



Il Manuale di Clinica Pratica

Titolo Terapia anticoagulante orale
Data 16 febbraio 2006 alle 05:27:00
Autore R. Rossi

LA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE

Ressa:

Credo che poche altre categorie di pazienti richiedano una attenzione particolare come quelli in terapia anticoagulante orale (TAO), ovviamente senza enfatizzare i rischi della stessa. Questa preoccupazione ha fatto sì che, per molti anni, si scoagulassero solo i portatori di protesi valvolari meccaniche.

Rossi:

Cominciamo dalle condizioni irrinunciabili alla prescrizione della TAO:

1. la corretta individuazione delle indicazioni e delle controindicazioni
2. la valutazione dei benefici e dei rischi
3. la condivisione della gestione con il paziente.

Quest'ultimo aspetto acquista particolare importanza se si considera che la TAO, forse come nessun'altra terapia farmacologica, richiede una forte responsabilizzazione del paziente, sia nell'assunzione farmacologica che nel monitoraggio.

Parlando di TAO intendo riferirmi al warfarin (che esiste in commercio in compresse da 5 mg) perché è l'anticoagulante di gran lunga più usato.

Ressa:

Partiamo dal punto n.1 : le Indicazioni

Rossi:

Vi sono tre indicazioni principali alla TAO:

- 1) Protesi valvolari cardiache.
- 2) Trombosi venosa profonda.
- 3) Fibrillazione atriale. Esistono però altre condizioni in cui la TAO può essere appropriata come la trombosi cardiaca endocavitaria, in casi particolari di infarto miocardico con dilatazione ventricolare e trombi endocavitari, valvulopatia mitralica associata a storia di embolia o con atrio sinistro molto dilatato. Non è invece indicata in genere nelle valvulopatie aortiche, nel by-pass coronarico, dopo angioplastica o nelle arteriopatie periferiche (in queste patologie può essere presa in considerazione se esistono alcune condizioni come un pregresso evento tromboembolico).

Ressa:

L'obiettivo della terapia ?

Rossi:

Il target dell'INR da raggiungere dipende dall'indicazione clinica. Un range di INR tra 2 e 3 è consigliato per la maggior parte delle indicazioni.

Una possibile eccezione è l'IMA, nel quale una anticoagulazione più intensa è preferibile e nella prevenzione primaria dell'infarto, in cui è consigliato un range più basso.

Inoltre un INR tra 1,5 e 2,0 è efficace nei pazienti con trombosi venosa che hanno già effettuato i 6 mesi di warfarin a dosi piene con INR 2,0-3,0.

Il range ottimale per i pazienti con protesi valvolari meccaniche rimane incerto, anche se vi è una qualche evidenza che non sia necessaria una intensità di anticoagulazione così elevata come si riteneva in passato. Un INR di 3,5 (range 3,0-4,0) è probabilmente sufficiente. Nelle protesi biologiche si consiglia un INR 2-3 ed una durata di 3 mesi.

Ressa:

Già nel Nord America consigliano anche per loro un intervallo utile tra 2 e 3.

Io direi che questa indicazione si possa, con buona approssimazione, estendere a tutti i casi.

Rossi:

Sì. Probabilmente hanno fatto proprie le conclusioni di uno studio svedese in cui sono state consultate le cartelle di più di 40.000 pazienti in TAO. Lo studio ha confermato che la mortalità più bassa si aveva per valori di INR di 2,2 (2,3 per i portatori di valvole meccaniche). Gli autori concludevano che il target ottimale dovrebbe tendere a valori INR di 2,2-2,3 indipendentemente dalle indicazioni [BMJ 2002;325:1073].

Ressa:

Visto che ci hai parlato delle indicazioni, dicci subito le controindicazioni alla TAO

Rossi:

Il warfarin non deve essere somministrato in gravidanza (primi 3 mesi e ultime 6 settimane) e se il paziente ha avuto un evento emorragico grave entro un mese (ma anche dopo tale periodo si deve considerare la reale necessità della terapia).



