مقاله مروری

مرور جامع بر داروهای مورد استفاده در برگشت اثرات وارفارین

سمیه غفاری[1]، آزیتا حاج حسین طلاساز[2*]

[1] دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

[2] دانشیار دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

* نشانی نویسنده مسئول:

دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

تلفن: ۰۲۱۸۸۰۲۹۶۰۰

Email: a-talasaz@tums.ac.ir

چکیده

وارفارین سدیم به عنوان یک ضد انعقاد بطور گسترده برای پیشگیری و درمان ترومبوز های وریدی و شریانی استفاده می شود و به عنوان یک آنتاگونیست ویتامین K، تولید فاکتورهای انعقادی ۲، ۷، ۹ و ۱۰ را به همراه پروتئین‌های C و S بطور مؤثر از کبد کاهش می دهد. اثرات تثبیت شده عوامل ضد انعقادی مانند وارفارین می‌تواند با عوارضی نظیر خونریزی همراه باشد.

بیماران دریافت کننده آنتاگونیست ویتامین K، در بیش از ۵۰ درصد موارد دارای INR یا (International Normalized Ratio) بالاتر از هدف درمانی ۳-۲ می باشند که با افزایش ریسک خونریزی همراه است. در چنین شرایطی نیاز فوری به برگشت سریع اثر وارفارین وجود دارد. برگشت سریع اثر وارفارین از طریق بعضی فرآورده های دارویی حاوی فاکتورهای انعقادی صورت می گیرد که در حال حاضر بیش از همه ویتامین K (خوراکی یا وریدی)، کنسانتره پیچیده پروترومبین(Prothrombin Complex Concentrate) PCC، فرآورده‌های پلاسمای انسانی نظیرپلاسمای تازه منجمد (Fresh Frozen Plasma) FFP و فاکتورهای انعقادی منفرد مانند فاکتور فعال نوترکیب هفت (rFVIIa) مورد استفاده قرار می‌گیرند.

هدف از انجام این مطالعه مروری، بررسی گزینه‌های درمانی مناسب و در دسترس و همچنین بیان مزایا و خطرات ناشی از استفاده آنها برای برگشت اثر ضدانعقادی وارفارین، در بیماران تحت درمان با وارفارین می باشد.

کلمات کلیدی: وارفارین، برگشت ضدانعقاد، ویتامین K، پلاسمای تازه منجمد، کنسانتره پیچیده پروترومبین

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-19]

مقدمه

وارفارین سدیم (کومادین) از سال ۱۹۵۴ بطور گسترده به عنوان یک ضد انعقاد برای بیماران سرپایی مورد استفاده قرار گرفته است. سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA) تخمین زده است که سالانه دو میلیون نفر در سال در آمریکا درمان با وارفارین را شروع می‌کنند(۱،۲). این میزان استفاده بالا به احتمال زیاد به سبب اندیکاسیون های تایید شده آن در مواردی همچون پروفیلاکسی و یا درمان ترومبوز وریدی و آمبولی ریوی، پیشگیری و درمان عوارض ترومبو آمبولی مرتبط با فیبریلاسیون دهلیزی، تعویض دریچه قلبی و کاهش خطر مرگ، انفارکتوس میوکارد راجعه و حوادث ترومبوآمبولی نظیر سکته مغزی و یا آمبولیزاسیون سیستمیک بعد از انفارکتوس قلبی می باشد(۳).

وارفارین و سایر آنتاگونیست‌های ویتامین K (VKA) با مهار فاکتورهای انعقادی نظیر ۲، ۷، ۹ و ۱۰ همراه با پروتئین های C و S کبد عمل می کنند(۳).

وارفارین با مهار آنزیم ویتامین K ردوکتاز اپوکسید (VKOR)، موجب کاهش ویتامین K در دسترس بافت می‌شود، مرحله‌ای که برای فعال شدن فاکتورهای انعقادی ۲، ۷، ۹ و ۱۰ ضروری می‌باشد. استفاده از مکمل ویتامین K می‌تواند بر اثر مهاری VKOR غلبه و اثر ضدانعقادی را معکوس کند. بنابراین ویتامین K (فیتونادیون) به عنوان عاملی انتخابی برای بیماران نیازمند به برگشت اثرات ضد انعقادی با وارفارین مورد استفاده قرار می‌گیرد(۴).

