

INTERAZIONI DEI VECCHI ANTICOAGULANTI ORALI

A cura del Dott. Giuseppe Cozza

Fino a tempi recenti, gli antagonisti della vitamina K (AVK) sono stati i soli agenti anticoagulanti disponibili, ed il warfarin resta attualmente in tutto il mondo il farmaco anticoagulante più frequentemente prescritto. Le indicazioni per il suo utilizzo includono, infatti, un ampio ventaglio di condizioni cliniche, dalla prevenzione dell'ictus ischemico cardio-embolico alla trombosi venosa profonda ed embolia polmonare. Gli anticoagulanti orali sono utilizzati dai pazienti con una storia clinica di fibrillazione atriale (FA) o flutter atriale, ictus ischemico o altri eventi trombotici, recenti interventi di chirurgia maggiore o immobilità, sostituzione valvolare cardiaca ¹. Il warfarin ha una significativa variabilità interindividuale nella risposta ed una stretta finestra terapeutica (i valori di INR [international normalized ratio] devono essere mantenuti tra 2-3 nella maggior parte delle indicazioni per cui il farmaco è utilizzato) ². Un utilizzo sicuro ed efficace di warfarin richiede, necessariamente, un frequente monitoraggio laboratoristico dei valori di INR ed eventuali aggiustamenti della dose ³. Allo stesso modo, è essenziale identificare quei fattori critici per il raggiungimento di una terapia anticoagulante ottimale (terapie concomitanti, fattori comportamentali) oltreché istruire i pazienti circa l'importanza del corretto "management" della terapia anticoagulante con warfarin (dieta, aderenza terapeutica, controlli periodici) ^{4,5}. Infatti, come noto, il rischio di sanguinamento è significativamente aumentato quando il warfarin viene somministrato in associazione con aspirina a basse dosi, altri antinfiammatori non steroidei (FANS) o clopidogrel ^{6,7}. Gli antagonisti della vitamina K sono tra i medicinali con il più alto tasso di incidenza di eventi pericolosi per la vita ¹ correlati ai farmaci ed in cima alla lista per le interazioni con cibi, supplementi a base di erbe, altri medicinali tra cui anche farmaci OTC ^{8,9}. In particolare, le interazioni responsabili di un effetto di eccessiva anticoagulazione incrementano il rischio di eventi emorragici o trombotici maggiori.

ANTAGONISTI DELLA VITAMINA K

- **WARFARIN**

- Interazioni farmacocinetiche con altri farmaci

Parecchie prescrizioni, compresi farmaci OTC, cibi e supplementi a base di erbe, alterano la farmacocinetica (assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione) del warfarin ^{10,11}. L'assorbimento del warfarin è ridotto dall'uso concomitante di colestiramina e sucralfato ¹². Poiché il warfarin si lega in alta percentuale alle proteine plasmatiche, altre sostanze o farmaci (es. ibuprofene, chinidina, fenofibrato, losartan, valsartan, amlodipina, felodipina, sulfpirazone, fenilbutazone e l'acido tricloracetico, principale metabolita del cloralio idrato) che competono per il sito di legame farmaco-proteico, spiazzano il farmaco

potenziandone l'azione anticoagulante¹³. Questo effetto, spesso osservato come un marginale incremento di INR, è tipicamente transitorio ed ha un esordio ritardato, da un giorno a tre settimane dall'inizio della somministrazione del farmaco concomitante^{14,15}. Al contrario, l'uso concomitante di farmaci induttori del CYP2C9 (es. rifampicina e fenobarbitale) determina un aumento della clearance del warfarin, conseguentemente una riduzione dell'effetto anticoagulante¹⁶. Circa da uno a tre pazienti in trattamento con warfarin assumono anche una statina; parecchie statine vengono metabolizzate dagli isoenzimi CYP3A4 e CYP2C9, infatti, è stato documentato un incremento dei valori di INR da alterato metabolismo del warfarin conseguente all'utilizzo concomitante di fluvastatina, lovastatina, simvastatina o atorvastatina^{17,18}. D'altra parte, pravastatina e rosuvastatina, il cui metabolismo non coinvolge gli enzimi del CYP450, hanno un potenziale di interazione limitato con warfarin^{19,20}. I pazienti sieropositivi richiedono spesso una terapia anticoagulante, poiché ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso o malattia cardiovascolare²¹. In ragione del fatto che gli agenti anti-retrovirali (es. nevirapina, efavirez, saquinavir e ritoavir) utilizzati nel trattamento dell'HIV interagiscono con il metabolismo del warfarin mediante inibizione o induzione degli enzimi del citocromo, i clinici che trattano i pazienti HIV-positivi dovrebbero essere informati circa l'aumentata probabilità di reazioni avverse o ridotta efficacia della terapia con warfarin in questi pazienti²²⁻²⁵. Alcuni farmaci antimicotici (es. fluconazolo, miconazolo) e antibiotici (es. azitromicina, ciprofloxacina) inibendo specifici isoenzimi del CYP450, quando somministrati in combinazione con warfarin ne alterano la farmacocinetica ed incrementano i valori di INR, quindi il rischio di emorragia^{15,26}. Inoltre, sebbene tali farmaci modificando la flora intestinale siano in grado di ridurre l'assorbimento di vitamina K con conseguente diminuita sintesi dei fattori della coagulazione (vitamina K-dipendenti), quindi aumentato rischio di emorragia, ciò ha raramente dei risvolti significativi nella reale pratica clinica²⁷. Parecchi farmaci OTC alterano significativamente il metabolismo del warfarin, un esempio è rappresentato dall'antimicotico miconazolo (gel orale) utilizzato per il trattamento della candidiasi orale, il quale forte inibitore del CYP2C9, ha dimostrato di incrementare l'INR e gli effetti pro-emorragici (es. ecchimosi, ematomi sottocutanei, ematuria) dopo due settimane di utilizzo concomitante all'assunzione di warfarin²⁸.