Altre controindicazioni sono l'ulcera peptica in fase acuta, l'ipertensione non controllata, le gravi malattie epatiche e l'etilismo, i disturbi della coagulazione e le piastrinopenie, l'ictus emorragico, recenti interventi chirurgici o traumi oculari o cerebrali.

Nei pazienti neoplastici gravi la somministrazione dell'anticoagulante dovrebbe essere evitata.

Negli anziani > 80 anni la necessità della TAO dovrebbe esser attentamente valutata.

Ressa:

Allora, si parte! Inizio della terapia. Rossi:

Calma! Prima di iniziare una TAO è opportuno richiedere alcuni esami di laboratorio per escludere patologie che la possano controindicare: PT, aPTT, emocromo, tests di funzionalità epatica e renale, glicemia, test di gravidanza per le donne in età fertile.

Generalmente si inizia con 5 mg di warfarin. Nei pazienti anziani [23] o a rischio emorragico è preferibile iniziare con dosaggi più bassi (1,25 – 2,5 mg).

Dato che il warfarin impiega qualche giorno (5-7) a raggiungere il suo completo effetto terapeutico lo si associa ad una eparina a basso peso molecolare (EBPM) che va sospesa quando l'INR raggiunge valori > 2 per 2 giorni consecutivi. Il controllo di PT e aPTT deve essere eseguito ogni giorno fino alla sospensione dell'eparina.

Ressa:

Io do una compressa per 3 giorni, poi faccio eseguire il PT-INR il quarto giorno, un emocromo dopo il primo giorno di eparina, non faccio fare di solito il PTT perché credo che, rispetto alla eparina calcica, ci siano molte meno probabilità di provocare una alterazione di questo parametro.

Sbaglio?

Rossi:

Probabilmente no. Io, già che faccio fare il prelievo, richiedo anche il PTT. Comunque è vero che questo parametro viene alterato solo raramente dalle eparine a basso peso molecolare.

Ressa:

Raggiunta la scoagulazione si presenta il problema della durata della TAO. Rossi:

La durata dipende dalla patologia di base.

Nella fibrillazione atriale e nelle protesi valvolari meccaniche è sine die. Nella fibrillazione atriale per cardioversione si consiglia di iniziare 3 settimane prima del procedimento e di continuare per altre 4 settimane. Nel caso di protesi valvolari biologiche la durata è generalmente di 3 mesi.

Nella trombosi venosa si raccomanda generalmente una durata di almeno 3 mesi; dopo un episodio di embolia polmonare o di TVP idiopatica la durata consigliata è di almeno 6 mesi, nelle forme ricorrenti la durata è di anni o addirittura sine die (per ulteriori particolari vedi comunque capitolo sulla TVP).

Nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi la durata è di almeno 6 mesi nella trombosi venosa, sine die nei casi di trombosi arteriosa o la trombosi venosa è ricorrente.

Ressa:

Ogni tanto si leggono lavori che trattano dell'associazione warfarin-aspirina

Rossi:

E' attuata solo in particolari condizioni cliniche perché comporta un aumento degli eventi emorragici. Generalmente viene presa in considerazione quando, nonostante terapia anticoagulante adeguata, si verificano eventi trombotici. Altre indicazioni alla terapia combinata sono casi particolari come per esempio pazienti sottoposti a stent coronarico in cui si sviluppi un trombo endocavitario (il warfarin non è utile per lo stent): in questi casi si arriva ad una terapia antitrombotica massimale con aspirina + clopidogrel per 12 mesi + warfarin finché non si riesce a provocare la dissoluzione del trombo. La dose di aspirina consigliata è di 75-100 mg/die mentre per ottimizzare il rapporto rischi/benefici è opportuno mantenere l'INR non oltre 2,2-2,3.

Tuttavia una metanalisi suggerisce che la pratica di associare aspirina e warfarin sarebbe giustificata solo nei pazienti con protesi valvolari meccaniche ma non nella fibrillazione atriale e nella cardiopatia ischemica [24]. Ovviamente però la previsione non ha preso in esame casi specifici ad altissimo rischio tromboembolico come quelli esemplificati in precedenza, per cui la decisione va comunque sempre individualizzata. Sta di fatto che anche lo studio WAVE [25] ha dimostrato che, nei pazienti con arteriopatia periferica, la terapia combinata non è più efficace del solo antiaggregante nel ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori e comporta un aumento del rischio di emorragie pericolose per la vita.