عوامل متعددی از جمله دارو درمانی همزمان، رژیم غذایی، افزایش سن، وضعیت ویتامین K بدن، بدخیمی نهفته و غیره می‌توانند بر دوز وارفارین مؤثر باشند. به تازگی مشخص گردیده که عوامل ژنتیکی نیز در حساسیت به وارفارین اهمیت داشته و به تفاوت‌های آشکار در حساسیت به وارفارین بین گروه‌های قومی مختلف اشاره شده است(۵).

همچنین نقش موتاسیون در ژن سیتوکروم CYP4502C9 که با کاهش فعالیت آنزیم و متعاقبا کاهش متابولیسم وارفارین همراه است به خوبی مشخص شده است(۶، ۷).

بعلاوه جهش نقطه ای نادر در فاکتورIX و در نهایت میزان بسیار کم فاکتور IX در طول درمان با وارفارین و خونریزی مرتبط با آن، مورد توجه قرار گرفته است(۸، ۹). بنابراین تنوع بین فردی در دوز مورد نیاز وارفارین در نتیجه تداخل پیچیده بین عوامل ژنتیکی و محیطی وجود دارد (۱۰، ۱۱).

در بسیاری از موارد وارفارین با INR هدف ۳-۲، درنظر گرفته می‌شود. بیماران با INR کمتر از ۲، زیر هدف درمانی بوده و در معرض خطر حوادث لخته شدن بوده در حالیکه بیماران با INR بیشتر از ۳، بالاتر از هدف درمانی در نظر گرفته شده و در معرض خطر خونریزی می باشند. کارآزمایی‌های بالینی اثر بخشی ترکیبات VKA را تأیید کرده‌اند. این در حالی است که استفاده بالینی از آن در عمل به دلایلی همچون پنجره درمانی باریک، تنوع پاسخ درمانی بیماران به علت تفاوتهای ژنتیکی و فاکتورهای دیگر، رژیم غذایی گسترده و متنوع، تداخلات دارو دارو و وجود مشکل در استانداردسازی روش‌های آزمایشگاهی، همچنان به صورت یک کار دشوار باقی مانده است(۴).

بنابراین حفظ اثر ضد انعقادی در یک محدوده درمانی نیازمند درک خوب از فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک وارفارین و ارتباط خوب با بیماران می‌باشد(۴). این چالشهای مرتبط با درمان وارفارین و موانع اضافی دیگر در شرایط بستری از جمله جراحی‌ها و مداخلات مختلف، هنوز هم ضرورت استفاده از عواملی برای برگشت اثرات ضد انعقادی از وارفارین را می‌طلبد.

سالیانه بیش از دو میلیون عوارض دارویی ناخواسته در بیماران بستری و همچنین بیش از صد هزار عوارض جانبی دارویی مرگبار تخمین زده شده است(۱۲) در این میان وارفارین به سبب عوارض ناخواسته به عنوان دومین داروی شایع نیازمند اقدام اورژانسی می باشد(۱۳). این شیوع بالای عوارض دارویی ناخواسته لزوم استفاده از درمانهای مناسب برای برگشت اثرات آنتاگونیستهای ویتامین K و پایبندی به توصیه و دستورالعمل‌ها در جهت کاهش خطر عوارض جانبی وابسته به وارفارین بویژه عوارض داخل مغزی را می‌طلبد.

در این مطالعه به مرور ضرورت بالینی برای برگشت فوری اثرات عوامل ضد انعقادی نظیر وارفارین و گزینه‌های درمانی مناسب پرداخته شده است.

سه انجمن The American College of Chest Physicians (ACCP) American College of Cardiology (ACC), American Heart Association همگی به بیان توصیه‌هایی در ارتباط با برگشت اثر وارفارین با INR بالاتر از هدف درمانی پرداخته‌اند. این توصیه‌ها شامل استفاده از ویتامین K یا فیتونادیون (خوراکی یا داخل وریدی) و/یا فرآورده‌های پلاسمای انسانی (به عنوان مثال پلاسمای تازه منجمد (FFP) و/یا PCC (Prothrombin Com-plex Concentrates شامل فاکتورهای انعقادی۲، ۷، ۹ و۱۰ و/یا فاکتورهای انعقادی تنها مانند فاکتور فعال نوترکیب هفت (rFVI-Ia) می باشند(۱۴).

ویتامین K:

برای سال‌های متمادی، حذف دوز وارفارین ساده واژگونی

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-19]

اثر آن را بیش از چند روز باعث شده است(۱۵) و سال‌های طولانی است که تجویز ویتامین K به عنوان یک روش مؤثر در برگشت اثر وارفارین به خوبی مشخص شده است(۱۶).