➤ Interazioni farmacodinamiche con altri farmaci

Le linee guida^{1,29} raccomandano di evitare l'uso concomitante di warfarin e agenti anti-piastrinici, con l'eccezione di regimi terapeutici appropriati in determinate condizioni cliniche

ben identificate ^{12,30}. I farmaci che agiscono sulla funzione piastrinica hanno un effetto di sinergismo farmacodinamico con warfarin, che può risultare in un significativo incremento dei valori di INR ed in un aumentato rischio di sanguinamento ^{31,32,33}. Il paracetamolo, farmaco OTC analgesico ed antipiretico non interferisce con la funzione piastrinica. Tuttavia, nei pazienti trattati con warfarin che assumono contemporaneamente paracetamolo a dosi $\geq 2\text{g/die}$ per almeno tre giorni consecutivi, si raccomanda di controllare il valore di INR da 3 a 5 giorni dopo la prima dose di paracetamolo assunta (raccomandazione di grado 2C) ³⁴. I contraccettivi orali aumentano il rischio trombotico di 4-5 volte rispetto a placebo ³⁵, il loro utilizzo nei pazienti trattati con warfarin, data la loro capacità di ridurre i valori di proteina S e di incrementare la sintesi dei fattori della coagulazione vitamina k- dipendenti, deve essere attentamente valutato ³⁶. Nella seguente tabella sono riportati i farmaci (cardiovascolari, antibiotici, antivirali, antimicotici) che interferiscono con il metabolismo/clearance del warfarin:

CATEGORIE FARMACOLOGICHE	FARMACO	MECCANISMO/I D'AZIONE
CARDIOVASCOLARI	Acido acetil-salicilico (ASA)	farmacodinamici
	Amiodarone*	inibitore moderato di CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9
	Dronedarone*	inibitore moderato di CYP3A4, inibitore di P-gp
	Atorvastatina	inibitore di CYP3A4
	Chinidina	inibitore di CYP3A4
	Clofibrato*	inibitore di CYP3A4
	Diltiazem*	inibitore di CYP3A4
	Disopiramide	inibitore di CYP3A4
	Fenofibrato*	inibitore di CYP3A4
	Glucagone	inibitore di CYP3A4
	Lovastatina	inibitore di CYP3A4
	Propafenone*	inibitore di CYP3A4
	Propranololo*	inibitore di CYP1A2
	Rosuvastatina	inibitore di CYP3A4
	Simvastatina	inibitore di CYP3A4
	Colestiramina	interferenza con assorbimento di warfarin
	Telmisartan	inibitore di CYP3A4

ANTIBIOTICI	Amoxicillina, acido clavulanico Azitromicina Cloramfenicolo Ciprofloxacina* Claritromicina Sulfametossazolo Doxiciclina Eritromicina* Isoniazide* Levofloxacina Metronidazolo Acido nalidixico Norfloxacina Tetraciclina Nafcillina Rifampicina*	riduzione della biosintesi intrinseca di vitamina K inibitore di CYP3A4, P-gp inibitore di CYP450 inibitore forte di CYP1A2 inibitore moderato di CYP3A4, P-gp inibitore di CYP3A4 inibitore di CYP3A4 inibitore di CYP3A4 inibitori moderati di CYP3A4, P-gp inibitore di CYP2C9 inibitore di CYP1A2 inibitore di CYP1A2, CYP2C9 inibitore di CYP1A2 inibitore di CYP3A4 induttore degli enzimi che metabolizzano warfarin induttore forte di CYP3A4 induttore di CYP3A4, CYP2C9
ANTIVIRALI	Efavirez Ritonavir Saquinavir Nevirapina	inibitore moderato di CYP2C19 e di CYP3A4 inibitore forte di CYP3A4, P-gp, forte induttore di CYP2C19 inibitore di CYP3A4 induttore forte di CYP3A4
ANTIMICOTICI	Griseofulvina Fluconazolo Itraconazolo Ketoconazolo Miconazolo gel Miconazolo ovuli vaginali	inibitore di CYP3A4 inibitore moderato di CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 inibitore forte di CYP3A4 e P-gp inibitore forte di CYP3A4 e P-gp inibitore di CYP1A2, CYP2C9 inibitore di CYP1A2, CYP2C9