Ressa:

Come spesso accade in medicina ci sono pazienti "difficili"

Rossi:

La risposta al trattamento dipende da vari fattori come l'età (nei giovani sono necessarie dosi più elevate) e il peso corporeo.

In alcuni pazienti è difficile raggiungere valori di INR accettabili. Questo può dipendere da: assunzione di dosi troppo basse, interferenza da farmaci (per es. anticonvulsivanti), assunzione di elevate quantità di vitamina K con la dieta, malassorbimento del farmaco.

L'instabilità dell'INR può essere dovuta a: variazioni nell'apporto di vitamina K, uso di farmaci (anche erbori) che interagiscono con il warfarin, scarsa compliance sia nell'assunzione che nel monitoraggio.

Non di rado l'INR supera il limite superiore del range desiderato. Le cause possono essere: dosi troppo elevate, aumentata sensibilità del paziente per cause intercorrenti (febbre, diarrea), concomitante uso di farmaci, eccessi alcolici, epatopatia, tireotossicosi.

Ressa:



Io nei casi in cui non riesco ad ottenere un buon equilibrio, dopo aver fatto molti tentativi di schema terapeutico, cambio il warfarin con l'acenocumarolo.
Anzi, a dirla tutta, preferisco il secondo al primo, ma credo che sia una strana abitudine europea.

Rossi:

L'acenocumarolo (compresse da 1 e da 4 mg) ha un'emivita molto più breve del warfarin che viene per questo preferito avendo un effetto più stabile. L'acenocumarolo ha un'azione più rapidamente reversibile e quindi è utile quando si ritiene che il soggetto possa andare incontro facilmente a sovradosaggio.

Le letterature anglosassone in effetti preferisce il warfarin. Personalmente ho solo due pazienti in terapia con acenocumarolo (ormai da anni) e non ho notato particolari differenze rispetto al warfarin per quanto riguarda la stabilità dell'INR. Ressa:

Cosa fare se l'INR è elevato?

Io dico sempre, come prima cosa, di non perdere la testa e anche di porre in dubbio il risultato se non capisco la causa di un improvviso cambiamento dello stesso.

Rossi:

Si ritiene che il paziente sia esposto al rischio di emorragie se l'INR > 5.

Uno studio ha dimostrato che, in caso di INR elevato e assenza di emorragia, la vitamina K per os è efficace come la vitamina K per via venosa. Nell'eccessiva anticoagulazione la vitamina K (per os o per EV) risulta più efficace della semplice sospensione del warfarin, anche se i dati non permettono di dire se si ha anche una riduzione degli eventi emorragici [21,26]

1. Senza emorragia:

INR tra 5 e 6: sospendere warfarin per 1 giorno e poi ridurlo di 1,25- 2,5 mg controllando l'INR dopo una settimana

INR tra 6 e 8 : sospendere warfarin per 2 giorni e somministrare 2 mg di vitamina K (Konakion 2 gtt); controllare l'INR dopo 24 ore e agire di conseguenza

INR > 8: sospendere warfarin per 2 giorni; somministrare 5 mg di vitamina K (5 gocce); ricontrollare INR dopo 24 ore

Ressa:

In questi casi non do mai la vit.K (salvo nei casi >8) per non sballare tutto, faccio fare solo la sospensione temporale da te detta e poi faccio ricominciare con uno schema più "leggero" Rossi:

2. INR < 6 ed emorragia lieve: sospendere il warfarin per 2-3 giorni e somministrare vitamina K (2 mg per os); ricontrollare l'INR dopo 24 ore e regolarsi di conseguenza

3. In caso di emorragia grave o che non si arresta (con qualsiasi INR): inviare il paziente in ospedale ove sarà somministrata vitamina K ev (somministrazione lenta per evitare crisi anafilattiche) o plasma o concentrati di fattore IX o VII.

