

## مرور جامع بر داروهای مورد استفاده در برگشت اثرات وارفارین

## 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 پروتئین های C و S بطور مؤثر از کبد کاهش می دهد. اثرات تثبیت شده عوامل ضد انعقادی مانند وارفارین می تواند با عوارضی نظیر خونریزی همراه باشد.

بیماران دریافت کننده آنتاگونیست ویتامین K، در بیش از ۵۰ درصد موارد دارای INR یا In-ternational Normalized Ratio) بالاتر از هدف درمانی ۲-۳ 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)، کنستانتره پیچیده پروترومبین (Prothrombin Complex Concentrate) PCC، فرآورده های پلاسمای انسانی نظیر پلاسمای تازه منجمد (Fresh Frozen Plasma) FFP و فاکتورهای انعقادی منفرد مانند فاکتور فعال نوترکیب هفت (rFVIIa) مورد استفاده قرار می گیرند.

هدف از انجام این مطالعه مروری، بررسی گزینه های 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

سمیه غفاری<sup>۱</sup>، آریتا حاج حسین تالاساز<sup>۲\*</sup>

<sup>۱</sup> دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

<sup>۲</sup> دانشیار دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

\* نشانی نویسنده مسئول:

دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

تلفن: ۰۲۱۸۸۰۲۹۶۰۰

Email: a-talasz@tums.ac.ir

## مقدمه

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 استانداردهای 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 می‌باشد (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 فیتونادین (خوراکی یا داخل وریدی) و/یا فرآورده‌های پلاسمای انسانی (به عنوان مثال پلاسمای تازه منجمد (FFP) و/یا PCC (Prothrombin Com-) و/یا plex Concentrates شامل فاکتورهای انعقادی ۲، ۷، ۹ و ۱۰ و/یا فاکتورهای انعقادی تنها مانند فاکتور فعال نوترکیب هفت (rFVIIa) می‌باشند (۱۴).

## ویتامین K:

برای سال‌های متمادی، حذف دوز وارفارین ساده واژگونی

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 اندیکاسیون‌های تأیید شده آن در مواردی همچون پروفیلاکسی و یا درمان ترومبوز وریدی و آمبولی ریوی، پیشگیری و درمان عوارض ترومبوآمبولی 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 می‌باشد (۳).

وارفارین و سایر آنتاگونیست‌های ویتامین K (VKAs) با مهار فاکتورهای انعقادی نظیر ۲، ۷، ۹ و ۱۰ همراه با پروتئین‌های C و S کبد عمل می‌کنند (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 مهار VKOR غلبه و اثر ضدانعقادی را معکوس کند. بنابراین ویتامین K (فیتونادین) 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 متعاقباً کاهش متابولیسم وارفارین همراه است به خوبی مشخص شده است (۶، ۷).

بعلاوه جهش نقطه ای نادر در فاکتور IX 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 ۲-۳، در نظر گرفته می‌شود. بیماران با INR کمتر از ۲، زیر هدف درمانی بوده و

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 می باشد (۲۲، ۲۳). 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) می کنند و بر عدم استفاده از روش زیر جلدی و عضلانی تأکید دارند (۲۴-۲۶). 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) دستورالعمل هایی برای استفاده از ویتامین K در جهت برگشت اثرات آنتاگونیست های وارفرارین در سال ۲۰۰۸ و ۲۰۱۲ منتشر کرده است (۱۴، ۴).

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

اثر آن را بیش از چند روز باعث شده است (۱۵) و سال های طولانی است که تجویز ویتامین K به عنوان یک روش مؤثر در برگشت اثر وارفرارین 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 از ۳۶-۲۴ ساعت کامل می گردد (۱۷).

به دلیل بروز پاسخ های 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 می گردد. این درحالی است که تجویز خوراکی ویتامین K به مدت زمان طولانی تری را برای برگشت اثر وارفرارین 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 می باشد (۱۷).