*interazioni clinicamente rilevanti

➤ Interazioni farmacocinetiche con cibo e prodotti a base di erbe

Negli Stati Uniti circa il 15% della popolazione utilizza prodotti complementari ed alternativi contemporaneamente alle terapie farmacologiche convenzionali³⁷. Sfortunatamente, molti pazienti che assumono warfarin hanno una scarsa conoscenza delle sue potenziali interazioni con alcuni di questi prodotti, e raramente informano il loro medico del concomitante utilizzo³⁸. In uno studio di pazienti trattati con warfarin per FA cronica è stato evidenziato che circa il 50% stava assumendo in concomitanza anche un integratore o medicinale a base di erbe³⁹. Tuttavia, nonostante studi in vitro abbiano dimostrato l'inibizione del CYP2C9 da parte di tali prodotti, poiché questi raggiungono scarse concentrazioni intraepatiche, difficilmente ciò

può avere un risvolto clinicamente significativo⁴⁰. Inoltre, ad oggi, non ci sono dati disponibili che suggeriscono che cibi o altri nutrienti (a parte quelli contenenti vitamina K) interferiscano con il metabolismo del warfarin attraverso il CYP2C9^{41,42}. Il consiglio più importante da dare al paziente è quello di non modificare la propria dieta abituale, mentre sono da considerarsi obsolete le vecchie raccomandazioni a favore di diete con scarso apporto di vitamina K⁴³. Ancora, componenti dell'uva e del succo d'uva inibiscono l'attività del CYP3A4^{44,45} e, benché siano stati riportati solo pochi casi di elevazione dei valori di INR e/o di comparsa di piccoli ematomi⁴⁶, medici e pazienti dovrebbero essere avvisati circa la potenziale interazione tra warfarin ed uva⁴⁵. Il tè verde, una sostanza sicuramente ricca di proprietà benefiche per la salute²⁰, contiene minime quantità di vitamina K che presumibilmente non interferiscono con la terapia anticoagulante quando assunto in quantità moderata^{47,48}, mentre può ridurre marcatamente il valore di INR se consumato in grandi quantità³⁹. La camomilla (*Matricaria chamomilla*) inibisce in vitro il CYP1A2 e, in misura minore CYP3A4 e CYP2C9⁴⁹; è stato osservato solo un caso di sanguinamento importante in una donna di 70 anni in terapia con warfarin che assumeva grandi quantità di camomilla⁵⁰. Semi di soia e latte di soia vengono talora assunti per gli effetti benefici sui sintomi da menopausa, nell'osteoporosi e nell'iperlipidemia⁵¹, e poiché contengono quantità significative di vitamina K⁵² (oltreché inibire in vitro il CYP3A4 e CYP2C9) possono interferire con l'attività anticoagulante del warfarin^{53,54}. Il mango contiene alte concentrazioni di retinolo, un noto inibitore del CYP2C9⁵⁵, dunque anche minime quantità assunte da pazienti in terapia con warfarin determinano un aumento del valore di INR che può risultare clinicamente significativo; pazienti e medici dovrebbero stare attenti a tale potenziale interazione^{55,56}. L'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), spesso utilizzata per trattare depressioni moderate, disturbi del sonno, ansia e dolore^{57,58}, è un induttore del CYP1A2⁵⁹, CYP2C9^{60,61} e CYP3A4⁶² quindi determina un incremento della clearance ed una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di warfarin; l'assunzione a lungo termine determina una riduzione significativa dell'effetto farmacologico del warfarin^{45,63}. Ginkgo biloba contiene parecchi flavonoidi che hanno dimostrato di essere potenti inibitori del CYP2C9 in vitro, dunque l'assunzione può potenzialmente incrementare il rischio di sanguinamento^{64,65}. Il mirtillo (*Vaccinium myrtillus*) è risultato essere, da case-reports, responsabile di un aumento di INR e dell'incidenza di emorragia quando co-somministrato sotto forma di succo di mirtillo (spesso utilizzato per le infezioni del tratto urinario) a pazienti in terapia con warfarin⁶⁶⁻⁶⁸. Tuttavia, un consumo moderato di succo di mirtillo (240-280 ml/die) sembra avere un impatto poco significativo sullo INR.

➤ Interazioni farmacodinamiche con cibo e prodotti a base di erbe

Vegetali a foglia verde e taluni oli vegetali contengono quantità significative di vitamina K, perciò il loro consumo in eccesso può determinare una riduzione del valore di INR. Al contrario, un consumo o un assorbimento ridotto (ad es. secondario ad una modifica della flora intestinale conseguente all'utilizzo di antibiotici) o un'aumentata eliminazione (secondaria a diarrea) di vitamina K possono determinare un significativo incremento di INR ed un marcato effetto anticoagulante²⁰. I ginkolidi, principali componenti di Ginko biloba, hanno proprietà anti-infiammatorie ad anti-aggreganti⁶⁹. Un paziente in terapia con warfarin e con valori cronicamente stabili di INR, ha sviluppato un'emorragia intracranica dopo due mesi di utilizzo concomitante di Ginko biloba⁷⁰. Tuttavia, due differenti trial clinici hanno dimostrato che estratti di Ginko a dosi standard (240mg/die per una settimana o 100mg/die per quattro settimane) non alterano la farmacodinamica del warfarin⁷¹. Ciononostante, si raccomanda che in tali pazienti venga effettuato un monitoraggio di routine dello INR⁴⁵. I ginsenosidi, principali componenti attivi del ginseng, inibiscono il CYP1A2⁶⁹, l'aggregazione piastrinica e la formazione del trombossano^{72,73}. I risultati di tre studi separati suggeriscono che il ginseng incrementa in maniera marginale l'effetto anticoagulante del warfarin^{72,74,75}.