NB:

Se il paziente ha avuto una emorragia grave con INR < 3 vi è un elevato rischio di recidiva per cui è necessario valutare l' effettiva necessità della TAO. In caso di importante emorragia gastroenterica o renale con INR < 3 si deve sospettare una coesistente patologia neoplastica.

Ressa:

Mi e' capitato poche volte e me le ricordo bene; in alcuni casi di importanti melene, la causa non è stata rilevata con le metodiche endoscopiche (gastro e colonscopia) pesche magari il sanguinamento era ileale.

Rossi:

Non tutte le emorragie che si verificano durante TAO sono dovute a sovradosaggio. Vengono riferite emorragie per valori di INR inferiori a 2 in una percentuale di circa il 7-8%.

Sono da considerare emorragie di scarsa importanza le ecchimosi di piccole dimensioni (a meno che non siano numerose), le epistassi che si risolvono spontaneamente, le emorragie emorroidarie saltuarie.

Vanno invece considerate gravi le emorragie che si verificano in particolari sedi (cranica, oculare, articolare e retroperitoneale), quelle che hanno richiesto un intervento chirurgico o endoscopico, un ricovero o una terapia trasfusiva.

Se un paziente in TAO ha subito un trauma cranico o manifesta improvvisa cefalea grave, confusione mentale o sintomi o segni neurologici deve essere sottoposto urgentemente a una TAC cerebrale per escludere una emorragia intracranica. Ressa:

Si può calcolare il rischio emorragico in un paziente in terapia anticoagulante orale?

Rossi:

Esistono dei fattori di rischio, per esempio l'età > 65 anni, una storia di emorragia gastrointestinale o di ictus, un recente infarto miocardico o il diabete; anche un ematocrito basso (< 30%) o una insufficienza renale (creatinina > 1,5 mg/dL) vengono considerati fattori di rischio.

Vi sono anche dei sistemi a punteggio che permettono di stratificare il paziente in soggetto a rischio basso, medio ed elevato.

Ressa:

Cosa fare se l'INR è troppo basso?

Rossi:

Se l'INR è al di sotto dal range terapeutico bisogna aumentare il dosaggio del warfarin. Come schema orientativo si può consigliare quanto segue: se l'INR è sotto di 0,5 o meno si aumenta del 5-10% la dose settimanale (ricontrollando l'INR dopo 4-8 giorni); se l'INR è sotto > 0,5 si aumenta la dose settimanale del 10-20% (ricontrollando l'INR dopo 4-8 giorni). In questi casi alcuni medici, se il rischio trombotico è elevato, associano una eparina a basso peso molecolare finché



L'INR non torna in range. In realtà nella maggior parte dei casi gli eventi trombotici, quando l' INR è troppo basso, non sono frequenti e va considerato anche il rischio emorragico legato all'uso contemporaneo di due anticoagulanti (Clark et al, Pharmacotherapy 2008). Il fatto è che non ci sono studi specifici sul metodo ottimale di correzione di un INR troppo basso (Linee Guida ACCP, 2004).

Per esempio in un paziente con range INR 2-3, che assume 1 cpr da 5 mg/die di warfarin (35 mg/settimana) , in cui si riscontri un INR di 1,82 si può consigliare un aumento di 2,5-5 mg da suddividere nell'arco di 7 giorni (per esempio due-quattro volte alla settimana assumere 1 cpr e 1\4). Invece se l' INR è 1,40 si può aumentare di 7,5 mg-10 mg la dose settimanale (per es 1 cpr e 1\4 ogni giorno).

Ressa:

Io dico SEMPRE al paziente di scrivere su un apposito calendario o agenda le dosi prescritte.

Ho visto pazienti con 9 di INR perché avevano fatto confusione.

Dico di assumere il farmaco sempre un'ora prima di cena, perché è il pasto che ha, di solito, un orario stabile rispetto al pranzo.

Consegno sempre una lista di cibi da evitare.

Non cambio MAI lo schema terapeutico per valori che debordano di poco quelli minimi o massimi

(tipo 1.9 o 3.1) ma mi regolo con i risultati successivi che, magari, faccio anticipare.

