



# ویژگی‌های کاربردی درمان با داروهای ضد انعقادی خوراکی

دکتر مجتبی سرکندی

وارفارین سدیم مصرف می‌کنند، سطوح پروتئین C و S با همان سرعتی کاهش می‌یابند که فاکتور VII کاسته می‌گردد و چون مقدار فاکتورهای دیگر وابسته به ویتامین K هنوز بطور موثر کاهش نیافته، خطرات افزایش انعقادپذیری گذرا وجود دارد. با این حال، ۷۲ تا ۹۶ ساعت بعد، میزان فاکتورهای II، IX و X کم می‌شوند و اثر ضد انعقادی کامل مشاهده می‌گردد. در واقع، این مسئله بندرت ایجاد اشکال می‌کند، مگر اینکه بیماران مبتلا به نقص وراثتی یا اکتسابی پروتئین C یا S باشند.

## ارزیابی

زمان پروترومبین (PT) برای ارزیابی اثر درمانی وارفارین استفاده می‌شود. ساده‌ترین و

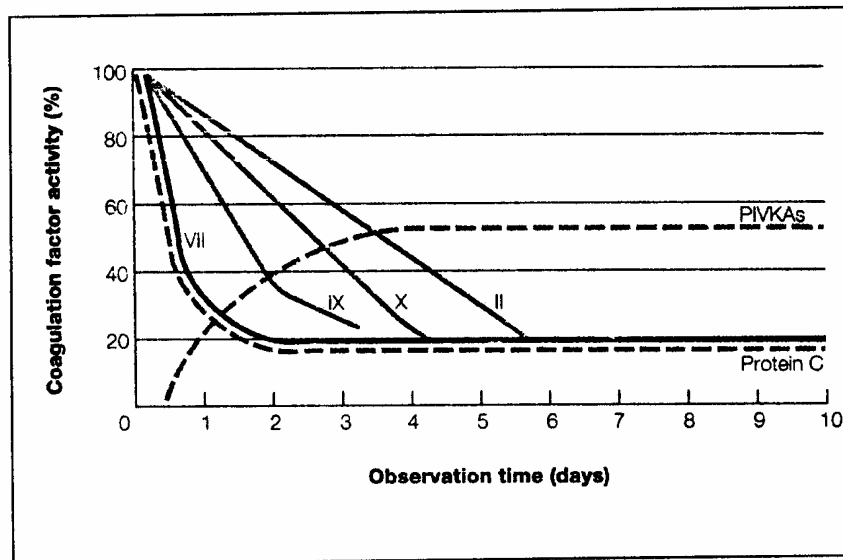
مشتقات کومارینی اثر ضدانعقادی خود را با بلوک بیوسنتز کبیدی فاکتورهای انعقادی II، VII، IX و X که وابسته به ویتامین K می‌باشند، اعمال می‌کنند. (۱) زمان لازم برای مهار هر کدام از این فاکتورهای انعقادی متفاوت است. در حالیکه میزان فاکتور II (پروترومبین) به آهستگی کاهش می‌یابد، فاکتور VII به سرعت کاسته می‌شود (شکل ۱).

دو پروتئین دیگر ضد انعقادی نیز شناسایی گردیده‌اند که وابسته به ویتامین K می‌باشند (پروتئین C و S). پروتئین C اثرات خود به‌عنوان ضد انعقاد طبیعی را با آنتاگونیزه کردن فاکتورهای فعال شده V و VIII اعمال می‌کند. پروتئین S کوفاکتوری است که باعث افزایش فعالیت پروتئین C می‌شود. در بیمارانی که



آنها تقریباً به ثبات رسیده است و نتایج آن برای محاسبه حساسیت فرآورده‌های جدید نسبت به استاندارد استفاده می‌گردد. در این مرحله یک نسبت طبیعی شده بین‌المللی (International Normalized Ratio: INR) تعریف می‌شود. این مقدار برابر با زمان پروترومبین بدست آمده در صورت مصرف ترمبوپلاستین مرجع WHO می‌باشد. در حقیقت INR به منظور استاندارد کردن نتایج PT توسعه یافت. امروزه، بعضی از آزمایشگاه‌های مدرن PT را بصورت نسبت بین PT و INR ( $\frac{PT}{INR}$ ) گزارش می‌کنند، اما هنوز بعضی دیگر نتایج را بر حسب ثانیه بیان می‌نمایند.