• **FENPROCUMONE**

➤ Interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche con altri farmaci

I pazienti in trattamento cronico con fenprocumone che assumono nel contempo verapamil o carbamazepina, mostrano rispettivamente un aumento del rischio di sanguinamento⁷⁶ e di trombosi⁷⁷, che possono essere spiegati sia da una variazione della biodisponibilità del fenprocumone che da effetti specifici sul CYP450, il quale gioca un ruolo preponderante nel metabolismo di questo antagonista della vitamina K. Sono state evidenziate interazioni anche tra fenprocumone ed ambisentan⁷⁸, esomeprazolo⁷⁹ e metformina⁸⁰, oltrechè con macrolidi di vecchia generazione come eritromicina e claritromicina, i quali inibendo il CYP3A4 possono innescare un'emorragia potenzialmente fatale⁸¹. Per quanto riguarda le interazioni di tipo farmacodinamico, un aumentato rischio di sanguinamento è stato evidenziato con l'uso combinato di fenprocumone e clopidogrel⁸². Ancora, un aumento del rischio emorragico può derivare dall'associazione con chinoloni (ciprofloxacina, levofloxacina), con amoxicillina/acido clavulanico, con cotrimossazolo^{83,84}. Tra i FANS, ketoprofene e naprossene sono associati con il più alto rischio⁸². Infine, un incremento del rischio di sanguinamento può derivare dalla co-somministrazione di fenprocumone con SSRI, come il citalopram, il

quale interferisce con la funzione piastrinica inibendo il trasporto serotonina nei trombociti^{85,86}.

- **ACENOCUMAROLO**

- Interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche con altri farmaci

Case-reports e case-series documentano interazioni tra acenocumarolo e levofloxacina⁸⁷, terbinafina topica⁸⁸, amorolfina⁸⁹, ciclopirox⁹⁰. Inoltre, sono stati riportati incrementi del valore di INR a seguito della co-somministrazione di gefitinib⁹¹ o capecitabina⁹². Acenocumarolo e fenitoina condividono la stessa via di metabolizzazione epatica mediante CYP2C9, dunque, la co-somministrazione a dosi terapeutiche riduce marcatamente il metabolismo di entrambi i farmaci con conseguente possibile tossicità da fenitoina ed incremento di INR (specie in individui omozigoti per CYP2C9*3)⁹³. Particolare attenzione deve essere riservata all'anticoagulazione orale nei pazienti con HIV, considerate le interazioni tra acenocumarolo e farmaci antiretrovirali come efavirenz e atazanavir/ritonavir, mentre sembra particolarmente sicuro il concomitante utilizzo di raltegravir⁹⁴. L'ipertensione polmonare è una complicanza del virus da HIV poco comune, sebbene temibile, che viene trattata con bosentan ed anticoagulanti orali. Comunque, vista la capacità di indurre il metabolismo dell'acenocumarolo, il bosentan, in co-somministrazione con questo ed altri antagonisti della vitamina K richiede uno stretto monitoraggio non solo durante le prime settimane di trattamento, quanto anche durante periodi più lunghi⁹⁵. Sitaxentan è un farmaco convenzionalmente utilizzato per il trattamento dell'ipertensione polmonare sia nel paziente sieropositivo che non. Quando sitaxentan, data la sua capacità di inibire il metabolismo, viene co-somministrato con acenocumarolo, è necessario un aggiustamento della dose di anticoagulante. Peraltro, un potenziamento dell'attività anticoagulante dell'acenocumarolo oltreché l'inibizione del CYP219, sono state evidenziate durante la co-somministrazione di omeprazolo o esomeprazolo ma non degli altri inibitori di pompa (IPP)⁹⁶. L'ematoma laringeo è stato riportato come conseguenza dell'interazione tra acenocumarolo ed econazolo topico, il quale interferisce con l'eliminazione dell'anticoagulante⁹⁷. Infine, una riduzione dell'efficacia anticoagulante (basso valore di INR) con la necessità di incrementare il dosaggio di acenocumarolo è stata evidenziata sia per il Ginseng rosso (utilizzato in caso di stanchezza e capogiri) che per una serie di medicinali a base di erbe utilizzate per la perdita di peso⁹⁸. In volontari sani è stata riportata una riduzione del 15% della clearance di acenocumarolo, quando somministrato in associazione ad amoxicillina/acido clavulanico (1g + 250mg)⁹⁹; d'altra parte la co-somministrazione di

acenocumarolo e sulfametossazolo-trimetoprim ha dimostrato un incremento di tre volte del rischio di eccesso di effetto anticoagulante. Clopidogrel ed acido acetilsalicilico sono anche gravati da un rilevante potenziale aumento del rischio di sanguinamento, mentre i contraccettivi orali e la terapia ormonale sostitutiva tendono a compensare l'effetto dell'acenocumarolo ¹⁰⁰.