Parlaci, ora, delle interazioni farmacologiche

Rossi:

Numerosi farmaci ed erboderivati possono interagire con l'anticoagulante provocando un aumento o una diminuzione dell'effetto. Ricordo a questo proposito che il foglietto illustrativo del warfarin prevede esplicitamente che il farmaco non deve essere somministrato assieme all'iperico (o erba di S. Giovanni).

L'elenco è molto lungo per cui vale la regola generale, quando il paziente assume farmaci diversi dagli usuali, di controllare l'INR con maggior frequenza, considerando potenzialmente ogni farmaco capace di interagire con la TAO.

Per i farmaci con cui non si ha dimestichezza, si consiglia la consultazione della scheda tecnica.

Ressa:

Passiamo ad un argomento importante: la TAO e gli interventi chirurgici.

Rossi:

In caso di manovre chirurgiche semplici la TAO può essere continuata (per esempio biopsie cutanee e mucose, piccola chirurgia, estrazioni dentarie senza incisione, endoscopie senza biopsie o resezioni). Opportuno controllare l'INR 24 ore prima dell'intervento.

Uno studio ha dimostrato che continuare l'assunzione di warfarin (o asa) durante un intervento di chirurgia per cataratta non comporta un aumento del rischio di emorragia endoculare .

In un altro studio l'assunzione di warfarin non ha aumentato, dopo interventi estrattivi dentari, la percentuale di emorragie .

Se si prevede un rischio emorragico più importante e il rischio tromboembolico non è elevato (nella maggior parte dei pazienti, esclusi quelli che hanno una protesi valvolare o una trombosi atriale o ventricolare) si può ridurre la dose del warfarin in modo da abbassare l'INR a 1,5-2.

La TAO va sospesa in caso di chirurgia maggiore, biopsie di tessuti profondi, anestesia peridurale, toracentesi, rachicentesi, paracentesi.

Durante la sospensione della TAO si somministra EBPM a dosi più o meno elevate a seconda del rischio trombotico. La somministrazione che precede l'intervento va omessa. La ripresa della TAO deve essere valutata caso per caso (tempo necessario alla cicatrizzazione).

Se si rende necessario un intervento chirurgico urgente in un paziente in TAO bisogna somministrare vitamina K1 per via endovenosa lenta (10-20 mg) e procedere solo dopo che l'INR è sceso sotto 1,5.

Ressa:

Parlaci di un argomento spinoso: TAO e gravidanza

Rossi:

La TAO va sospesa e sostituita da un'eparina a basso peso molecolare, con dosaggi profilattici basati sul rischio tromboembolico della paziente.

In prossimità del travaglio l'eparina va sospesa. Successivamente si può riprendere la TAO. Se il parto è avvenuto con taglio cesareo bisogna aspettare 4-5 gg, durante i quali si proseguirà con eparina a dosi ridotte.

L'allattamento al seno in corso di TAO non è sconsigliato perché il farmaco è presente nel latte solo in tracce. Per prudenza alcuni consigliano di somministrare ai lattanti supplementi di vitamina K.

Ressa:

Che ci dici degli apparecchi per il monitoraggio domiciliare ed ambulatoriale ?

Rossi:

Consentono il dosaggio dell'INR tramite puntura del dito come gli apparecchi per la glicemia. Uno studio suggerisce che l'automonitoraggio in pazienti ben istruiti è efficace come il monitoraggio eseguito da un centro specialistico. Sono necessari, però, ulteriori dati prima di tradurre tutto ciò nella pratica. Per quanto riguarda l'uso di tali apparecchi da parte del MMG si deve valutare anche l'aspetto medico legale nel caso dovessero esserci complicanze emorragiche della terapia.

Ressa:

Nessuno, dei miei pazienti scoagulati, fa uso di questi apparecchi.

Rossi:
Tra l'altro vi è anche un problema di costo non indifferente. Comunque secondo uno studio [22] l'automonitoraggio domiciliare dell'INR ridurrebbe la mortalità e gli eventi avversi della sovra o sotto coagulazione, però è necessario selezionare bene i pazienti e istruirli a dovere.



Ressa:

Qualcuno si pone pure il problema di chi debba seguire i pazienti in TAO.

