

## Overview of Warfarin Treatment and Answers to Questions

### Varfarin Tedavisine Genel Bakış ve Sorulara Cevaplar

Gökhan Altunbaş<sup>1</sup>, Süleyman Ercan<sup>2</sup>, Vedat Davutoğlu<sup>2</sup>, Behçet Al<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kilis Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Kilis, Türkiye

<sup>2</sup>Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

<sup>3</sup>Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

#### Abstract

The increased frequency of referral of patients with warfarin related complications to the emergency unit is worthy of our attention nowadays. The most common reason for this is its role in the prevention of stroke in atrial fibrillation and increased usage of this drug for the high rate of valve surgery. Bleeding in case of a suprathereapeutic effect, its relation with thrombotic complications at subtherapeutic levels and additionally the presence of high risk of drug-drug interaction are important aspects of this drug in routine practice of the cardiologist and emergency physician. Our aim is to review knowledge concerning warfarin in routine practice.

(JAEM 2013; 12: 38-42)

**Key words:** Warfarin, INR, bleeding

#### Özet

Son zamanlarda acil servise varfarin ilişkili komplikasyonlarla başvuran hasta sayısında artış dikkati çekmektedir. Bunun en önemli nedeni atriyal fibrilasyon hastalarında inmeyi önleyişi ve kapak operasyonlarının artması ile kullanım sıklığında artıştır. Terapötik aralığın üzerine çıktığında kanama, subterapötik aralıklarda da trombotik komplikasyonlarla ilişkili olması ve ilaçlarla etkileşiminin sık olması varfarinin kardiyoloji ve acil hekimleri açısından önemini ortaya koymaktadır. Amacımız varfarinle ilgili değerlendirme ve derleme yaparak klinik uygulamada bilinmesi gerekenleri gözden geçirmektir.

(JAEM 2013; 12: 38-42)

**Anahtar kelimeler:** Varfarin, INR, kanama

#### Etki mekanizması nedir?

Oral antikoagulan tedavide kullanılan başlıca ilaçlar vitamin K antagonistleridir. Bu grubun başlıca üyesi varfarin olup, diğerleri asenokumarol, fenprokumon, fludion ve son zamanlarda yeni çıkan üye olan ve sitokrom P450 sistemi yerine esterazlarla metabolize olan, ilaç-ilaç ve ilaç-gıda etkileşimi olmayan ve sitokrom P450 sistemi ile ilgili genetik varyasyonları olmayan tekarfarindir (1).

Oral alım sonrası tama yakın absorbe olur. Plazmada tamamına yakına albumine bağlı olarak taşınır. Karaciğerde CYP2C9 ve vitamin K epoksit redüktaz (VKORC1) enzimleri ile inaktif metabolitlerine dönüştürülür. Plazma yarı ömrü 37 saattir. Bu grup ilaçlar faktör II, VII, IX ve X'un K vitamini aracılığı ile olan gama karboksilasyonunu inhibe ederek etki gösterirler. Bu mekanizma ile varfarin aynı zamanda antikoagulan etkili protein C ve protein S'i de inhibe eder. Tedavinin ilk günlerinde özellikle faktör II (protrombin) plazmadan temizleninceye kadar (36-72 saat) prokoagulan özellik baskın olabilceğinden akut tromboik hastalık durumlarında (örn; derin ven trombozu) ilk günlerde parenteral antikoagulan (heparin) ile birlikte kullanılmalıdır.

#### Takibi nasıl yapılmalı?

Varfarin etkisinin monitorizasyonunda öncelikle protrombin zamanı (PT) kullanılmakta idi. Zamanla bu ölçümde farklı doku tromboplastinleri kullanımı nedeniyle oluşan heterojeniteyi ortadan kaldırmak için uluslararası normalizasyon oranı (INR) geliştirilmiştir. Varfarinin güvenli ve etkin kullanılabilmesi için ise INR ile takip edilmelidir (2). Subterapötik düzeyde INR ile hastaların tromboembolik hastalıklarında ilerleme olmaktadır (3). Supraterapötik düzeylerde ise ciddi gastrointestinal kanama, intraserebral ve diğer major kanama riski artmaktadır (4). Özellikle 4,5'in üzerinde hemorajik olay riski belirgin olarak artmaktadır (5).