RILEVANZA CLINICA E CONCLUSIONI

• WARFARIN

- A causa del suo complesso metabolismo multi-step, la grande maggioranza delle interazioni del warfarin coinvolgono gli isoenzimi CYP2C9, 1A2, 2C19, 3A4;
- Le interazioni che coinvolgono CYP2C9, 1A2, 3A4 sono solitamente ritardate;
- Inibitori ed induttori di questi enzimi influenzano l'attività farmacologica del warfarin, nonché i valori di INR;
- In molti casi le reazioni avverse dovute a tali interazioni determinano fenomeni di sanguinamento che possono essere severi, rischiosi per la vita e perfino fatali;
- Non ci sono evidenze convincenti che dimostrino interazioni significative tra warfarin (mediante modulazione dell'attività del CYP2C9) e qualsiasi tipo di cibo o nutriente (eccetto vitamina K) ^{41,42};
- I prodotti a base di erbe che hanno dimostrato di inibire il CYP2C9 in vitro, non dovrebbero avere rilevanza clinica se non al raggiungimento di concentrazioni epatiche sufficienti ad inibire l'enzima in vivo;
- L'inizio e la scomparsa dell'effetto di interazione (es. modifica del valore di INR) da parte delle sostanze implicate, viene osservato in un intervallo di 3-5 giorni per quelle a breve emivita, in un intervallo di tempo maggiore per quelle con emivita più lunga; tutto sommato, l'effetto pieno delle interazioni allo stato stazionario potrebbe non essere evidente se non prima di 2-3 settimane;
- Potrebbe essere necessario un periodo di wash-out di alcune settimane dalla sospensione dell'induttore prima che si normalizzino gli enzimi epatici;
- I polimorfismi genetici degli enzimi CYP2C9 e vitamina K-epossido-reduttasi (VKORC1) hanno un forte impatto sia sulle interazioni che sulla responsività al warfarin ¹⁰¹;
- Le variazioni interindividuali del genotipo di CYP2C9 sembrano essere comparabili a quelle relative ad un fattore maggiore non-genetico (come ad es. l'età del paziente) ¹⁰²; infatti, età, peso, superficie corporea, sesso, disbiosi intestinale da antibiotici, malattie, introito di vitamina K con la dieta, interferiscono con la responsività al warfarin quanto i polimorfismi genetici ¹⁰³;
- Nei pazienti con uno stato nutrizionale compromesso o uno stato patologico importante che richiede una politerapia, è difficile valutare l'impatto di uno specifico farmaco sull'assetto coagulativo;

- È ipotizzata la capacità degli antibiotici a largo spettro di alterare la normale flora intestinale, riducendo così la capacità dell'organismo di sintetizzare vitamina K. Tuttavia, è improbabile che questo fattore sia clinicamente significativo per la maggior parte dei pazienti, ad eccezione di quelli malnutriti o con malassorbimento.
- Una grande quota di warfarin si lega ad una varietà di proteine plasmatiche (oltre che all'albumina) ed ha quindi potenziale di interazione con altre sostanze che hanno un elevato legame farmaco-proteico;
- Qualsiasi farmaco che interferisce con la funzione piastrinica (es. acido acetilsalicilico, clopidogrel, FANS) e viene somministrato in concomitanza al warfarin, può incrementare il rischio di sanguinamento senza modificare il valore di INR³². Al contrario, gli estrogeni aumentano il rischio di trombosi ed il loro utilizzo dovrebbe essere attentamente valutato nei pazienti che assumono warfarin³⁵.

Bibliografia

1. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G, et al. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl. 2):e44S–88S.
2. Rubin TA, Murdoch M, Nelson DB. Acute GI bleeding in the setting of supratherapeutic international normalized ratio in patients taking warfarin: endoscopic diagnosis, clinical management, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2003;58(3):369–73.
3. Jacobs LG. Warfarin pharmacology, clinical management, and evaluation of hemorrhagic risk for the elderly. *Cardiol Clin* 2008;26(2):157–67 v.
4. Choudhry NK, Soumerai SB, Normand SL, Ross-Degnan D, Laupacis A, Anderson GM. Warfarin prescribing in atrial fibrillation: the impact of physician, patient, and hospital characteristics. *Am J Med* 2006;119(7):607–15.
5. Marcucci M, Iorio A, Nobili A, Tettamanti M, Pasina L, Djade CD, et al. Prophylaxis of venous thromboembolism in elderly patients with multimorbidity. *Intern Emerg Med* 2013;8(6):509–20.
6. Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006;333(7571):726.
7. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsboll N, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010;170(16):1433–41.
8. Zhou S, Gao Y, Jiang W, Huang M, Xu A, Paxton JW. Interactions of herbs with cytochrome P450. *Drug Metab Rev* 2003;35(1):35–98.
9. Zou L, Harkey MR, Henderson GL. Effects of herbal components on cDNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity. *Life Sci* 2002;71(13):1579–89.
10. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(Suppl. 6): 160S–98S.
11. Bungard TJ, Schindel TJ, Garg S, Brocklebank C. Evaluation of a multi staged professional development course for practising pharmacists in anticoagulation management. *Int J Pharm Pract* 2012;20(2):107–17.
12. Wang Y, Bajorek B. New oral anticoagulants in practice: pharmacological and practical considerations. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014;14(3):175–89.
13. Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S, West P. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5(3):433–51.
14. Benet LZ, Hoener BA. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71(3):115–21.
15. Greenblatt DJ, von Moltke LL. Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and foods. *J Clin Pharmacol* 2005;45(2):127–32.
16. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005; 165(10):1095–106.

