



## Paracetamolo ad alte dosi aumenta INR se somministrato assieme al warfarin

**Data** 07 gennaio 2008  
**Categoria** cardiovascolare

Un RCT dimostra che il paracetamolo ad alte dosi, rispetto al placebo, aumenta significativamente l'INR in corso di terapia con warfarin.

Lo scopo di questo studio è stato quello di determinare l'effetto complessivo dell'interazione tra paracetamolo e warfarin sull'INR e di indagare l'eventuale meccanismo responsabile dell'interazione. A tal fine, sono stati arruolati 20 pazienti in terapia cronica con warfarin assegnati per randomizzazione a ricevere 4 grammi/die di paracetamolo o placebo per 14 giorni. L'INR e l'attività dei fattori della coagulazione sono stati misurati alla prima somministrazione e nei giorni 2, 4, 7, 9, 11 e 14.

L'INR medio aumentava rapidamente dopo l'inizio della terapia con paracetamolo ed era significativamente ( $p = 0.0002$ ) aumentato nella prima settimana con paracetamolo rispetto al placebo. Il valore più alto di INR raggiunto nel corso dello studio è stato in media di  $3.45 \pm 0.78$  e  $2.66 \pm 0.73$ , rispettivamente, nel gruppo trattato con paracetamolo ed in quello con placebo. Tali valori corrispondevano ad un aumento massimo, rispetto ai valori basali, di  $1.20 \pm 0.62$  con paracetamolo vs  $0.37 \pm 0.48$  con placebo. Tale differenza era statisticamente significativa ( $p < 0.001$ ). Oltre all'aumento dell'INR, nel gruppo trattato con paracetamolo si verificavano delle riduzioni significative dei livelli ematici di tutti i fattori della coagulazione vitamina-K dipendenti (II, VII, IX e X).

La co-somministrazione di paracetamolo era clinicamente ben tollerata. Si è verificato un evento avverso grave (ospedalizzazione per un blocco senoatriale), giudicato dai medici come non-farmaco correlato. In un paziente che manifestava anche diarrea è stato riscontrato un aumento delle transaminasi (ALT): da 22 ad 81 UI/L (range normale  $< 50$  UI/L). Tuttavia, non si sono registrate complessivamente variazioni significative dei livelli di ALT ed AST durante la somministrazione di paracetamolo rispetto al placebo (rispettivamente  $1.86 \pm 14.36$  vs  $-3.18 \pm 9.24$  per le ALT e  $4.15 \pm 19.78$  vs  $0.41 \pm 6.79$  per le AST). La concentrazione di emoglobina, la conta cellulare, i livelli di fibrinogeno e la conta piastrinica non erano influenzate dalla somministrazione di paracetamolo.

L'ipotesi più plausibile per spiegare l'interazione in vivo è che il paracetamolo (o i suoi metaboliti) interferisca con gli enzimi coinvolti con la sintesi dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti. Il paracetamolo a 4 g/die (una dose più alta di quella utilizzata nella pratica clinica) potenzia l'azione anticoagulante del warfarin.

### Fonte:

Haematologica 2006; 91: 1621-7.

A. Russo, M. A. Catania, G. Polimeni: [www.farmacovigilanza.org](http://www.farmacovigilanza.org)