ویتامین K سبب تشکیل فاکتورهای انعقادی ۲، ۷، ۹ و ۱۰ ظرف مدت ۶-۴ ساعت بعد از تجویز می شود و این اثر بعد از۳۶-۲۴ ساعت کامل می‌گردد(۱۷).

به دلیل بروز پاسخ‌های غیر قابل پیش بینی با تجویز زیر جلدی ویتامین k، توصیه می شود ویتامین k به صورت خوراکی و یا داخل وریدی تجویز گردد(۴).

بجز در بیمارانی که بطور وسیع آنتی کواگولانت دریافت کرده باشند، تجویز وریدی ویتامین K منجر به برگشت INR ظرف مدت ۴ تا ۶ ساعت می‌گردد. این درحالی است که تجویز خوراکی ویتامین K به‌مدت زمان طولانی تری را برای برگشت اثر وارفارین نیاز دارد (۱۸). تأخیر در کاهش INR بدنبال مصرف ویتامین K خوراکی در مقایسه با داخل وریدی آن به دلیل احتمال تأخیر آن در جذب روده ای می‌باشد(۱۷).

تجویز زیر جلدی ویتامین K مستلزم زمان ۸ تا ۲۴ ساعت جهت جذب بوده و جذب متغیر و ضعیفی را به همراه دارد (۲۰، ۱۹). در واقع مصرف خوراکی ویتامین K اختلال انعقادی را بسیار سریعتر از روش زیر جلدی تصحیح می کند(۲۱). تزریق عضلانی ویتامین K نیز بطور مشابه غیر مؤثر است، زیرا این روش همراه با تشکیل هماتوم و انباشتگی بوده و پاسخ بیمار به این روش نیز غیر قابل پیش بینی می‌باشد(۲۳ ، ۲۲). بنابراین بسیاری از منابع پیشنهاد بر تجویز ویتامین K به صورت داخل وریدی در بیمارانی با خونریزی تهدید کننده حیات مانند خونریزی داخل مغزی (ICH) می‌کنند و بر عدم استفاده از روش زیر جلدی و عضلانی تأکید دارند(۲۶-۲۴). مهمترین خطر در ارتباط با ویتامین K، آنافیلاکسی می باشد که این خطر با تزریق آهسته آن به حداقل می رسد(۳۰-۲۷).

کالج آمریکایی پزشکان قفسه سینه (ACCP) دستورالعمل‌هایی برای استفاده از ویتامین K در جهت برگشت اثرات آنتاگونیست‌های وارفارین در سال ۲۰۰۸ و ۲۰۱۲ منتشر کرده است (۱۴، ۴).

این دستورالعمل‌ها در جدول شماره ۱ به طور خلاصه نمایش داده شده است.

جدول ۱. خلاصه دستورالعمل تجویز ویتامین **K** کالج آمریکایی پزشکان قفسه سینه سال ۲۰۰۸ و ۲۰۱۲ (۱۴و۴)

سطح شواهد	مداخله	محدوده INR
		توصیه های دستورالعمل ۲۰۰۸
1C	کاهش دوز یا حذف آن	بدون خونریزی قابل توجه و INR <۵
1C	حذف ۱ تا ۲ دوز یا حذف دوز و استفاده از ۲/۵-۱ میلی گرم ویتامین K خوراکی در صورت وجود ریسک خونریزی یا استفاده از Vit K < ۵ میلی گرم در صورت نیاز به برگشت سریع به سبب انجام جراحی	بدون خونریزی قابل توجه و ۵ ≤ INR <۹
1B	حذف دوز و استفاده از ۲/۵ تا ۵ میلی گرم ویتامین K خوراکی	بدون خونریزی قابل توجه و INR ≥ ۹
1C	استفاده از ۱۰ میلی گرم ویتامین K، انفوزیون آهسته وریدی ممکن است به همراه FFP، PCC و rVIIa. تجدید دوز ویتامین K در ۱۲ ساعت در صورت عدم حصول نتیجه رضایت بخش	خونریزی شدید
1C	۱۰ میلی گرم ویتامین K انفوزیون آهسته وریدی + FFP، PCC و rVIIa	خونریزی تهدید کننده حیات با هر مقدار INR
		توصیه های دستورالعمل ۲۰۱۲
2B	پیشنهاد بر استفاده روتین از ویتامین K	بدون شواهدی از خونریزی و ۴/۵ < INR <۱۰
2C	پیشنهاد به استفاده از ویتامین K خوراکی	بدون شواهدی از خونریزی و ۱۰ < INR
2C	برگشت سریع با PCC چهار فاکتوره نسبت به پلاسما	خونریزی ماژور بواسطه آنتاگونیست‌های ویتامین K
2C	استفاده اضافی از ۵ تا ۱۰ میلی گرم ویتامین K بصورت انفوزیون آهسته وریدی به جای برگشت اثر با فاکتورهای انعقادی به تنهایی	پیشنهاد