17. Westergren T, Johansson P, Molden E. Probable warfarin-simvastatin interaction. *Ann Pharmacother* 2007;41(7):1292–5.
18. Andrus MR. Oral anticoagulant drug interactions with statins: case report of fluvastatin and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2004;24(2):285–90.
19. Lin JC, Ito MK, Stolley SN, Morreale AP, Marcus DB. The effect of converting from pravastatin to simvastatin on the pharmacodynamics of warfarin. *J Clin Pharmacol* 1999; 39(1):86–90.
20. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31(3):326–43.
21. Lambert CT, Sandesara PB, Hirsh B, Shaw LJ, Lewis W, Quyyumi AA, et al. HIV, highly active antiretroviral therapy and the heart: a cellular to epidemiological review. *HIV Med* 2016;17(6):411–24.
22. Liedtke MD, Rathbun RC. Drug interactions with antiretrovirals and warfarin. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9(2):215–23.
23. Liedtke MD, Rathbun RC. Warfarin-antiretroviral interactions. *Ann Pharmacother* 2009; 43(2):322–8.
24. Bonora S, Lanzafame M, D'Avolio A, Trentini L, Lattuada E, Concia E, et al. Drug interactions between warfarin and efavirenz or lopinavir-ritonavir in clinical treatment. *Clin Infect Dis* 2008;46(1):146–7.
25. Dionisio D, Mininni S, Bartolozzi D, Esperti F, Vivarelli A, Leoncini F. Need for increased dose of warfarin in HIV patients taking nevirapine. *AIDS* 2001;15(2):277–8.
26. Mathews S, Cole J, Ryono RA. Anticoagulation-related outcomes in patients receiving warfarin after starting levofloxacin or gatifloxacin. *Pharmacotherapy* 2006; 26(10):1446–52.
27. Abdelhafiz AH, Wheeldon NM. Use of resources and cost implications of stroke prophylaxis with warfarin for patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Geriatr Pharmacother* 2003;1(2):53–60.
28. Miki A, Ohtani H, Sawada Y. Warfarin and miconazole oral gel interactions: analysis and therapy recommendations based on clinical data and a pharmacokinetic model. *J Clin Pharm Ther* 2011;36(6):642–50.
29. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(16):1413–25.
30. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl. 2):e152S–84S.
31. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110(3):453–60.
32. Howard PA, Ellerbeck EF, Engelman KK, Patterson KL. The nature and frequency of potential warfarin drug interactions that increase the risk of bleeding in patients with atrial fibrillation. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11(7):569–76.
33. Tadros R, Shakib S. Warfarin—indications, risks and drug interactions. *Aust Fam Physician* 2010;39(7):476–9.
34. Lopes RD, Horowitz JD, Garcia DA, Crowther MA, Hylek EM. Warfarin and acetaminophen interaction: a summary of the evidence and biologic plausibility. *Blood* 2011;118(24): 6269–73.

35. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921.
36. Franchi F, Biguzzi E, Martinelli I, Bucciarelli P, Palmucci C, D'Agostino S, et al. Normal reference ranges of antithrombin, protein C and protein S: effect of sex, age and hormonal status. *Thromb Res* 2013;132(2):e152–7.
37. Elmer GW, Lafferty WE, Tyree PT, Lind BK. Potential interactions between complementary/alternative products and conventional medicines in a Medicare population. *Ann Pharmacother* 2007;41(10):1617–24.
38. Smith L, Ernst E, Ewings Paul, Myers P, Smith C. Co-ingestion of herbal medicines and warfarin. *Br J Gen Pract* 2004;54(503):439–41.
39. Chan HT, So LT, Li SW, Siu CW, Lau CP, Tse HF. Effect of herbal consumption on time in therapeutic range of warfarin therapy in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;58(1):87–90.
40. Qiu JX, Zhou ZW, He ZX, Zhang X, Zhou SF, Zhu S. Estimation of the binding modes with important human cytochrome P450 enzymes, drug interaction potential, pharmacokinetics, and hepatotoxicity of ginger components using molecular docking, computational, and pharmacokinetic modeling studies. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:841–66.
41. Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug interactions. *Drugs* 2002;62(10):1481–502.
42. Nowack R, Andrassy J, Fischereeder M, Unger M. Effects of dietary factors on drug transport and metabolism: the impact on dosage guidelines in transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85(4):439–43.
43. Lurie Y, Loebstein R, Kurnik D, Almog S, Halkin H. Warfarin and vitamin K intake in the era of pharmacogenetics. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70(2):164–70.
44. Guo LQ, Yamazoe Y. Inhibition of cytochrome P450 by furanocoumarins in grapefruit juice and herbal medicines. *Acta Pharmacol Sin* 2004;25(2):129–36.
45. Ge B, Zhang Z, Zuo Z. Updates on the clinical evidenced herb-warfarin interactions. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014;2014:957362.
46. Brandin H, Myrberg O, Rundlof T, Arvidsson AK, Brenning G. Adverse effects by artificial grapefruit seed extract products in patients on warfarin therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63(6):565–70.
47. Cheng TO. Green tea may inhibit warfarin. *Int J Cardiol* 2007;115(2):236.
48. Booth SL, Madabushi HT, Davidson KW, Sadowski JA. Tea and coffee brews are not dietary sources of vitamin K-1 (phylloquinone). *J Am Diet Assoc* 1995;95(1):82–3.
49. Ganzera M, Schneider P, Stuppner H. Inhibitory effects of the essential oil of chamomile (*Matricaria recutita* L.) and its major constituents on human cytochrome P450 enzymes. *Life Sci* 2006;78(8):856–61.
50. Rodriguez-Fragoso L, Reyes-Esparza J, Burchiel SW, Herrera-Ruiz D, Torres E. Risks and benefits of commonly used herbal medicines in Mexico. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008; 227(1):125–35.
51. Trock BJ, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Meta-analysis of soy intake and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(7):459–71.
52. Foster BC, Vandenhoeck S, Hana J, Krantis A, Akhtar MH, Bryan M, et al. In vitro inhibition of human cytochrome P450-mediated metabolism of marker substrates by natural products. *Phytomedicine* 2003;10(4):334–42.
53. Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyak K, Stocklin E, Vermeer C. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. *Blood* 2004;104(9):2682–9.

