	1=Conosciuto 7= Dato non disponibile
	8.1. <i>Valore %</i>	
	8.2. <i>Diagnosi di patologia cardiovascolare</i>	1= IMA 2= Ipertensione 3= Insufficienza cardiaca 4= Aritmia ventricolare 5= Aritmia atriale 6= Altro 77= Dato non disponibile 99= Manca risposta
	8.3. <i>Se 8,2, è 5, tipo di aritmia atriale</i>	1= Fibrillazione atriale permanente 2= Fibrillazione atriale parossistica 3= Flutter atriale

8.4. Diagnosi di patologia non cardiovascolare	1= Ictus 2= Demenza 3= BPCO 4= Malattie del tessuto connettivo o reumatiche 5= Ulcera peptica 6= Patologie del fegato 7= Diabete 8= Emiplegia 9= Patologie renali 10= Tumore 11= Altro 77= Dato non disponibile 99= Manca risposta
8.5. Se 8.4. è 11 specificare	
Terapia farmacologica prescritta	
a) Diuretici	1= Si 2= No 77= Dato non disponibile
b) Amiodarone	1= Si 2= No 77= Dato non disponibile
c) Beta-bloccanti	1= Si 2= No 77= Dato non disponibile
d) Altri antiaritmici	1= Si 2= No 77= Dato non disponibile
e) ACE-inibitori	1= Si 2= No 77= Dato non disponibile
f) Digitalici	1= Si 2= No 77= Dato non disponibile
g) Calcio antagonisti	1= Si 2= No 77= Dato non disponibile
h) Sartani	1= Si 2= No 77= Dato non disponibile
i) Altre classi antiipertensivi	1= Si 2= No 77= Dato non disponibile
j) Antiaggreganti piastrinici	1= Si 2= No 77= Dato non disponibile
k) Anticoagulanti	1= Si 2= No 77= Dato non disponibile
l) Se k è 1, specificare tipo di anticoagulante	1= Warfarin (Coumadin) 2= Acenocumarolo (Sintrom) 3= Nuovi anticoagulanti orali

Abitudini	9. In che momento della giornata assume l'anticoagulante	1= a pranzo 2= alla sera 3= la mattina, prima di colazione 4= in qualsiasi momento, quando mi ricordo 5= il pomeriggio 77= Dato non disponibile
	10. Ha controllato il PT nell'ultima settimana	1= Si 2= No 77= Dato non disponibile
	10.1., Valore INR	
	10.2. INR in range [2,0-3,0]	1= Si 2= No
	11. Assunzione di uno tra questi cibi negli ultimi 7 giorni?	1= basilico 2= salvia 3= origano 4= prezzemolo 5= cavolo 6= spinaci 7= radicchio 8= broccoli 9= lattuga/insalata 10= cicoria 14= nessuno 77= Dato non disponibile
	12. Ha assunto farmaci da banco o integratori nell'ultimo mese (senza prescrizione)	1= Si 2= No 77= Dato non disponibile
Eventi che potrebbero aver alterato l'assorbimento dell'anticoagulante	13. Ha avuto diarrea nell'ultima settimana	1= Si 2= No 77= Dato non disponibile
	14. Ha avuto vomito nell'ultima settimana	1= Si 2= No 77= Dato non disponibile
Sicurezza, ansia e interesse per la propria salute	15. Secondo la sua percezione, l'anticoagulante che assume, è un farmaco sicuro	1= Si 2= No 3= Non so 77= Dato non disponibile
	15.1. <i>Le crea ansia sapere i potenziali effetti collaterali del farmaco</i>	1= Si 2= No 77= Dato non disponibile
	15.2. <i>È interessato al proprio stato di salute?</i>	1= Si 2= No 77= Dato non disponibile
Sanguinamenti	16. Ha avuto sanguinamenti importanti negli ultimi 7 giorni	1= Si 2= No 77= Dato non disponibile