FFP: fresh frozen plasma; INR:international normalized ratio; PCC: prothrombin complex concentrate; rVIIa : recombinant factor VIIa

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-19]

کنسانتره پیچیده پروترومبین
(Prothrombin Complex Concentrate)

PCC مشتق از پلاسمای انسانی و حاوی فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K نظیر ۲، ۷، ۹ و ۱۰ در غلظت‌های مختلف می باشد. دستورالعمل‌های متعددی از جمله ACCP در حال حاضر برای برگشت اثر وارفارین در بیماران با خونریزی توصیه به استفاده از PCC می کند (۳۳-۳۱، ۴،۲۲). بنظر می رسد تنوع گسترده‌ای در استفاده از PCC برای برگشت اثر وارفارین در کشورهای مختلف و بیمارستان‌ها وجود دارد.

آنچه موجب تفاوت در میان PCCs می‌شود مربوط به ترکیبات آن است که برخی شامل فاکتورهای ۲، ۷، ۹ و ۱۰ بوده و به نام Four Factor Concentrate شناخته می شوند و برخی دیگر شامل فاکتورهای ۲، ۹ و ۱۰ و مقدار کمی از فاکتور۷ بوده و به نام Three Factor Concentrate می‌باشند. در حالیکه در سراسر جهان از PCC برای سال‌های متمادی استفاده می‌شود، اما استفاده از آن در ایالات متحده آمریکا به چند دلیل از جمله نگرانی عوارض ترومبولیتیک، دسترسی محدود و عدم دانش کافی برای استفاده از آن غیر معمول می‌باشد (۳۴،۳۵).

با این حال PCC مزیت‌های متعددی نسبت به FFP دارد. در تعدادی از مطالعات نشان داده شده که توانایی PCC برای کاهش و حتی تصحیح INR ظرف مدت چند دقیقه انفوزیون اتفاق می‌افتد و در مقایسه با FFP کاهش INR سریع‌تر رخ می‌دهد(۳۸-۳۶).

کاهش سریع ترINR با تجویز PCC در بیماران با شرایط اورژانس نورولوژیک ناشی از مصرف وارفارین با پیشرفت‌های بالینی فراوانی همراه بوده است(۳۹).

سه مطالعه مختلف به مقایسه اثر PCC و FFP در خونریزی مغزی ناشی از وارفارین پرداخته‌اند. در یکی از این مطالعات ۱۳ بیمار مبتلا به ICH ناشی از وارفارین به دو گروه تصادفی تجویز FFP به تنهایی و تجویز FFP به همراه PCC تقسیم شدند. در گروه دریافت کننده FFP+PCC، میزان INR بیماران در مدت زمان کوتاهتر و سریعتر اصلاح گردید، هرچند تفاوتی در outcome بیماران در دو گروه مشاهده نشد(۴۰).

در مطالعه دیگری، ۱۰ بیمار با تجویز PCC و ۷ بیمار نیز با FFP درمان شدند. در گروه دریافت کننده PCC در مدت زمان کوتاهتری INR اصلاح شد(۳۷). در نهایت یک مطالعه آینده‌نگر نشان داد که در بیماران مبتلا به ICH ناشی از مصرف وارفارین که PCC دریافت کرده بودند نسبت به گروه کنترل، اصلاح INR در آنها مؤثرتر بود(۴۱).

در یک مطالعه کوهورت آینده‌نگر در چند مرکز که در سال ۲۰۱۱ انجام شد، حدود ۴۶ بیمار با خونریزی داخل جمجمه‌ای (۴۶ درصد بعد از سانحه) و INR > ۲ مورد بررسی قرار گرفتند، تمامی بیماران یک دوز از PCC سه فاکتوره به میزان ۳۵-۵۰ IU/kg در ظرف ۶ ساعت از تشخیص همراه با mg ۱۰ ویتامین K وریدیدریافت کردند. میانگین INR در بدو ورود ۳/۵ بود و پس از دریافت PCC در ۷۵ درصد بیماران INR به کمتر از ۱/۵ رسید. اگر چه در هیچ یک از بیماران عوارض ترومبوآمبولیک در طول زمان بستری گزارش نگردید اما در دو بیمار بعد از ترخیص حوادث ترومبوآمبولیک مشاهده شد(۴۲).