#### INR'yi etkileyen genetik yatkınlık var mıdır?

İki enzimle ilgili genetik polimorfizm varfarine yanıtta değişkenliğe sebep olmaktadır: Hepatik sitokrom P-450 2Cp (CYP2C9) ve Vitamin K epoksit redüktaz kompleks 1 (VKORC1) (6, 7). Dozlamı farmakogenetik algoritmaya göre düzenlemeye rağmen bu yöntemle bile

**Address for Correspondence / Yazışma Adresi:** Vedat Davutoğlu, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye  
Phone: +90 505 231 55 01 e.mail: vedatdavutoglu@gmail.com

**Received / Geliş Tarihi:** 30.03.2012 **Accepted / Kabul Tarihi:** 02.05.2012

©Copyright 2013 by Emergency Physicians Association of Turkey - Available on-line at www.akademikaciltip.com

©Telif Hakkı 2013 Acil Tıp Uzmanları Derneği - Makale metnine www.akademikaciltip.com web sayfasından ulaşılabilir.

doi:10.5152/jaem.2013.013



hastaların %48'inde ideal doz ayarı sağlanamamıştır (8). Dozlamın INR değerine göre bireyselleştirilmesi gerekmektedir.

### İlaç etkileşimleri nelerdir?

Varfarinin metabolizmasının CYP2C9 üzerinden olması nedeniyle birçok ilaçla etkileşime girdiği bilinmektedir. Bu etkileşimler genellikle bu enzimin indüksiyonu/inhibisyonu üzerinden olabileceği gibi, INR'den bağımsız olarak da antikoagülasyon düzeyinin arttığı veya azalabileceği ve artmış kanam riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Varfarin metabolizmasından bağımsız etkileşimler sıklıkla gastrointestinal zedelenme (ör; nonsteroid antiinflatuar ilaçlar), bozulmuş platelet fonksiyonları (örn; aspirin, klopidogrel) veya gastrointestinal sistemde vitamin K sentezinin değişmesine bağlı (örn; antibiyotikler) olabilmektedir. Hastalara etkileşimi bilinen ilaçlarla ilgili bilgi vermekle beraber, mutlaka yeni bir ilaç başlarken de, özellikle reçetesiz satılan ilaçlar, bitkisel tedaviler ve lokal uygulanan ilaçlarla ilgili de uyarılmalıdır. Son zamanlarda medya reklamlarıyla kontrolsüz bitkisel olduğu iddia edilen ilaçlarla etkileşim yönünden hastalar mutlaka uyarılmalıdır. Bizim klinik gözlemlerimize göre bitkisel kaynaklı olduğu söylenen ilaçların kontrolsüz kullanımı INR ciddi anlamda bozmaktadır.

Büyük bir metaanalizde varfarinle etkileşen ilaç ve gıdaları, etkileşim düzeyine göre Sınıf I (yüksek ihtimal), Sınıf II (mümkün), sınıf III (olası) ve Sınıf IV (zayıf ihtimal) olarak gruplandırılmıştır (9). Bu gruplardan klinikte nispeten sık karşılaşılanlar;

#### Grup I:

- Potansiyalize Edenler: asetaminofen, kotrimoksazol, mikonazol supozituar, vorikonazol, metronidazol, eritromisin, izoniazid, zileuton, omeprazol, sitalopram, sertralin, amiodaron, propafenon, propranolol, diltiazem, fenofibrat.
- İnhibe edenler: barbituratlar, karbamezapin, kolestiramin, meselamin, merkaptopurin, trazodon, rifampin, griseofulvin

#### Grup II:

- Potansiyalize Edenler: amoksisilin klavulanat, azitromisin, klaritromisin, fluorourasil, parasetamol, tramadol, levofloksasin, fluvoksamin, fluvastatin, asetilsalisilik asit, simvastatin,
- İnhibe Edenler: azatiopurin, bosentan, kandesartan sileksetil, şelasyon tedavileri, dikloksasilin, raloksifen, ritonavir, ginseng

