

Gestione della terapia anticoagulante orale

Mauro Marin

Medico di medicina generale
Pordenone, AIMEF

La gestione della terapia anticoagulante orale risulta molto impegnativa, già a partire dalla preventiva esclusione delle controindicazioni. È necessario fornire all'assistito tutte le informazioni adeguate di carattere farmacologico, clinico e dietetico. La disponibilità di apparecchiature per l'automonitoraggio del tempo di protrombina ha reso possibile il controllo domiciliare della TAO, a patto che il paziente sia adeguatamente informato e responsabile

Le linee guida della Federazione dei Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA) per la gestione dei pazienti in terapia anticoagulante orale (TAO) sono utili per uniformare i comportamenti assistenziali sul territorio (www.fcsa.it).

I farmaci utilizzati per la TAO sono la warfarina sodica (emivita >24 ore) e l'acenocumarolo (emivita 8-11 ore), che svolgono il loro effetto anticoagulante mediante inibizione reversibile dell'enzima epatico epossido-riduttasi attivante la vitamina K, necessaria a carbosilare i fattori della coagulazione II, VII, IX e X, altrimenti inattivi.

■ Monitoraggio del tempo di protrombina

L'effetto terapeutico anticoagulante viene monitorato con la determinazione del tempo di protrombina (tempo di coagulazione del plasma citrato dopo aggiunta di trombopla-

stina calcica, sensibile all'attività dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti), i cui risultati costituiscono un indice del difetto coagulativo indotto dalla TAO (tabella 1).

I risultati del tempo di protrombina vengono poi espressi in INR (international normalized ratio), al fine di standardizzare e rendere quindi confrontabili i valori ottenuti in laboratori diversi, che impiegano come reagenti delle tromboplastine commerciali dotate di sensibilità differente.

La disponibilità di fotometri portatili per determinare il tempo di protrombina a domicilio dell'assistito (per esempio CoaguChek System, Boehringer Mannheim) ha aperto la possibilità dell'automonitoraggio della TAO direttamente da parte dei pazienti responsabili, in analogia al più comune monitoraggio glicemico già attuato dai diabetici.

I limiti attuali dell'autodeterminazione con fotometro personale sono il suo costo e la non rimborsabilità delle strisce reattive.

■ Valori instabili di INR e rischio emorragico

È esperienza comune osservare pazienti che presentano in controlli successivi valori instabili di INR dovuti non solo a irregolare assunzione della TAO, ma spesso anche a interazioni con altri farmaci assunti (tabella 2), a modificazioni dietetiche del contenuto di vitamina K (tabella 3), a consumo di alcolici, a insufficienza cardiaca o epatica, a ipertiroidismo, a febbre, a diarrea e a molte altre cause.

Mentre nel paziente con risultati stabili di INR potrà essere sufficiente il monitoraggio del tempo di protrombina (PT) ogni 2-4 settimane, nel caso di ampie variazioni dell'INR è invece opportuno ricontrollare subito l'esame e poi modificare di conseguenza il dosaggio del farmaco e ravvicinare i controlli del PT.

Va comunque rilevato che il rischio emorragico della TAO è presente anche se il PT si mantiene nell'intervallo terapeutico: in 141 pazienti in TAO seguiti per 55 mesi con controlli mensili del PT sono state rilevate emorragie lievi nel 18% dei casi ed emorragie gravi nel 5% dei casi, ma meno del 30% dei pazienti con segni di emorragia aveva un PT con valori di INR superiori ai limiti dell'intervallo terapeutico.

Tuttavia, il rischio di complicanze emorragiche sale con l'aumento dei valori di INR: in un gruppo di pazienti in terapia anticoagulante orale con INR nel range terapeutico di 3.0-4.5 è stata rilevata una prevalenza di emorragie del 22% dei casi, mentre

Tabella 1

Intervalli terapeutici del PT durante TAO, differenti secondo l'indicazione clinica

PT (espresso in INR)		Indicazione clinica
Intervallo	Obiettivo	
2.5-4.0	3.0	Prevenzione trombosi venose profonde (1.5-2.5 in fase pre- peri-operatoria)
3.0-4.5	3.5	Prevenzione delle tromboembolie arteriose Terapia dell'embolia polmonare Terapia delle trombosi venose