با این حال، هیچ مطالعه‌ای نشان دهنده ارتباط اصلاح سریعتر INR با کاهش خطر گسترش هماتوم نبوده است. در ضمن محدودیت‌های متعددی در استفاده از PCC وجود دارد، این خطرات عبارت از انتقال بیماری‌های عفونی فرآورده‌های خونی و عوارض ترومبوآمبولی مانند ترومبوفلبیت سطحی، ترومبوز ورید عمقی و آمبولی ریوی، ترومبوز شریانی و انعقاد داخل عروقی منتشرمی‌باشند(۴۳).

موضوع دیگر طیف وسیع این فرآورده‌ها در کشورهای مختلف می‌باشد. بعضی از این کنسانتره‌ها که در ایالات متحده موجود می‌باشند مانند پروفیلنین و ببولین حاوی مقدار حداقل از فاکتور۷ می‌باشند. تنها عامل تأیید شده توسط سازمان غذا و دارو آمریکا به نام پروپلکس(Proplex) نیز که دارای مقدار قابل توجه از فاکتور۷ می‌باشد، متوقف شده است. همچنین برخی دیگر از فرآورده‌ها که توسط دستورالعمل‌های ملی توصیه می‌شود مانند Prothrombinex HT_ نیز در ایالات متحده آمریکا در دسترس نمی‌باشد (۲۲).

در نهایت، برخی هماتولوژیست‌ها در ایالات متحده به حمایت از استفاده از PCC موجود در کشورهای دیگر از جمله دو فرآورده در اروپا مشتمل بر هر چهار فاکتور انعقادی به همراه پروتئین‌های C و S به نام Octaplex و Beriplex که هیچکدام مورد تأیید FDA نیستند (البته Octaplex در کانادا مورد تأیید است) پرداختند. دوز بهینه و مناسب از PCC برای برگشت اثر وارفارین مشخص نشده است (۴۴ و۳۷).

بعضی منابع توصیه به تنظیم دوز PCC بر اساس INR داشته‌اند. برای مثال برای INR: ۲-۳/۹ مقدار ۲۵ IU/kg، برای INR: ۴-۵/۹ مقدار ۳۵ IU/kg و برای INR > ۶ مقدار IU/ ۵۰ kg در نظر گرفته‌اند. با استفاده از این روش، برگشت کامل اثر وارفارین در ۳۰ بیمار از ۳۶ بیمارصورت گرفت. در مطالعه دیگری اثرات موفقیت آمیز برگشت وارفارین با دوز استاندارد ۳۰ IU/kg، PCC بدون در نظر گرفتن INR، حاصل شد(۴۵). در افراد مسن نیز دوز کمتر ۵۰۰ IU گزارش شده است (۴۶).

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-19]

PCCs، سریع‌تر از انفوزیون FFP و ویتامین K به تنهایی، در مدت ۱۰ دقیقه از تزریق می‌تواند INR را اصلاح کند(۳۷). به هر حال بهتر است ویتامین K در همه بیماران ICH ناشی از وارفارین تجویز گردد زیرا اثر PCC زود گذر می‌باشد. از نظر اصلاح INR، به نظر می‌رسد دوز ثابت PCC مزیتی نسبت به دوز متغیر بر اساس وزن و INR نداشته باشد و مقدار ۱۵۰۰-۲۰۰۰ واحد بین‌المللی با سرعت ۱۰۰ IU/min تجویز می‌گردد(۱۶ـ۱۴).

پلاسمای تازه منجمد(Fresh Frozen Plasma)

اگرچه تجویز ویتامین K وریدی در برگشت اثرات وارفارین مؤثر می‌باشد اما نیازمند زمانی طولانی است. بنابراین برگشت فوری اثر وارفارین نیازمند استفاده از فاکتورهای انعقادی می باشد. از میان آنها پلاسمای تازه منجمد شده(FFP) بطور گسترده در ایالات متحده امریکا مورد استفاده قرار می‌گیرد(۳۵).

استفاده از FFP برای برگشت فوری اثر INR بالا در حضور خونریزی یا در موارد خطر خونریزی به خوبی در مطالعات نشان داده شده است. دوز مناسب FFP برای رسیدن به اثر مطلوب در برگشت INR، هنوز به طور واضح مشخص نشده است.