#### Grup III:

- Potansiyalize edenler: akarboz, amoksisilin, kloramfenikol, danazol, dizopiramid, gemfibrozil, lovastatin, leflunomid, ofloksasin, terbinafin, tiklopidin, trastuzumab
- İnhibe edenler: sulfasalazin, telmisartan,

#### Grup IV:

- Potansiyalize edenler; bezafibrat, sefazolin, etopozid/karboplatin, fluoksetin/diazepam, heparin
- İnhibe edenler; kloksasilin, furosemid, propofol, teikoplanin

### Hangi gıdalar INR'yi düşürür?

Özellikle K vitamini açısından zengin gıdalar INR sonucunu olumsuz etkiler: Brokoli, marul, yeşil lahanaya, ıspanak, yeşil yapraklı sebzeler, bezelye, karaciğer yumurta sarısı, buğday kepeği, yulaf gibi tahıllar, kaşar peyniri, soya ve zeytinyağı.

### Hangi gıdalar INR'yi yükseltir?

Kırmızıbiber, balık yağı, papatya, melek otu, solucan otu, sarımsak, keten tohumu, zencefil, yeşil çay, atkestanse, tekesakalı, kavak tomurcuğu, zerdeçal, aslan kuyruğu gibi bitkiler INR'yi artırıp kanamaya yol açabilir.

### Yükleme dozu nasıl yapılmalı?

Başlangıç dozu olarak 5 mg ve >5 mg/gün dozları çeşitli çalışmalarda denenmiştir. Daha yüksek başlangıç dozlarında, ilk günlerde görülen prokoagulan aktivite daha yoğun olacağından tavsiye edilmemektedir. Harrison ve ark. (10) çalışmalarında 5 mg ve 10 mg yükleme dozlarını kıyaslamış, etkinlik olarak anlamlı fark olmamakla beraber 5 mg dozun daha az aşırı antikoagülasyona yol açtığı saptanmıştır. Başlangıç dozu bireyselleştirilmeli, özellikle yaşlılarda ve kanama riski yüksek olan hastalarda, özellikle karaciğer yetmezliği, kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği hastalarında daha dikkatli olunmalıdır.

### Doz ayarı ve idame tedavi nasıl yapılmalı?

Takip eden dozların ayarlanma süreci ile ilgili olarak herkesçe kabul edilmiş bir algoritma bulunmamaktadır. Bunun en önemli nedeni ise hastalar arasındaki varfarine yanıtta büyük farklılıklardır. İdame tedavide <2 mg/gün ile hedef INR'ye ulaşılan hastalar olabilmekle beraber ≥10 mg/gün ile takip edilen hastalar da bulunmaktadır. Buradaki en önemli nedenler ise başlıca; hastanın beslenme durumu, hepatic ve renal fonksiyonları, intestinal absorpsiyon oranı, varfarin farmakokinetiğini etkileyen genetik faktörler, hastanın tedaviye uyumu ve ilaç etkileşimleri gelmektedir. Hedef INR ise kullanılmakta olan klinik tabloya göre değişmektedir. Derin ven trombozu, atrial fibrilasyon, antifosfolipid antikor sendromu gibi tablolarda 2.5 hedeflenirken, mekanik protez kalp kapağı olan hastalarda ise hastayla ilişkili risk faktörleri ve kapağın trombojenitesi göz önünde bulundurularak daha yüksek INR değerleri gerekebilmektedir (11).