Rossi:

Alcuni pazienti preferiscono rivolgersi direttamente ai cosiddetti "points of care" (di solito si tratta di un medico del laboratorio che esegue l'analisi) perché, insieme con il risultato, riceve eventuali istruzioni sulla terapia. Vi è però il rischio di non conoscenza, da parte del medico del centro, di patologie e farmaci assunti. In questi casi è necessario che il curante avvisi sempre il centro dell'assunzione di nuovi farmaci e della comparsa di nuove patologie.

Ressa:

Seguo tutti i miei scoagulati personalmente, salvo pochissimi, che per motivi a me oscuri, vanno ai centri. Mai disperdere le competenze, con un po' di buona volontà le cose si fanno da soli.

Rossi:

Basta prevedere la possibilità di essere facilmente raggiunti telefonicamente. Personalmente ho istruito i miei pazienti a chiamare in una fascia oraria prestabilita (dalle 12.00 alle 13.00) non appena ricevuto telefonicamente il risultato dell'esame (di solito dalle 11.30 alle 12.00). Se il paziente è affidabile gli lascio in parte l'autogestione della TAO, con l'avvertenza di chiamarmi in caso il valore fosse al di sopra o al di sotto del range desiderato.

Ressa:

Anch'io mi regolo così. Rossi:

Come ho già detto uno studio ha dimostrato che pazienti istruiti possono ottenere buoni risultati nell'autogestione, ma è anche vero che molti preferiscono affidarsi al medico o al centro di riferimento.

E' importante che sia il MMG che il paziente tengano registrati i valori, le dosi assunte e la data del prossimo controllo.

Ressa:

Il futuro?

Rossi:

Si pensava che il warfarin potesse essere sostituito dallo ximelagatran, capostipite di una nuova classe di farmaci, gli inibitori della trombina.

Studi preliminari avevano suggerito una efficacia del farmaco, prevalentemente nella fibrillazione atriale non valvolare ma anche nella trombosi venosa profonda, simile a quella del warfarin. Il farmaco sarebbe stato sicuramente gradito ai pazienti perché non necessita di monitoraggio.

Tuttavia già un panel di esperti della FDA aveva raccomandato di non approvare lo ximelagatran nutrendo dubbi sia sulla sicurezza (epatotossicità) che sull'efficacia (Medscape Medical News. 2004 Sept 13. www.medscape.com). Nel febbraio 2006 il farmaco è stato ritirato dalla ditta produttrice per la comparsa di gravi effetti avversi a livello epatico [20].

Ressa:

Potresti dare in sintesi una serie di consigli da fornire al paziente in terapia anticoagulante?

Rossi:

Io uso un foglio prestampato che consegno al paziente che sta per iniziare una terapia anticoagulante. Per la stesura mi sono ispirato a quanto raccomandato dalle linee guida FCSA-SIMG, fatte apposta per noi medici pratici.

Ressa:

Cosa hai scritto in questo foglio?

Rossi:

In una prima parte fornisco informazioni generali (assumere il farmaco verso le 5 di pomeriggio, controllare l'INR al massimo ogni 4 settimane o più spesso se i valori sono altalenanti, non assumere aspirina o altri farmaci, anche da banco o di erboristeria, senza avvisarmi, evitare le iniezioni intramuscolari mentre i vaccini possono essere fatti sottocute o nel deltoide, evitare sport ad elevato rischio traumatico, portare un cartellino con sé che avvisa che si sta assumendo warfarin, avvisare sempre i medici della terapia, soprattutto prima di un intervento chirurgico o di un esame invasivo).

Ressa:

Ottimo, e poi?

Rossi:

Poi ci sono informazioni circa la dieta (evitare abusi di alcol e di cibi che contengono vitamina K come i broccoli, i cavoli, il cappuccio, gli spinaci, le rape, la lattuga, gli asparagi e i piselli, verze, lenticchie, fegato). Ancora: ci sono consigli in caso di comparsa di emorragie (se lievi basta applicare una forte pressione locale con un fazzoletto e con del ghiaccio, in caso di sanguinamento nasale comprimere con forza con due dita le narici per almeno 5 minuti, recarsi subito in PS se l'emorragia è importante). Infine raccomandazioni sul comportamento da tenere se compaiono alcuni sintomi (avvisare il medico se le urine assumono una colorazione rossastra, se le feci diventano nere, se le mestruazioni sono molto abbondanti, andare in PS se compaiono cefalea importante, in caso di traumi cranici, disturbi della motilità di un braccio o una gamba o difficoltà a parlare).