در مطالعه آینده نگر مشاهده ای Makris و همکارانش، اثر INR بالا در ۴۱ بیمار، با تجویز FFP و دیگر فاکتورهای انعقادی معکوس گردید. FFP در کاهش INR از طریق جایگزینی فاکتورهای ۲، ۷ و ۱۰ مؤثر اما فاکتور۹ را بطور چشمگیری تغییر نداده بود، در نتیجه استفاده از فاکتورهای انعقادی کنسانتره، اثرات بازگرداننده بیشتری را فراهم می‌کند(۳۶،۳۷).

Goldstein و همکارانش در یک مطالعه گذشته‌نگر به ارزیابی تأثیر زمان بر استفاده FFP در توانایی اصلاح INR بالا در بیماران مبتلا به ICH ناشی از وارفارین، پرداختند. در این مطالعه ۶۹ بیمار مورد ارزیابی قرار گرفتند و در ۸۸ درصد بیماران، INR پایه بزرگتر از ۲ بود.یک گروه از بیماران بطور متوسط ۴ واحد FFP (محدوده ۶-۲ واحد) برای رسیدن به اثر معکوس وارفارین ظرف ۲۴ ساعت اول دریافت کرده و مورد مقایسه با گروه دیگری که بطور متوسط ۲ واحد FFP (محدوده ۵ -۱ واحد) برای رسیدن به اثر معکوس وارفارین در مدت زمانی بیش از ۲۴ ساعت دریافت کرده بودند، قرار گرفتند. در گروهی از بیماران که INR آنها ظرف ۲۴ ساعت اول بستری بطور موفقیت‌آمیزی برگشت به حالت طبیعی داشت، زمان کوتاه‌تری از زمان تشخیص تا تجویز اولین دوز گذشته بود(بطور متوسط ۹۰ دقیقه در مقابل ۲۱۰ دقیقه، P=۰/۰۲).

هرچند در Outcome بیماری، میزان مرگ و یا GCS تفاوتی نداشتند (۴۷).

بر اساس اطلاعات موجود هم دوز و هم زمان تجویز FFP نقش مهمی در اصلاح INR ایفا می‌کنند و با توجه به مطالعات ارائه شده، ۴-۳ واحد FFP برای کاهش INR مورد نیاز می‌باشد.

فاکتور VII

استفاده از فاکتور نوترکیب VIIa (r FVIIa) برای برگشت سریع اثر INR بالاتر از محدوده درمانی بحث برانگیز باقی‌مانده است. سؤالات متعددی در ارتباط با ارزیابی کارآیی این فاکتور از طریق تغییر در INR وجود دارد. همچنین نگرانی از حوادث ترومبوآمبولیک پس از درمان با r FVIIa نیز مورد توجه می‌باشد(۴۸).

در حال حاضر هیچ مطالعه آینده‌نگری در ارتباط با اثر r FVIIa در برگشت اثر وارفارین وجود ندارد. تمامی اطلاعات به یک مطالعه آینده‌نگر مشاهده‌ای، یک مطالعه گذشته نگر و چند گزارش موردی محدود می‌شود. همچنین چندین مطالعه گذشته‌نگر به اثرات r FVIIa در برگشت اثر وارفارین در بیماران با خونریزی خودبخودی داخل مغزی پرداخته‌اند(۵۲ـ۴۹).

نتیجه گیری

امروزه با افزایش استفاده از داروهای ضد انعقاد خوراکی، احتمال خونریزی شدید ناشی از مصرف آنتاگونیست‌های ویتامین K دیده می‌شود و نیاز به برگشت سریع اثر ضد انعقادی قبل از جراحی بسیار مهم است.

این شرایط با بکارگیری گزینه‌های درمانی مناسب نظیر ویتامین K، PCC و غیره قابل اصلاح است. در موارد خونریزی جزئی و یا بدون علامت، INR بالا را می‌توان با تجویز ویتامین K خوراکی (در موارد خاص ویتامین K داخل وریدی) با هدف بازگرداندن INR به محدوده درمانی مورد نظر اصلاح نمود. ضمن اینکه فرآورده‌هایی نظیر PCC اصلاح سریعتری را فراهم نموده و بعلاوه با کاهش خطر انتقال پاتوژن‌های همراه و افزایش بیش از حد حجم در مقایسه با پلاسمای انسانی همراه می باشند و استفاده از آنها در شرایط اضطراری باید بلافاصله در زمان مراجعه یا تشخیص صورت پذیرد.