تجویز زیر جلدی ویتامین K مستلزم زمان ۸ تا ۲۴ ساعت

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

سطح شواهد	مداخله	محدوده INR
1C	کاهش دوز یا حذف آن	<b>توصیه های دستورالعمل ۲۰۰۸</b> بدون خونریزی قابل توجه و $INR < 5$
1C	حذف 1 تا 2 دوز یا حذف دوز و استفاده از 2/5-1 میلی گرم ویتامین K خوراکی در صورت وجود ریسک خونریزی یا استفاده از $Vit K > 5$ میلی گرم در صورت نیاز به برگشت سریع به سبب انجام جراحی	بدون خونریزی قابل توجه و $5 \leq INR < 9$
1B	حذف دوز و استفاده از 2/5 تا 5 میلی گرم ویتامین K خوراکی	بدون خونریزی قابل توجه و $INR \geq 9$
1C	استفاده از 10 میلی گرم ویتامین K، انفوزیون آهسته وریدی ممکن است به همراه rVIIa و PCC، FFP	خونریزی شدید
1C	تجدید دوز ویتامین K در 12 ساعت در صورت عدم حصول نتیجه رضایت بخش	خونریزی تهدید کننده حیات با هر مقدار INR
1C	10 میلی گرم ویتامین K انفوزیون آهسته وریدی + FFP، PCC، rVIIa	
2B	پیشنهاد بر استفاده روتین از ویتامین K	<b>توصیه های دستورالعمل ۲۰۱۲</b> بدون شواهدی از خونریزی و $INR < 10$
2C	پیشنهاد به استفاده از ویتامین K خوراکی	بدون شواهدی از خونریزی و $INR > 10$
2C	برگشت سریع با PCC چهار فاکتور به نسبت به پلاسما	خونریزی مآثور بواسطه آنتاگونیست های ویتامین K
2C	استفاده اضافی از 5 تا 10 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

### 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 می‌باشد. دستورالعمل‌های متعددی از جمله ACCP در حال حاضر برای برگشت اثر وارفارین در بیماران با خونریزی توصیه به استفاده از PCC می‌کند (۳۳-۳۱، ۴۲۲). بنظر می‌رسد 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 می‌شوند و برخی دیگر شامل فاکتورهای ۲، ۹ و ۱۰ و مقدار کمی از فاکتور ۷ 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 (۳۶-۳۸).

کاهش سریع تر INR 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  $INR > 2$  مورد بررسی قرار گرفتند، تمامی بیماران یک دوز از PCC سه فاکتوره به میزان  $50-35 IU/kg$  در ظرف ۶ ساعت از تشخیص همراه با  $mg$  ۱۰ ویتامین K وریدیدریافت کردند. میانگین INR در بدو ورود  $3/5$  بود و پس از دریافت PCC در ۷۵ درصد بیماران INR به کمتر از  $1/5$  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 ترومبولیت سطحی، ترومبوز ورید عمقی و آمبولی ریوی، ترومبوز شریانی و انعقاد داخل عروقی منتشر می‌باشند (۴۳).

موضوع دیگر طیف وسیع این فرآورده‌ها در کشورهای مختلف می‌باشد. بعضی از این کنسانتره‌ها که در ایالات متحده موجود می‌باشند مانند پروفیلین و ببولین حاوی مقدار حداقل از فاکتور ۷ می‌باشند. تنها عامل تأیید شده توسط سازمان غذا و دارو آمریکا به نام پروپلکس (Proplex) نیز که دارای مقدار قابل توجه از فاکتور ۷ 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 و ۳۷).

بعضی منابع توصیه به تنظیم دوز PCC بر اساس INR داشته‌اند. برای مثال برای  $INR: 2-3/9$  مقدار  $25 IU/kg$ ، برای  $INR: 4-5/9$  مقدار  $35 IU/kg$  و برای  $INR > 6$  مقدار  $50 IU/kg$  در نظر گرفته‌اند. با استفاده از این روش، برگشت کامل اثر وارفارین در ۳۰ بیمار از ۳۶ بیمار صورت گرفت. در مطالعه دیگری اثرات موفقیت آمیز برگشت وارفارین با دوز استاندارد  $30 IU/kg$  PCC بدون در نظر گرفتن INR، حاصل شد (۴۵). در افراد مسن نیز دوز کمتر  $50 IU$  گزارش شده است (۴۶).

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، ۳-۴ 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 باقی مانده است. سؤالات متعددی در ارتباط با ارزیابی کارایی 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 گذشته‌نگر 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 (۴۹-۵۲).

### 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 علاوه بر کاهش خطر انتقال پاتوژن‌های همراه و افزایش بیش از حد حجم در مقایسه با پلاسما انسانی همراه می‌باشند 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.

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 ۲۰۰۰-۱۵۰۰ واحد بین‌المللی با سرعت ۱۰۰ IU/min تجویز می‌گردد (۱۶-۱۴).

### 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 می‌باشد. از میان آنها پلاسمای تازه منجمد شده (FFP) بطور گسترده در ایالات متحده آمریکا 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 آینده‌نگر مشاهده‌ای 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 فاکتور ۹ را بطور چشمگیری تغییر نداده بود، در نتیجه استفاده از فاکتورهای انعقادی کنستانتتره، اثرات بازگرداننده بیشتری را فراهم می‌کند (۳۷، ۳۶).

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 ۲-۶ 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،  $P=0/02$ ).

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/PressAnnouncements/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 Clin Pharmacol* 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 anticoagulant 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-

- 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 cryosupernatant. *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: broadening 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.