BIBLIOGRAFIA

1. Hurlen M et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347:969
2. Ascani A et al. "Withdrawal of warfarin after deep vein thrombosis: effect of low fixed doses on rebound thrombin generation". *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10: 291-95
3. Van Dongen CJJ et al. The Incidence of Recurrent Venous Thromboembolism After Treatment With Vitamin K Antagonists in Relation to Time Since First Event. A Meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003; Jun 09; 163:1285-1293
4. Ridker PM et al. Long-term, low-intensity Warfarin Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348:1425-1434
5. Baglin T et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362: 523-26
6. Lubetsky A. et al. Comparison of Oral vs Intravenous Phytonadione (Vitamin K1) in Patients With Excessive Anticoagulation. A Prospective Randomized Controlled Study. *Arch Intern Med*. 2003; Nov 10; 163:2469-2473.
7. Katz J, Feldman MA, Bass EB, et al. Risks and benefits of anticoagulant and antiplatelet medication use before cataract surgery. *Ophthalmology* 2003;110: 1784-8
8. Cannon PD, Dharmar VT. Minor oral surgical procedures in patients on oral anticoagulants - a controlled study. *Aust Dent J* 2003;48:115-8.
9. Cromheecke ME et al. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomized cross-over comparison. *Lancet* 2000; 356:97-102
10. Murray E et al. Training for patients in a randomised controlled trial of self management of warfarin treatment. *BMJ* 2004; 328:437-438
11. FCSA-SIMG. Guida alla terapia anticoagulante orale per medici di medicina generale, 2000. www.simg.areacv.it
12. Odén A and Fahlén M. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. *BMJ* 2002 Nov 9; 325:1073-1075
13. van Es RF et al. Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:109-113.
14. Medical Research Council. Randomized trial of low intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischemic heart disease in men at increased risk: the Medical Research Council's General Practice Research Framework Thrombosis Prevention Trial. *Lancet*. 1998; 351:233-241.
15. Torn M et al. Lowering the intensity of oral anticoagulant therapy. Effects on the risk of hemorrhage and thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004 March 22;164:668-673.
16. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antithrombotic Therapy. SIGN Publication n. 36. March 1999. www.show.scot.nhs.uk/sign/index.html
17. Bárbara Menéndez-Jándula B et al. Comparing Self-Management of Oral Anticoagulant Therapy with Clinic Management. A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2005 Jan 4; 142: 1-10
18. Torn M et al. Risks of Oral Anticoagulant Therapy With Increasing Age. *Arch Intern Med*. 2005 Jul 11; 165:1527-1532.
19. Fitzmaurice DA et al. Self management of oral anticoagulation: randomized trial. *BMJ* 2005 Nov 5; 331:1057
20. <http://www.medscape.com/viewarticle/523638?sssdmh=dm1.181753&src=nldne>
21. DeZee KJ et al. Treatment of Excessive Anticoagulation With Phytonadione (Vitamin K). A Meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2006 Feb 27; 166:391-397.
22. Heneghan C et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006 Feb 4; 367:404-11.
23. Garcia D, et al. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. *June* 2005;127:2049-56
24. Dentali F et al. Combined Aspirin-Oral Anticoagulant Therapy Compared With Oral Anticoagulant Therapy Alone Among Patients at Risk for Cardiovascular Disease. A Meta-analysis of Randomized Trials. *Arch Intern Med*. 2007 Jan 22;167:117-124.
25. The Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 2007 Jul 19; 357:217-27.
26. Crowther MA et al. Oral Vitamin K Versus Placebo to Correct Excessive Anticoagulation in Patients Receiving Warfarin. A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2009 Mar 3; 150:293-300.