احتمالاً بهترین روش ثبت نتایج این آزمایش، دادن زمان PT بیمار به همراه زمان شاهد می‌باشد. اختلافات مهمی در حساسیت انواع مختلف ترمبوپلاستین بافتی وجود دارد و نسبتهای بدست آمده با آنها حتی روی پلاسمای یک بیمار متفاوت است، بنابراین استاندارد کردن انواع ترمبوپلاستین لازم بود، در این راستا WHO یک فرآورده ترمبوپلاستین را بعنوان مرجع بین‌المللی در نظر گرفت. از آن پس، هر فرآورده ترمبوپلاستین بایستی با ترمبوپلاستین مرجع WHO کالیبره شود. این کالیبراسیون با تعیین PT در پلاسمای بیمارانی است که با مصرف طولانی مدت وارفارین، PT



شکل ۱- فواصل زمانی لازم برای مهار فاکتورهای انعقادی گوناگون وابسته به ویتامین k



دلیل اختلاف در پاسخدهی واکشنگرهای ترمبوپلاستیکی گوناگون به فاکتورهای انعقادی متفاوت وایسته به ویتامین K می باشد. اگر بیماران در طی دو هفته اول درمان با ضدانعقادیهای خوراکی در یک آزمایشگاه یا با استفاده از واکشنگر مشابه در چند آزمایشگاه آزمایش شوند، مسئله ای به وجود نمی آید. (۲)

هنگامی که اثر ضد انعقادی بطور موثر اعمال گردید، استفاده از نتایج INR دارای فواید زیر می باشد:

۱- تنظیم درمان ضد انعقادی بطور مناسب انجام می گردد.

۲- بیمارانی که مسافرت می کنند می توانند از نتایج آزمایشگاههای مختلف که ترمبوپلاستین های گوناگون مصرف می کنند، مقایسه دقیقی بدست آورند.

۳- درمان ضد انعقادی در بررسی های بالینی و در گزارش و نشریات مختلف علمی می تواند استاندارد گردد.

۴- خطر خون ریزی یا عوارض ترمبوپوزی به خاطر کنترل بهتر کاهش می یابد.

#### ارزیابی ابتدایی خطر خون ریزی

قبل از آغاز درمان با ضد انعقادی خوراکی، تلاشی برای ارزیابی واقعی خطر خون ریزی در هر بیمار انجام می گردد. (۳) خون ریزی تنها فاکتور مهمی است که بر روی سلامت اثر منفی دارد. در یک بیمار، حتی خون ریزی کوچک، ممکن است شاخص معنی داری برای تهدید

اختلاف عمده در این نتایج بستگی به گزارش PT بر حسب نسبت یا ثانیه دارد. INR با مرتبط ساختن PT بیمار به ضریب حساسیت بین المللی (International Sensivity Index: ISI) ترمبوپلاستین مصرف شده بر این مشکل غلبه می کند. (۲)

شواهدی وجود دارند که استفاده از ترمبوپلاستین بسیار حساس با ISI پائین قابلیت اعتماد به نتیجه INR را به حداکثر می رساند. کالج آمریکایی متخصصین ریه اخیراً توصیه کرده است که آزمایشگاه ها از ترمبوپلاستین با ISI = ۱/۲ یا پائین تر استفاده کنند. (۲)

اندازه گیری INR فقط در محدوده درمانی انجام می شود. محدوده ۲-۳ برای اغلب کاربردهای بالینی می باشد. محدوده ۳/۵-۲/۵ فقط برای بیمارانی توصیه می شود که علیرغم استفاده از داروهای ضدانعقادی در محدوده درمانی سابقه ترمبوپوز دارند و یا افرادی که در پیچه مکانیکی مصنوعی دارند. محدوده گسترده تری که میزان INR را تا ۳ نشان می دهد برای بیمارانی پیشنهاد می گردد که مبتلا به سندرم آنتی فسفولیپید آنتی بادی هستند. (۲)