54. Cambria-Kiely JA. Effect of soy milk on warfarin efficacy. *Ann Pharmacother* 2002;36(12): 1893–6.
55. Izzo AA, Di Carlo G, Borrelli F, Ernst E. Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. *Int J Cardiol* 2005;98(1):1–14.
56. Monterrey-Rodriguez J. Interaction between warfarin and mango fruit. *Ann Pharmacother* 2002;36(5):940–1.
57. McEwen BJ. The influence of herbal medicine on platelet function and coagulation: a narrative review. *Semin Thromb Hemost* 2015;41(3):300–14. McEwen BJ. The influence of herbal medicine on platelet function and coagulation: a narrative review. *Semin Thromb Hemost* 2015;41(3):300–14.
58. Russo E, Scicchitano F, Whalley BJ, Mazzitello C, Ciriaco M, Esposito S, et al. Hypericum perforatum: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions. *Phytother Res* 2014;28(5):643–55.
59. Dostalek M, Pistovcakova J, Jurica J, Sulcova A, Tomandl J. The effect of St John's wort (hypericum perforatum) on cytochrome P450 1a2 activity in perfused rat liver. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2011;155(3):253–7.
60. Chen Y, Ferguson SS, Negishi M, Goldstein JA. Induction of human CYP2C9 by rifampicin, hyperforin, and phenobarbital is mediated by the pregnane X receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308(2):495–501.
61. Ioannides C. Pharmacokinetic interactions between herbal remedies and medicinal drugs. *Xenobiotica* 2002;32(6):451–78.
62. Sprouse AA, van Breemen RB. Pharmacokinetic interactions between drugs and botanical dietary supplements. *Drug Metab Dispos* 2016;44(2):162–71.
63. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC, et al. Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57(5):592–9.
64. von Moltke LL, Weemhoff JL, Bedir E, Khan IA, Harmatz JS, Goldman P, et al. Inhibition of human cytochromes P450 by components of Ginkgo biloba. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56(8):1039–44.
65. Engelsen J, Nielsen JD, Winther K. Effect of coenzyme Q10 and Ginkgo biloba on warfarin dosage in stable, long-term warfarin treated outpatients. A randomised, double blind, placebo-crossover trial. *Thromb Haemost* 2002;87(6):1075–6.
66. Suvarna R, Pirmohamed M, Henderson L. Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *BMJ* 2003;327(7429):1454.
67. Griffiths AP, Beddall A, Pegler S. Fatal haemopericardium and gastrointestinal haemorrhage due to possible interaction of cranberry juice with warfarin. *J R Soc Promot Heal* 2008;128(6):324–6.
68. Hamann GL, Campbell JD, George CM. Warfarin-cranberry juice interaction. *Ann Pharmacother* 2011;45(3):e17.
69. Chung KF, Dent G, McCusker M, Guinot P, Page CP, Barnes PJ. Effect of a ginkgolide mixture (BN 52063) in antagonising skin and platelet responses to platelet activating factor in man. *Lancet* 1987;1(8527):248–51.
70. Matthews Jr MK. Association of Ginkgo biloba with intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1998;50(6):1933–4.
71. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC, et al. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59(4):425–32.