Tedavinin ilk kez başladığı hastalarda INR monitorizasyonu sık yapılmalıdır. Hedef INR'de hasta iki hafta boyunca stabil seyrettikten sonra takip aralıkları uzatılabilir. Rutin olarak 4 haftada bir monitorizasyon önerilmekle beraber daha sık monitorizasyonun terapötik aralıkta kalma süresini arttırdığı da gösterilmiştir (12, 13). Stabil seyreden hastalarda (en az 6 ay boyunca varfarin dozu değiştirilmemiş olan) yapılan bir çalışmada ise, 12 haftada bir takip, 4 haftada bir takibe kıyasla, güvenlik ve etkinlik bakımından benzer sonuçlar sağlamıştır (14). Bununla beraber bu konu ile ilgili çalışmalar halen devam etmekte olup henüz bu şekilde uzun monitorizasyon aralıkları önerilmemektedir. Etkileşimde rolü olabilen yiyecek veya ilaç alımında takip aralığı sıklaştırılmalıdır.

### Varfarin direnci nedir?

Varfarin idame dozundaki geniş varyasyonların nadir sebeplerinden birisi de herediter varfarin direncidir. Genetik varfarin direnci olan bu hastalarda diğer bireylere göre idame dozu 5 kattan 20 kata kadar daha fazla olabilmektedir. Bu dirençle ilgili bazı herediter faktörler belirlenmiştir. Bunlar; gastrointestinal sistemden emilememesi, varfarin reseptörü afinitesinde değişiklikler, CYP2C9'un normalin çok üstünde aktivite göstermesi ve VKORC1 genindeki mutasyonlar olabilir (15-17).

Günlük 15 mg'ın üstündeki dozlara ihtiyaç duyan hastalarda varfarin direnci olduğu belirtilmelidir (18). Varfarin direncinin karakteristik özelliği ise bu hastalarda çok düşük dozlarda vitamin K ile varfarinin etkileri hızla nötralize olmasıdır (19). Bu hastalara

yaklaşımında öncelikle hastanın tedaviye uyumu sorgulanmalı, aynı zamanda diyeti ve kullanmakta olduğu ilaçlar dikkatlice gözden geçirilmelidir. Bu aşamadan sonra malabsorpsiyon sendromları akla getirilmelidir. Daha sonra faktör II ve faktör X aktivitesi değerlendirilmelidir. Faktör aktiviteyi %40'ın altında ise INR'nin tekrar gözden geçirilmesi önerilmektedir. Faktör aktiviteyi normalin %40'ı ve üstünde ise farmakokinetik veya farmakokinetik rezistans düşünülmeli, günlük dozun artırılması veya alternatif antikoagulanlara yönlendirilmesi düşünülmelidir.

### Varfarin altında kanama riski nedir?

Varfarin kullanan hastalarda major kanama riski; ulaşılan antikoagülasyon düzeyi ile birlikte hastada mevcut olan risk faktörlerine bağlıdır. Oral antikoagulanlara bağlı kanama insidansı yayınlanan birçok çalışmada farklılıklar gösterebilmektedir. Bunun nedeni ise, çalışma tasarımındaki farklılıklar, çalışılan hasta popülasyonları arasındaki farklılıklar ve monitorizasyon ile ilgili farklılıklara bağlanabilir. Aynı zamanda kanama tanımları da (major, hayati tehdit eden, minor) bu farklılıkta rol oynamaktadır. Bu konuda bir standardizasyon getirmek adına Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH) Bilimsel ve Standardizasyon Komitesi cerrahi-dışı hastalarda kanama komplikasyonları için bir tanımlama önermiştir (20). Bu tanıma göre major kanama:

- \* Ölümcül kanama ve/veya,
- \* Kritik bir bölgedeki organda semptomatik kanama; intrakranial, intraspinal, intraoküler, retroperitoneal, intraartiküler veya perikardiyal ve intramüsküler (kompartman sendromu ile beraber) ve/veya,
- \* Hemoglobin seviyesinde 2 g/dL veya daha fazla düşüş veya iki veya daha fazla ünite tam kan veya eritrosit transfüzyonu gerektiren kanama olarak tanımlanmıştır.

