

## **LE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE**

Esistono due possibili meccanismi di interferenza:

a) Alcuni farmaci agiscono modificando l'assorbimento, il legame con le proteine o il metabolismo degli AO, con il risultato finale di determinare una variazione nella concentrazione plasmatica degli AO stessi (interazione di tipo farmacocinetico). In questo caso è possibile controbilanciare l'effetto di questi farmaci variando opportunamente la dose dell'anticoagulante.

b) Altri farmaci agiscono in modo sinergico o antagonista sugli effetti degli AO senza modificarne la concentrazione plasmatica (interazione di tipo farmacodinamico). In questo secondo caso i farmaci interferenti, come ad esempio

l'aspirina e la ticlopidina, vanno usati in associazione con gli AO con estrema cautela.

Vi sono segnalazioni sull'interazione farmacologica tra loro contraddittorie. Per questo motivo, sembra opportuno dividere i farmaci a seconda che l'interazione sia altamente probabile, probabile, possibile, dubbia. (vedi tabelle)

## **GLI INTERVENTI CHIRURGICI E LE MANOVRE INVASIVE IN CORSO DI TAO**

Schematicamente si possono prefigurare due possibilità.

A) Continuare la TAO

Ciò è possibile per situazioni a basso rischio emorragico con trauma dei tessuti superficiali sui quali possono essere attuate misure emostatiche locali (pressione, antifibrinolitici, colla di fibrina):

- punture e cateterismi di vene ed arterie superficiali (anche p. es. arteria femorale per Seldinger);
- punture sternali;
- biopsie cutanee, piccola chirurgia dermatologica, biopsie di mucose facilmente accessibili ed esplorabili (cavo orale, vagina), piccola chirurgia oculistica;
- esami endoscopici senza manovre chirurgiche;
- estrazioni dentarie semplici in assenza di infezione e di

incisioni chirurgiche; in questi casi risultano utili gli emostatici locali, la sutura dei bordi alveolari e l'applicazione di sciacqui orali con soluzioni di ac. Tranexamico al 5%, 4-5 minuti ogni 6 ore per 5-6 giorni. Qualora si preveda un rischio emorragico più elevato (p. es. estrazioni dentarie multiple in presenza di infezioni) od il rischio tromboembolico non sia elevato (nella maggior parte dei pazienti, esclusi quelli con protesi valvolare cardiaca o trombosi endocavitari cardiache) la TAO può essere temporaneamente modificata in modo da ridurre l'INR tra valori di 1,5 e 2.

B) Sospendere momentaneamente la TAO

Ciò è necessario quando si preveda un trauma di tessuti profondi, non facilmente accessibili a misure emostatiche locali:

- chirurgia maggiore elettiva generale o specialistica;
- punture esplorative di cavità (toracentesi, paracentesi, rachicentesi);
- biopsie di tessuti profondi (fegato, rene, osso, anche TC o ecoguidate) o di mucose (gastroenteriche, respiratorie, genitali) non accessibili ad una ispezione diretta;
- anestesi peridurali.

Se non vi è urgenza la TAO va sospesa senza somministrare vitamina K. In tutto il periodo di sospensione della TAO va istituita terapia eparinica per via sottocutanea a dosi pro-filattiche (5000 U.I. ogni 8-12 ore) o, nei pazienti ad alto rischio trombotico (protesi valvolare), a dosi individualizzate in modo da ottenere un allungamento del PTT pari a 1,5 il valore normale di controllo. In ogni caso la somministrazione che precede immediatamente l'intervento va omessa. La ripresa della TAO deve essere valutata caso per caso, in funzione del tempo necessario alla completa riparazione dei tessuti.

Per gli interventi chirurgici urgenti è necessario neutralizzare al più presto la TAO somministrando 10-20 mg di vitamina K<sub>1</sub> (Konaktion) per via endovenosa lenta (15-30 minuti) e procedere all'intervento dopo che l'INR è sceso sotto 1,5 in genere dopo 12 ore.

In caso di interventi chirurgici programmati o di cure odontoiatriche che possano comportare emorragie è sufficiente interrompere la terapia per 24 o 48 ore (a seconda dei risultati dell'ultimo prelievo) per ottenere valori di INR <2.

In caso di interventi odontoiatrici che non comportino rischi di significative emorragie (otturazione, ablazione tartaro ecc.) non è necessario sospendere la terapia anticoagulante.

## **INTERAZIONI FARMACOLOGICHE**

### LEGENDA:

- A** interazioni potenzialmente molto gravi prevedibili in base alle caratteristiche farmacologiche
- B** interazioni potenzialmente molto gravi non prevedibili in base alle caratteristiche farmacologiche
- C** interazioni clinicamente significative prevedibili in base alle caratteristiche farmacologiche
- D** interazioni clinicamente significative non prevedibili in base alle caratteristiche farmacologiche con segnalazioni episodiche in letteratura.