با وجود گزینه‌های درمانی مختلف در جهت اصلاح اثرات ضد انعقادی وارفارین، انجام مطالعات بیشتری در برگشت اثرات وارفارین به منظور ارائه دستورالعمل‌های بهینه و مؤثر و بهبود وضعیت بیماران ضروری می‌باشد.

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-19]

مراجع

1. Kim MJ, Huang SM, Meyer UA, Rahman A, Lesko LJ. regulatory science perspective on warfarin therapy: A pharmacogenetic opportunity. J Clin Pharmacol 2009;49(2):138-146.

2. US Food and Drug Administration. FDA approves updated warfarin (Coumadin) prescribing information[cited2012 July 25] from:http:/www.fda.gov/NewsEvents /Newsroom /Press Announcements /2007/ ucm108967.

3. Coumadin (Warfarin) [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb;2011.

4. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th edition). Chest 2012;141(2 Suppl):e152S-e184S.

5. Casner PR, Sandoval E. Increased sensitivity to warfarin in elderly Hispanics. J Clin Pharmacol 2002;42:145–50.

6. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, et al. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. Lancet 1999;353:717–19.

7. Hummers-Pradier E, Hess S, Adham IM, et al. Determination of bleeding risk using genetic markers in patients taking phenprocoumon. Eur J ClinPharmacol 2003;59:213–19.

8. Chu K,Wu SM, Stanley T, et al. A mutation in the propeptide of factor IX leads to warfarin sensitivity by a novel mutation. J Clin Invest 1996;98:1619–25.

9. Oldenburg J, Quenzel E-M, Harbrecht V, et al. Missense mutations at ALA-10 in the factor IX propeptide: an insignificant variant in normal life but a decisive cause of bleeding during oral anticoagualant therapy. Br J Haematol 1997;98:240–4.

10. Mannuci PM. Genetic control of anticoagulation. Lancet 1999;353:688–9.

11. Loebstein R, Yonath H, Peleg D, et al. Interindividual variability in sensitivity to warfarin—nature or nurture? Clin Pharmacol Ther 2001;70:159–64.

12. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998;279(15):1200-1205.

13.Woodcock J. The critical path: Making medical products better, faster, and cheaper.[cited2012 July 25] from:http:/www.fda.gov/ ConsumerUpdates/ucm061234.htm.

14. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M,Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.). Chest 2008;133(suppl):160s-198s.

15. White RH, McKittrick T, Hutchinson R, et al. Temporary discontinuation of warfarin therapy: changes in the INR. Ann Intern Med 1995;122:40–2.

16. Cosgriff SW. The effectiveness of an oral vitamin K1 in controlling excessive hypoprothrombinemia during anticoagulant therapy. Ann Intern Med 1956;45:14–22.

17. Vang ML, Hvas AM, Ravn HB. Urgent reversal of vitamin K antagonist therapy. Acta Anaesthesiol Scand 2011;55:507-16.

18. Watson HG, Baglin T, Laidlaw ST, et al. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and IV vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. Br J Haematol 2001;115:145–9.

19. Raj G, Kumar R, McKinney WP. Time course of reversal of anticoagulant effect of warfarin by intravenous and subcutaneous phytonadione. Arch Intern Med 1999;159:2721–4.

20. Crowther MA, Wilson S. Vitamin K for the treatment of asymptomatic coagulopathy associated with oral anticoagulant therapy. J Thromb Thrombolysis 2003;16:69–72.

21. Crowther MA, Douketis JD, Schnurr T, Steidl L, Mera V, Ultori C, Venco A, Ageno W. Oral vitamin K lowers the international normalized ratio more rapidly than subcutaneous vitamin K in the treatment of warfarin-associated coagulopathy. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2002;137:251–4.

22. Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS, Harper PL, Salem HH, Wood EM. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Med J Aust 2004;181:492–7.

23. Soedirman J, De Bruijn E, Maes R, et al. Pharmacokinetics and tolerance of intravenous and intramuscular phylloquinone (vitamin K1) mixed micelles formulation. Br J Clin Pharmacol 1996;41:517–23.

24. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D, Poller L, Jacobson A, Deykin D, Matchar D. Managing oral anticoagulant therapy. Chest 2001;119:22S–38S.