### Kanamının prognostik önemi nedir?

Akut koroner sendrom hastalarında kanama; 1 yıllık mortalitede birkaç kat artışla ilişkilidir (21, 22). Atrial fibrilasyon hastaları için ise bu kadar net veri olmamakla beraber bu hasta grubunda da kanamanın prognozu benzer şekilde etkilediği düşünülmektedir. Kanamanın kötü prognozla ilişkisinde altta yatan mekanizma sadece kritik yerlere kanam (örn; intrakranial) veya hemorajik şok ile ilişkili olmayıp, aynı zamanda transfüzyonun negatif etkileri ve devam eden zaman aralığında antikoagulan tedavinin bırakılmasına bağlı artmış tromboembolik olaylara da bağlıdır (23, 24).

Artmış kanama riski ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilen en önemli faktörler:

- \* Tedavi modalitesi; genel takip veya antikoagülasyon kliniğinde takip veya monitorizasyon sıklığını arttırma,
- \* Hastaya ait özellikler; yaş, kadın cinsiyet, genetik, geçirilmiş strok, kanama öyküsü, anemi, komorbiditeler (hipertansiyon, böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, malignite),
- \* Eşlik eden ilaçlar veya alkol; antiplatelet ilaçlar, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, alkol olarak değerlendirilebilir.

Klinisyenin oral antikoagülasyon tedavi planladığı hastalarda kanama riskini öngördürebilmek için çeşitli çalışmalarda kanama risk skorları tanımlanmıştır. Bunlardan başlıcaları mOBRI, ATRIA, HEMORR-2HAGES, HAS-BLED risk skorlarıdır (25-28). Hastalar tromboembolik riski yanında mutlaka geçerliliği gösterilmiş bu risk skorları göz önünde bulundurularak kanama riski açısından da değerlendirilmelidir.

### Asemptomatik hasta ve yüksek INR düzeyinde ne yapmalı?

Vitamin K antagonisti kullanan hastalarda INR arttıkça kanama riski artmaktadır. Hastalarda INR düzeyindeki dalgalanmanın başlıca sebepleri; INR düzeyi ölçümündeki yanlışlıklar, vitamin K alımındaki değişimler, varfarin emiliminde veya metabolizmasındaki değişimler, yeni bir ilaç kullanılmaya başlanması veya hastanın tedaviye uyumsuzluğu olarak sayılabilir.

Asemptomatik hastada yüksek INR ile karşılaşıldığında tedavi seçenekleri yine INR düzeyine bağlıdır. Seçenekler ise varfarin tedavisine ara verip INR'nin düşmesini beklemek, hastaya vitamin K veya taze donmuş plazma (TDP) vermektir (Tablo 1).

Supraterapotik düzeyde INR ile başvuran hastalara vitamin K verilmesinin en önemli sakıncası artmış tromboemboli riski ve özellikle daha sonra varfarin tekrar başlandığında direnç olabilir. Bu nedenle özellikle asemptomatik hastada vitamin K verilmekten kaçınılması düşünülebilir. Garcia ve ark. (29) çalışmalarında major kanama riski INR 5-9 aralığında olan hastalarda %0.96 iken, INR >9 olan hastalarda %9.5 olduğu tespit edilmiştir. Bir başka faktör ise hastaya ait kanama riskidir. Özellikle ileri yaş, dekompanse kalp yetmezliği veya aktif malignitesi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Sonuç olarak kanama riski yüksek olan hastalarda, varfarin kesilmesine rağmen INR'nin çok yavaş düştüğü hastalarda ve INR > 9.0 olan hastalarda kanama olmasa bile düşük doz vitamin K önerilmektedir (30). Vitamin K oral, subkütan veya intravenöz yolla verilebilir. Çok daha çabuk etki alınmak istenen hastalarda i.v. vitamin K kullanılabilir. Farklı vitamin K tedavi rejimlerinin değerlendirildiği bir metaanalizde INR'yi düşürmek için oral ve i.v. uygulamanın 24 saatte benzer sonuçlar verdiği ve subkütan uygulamadan üstün olduğu belirtilmiştir (31). Doz olarak ise INR değeri 4.5 ile 10 arasında olan hastaların alındığı çalışmalarda 1-2.5 mg oral vitamin K'nın hastaların çoğu için yeterli olduğu görülmüştür. Absorpsiyon problemi olan durumlarda ise i.v. olarak 0.5-1 mg kullanılabilir.