### **Farmaci potenzialmente capaci di aumentare l'effetto anticoagulante con effetto altamente probabile**

- (A) ALCOL: difficile stabilizzare i valori di INR, specie se concomita patologia epatica
- (A) AMIODARONE: ridurre di 1/3-2/3 la dose di Warfarin
- (C) COTRIMOSSAZOLO: utilizzare solo se indispensabile e ridurre il dosaggio del warfarin
- (D) ERITROMICINA e FLUCONAZOLO: effetto variabile e non prevedibile → monitorare INR
- (A) METRONIDAZOLO: evitare l'associazione; se indispensabile ridurre il W. di 1/3-1/2.
- (C) MICONAZOLO: ridurre la dose di 1/2
- (D) OMEPRAZOLO: interazione modesta; monitorare INR
- (C) PARACETAMOLO: effetto dose-dipendente; sembra essere una delle cause più frequenti di INR > 6 se utilizzato ad alti dosaggi. Scarsa interazione a basse dosi.
- (D) PIROXICAM: evitare l'associazione
- (D) PROPAFENONE: effetto variabile; monitorare INR
- (D) PROPANOLOLO: effetto variabile; utilizzare altri beta bloccanti

### **Farmaci potenzialmente capaci di aumentare l'effetto anticoagulante con effetto probabile**

- (C) ANABOLIZZANTI STEROIDEI: ridurre la dose di 1/2
- (C) ASPIRINA: oltre all'interazione può favorire le emorragie per effetto sull'aggregazione piastrinica e per gastrolesività; evitare l'associazione se non per motivi eccezionali.
- (D) CHINIDINA: effetto variabile; monitorare INR
- (D) CIPROFLOXACINA: come sopra
- (C) DESTROPROPOSSIFENE: come sopra
- (D) FENITOINA: come sopra
- (D) ITRACONAZOLO: come sopra
- (D) PARACETAMOLO: effetto variabile, generalmente non rilevante se a basse dosi e per brevi periodi
- (D) PRAVASTATINA e SIMVASTATINA: effetto variabile, generalmente di scarsa rilevanza
- (C) TAMOXIFENE: ridurre la dose di 1/2 - 2/3
- (D) TETRACICLINE: effetto variabile; monitorare INR
- (D) VACCINO ANTIINFLUENZALE: effetto variabile; avvertire il paz. circa la possibile comparsa di emorragie

### **Farmaci potenzialmente capaci di aumentare l'effetto anticoagulante con effetto possibile**

- (D) AC. NALIDIXICO: effetto variabile; monitorare INR

(A) ALLOPURINOLO: effetto variabile → monitorare  
(D) 5'-FU, NORFLOXACINA, OFLOXACINA, PEFLOXACINA:  
effetto variabile; monitorare INR

### **Farmaci potenzialmente capaci di aumentare l'effetto anticoagulante con effetto dubbio**

(D) ANTICONCEZIONALI ORALI, CEFALOSPORINE DI PRIMA E SECONDA GENERAZIONE, FLUVASTATINA:  
effetto variabile → monitorare  
(C) GEMFIBROZIL: effetto variabile; è comunque consigliato di ridurre la dose di 1/3  
(D) INDOMETACINA: vedi aspirina  
(D) MACROLIDI (escluso eritromicina –vedi-): interazione molto rara di scarso significato clinico  
(D) SPIRONOLATTONE: interazione molto rara, di scarso significato clinico

### **Farmaci potenzialmente capaci di diminuire l'effetto anticoagulante**

#### **Effetto altamente probabile:**

BAEBITURICI, CARBAMAZEPINA, CLORDIAZEPOSSIDO, COLESTIRAMINA, GRISEOFULVINA, RIFAMPICINA, SUCRALFATO

#### **Effetto probabile:**

DICOXACILLINA, FENITOINA (solo per acenocumarolo, che aumenta i livelli di fenitoina; per warfarin l'effetto anticoagulante è aumentato)

#### **Effetto possibile:**

ANTICONCEZIONALI ORALI (solo per acenocumarolo; per warfarin l'effetto sarebbe aumentato), CICLOSPORINA, AZATIOPRINA, ETRETINATO, TRAZODONE

### **Elenco di alcuni farmaci che riportano in scheda tecnica l'assenza d'interazione con gli anticoagulanti orali**

ACE INIBITORI: benazepril, fosinopril, quinazepril

ANSIOLITICI: lorazepam

ANTAGONISTI ANGIOTENSINA II: losartan, telmisartan, valsartan

ANTI H2: famotidina, nizatidina, roxatidina

ANTIBIOTICI: ampicillina, amoxicillina, bacampicillina, cefalessina, levofloxacina

ANTIDOLORIFICI: metamizolo

ANTILEUCOTRIENICI: montelukast

BETA BLOCCANTI: nebivololo

CALCIO ANTAGONISTI: felodipina, gallopamil

FANS: ibuprofene<sup>(\*)</sup>, diclofenac

INIBITORI POMPA PROTONICA: pantoprazolo

STATINE: cerivastatina, fluvastatina

<sup>(\*)</sup> è tra i fans la molecola che offre le migliori garanzie, anche considerata dal punto di vista della gastrolesività.