بایستی به این نکته بسیار مهم توجه داشت که سیستم INR برای اندازه گیری در بیمارانی طراحی شده است که درمان ضد انعقادی خوراکی آنان تثبیت شده است. مقایسه های انجام شده با ترمبوپلاستین های مختلف در هفته اول درمان با ضد انعقادیهای خوراکی محدوده گسترده ای از INR را به نمایش می گذارد که به



زندگی باشد. میزان خونریزی گزارش شده در طی درمان با وارفارین بطور گسترده‌ای متفاوت است، اما نگاهی کلی به ۲۵ مطالعه نشان می‌دهد که میزان متوسط سالانه مرگ، خونریزی عمده (Major bleeding) و خونریزی کوچک (Minor bleeding) به ترتیب ۰/۶٪، ۳٪ و ۹/۶٪ می‌باشند. (۴) بعد از ۴ سال درمان با وارفارین، وقوع تجمعی خونریزی عمده در حدود ۲۵٪ است.

به غیر از استعداد خونریزی فعال یا شدید یا عدم پذیرش بیمار، موارد منع مصرف مطلق کمی برای درمان با ضد انعقادیهای خوراکی وجود دارند. با این حال، موارد منع مصرف نسبی عبارتند از: دوران بارداری، افزایش فشارخون کنترل نشده (فشارخون سیستولیک < mmhg ۱۸۰ و فشارخون دیاستولیک < mmhg ۱۰۰)، ناراحتی در گام برداشتن (Gait Disturbance)، بیماری کبدی شدید، آنوریسم آئورتی و جراحی سیستم عصبی، نخاع یا چشم که به تازگی انجام پذیرفته باشد. (۱)

خطر خونریزی علاوه بر ۶ تا ۱۲ ماه اول درمان، در بیماران با سابقه قبلی خونریزی، عدم کفایت کار کلیه و بیماری مغزی-عروقی نیز افزایش می‌یابد. (۲) اگر چه بعضی گزارشها پیشنهاد می‌کنند که در بیماران مسن‌تر (مخصوصاً کسانی که بیش از ۷۵ سال دارند) دفعات خونریزی بیشتر است، در اغلب مطالعات ثابت نشده است. با این حال، هیچ شکي وجود ندارد که بیماران مسن‌تر به وارفارین حساس

می‌باشند و مقدار مصرف کمتری نیاز دارند. (۵) در آغاز درمان با وارفارین، در صورت امکان، هر احتمال خطر خونریزی قابل کنترل بایستی اصلاح شود و درمان با ضد انعقادیهای خوراکی بایستی به دقت ارزیابی گردد. با این وجود، تاکنون هیچ مدرک صریحی به دست نیامده است که ارزیابی بیشتر بیماران پرخطر بطور الزامی منجر به کاهش دفعات خونریزی شود. (۴)

### آغاز درمان

در اغلب موارد ترمپوز وریدی عمقی، روش جاری پذیرفته شده درمان برای شروع، استفاده از هپارین یا ضد انعقادیهای خوراکی با هم به هنگام تشخیص می‌باشد. نشان داده شده است که درمان ضدانعقادی خوراکی، حتی وقتی با یک دوز حمله‌ای از فرآورده سریع‌الاث‌ر شروع گردد، برای درمان ابتدایی کافی نیست. یک دوز حمله‌ای ضدانعقادی خوراکی با مقدار زیاد بطور عمده میزان فاکتور VII را کاهش می‌دهد ولی منجر به اثر ضدانعقادی سریعتر نمی‌شود. بهمین دلیل، امروزه استفاده از یک دوز حمله‌ای با میزان کمتر، در حدود ۲ برابر دوز نگهدارنده پیش بینی شده، توصیه می‌گردد. (۶)

دوز متوسط نگهدارنده در یک فرد اهل آمریکای شمالی با وزن ۷۰ Kg در حدود ۴ تا ۵ میلی‌گرم می‌باشد، بنابراین دوز حمله‌ای ۱۰-۸ میلی‌گرم است. دوز نگهدارنده و حمله‌ای پائین‌تر بایستی برای (۱) بیماران مسن‌تر، (۲) افراد مبتلا



گذرا جلوگیری می‌کند.