25. Guidelines on oral anticoagulation, 3rd ed. Br J Haematol 1998;101:374–87.

26. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antithrombotic therapy. A national clinical guideline, 1999;1994.

27. Fiore LD, Scola MA, Cantillon CE, Brophy MT. Anaphylactoid reactions to vitamin K. J Thromb Thrombolysis 2001;11:175–83.

28. Wjasow C, McNamara R. Anaphylaxis after low dose intravenous vitamin K. J Emerg Med 2003;24:169–72.

29. Shields RC, McBane RD, Kuiper JD, Li H, Heit JA. Efficacy and safety of intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients on long-term oral anticoagulant therapy. Mayo Clin Proc 2001;76: 260–6.

30. Fiore L, Scola M, Cantillon C, et al. Anaphylactoid reactions to vitamin K. J Thromb Thrombolysis 2001;11:175–83.

31. Wojcik C, Schymik M, Cure E. Activated prothrombin complex concentrate factor VIII inhibitor bypassing activity (FEIBA) for the reversal of warfarin-induced coagulopathy. Int J Emerg Med . 2009;2:217-225.

32. Haemostasis and Thrombosis Task Force for the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation: 3rd edition. Br J Haematol 1998;101:374-387.

33. Italian Federation of Anticoagulation Clinics. A guide to oral anticoagulant therapy. Haemostasis 1998;28(suppl 2):1-46.

34. Dentali F, Ageno W, Crowther M. Treatment of coumarin-associated coagulopathy: a systematic review and proposed treatment algorithms. J Thromb Haemost 2006;4:1853–63.

35. Lusher JM. Thrombogenicity associated with factor IX complex concentrates. Semin

Hematol 1991;28:3–5.

36. Makris M, Greaves M, Phillips WS, Kitchen S, Rosendaal FR,Preston EF. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. Thromb Haemost 1997;77:477–80.

37. Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, Byrne PO. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. Br J Neurosurg 2000;14:458–61.

38. Fredriksson K, Norrving B, Stromblad LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. Stroke 1992;23:972–7.

39. Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M, Kohrmann M, Juet-

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-19]

tler E,Wikner J, Mueller S, Meyding-Lamade U, Strobl R, Mansmann U,Schwab S, Steiner T. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. Stroke 2006;37:1465–70.

40. Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. Neurosurgery 1999;45:1113–8; discussion 1118–9.

41. Duguid J, O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Maggs PB, Murphy M, Thomas D, Yates S, Williamson L. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cyrosupernatant. Br J Haematol 2004;126:11–28.

42. Imberti D, Barillari G, Biasioli C, et al. Emergency reversal of anticoagulation with a three-factor prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage. Blood Transfus . 2011;9:148-155.

43. Kessler C. Haemorrhagic complications of thrombocytopenia and oral anticoagulation: is there a role for recombinant activated factor VII? Intensive Care Med 2002;28(Suppl 2): S228–34.

44. Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B, et al. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients. Br J Haematol 2002;116:619–24.

45. Evans G, Luddington R, Baglin T. Beriplex P/N reverses severe warfarin induced over anticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding. Br J Haematol 2001;115:998–1001.

46. Yasaka M, Oomura M, Ikeno K, et al. Effect of prothrombin complex concentrate on INR and blood coagulation system in emergency patients treated with warfarin overdose. Ann Hematol 2003;82:121–3.

47. Goldstein JN, Thomas SH, Frontiero V, et.al. Timing of fresh frozen plasma administration and rapid correction of coagulopathy in warfarin-related intracerebral hemorrhage. Stroke 2006;37:151-5.

48. O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, et.al. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. JAMA 2006;295(3):293-8.

49. Dager WE, King JH, Regalia RC, et.al. Reversal of elevated international normalized ratios and bleeding with low-dose recombinant activated factor VII in patients receiving warfarin. Pharmacotherapy 2006;26(8):1091-8.

50. Ilyas C, Beyer GM, Dutton RP, et.al. Recombinant factor VIIa for warfarin-associated intracranial bleeding. J Clin Anesth 2008;20:276-9.

51. Yusim Y, Perel A, Berkenstadt H, et.al. The use of recombinant factor VIIa (NovoSeven) for treatment of active or impending bleeding in brain injury: broading the indications. J Clin Anesth 2006;18:545-51.

52. Stein DM, Dutton RP, Kramer ME, et.al. Reversal of coagulopathy in critically ill patients with traumatic brain injury: recombinant factor VIIa is more cost-effective than plasma. J Trauma 2009;66:63-75.

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-19]