Tabella 2

Principali interazioni farmacologiche della TAO

Farmaci che potenziano l'effetto della TAO

- Allopurinolo
- Amiodarone
- Amoxicillina
- Antifungini azolici
- Chinidina
- Chinolonici
- Cefalosporine
- Danshen (salvia)
- Estrogeni
- Disulfiram
- Fenformina
- Fibrati
- Macrolidi
- Metronidazolo
- Salicilati
- Statine
- Tetracicline
- Tiroxina
- Triciclici

Farmaci che riducono l'effetto della TAO

- Antiacidi
- Antistaminici
- Barbiturici
- Corticosteroidi
- Colestiramina
- Carbamazepina
- Clordiazepossido
- Ciclosporina
- Etanolo
- Fans
- Fenitoina
- Glutetimide
- Griseofulvina
- Ginseng
- Iperico
- Nafacillina
- Rifampicina
- Sucralfato
- Vitamina K

Tatro DS, 2002

in un gruppo di pazienti nel range di 2.0-2.5 la prevalenza di emorragie è stata del 4.3%.

È utile assicurare una tempestiva comunicazione diretta del risultato del PT da parte del laboratorio d'analisi al medico curante quando l'INR risulta maggiore di 5, sussistendo un più elevato rischio emorragico.

La dose media di induzione della TAO è di 10 mg/die per 2 giorni per la warfarina e di 8 mg/die al primo giorno e 4 mg/die al secondo per l'acenocumarolo, controllando il PT quotidianamente.

La dose di mantenimento della TAO viene stabilita in base ai risultati del PT ed è generalmente compresa nel range di 1-8 mg/die per l'acenocumarolo e di 2-10 mg/die per la warfarina, assunti in dose singola giornaliera serale.

Farmaci da evitare e dieta

Durante la TAO è consigliabile evitare terapie intramuscolari che non siano strettamente necessarie, per il rischio di causare ematomi e terapie con antinfiammatori non steroidei

che, per il loro effetto antiaggregante piastrinico, aumentano il rischio emorragico senza modificare i risultati del PT.

L'importanza del contenuto di vitamina K nella dieta (tabella 3) viene spesso enfatizzata. In realtà è raccomandata una dieta libera, introducendo gli alimenti abituali in misura costante per mantenere stabile l'apporto di vitamina K (www.fcsa.it).

Non è razionale prescrivere a tutti i pazienti in TAO una dieta a basso contenuto di vitamina K. L'uso di una dieta è indicato solo nei pazienti che presentano scarso controllo con instabilità persistente dei valori di INR.

Controindicazioni e riduzione di dose

La gestione di un trattamento così impegnativo richiede una responsabile collaborazione da parte del paziente o di chi lo assiste e la preventiva esclusione di controindicazioni alla TAO.

Sono controindicazioni alla TAO le malattie già a rischio emorragico (grave piastrinopenia, ulcera peptica attiva, uremia, ipertensione arteriosa maligna, grave retinopatia diabetica, ecc), la demenza e le gravi psicosi in assenza di un supporto assistenziale per il controllo continuativo della terapia, e la gravidanza, in particolare il primo trimestre, in cui la TAO, per il rischio teratogeno ed emorragico del feto, viene sostituita dall'eparina per via sottocutanea.

La TAO va interrotta temporaneamente 3-5 giorni prima e sostituita con la terapia eparinica in previsione di interventi chirurgici maggiori, punture esplorative in cavità, biopsie a cielo coperto, anestesi peridurali. Poi va ripresa contemporaneamente all'eparina, sospendendo quest'ultima solo quando i valori di PT rientrano nel range terapeutico.

Tabella 3

Contenuto di vitamina K nei principali alimenti (µg/100 g)

Alimento	µg/100 g	Alimento	µg/100 g
• Lattuga	160	• Mozzarella	5
• Spinaci	108	• Parmigiano	5
• Burro	50	• Mela	4.6
• Olio di oliva/mais	50	• Pollo	4.5
• Cavoli	34	• Patate	4
• Uova (1)	25	• Cetrioli	4
• Pomodori	18	• Arancia	4
• Fagioli	14	• Pasta	3,8
• Fragole	12	• Riso	3,8
• Tonno	11	• Pane	3
• Carote	10	• Latte intero	1
• Prosciutto crudo	7.3		

Invece in caso di esami endoscopici ed estrazioni dentarie la TAO può essere ridotta di dose, mantenendo l'INR nel range di 1.5-2.0 se il paziente non presenta un elevato rischio tromboembolico.