پی‌گیری ارزیابی PT معمولاً روزانه انجام می‌شود تا به محدوده درمانی برسد، آنگاه حداقل ۲ روز متوالی بعد از آن هم تکرار می‌گردد، سپس در ۱ تا ۲ هفته بعد، این آزمایش ۲ تا ۳ بار در هفته انجام می‌شود و بالاخره بسته به پایداری PT این کار هر چند وقت یک بار تکرار می‌گردد. اگر بیماری که در بیمارستان بستری است قبل از رسیدن به حالت ثابت از بیمارستان مرخص شود، بایستی طی هفته اول بعد از مرخصی، حداقل یک‌بار میزان  $\frac{PT}{INR}$  بررسی گردد، زیرا تغییرات در رژیم غذایی، فعالیت جسمی، سیگار کشیدن یا مصرف الکل ممکن است پاسخ به درمان با وارفارین را تغییر دهد. به هنگامی که PT ثابت باقی می‌ماند، تکرار آزمایش در فواصل ۸-۴ هفته‌ای تنظیم می‌شود. (۶)

#### درمان طولانی مدت

در صورت امکان بایستی تنها یک دوز از وارفارین تجویز گردد. مقادیر مصرف بعدی نیز مضربی یا بخشی از این دوز اولیه است. از آنجایی که تغییر در مقدار مصرف وارفارین معمولاً زودتر از ۲۶ ساعت در PT منعکس نمی‌شود. تنظیم مقدار مصرف بایستی بر اساس مقدار مصرف تام هفتگی وارفارین باشد. (۴ و ۶) حداقل ۲ تا ۳ روز بعد از تغییر دوز نبایستی PT بررسی مجدد شود. رابطه بین مقدار مصرف وارفارین و INR خطی نیست و تغییرات دوز در اغلب موارد بایستی به مقدار اندکی اضافه شود.

به سوء تغذیه یا کسانی که بهر دلیل تخلیه ویتامین K داشته‌اند و (۳) کسانی که به بیماری کبدی یا شرایط مهم Comorbid مبتلا هستند، در نظر گرفته شود. (۵) اخیراً در یک مطالعه گسترده انگلیسی مقدار متوسط مصرف روزانه در ارتباط با سن چنین ذکر می‌شود: سن زیر ۶۵ سال، ۴/۸ mg؛ سن ۶۵ تا ۷۴ سال، ۴/۱ mg و سن بیش از ۷۵ سال، ۲/۴ mg.

بسیاری از پزشکان علاوه بر اندازه‌گیری مقدار پایه PT، قبل از درمان یکی بررسی خونی هم انجام می‌دهند. پس از شروع دوز حمله‌ای وارفارین، تعیین مقدار مصرف روزهای بعد بر حسب نتایج PT تنظیم می‌گردد. درمان با هپارین معمولاً وقتی که INR حداقل ۲ یا ۳ روز در محدوده درمانی باقی بماند، قطع می‌شود. حتی اگر در همان روز اول درمان PT به محدوده درمانی باز گردد، تحمل این چند روز بسیار مهم است، زیرا این تغییر ابتدایی ممکن است بطور عمده نشان دهنده کاهش در فاکتور VII باشد.

وقتی ضرورتی برای استفاده از هپارین در درمان وجود ندارد یا آغاز درمان فوری نیست، می‌توان برای شروع درمان از وارفارین با دوز نگهدارنده ۴-۵ mg در روز استفاده کرد. این مقدار بایستی ظرف ۷-۵ روز اثر ضدانعقادی را به حالت ثابت برساند. با مقدار مصرف کمتر از مقادیر فوق‌الذکر، کاهش کمتری در پروتئین‌های C و S نسبت به کاهش فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K وجود دارد؛ کم شدن تدریجی از حالت خطرناک افزایش انعقادپذیری

اگر INR نسبتاً نزدیک به محدوده دلخواه باشد، تغییر در مقدار مصرف هفتگی وارفارین در حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد ممکن است باعث اصلاح INR گردد. بر حسب این مفاهیم، هر تغییری که در مقدار مصرف تام هفتگی اعمال شود بایستی طی چند روز انجام گیرد.