72. Yuan CS, Wei G, Dey L, Karrison T, Nahlik L, Maleckar S, et al. Brief communication: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;141(1):23–7.
73. Summaries for patients Ginseng reduces the effect of warfarin in a study of healthy volunteers *Ann Intern Med* 2004;141(1):158.
74. Janetzky K, Morreale AP. Probable interaction between warfarin and ginseng. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54(6):692–3.
75. Rosado MF. Thrombosis of a prosthetic aortic valve disclosing a hazardous interaction between warfarin and a commercial ginseng product. *Cardiology* 2003;99(2):111.
76. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. *Drugs* 2009;69(13):1777–98.
77. Schlienger R, Kurmann M, Drewe J, Muller-Spahn F, Seifritz E. Inhibition of phenprocoumon anticoagulation by carbamazepine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10(3):219–21.
78. Sommer N, Grimminger J, Ghofrani HA, Tiede H. Interaction of ambrisentan and phenprocoumon in patients with pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther* 2014; 28(1):87–9.
79. Becker ML, Franken WP, Karapinar F, Verzijl-Zeegers R, Schalekamp T, van der Hoeven RT. Possible drug-drug interaction between high-dose esomeprazole and phenprocoumon. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71(12):1461–5.
80. Wijnen JC, van de Riet IR, Lijfering WM, van der Meer FJ. Metformin use decreases the anticoagulant effect of phenprocoumon. *J Thromb Haemost* 2014;12(6):887–90.
81. Meyboom RH, Heere FJ, Egberts AC, Lastdrager CJ. Possible potentiation of phenprocoumon by clarithromycin and roxithromycin. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140(7):375–7.
82. Jobski K, Behr S, Garbe E. Drug interactions with phenprocoumon and the risk of serious haemorrhage: a nested case-control study in a large population-based German database. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67(9):941–51.
83. Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, Han X, Kimmel SE, Hennessy S. Warfarin with fluoroquinolones, sulfonamides, or azole antifungals: interactions and the risk of hospitalization for gastrointestinal bleeding. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84(5):581–8.
84. Davydov L, Yermolnik M, Cuni LJ. Warfarin and amoxicillin/clavulanate drug interaction. *Ann Pharmacother* 2003;37(3):367–70.
85. Schalekamp T, Klungel OH, Souverein PC, de Boer A. Increased bleeding risk with concurrent use of selective serotonin reuptake inhibitors and coumarins. *Arch Intern Med* 2008; 168(2):180–5.
86. Bousquet P. Pharmacology of neurotransmitters. Current data on the central regulation of blood pressure. *Therapie* 1990;45(Suppl. 2):171–5.
87. Palacios-Zabalza I, Bustos-Martinez M, Peral-Aguirreagoitia J, Martinez-Bengoechea MJ, Aguirre Gomez C. Probable interaction between acenocoumarol and levofloxacin: a case series. *J Clin Pharm Ther* 2015;40(6):693–5.
88. Morales-Molina JA, Arrebola MA, Robles PA, Mangana JC. Possible interaction between topical terbinafine and acenocoumarol. *Ann Pharmacother* 2009;43(11):1911–2.
89. Morales-Molina JA, Fayet-Perez A, Martinez-Plata E, Perez-Moyano R, Molina-Arrebola MA. Interaction between amorolfine and acenocoumarol. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68(12):1687–8.

90. Morales-Molina JA, Perez-Moyano R, Fayet-Perez A, Urquizar-Rodriguez O, Gimenez- Lopez MJ. Interaction between ciclopirox and acenocoumarol. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69(3):727–8.
91. Ribed A, Escudero-Vilaplana V, Gonzalez-Haba E, Sanjurjo M. Increased INR after gefitinib and acenocoumarol co-administration. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18(12):1720–2.
92. Tomlow B, Voll ML, Smorenburg CH. Increased INR from concomitant use of acenocoumarol and capecitabine. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156(26):A4793.
93. Jose L, Binila C, Chandy SJ, Mathews JE, Mathews KP. Acenocoumarol and phenytoin toxicity in the presence of CYP2C9 mutation. *J Assoc Physicians India* 2008;56:250–2.
94. Welzen ME, van den Berk GE, Hamers RL, Burger DM. Interaction between antiretroviral drugs and acenocoumarol. *Antivir Ther* 2011;16(2):249–52.
95. Morales-Molina JA, Martinez-de la Plata JE, Urquizar-Rodriguez O, Molina-Arrebola MA. Bosentan and oral anticoagulants in HIV patients: what we can learn of cases reported so far. *Hematol Rep* 2011;3(2):e16.
96. Teichert M, van Noord C, Uitterlinden AG, Hofman A, Buhre PN, De Smet PA, et al. Proton pump inhibitors and the risk of overanticoagulation during acenocoumarol maintenance treatment. *Br J Haematol* 2011;153(3):379–85.
97. Wey PF, Petitjeans F, Lions C, Ould-Ahmed M, Escarment J. Laryngeal dyspnea in relation to an interaction between acenocoumarol and topical econazole lotion. *Am J Geriatr Pharmacother* 2008;6(3):173–7.
98. Paoletti A, Gallo E, Benemei S, Vietri M, Lapi F, Volpi R, et al. Interactions between natural health products and oral anticoagulants: spontaneous reports in the Italian Surveillance System of Natural Health Products. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011;2011: 612150.
99. Delavenne X, Laporte S, Demasles S, Mallouk N, Basset T, Tod M, et al. Investigation of PK- PD drug-drug interaction between acenocoumarol and amoxicillin plus clavulanic acid. *Fundam Clin Pharmacol* 2009;23(1):127–35.
100. Oertle M. Frequency and nature of drug-drug interactions in a Swiss primary and secondary acute care hospital. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13522.
101. Stehle S, Kirchheiner J, Lazar A, Fuhr U. Pharmacogenetics of oral anticoagulants: a basis for dose individualization. *Clin Pharmacokinet* 2008;47(9):565–94.
102. Khan T, Wynne H, Wood P, Torrance A, Hankey C, Avery P, et al. Dietary vitamin K influences intra-individual variability in anticoagulant response to warfarin. *Br J Haematol* 2004;124(3):348–54.
103. Miao L, Yang J, Huang C, Shen Z. Contribution of age, body weight, and CYP2C9 and VKORC1 genotype to the anticoagulant response to warfarin: proposal for a new dosing regimen in Chinese patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63(12):1135–41.