### Non-major kanamalarda ne yapmalı?

Bu hastalarda oral vitamin K tek başına yeterli olabilmektedir. Daha hızlı etki istenen hastalarda i.v. verildiğinde etki 6-8 saatte görülür ancak 24 saatte etkinlik oral tedavi ile benzerdir. Terapötik düzeyde INR ile birlikte kanaması olan hastalarda ise kanama kaynağı araştırılmalıdır. Özellikle terapötik INR ile birlikte hematüri varlığında, hastalar mutlaka mesane veya renal maligniteler yönünden araştırılmalıdır (11).

**Tablo 1.** Vitamin K antagonistleri ile ilgili tedavi önerileri

INR	Kanama	Müdahale
5.0-9.0	Standart Risk	Varfarin 1-2 dozunun atlanması
	Yüksek Risk	Varfarin 1 dozu atla, 1.0-2.5 mg oral vitamin K
>9.0	Kanama Yok	Varfarin kes, 2.5-5.0 mg oral vitamin K
Herhangi INR	Major Kanama	Varfarin kes, 10 mg intravenöz vitamin K ve TDP
INR: Uluslararası normalizasyon oranı, TDP: Taze donmuş plazma		

### Majör kanamalarda ne yapmalı?

Major kanama halinde antikoagülasyonun hızla geri döndürülmesi gerekmektedir. Bunun için ise 5-10 mg i.v. vitamin K ile beraber TDP veya protrombin kompleksi konsantreleri kullanılmaktadır. Bu noktada sıklıkla TDP kullanılmaktadır. Teorik olarak TDP'nin her mililitresinde her bir pıhtılaşma faktöründen 1.0 U bulunmaktadır. Antikoagülasyonu nötralize etmek için sıklıkla 1 litreden fazla TDP gerekmektedir, bu miktarın verilmesi ise zaman almaktadır. Daha hızlı ve etkin bir yöntem ise Protrombin Kompleks Konsantresidir. Bu konsantre kullanılarak 40 mL sıvı içinde 1000 unite pıhtılaşma faktörü verilmiş olur ki bu miktar TDP'nin 1 litresinde mevcuttur.

Vitamin K kullanımı ile ilgili en önemli problem antikoagülasyonun normalizasyonu sonrası INR'nin çok düşmesi ve daha sonra tekrar başladığında varfarine uzun süre direnç olmasıdır. İntravenöz verildiğinde ise anafilaksi riski mevcuttur. Taze donmuş plazma (TDP) ile ilgili en önemli sakınca ise hastaya fazla sıvı yüklenmesidir. Nadiren de transfüzyonla geçen infeksiyonlar, alerjik reaksiyonlar ve transfüzyona bağlı akciğer hasarıdır.

Vitamin K antagonistleri ile ilgili yüksek INR ile başvuran hastalarda kullanım önerisi tabloda özetlenmiştir (32). Sonuç olarak Varfarin tedavisi ile ilgili giderek artan problemlerle karşılaşmaktadır. Varfarin tedavisinde etkinliği değiştiren faktörler ve dikkat edilmesi gereken yaklaşımların bilinmesi ilişik komplikasyonları azaltacaktır.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