Goodnight و Hathaway راهنمایی عملی برای تنظیم دوز تام هفتگی وارفارین بر اساس تغییر این INR تنظیم کرده‌اند (جدول ۱). (۱) فاکتور دیگری که به هنگام ارزیابی یک بیمار در نظر گرفته می‌شود، میزان تغییرات بین مقادیر مسلسل INR وی می‌باشد.

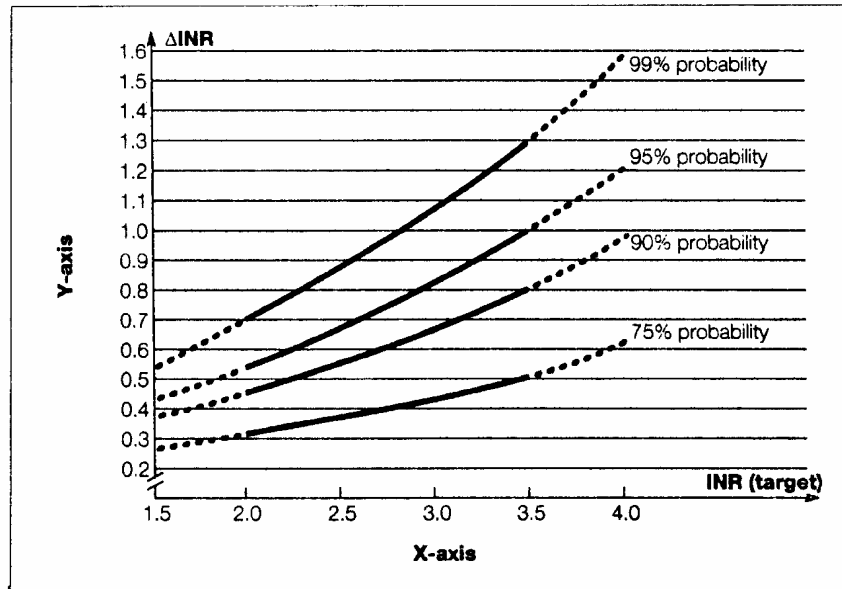
اخیراً، یک نوموگرام برای ارزیابی INR چاپ شده است که نشانگر اختلاف بحرانی بین دو مقدار متوالی INR می‌باشد که واقعاً ترکیبی از تغییر معنی‌دار است (شکل ۲). با رجوع به این نوموگرام (برای محدوده ۲-۳ از INR) برای بدست آوردن احتمال ۹۰٪ اختلاف واقعی بایستی حداقل بین مقادیر PT متوالی، تغییری معادل ۰/۵ باشد. بنابراین وقتی INR اولیه ۲/۵ است، ممکن است پزشک تغییری در دوز وارفارین ندهد مگر اینکه احتمال اختلاف واقعی بین اندازه‌گیری‌های متوالی از ۹۵٪ تجاوز کند. (۱)

پذیرش کم - پذیرش کم، حتی وقتی نسبتاً کم نا منظم باشد، شایعترین علت برای نوسانات برجسته غیرمنتظر در کنترل اثر ضدانعقادی می‌باشد. وقتی یک بیمار نمی‌تواند از وارفارین استفاده کند، ممکن است این انتظار منطقی بنظر آید که اثر ضدانعقادی در پایین محدوده یکنواخت باشد.

با این حال، یک بیمار ممکن است مصرف چند دوز از دارو را فراموش کند بگونه‌ای که میزان INR به پایین‌تر از حد درمانی برسد. وقتی که

تنظیم	INR
روز اول: ۱۰ تا ۲۰ درصد از TWD وارفارین اضافه شود. هفتگی: افزایش TWD تا ۲۰٪ - ۱۰٪ بازگشت: یک هفته	۱/۱ - ۱/۴
روز اول: افزودن ۱۰٪ - ۵٪ از TWD هفتگی: افزایش TWD تا ۱۰٪ - ۵٪ بازگشت: دو هفته	۱/۵ - ۱/۹
بدون تغییر بازگشت: چهار هفته	۲ - ۳
روز اول: کاهش ۱۰٪ - ۵٪ از TWD هفتگی: کاهش TWD تا ۱۰٪ - ۵٪ بازگشت: دو هفته	۳/۱ - ۳/۹
روز اول: بدون وارفارین هفتگی: کاهش TWD تا ۲۰٪ - ۱۰٪ بازگشت: یک هفته	۴ - ۵
قطع وارفارین، اندازه‌گیری TWD تا هنگامی که به ۳ برسد. بازگشت: روزانه	بیشتر از ۵

جدول ۱ - پروتکل برای تنظیم دوز تام هفتگی (TWD) وارفارین



شکل ۲- نمودار نمایش دهنده احتمال اختلاف واقعی بین دو مقدار INR متوالی برای بیمارانی که داروهای ضدانعقادی خوراکی را به مدت طولانی استفاده می‌کنند.