■ Informazioni al paziente

È necessario fornire all'assistito informazioni adeguate riguardo lo scopo e il meccanismo d'azione della TAO, la necessità di monitorare l'effetto anticoagulante, le possibili interazioni farmacologiche, cliniche, dietetiche, il riconoscimento delle complicanze emorragiche, le modalità per ottenere l'esenzione ticket col codice 002 (Decreto Ministero della Salute del 28. 5.1999 n. 329) al fine della multiprescrizione del PT e per accedere all'esame nelle sale prelievi distrettuali, ospedaliere o al domicilio in caso di intrasportabilità.

Va rilevato che l'autogestione della TAO da parte del paziente addestrato è risultata di pari efficacia rispetto alla gestione da parte dei Centri ematologici di sorveglianza degli anticoagulanti. Nei pazienti con un singolo episodio di trombosi venosa profonda o embolia polmonare la durata ottimale della TAO è di tre mesi e non sei, salvo i casi di alto rischio di recidive per trombofilia, neoplasie o altre condizioni croniche a rischio trombotico, in cui il trattamento va continuato a vita.

■ Trattamento in caso di INR elevato o emorragie

► Se l'INR ha valori inferiori a 5, ma superiori al range terapeutico senza emorragie, è sufficiente ridurre la dose dell'anticoagulante e ricontrollare il PT entro 48 ore.

► Se l'INR supera i valori di 5, ma è inferiore a 8 senza emorragie in atto, la TAO va sospesa per 1 giorno e la dose di anticoagulante va quindi ridotta, eventualmente somministrando 2-5 mg di vitamina K1 orale nei pazienti a maggiore rischio emorragico individuale, monitorando la possibile comparsa di segni di emorragia (ematuria, epistassi, menorragie, ematomi, melena, petecchie, ecc) e ricontrollando il PT entro 48 ore. Abitualmente i valori di INR rientrano entro 24 ore nel range terapeutico, in caso contrario si può somministrare un'altra dose di vitamina K1 (2 mg).

► Se l'INR supera i valori di 8 senza emorragie, la TAO va sospesa per due giorni e quindi la dose va ridotta, si somministrano 3-5 mg di vitamina K1 per via orale e si controlla il PT entro 48 ore, per valutare l'utilità di un'eventuale ulteriore somministrazione di vitamina K1.

► In caso di segni di emorragia grave (emorragie cerebrali, ecc) si sospende la TAO e si somministrano 5 mg di vitamina K1 per via endovenosa lenta, seguiti da concentrati protrombinici alla dose di 35-50 U/kg di peso

corporeo e concentrati di fattore VII alla dose di 20 U/kg oppure plasma fresco alla dose di 15 ml/kg o un'emotrasfusione di sangue intero.

► In presenza di emorragie minori con INR nel range terapeutico si riduce la dose dell'anticoagulante orale per mantenere un obiettivo di INR inferiore a quello precedentemente fissato, ma sempre nel range terapeutico. Si ricontrolla il PT entro 48 ore e si ricercano eventuali cause locali di emorragia.

► Va rilevato che un rischio tromboembolico minore persiste anche in corso di terapia anticoagulante correttamente condotta. La terapia anticoagulante può ridurre il rischio di tromboembolia, ma non certo azzerarla. Il rischio che si manifesti comunque un evento trombotico esiste dunque anche in assenza di condotta colposa del medico curante.

BIBLIOGRAFIA

- Beyth RJ. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2639-46.
- Campbell IA. *BMJ* 2007; 334: 674.
- Errichetti AM et al. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1966-8.
- Fitzmaurice DA. *BMJ* 2005; 331: 1057.
- Franco V et al. *Am J Med* 2004; 116: 651-6.
- Hull R et al. *New Engl J Med* 1982; 307: 1676-81.
- Hirsh J et al. *Chest* 2001; 119: 8S-21S.
- Lassen MR et al. *NEJM* 2002; 347: 726-30.
- Leclerc JR et al. *Arch Intern Med* 1998; 158: 873-8.
- Qaseem A et al. *Am Fam Med* 2007; 5: 57-62.
- Snow V et al. *Ann Intern Med* 2007; 146: 204-10.
- Tatro DS. *Drug interactions facts*. Wolters Kluwer Company, St Louis USA, 2002.
- Tripodi A. *Thromb Res* 2004; 113: 35-40.