### Kaynaklar

- Ellis DJ, Usman MH, Milner PG, Canafax DM, Ezekowitz MD. The first evaluation of a novel vitamin K antagonist, tecarfarin (ATI-5923), in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2009; 120: 1029-35. [CrossRef]
- Lane DA, Lip GY. Maintaining therapeutic anticoagulation: the importance of keeping "within range". *Chest* 2007; 131: 1277-9. [CrossRef]
- Oake N, Jennings A, Forster AJ, Fergusson D, Doucette S, van Walraven C. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2008; 179: 235-44. [CrossRef]
- Vigué B. Bench-to-bedside review: Optimising emergency reversal of vitamin K antagonists in severe haemorrhage - from theory to practice. *Crit Care* 2009; 13: 209. [CrossRef]
- Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996; 348: 423-8. [CrossRef]
- Taube J, Halsall D, Baglin T. Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. *Blood* 2000; 96: 1816-9.
- Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005; 352: 2285-93. [CrossRef]
- Finkelman BS, Gage BF, Johnson JA, Brensinger CM, Kimmel SE. Genetic warfarin dosing: tables versus algorithms. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 612-8. [CrossRef]
- 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: 1095-106. [CrossRef]
- Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, Crowther M, Moffat K, Hirsh J. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1997; 126: 133-6.
- Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. *Br J Haematol* 2011; 154: 311-24.
- Horstkotte D, Piper C, Wiemer M. Optimal Frequency of Patient Monitoring and Intensity of Oral Anticoagulation Therapy in Valvular Heart Disease. *J Thromb Thrombolysis* 1998; 5: 19-24. [CrossRef]
- Samsa GP, Matchar DB. Relationship between test frequency and outcomes of anticoagulation: a literature review and commentary with implications for the design of randomized trials of patient self-management. *J Thromb Thrombolysis* 2000; 9: 283-92. [CrossRef]
- Schulman S, Parpia S, Stewart C, Rudd-Scott L, Julian JA, Levine M. Warfarin dose assessment every 4 weeks versus every 12 weeks in patients with stable international normalized ratios: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011; 155: 653-9.
- Alving BM, Strickler MP, Knight RD, Barr CF, Berenberg JL, Peck CC. Hereditary warfarin resistance. Investigation of a rare phenomenon. *Arch Intern Med* 1985; 145: 499-501. [CrossRef]
- Bodin L, Perdu J, Diry M, Horellou MH, Lorient MA. Multiple genetic alterations in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 gene (VKORC1) can explain the high dose requirement during oral anticoagulation in humans. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1436-9. [CrossRef]
- Schmeits PC, Hermans MH, van Geest-Daelderop JH, Poodt J, de Sauvage Nolting PR, Conemans JM. VKORC1 mutations in patients with partial resistance to phenprocoumon. *Br J Haematol* 2010; 148: 955-7. [CrossRef]
- Osinbowale O, Al Malki M, Schade A, Bartholomew JR. An algorithm for managing warfarin resistance. *Cleve Clin J Med* 2009; 76: 724-30. [CrossRef]
- Linder MW. Genetic mechanisms for hypersensitivity and resistance to the anticoagulant Warfarin. *Clin Chim Acta* 2001; 308: 9-15. [CrossRef]
- Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 692-4. [CrossRef]
- Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 774-82. [CrossRef]
- Michel P, Odier C, Rutgers M, Reichhart M, Maeder P, Meuli R, et al. The Acute Stroke Registry and Analysis of Lausanne (ASTRAL): design and baseline analysis of an ischemic stroke registry including acute multimodal imaging. *Stroke* 2010; 41: 2491-8. [CrossRef]
- Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; 292: 1555-62. [CrossRef]
- Latib A, Morici N, Cosgrave J, Airoidi F, Godino C, Brambilla N, et al. Incidence of bleeding and compliance on prolonged dual antiplatelet therapy (aspirin + thienopyridine) following drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1477-81. [CrossRef]
- Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105: 91-9. [CrossRef]
- Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 395-401. [CrossRef]
- Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151: 713-9. [CrossRef]

28. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093-100. [\[CrossRef\]](#)
29. Garcia DA, Regan S, Crowther M, Hylek EM. The risk of hemorrhage among patients with warfarin-associated coagulopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 804-8. [\[CrossRef\]](#)
30. Makris M, van Veen JJ, Maclean R. Warfarin anticoagulation reversal: management of the asymptomatic and bleeding patient. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 29: 171-81. [\[CrossRef\]](#)
31. Dezee KJ, Shimeall WT, Douglas KM, Shumway NM, O'malley PG. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2006; 166: 391-7. [\[CrossRef\]](#)
32. 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 Edition). *Chest* 2008; 133: 160-98.