با این وجود، بعضی غذاهای معمولی مثل جعفری، نعناع، کلم و اسفناج حاوی مقدار کافی ویتامین K می‌باشند. مصرف زیاد و متفاوت موادی مثل اسفناج در رژیم‌های کاهش وزن غنی از سبزیجات باعث نوساناتی در کنترل ضدانعقادی خوراکی می‌شود که منجر به خونریزیهای تهدیدکننده حیات می‌گردد.

ممکن است در بیماران با جذب کم ویتامین K به ویژه کسانی که آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف مصرف می‌کنند یا مایعات داخل وریدی بدون مکمل ویتامین K دریافت می‌نمایند یا افرادی که

مقدار مصرف اضافه گردد، بیمار ممکن است کاملاً راضی باشد، اما میزان INR به بالاتر از حد درمانی می‌رسد. (۷)

**جذب ویتامین K - تغییر در جذب روزانه**  
ویتامین K دلیل دیگری برای نوسانات در مقادیر INR می‌باشد. بیمارانی که با وارفارین درمان می‌شوند به نوسانات معنی‌دار ویتامین K رژیم غذایی حساس هستند.

در یک رژیم خوب و متعادل شده، روزانه ۲۰۰ میکروگرم ویتامین K مصرف می‌شود.



مبتلا به سوء جذب چربی هستند، اثرات وارفارین تشدید شود. (۷)

**اختلال کبدی** - ممکن است در اثر مصرف زیاد الکل باشد و پاسخ به وارفارین را از طریق سنتز ناقص فاکتورهای انعقادی تشدید کند. با این حال، شواهد کمی دال بر اینکه مصرف کم و منظم الکل بطور معنی دار با کنترل ضدانعقادی خوراکی تداخل دارد، موجود می باشد. (۸)

**مواد دارویی دیگر** - مصرف همزمان مواد دارویی دیگر با داروهای ضدانعقادی خوراکی مهمترین علت تغییر در کنترل ضدانعقادی و خونریزی می باشد. داروهای متعددی باعث تقویت یا مهار اثر ضدانعقادی وارفارین یا تداخل با عملکرد پلاکتی می شوند. بخاطر خطر زیاد افزایش خونریزی با آسپیرین و داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs)، بایستی به بیمار لیستی از فرآورده های حاوی این داروها را داد. (۱)

یکی از مهمترین دلایل برای از دست دادن کنترل در بیماران استفاده از آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف برای عفونت دستگاه ادراری یا برونشیت بدون کاهش در مقدار مصرف وارفارین می باشد. به عنوان یک اصل کلی بایستی در نظر گرفت که وقتی معالجه با داروی جدیدی که احتمال تداخل با وارفارین

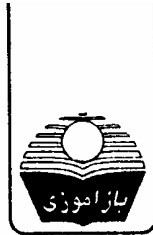
نام دارو	مکانیسم تداخل
آنوپورینول آمیودارون کلرامفنیکل سایمتیدین اریترومایسین ایزونیازید مترونیدازول	مهار متابولیسم آنزیمی داروهای ضد انعقادی
سفامندول سفوپرازون استامینوفن متی مازول متوترکسات	تغییر سنتز یا کاتابولیسم فاکتورهای پیش انعقادی کاهش سنتز کبدی فاکتورهای پیش انعقادی
آنابولیک های استروئیدی آندروژنها آنتی بیوتیک ها کلوفیبرات	۱ - تغییر سنتز یا کاتابولیسم فاکتورهای پیش انعقادی ۲ - افزایش نمایل گیرنده برای داروهای ضد انعقادی کاهش سنتز ویتامین K اثر تغییر فلور روده ۱ - تغییر سنتز یا کاتابولیسم فاکتورهای پیش انعقادی ۲ - جایجایی داروهای ضد انعقادی از جایگاه اتصال به پروتئین

جدول ۲ - داروهایی که باعث افزایش اثر وارفارین می شوند

نام دارو	مکانیسم تداخل
باربی تورانتها کاربامازپین گریزوفولون هالوپریدول	در اثر تحریک فعالیت آنزیم میکروزومی کبدی باعث افزایش متابولیسم داروی ضد انعقادی می گردد. • هالوپریدول ممکن است افزایش اثر داروهای ضد انعقادی هم باشد اما مکانیسم تداخل آن هنوز مشخص نیست
آنتاسیدها مسپهل های Bulking form	کاهش جذب داروهای ضدانعقادی از دستگاه گوارش
استروژنها کنتراسپتیوهای خوراکی	افزایش سنتز کبدی فاکتورهای پیش انعقادی

جدول ۳ - داروهایی که باعث کاهش اثر وارفارین می شوند





پوستی حاصل از وارفارین ممکن است در بیماران مبتلا به نقص وراثتی یا اکتسابی پروتئین C یا، بندرت پروتئین S، روی دهد. نکرز معمولاً در روز سوم و دهم درمان روی می‌دهد و بافت‌های زیر پوستی تحت تأثیر واقع می‌شوند. در صورت وقوع چنین عارضه‌ای، برای تعیین C و S نمونه خونی گرفته می‌شود، درمان با ضدانعقادیه‌های خوراکی قطع می‌گردد و از هپارین استفاده می‌کنند. (۱)

داروهای ضدانعقادی خوراکی تراژون هستند و ممکن است از جفت عبور کنند، معمولاً از مصرف آنها در بیماران باردار ممانعت می‌شود. با این حال، وارفارین وارد شیر نمی‌شود و در مادران شیرده منع مصرف ندارد. (۱)

دارد، شروع می‌شود، هر دو روز یک مرتبه PT اندازه‌گیری و میزان وارفارین بر اساس تغییرات PT تنظیم می‌گردد. بعضی از داروهایی که با وارفارین تداخل دارند در جدول ۲ و ۳ ذکر گشته‌اند. (۳)

### عوارض

خون‌ریزی مهم‌ترین عارضه درمان با ضد انعقادی‌های خوراکی می‌باشد. اگر PT در محدوده درمانی باشد و خونریزی از دستگاه معده‌ای - روده‌ای یا ادراری - تناسلی رخ دهد، بایستی به دنبال یک علت ضمنی گشت.

عوارض دیگر وارفارین شامل نکرز پوستی و سندرم انگشتان پای ارغوانی (Purple toes syndrome) می‌باشند. نکرز

### منابع:

1. Bridgen ML. oral anticoagulant therapy : newer indications and an improved method of monitoring. Postgrad Med . 1992; 91 (2): 285 - 296
2. Andrews TC . Peterson DW . Doepenschmidt D. et al. Complications of warfarin therapy monitored by the International Normalized Ratio Versus the prothrombin time ratio . Clin Cardiol. 1995; 18 (2): 80 - 82
3. Bridgen ML. When Bleeding Complicates oral anticoagulant therapy: How to anticipate , investigate , and treat. Postgrad Med. 1995; 98 (3): 153 - 165
4. Landefeld CS . Beyth RJ. Anticoagulant - Related bleeding: Clinical epidemiology , prediction , and prevention. Am J Med. 1993; 95 (3) : 312 - 328
5. Gladman JR . Dolan G. Effect of age upon the Induction and maintenance of anticoagulation with warfarin. Postgrad Medj. 1995; 71 (833): 153 - 155.
6. Litin SC . Gastineau DA. Current concept in anticoagulant therapy. Mayo Clin proc. 1995; 70 (3): 266 - 272
7. Kumar S. Haigh JR. Rhodes LE. et al. poor compliance is a major factor in unstable outpatient control of anticoagulant therapy. Thromb Haemost. 1989; 62 (2): 729 - 732
8. O'Reilly RA. Lack of effect of meal time wine on the hypoprothrombinemia of oral anticouglants. Am J Med sci. 1979; 277 (2): 189 - 194