Original Article

Assessing the effective dose of warfarin in treatment course of the patients referring to Kashan Heart Clinic

Mianehsaz E[1], Raygan F[2*], Moravveji A[3], Daneshvar Kakhaki R[4], Mesdaghinia A[5]

1- Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan I. R. Iran.
2- Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.
3- Department of Social Medicine, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.
4- Department of Neurology, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.
5- Physiology Research Center, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

Received August 14, 2010; Accepted November 9, 2010

Abstract:

Background: The major problem in prescribing the therapeutic dose of warfarin, the most clinically used anticoagulant, is achieving its optimal International Normalized Ratio (INR). This study was designed to determine the mean dose of warfarin among the patients admitted to Kashan Heart Clinic in 2008.

Materials and Methods: In this cross-sectional study, the medical documents of all patients receiving warfarin in any medical indications were studied for demographic specification, INR results, smoking, other used drugs and the underlying diseases. The warfarin dose attained (INR equal to 2.4-2.6 for 3 consecutive test results) was regarded as the optimal dose. All unqualified cases in terms of INR criteria were excluded. Statistical analysis was done using ANOVA, Pearson, Spearman and T-tests.

Results: Seventy one out of 86 patients were included in the study. The mean daily dose of warfarin was 3.97±1.38 mg. Fourty six, 13, 11 and one patient(s) received warfarin for atrial fibrillation, prosthetic valve, congestive heart failure and embolic cerebrovascular accident, respectively. While warfarin dose had an inverse relation to age (P=0.01), it had no significant relation with sex (P=0.7), underlying diseases (P>0.07), smoking (P=0.2), other used drugs (P=0.07) and the patient weight (P=0.1). The results showed that warfarin dose was higher among the patients with prosthetic valve (P=0.008).

Conclusion: The obtained effective daily and weekly dose of warfarin i.e. 3.97±1.38 and 27.83±9.77 mg, respectively could be used as a therapeutic clue for prescribing the appropriate dose and optimum INR.

Keywords: Warfarin, International Normalized Ratio, Maintenance

* **Corresponding Author.**
Email: f_raygan@yahoo.com
Tel: 0098 361 555 0026
Fax: 0098 361 555 6112

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, Winter, 2011; Vol. 14, No 4, Pages 431-438

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-25]

بررسی دوز موثر وارفارین در سیر درمان بیماران مراجعه کننده به کلینیک قلب کاشان طی سال ۱۳۸۷

الهه میانه ساز [۱]، فریبا رایگان [۲*]، سید علیرضا مروجی [۳]، رضا دانشور کاخکی [٤]، اعظم مصداقی نیا [٥]

خلاصه

سابقه و هدف: مشکل اصلی در تجویز وارفارین، از پرکاربردترین ضد انعقادهای خوراکی، چگونگی نیل به INR مطلوب است. هدف از این مطالعه تعیین میانگین دوز موثر وارفارین برای بیماران مراجعه کننده به کلینیک قلب کاشان طی سال ۱۳۸۷ است تا نتایج آن جهت تجویز دوز مناسب دارو در زمان کوتاه‌تر و ایمن‌تر صورت گیرد .

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی، پرونده بیماران کلینیک قلب کاشان که به هر دلیل وارفارین مصرف می‌کردند، از نظر جواب INR، خصوصیات دموگرافیک، داروهای مصرفی، بیماری‌های زمینه‌ای و مصرف سیگار ارزیابی شد. زمانی‌که INR به حد مطلوب ۲/٤ تا ۲/٦ رسیده و حداقل در سه آزمایش متوالی در همین محدوده باقی ماند، دوز تجویز شده به‌عنوان دوز مطلوب ثبت می‌شد. کسانی‌که INR آنها این شرایط را نداشت، از مطالعه حذف شدند.

نتایج: از ۸٦ بیمار ۷۱ نفر شرایط ورود به مطالعه را داشتند. میانگین دوز روزانه وارفارین ۱/۳۸±۳/۹۷ میلی‌گرم بود. ٤٦ بیمار به‌علت فیبریلاسیون دهلیزی، ۱۳ نفر به‌دلیل داشتن دریچه مصنوعی، ۱۱ نفر با نارسایی احتقانی قلب و ۱ بیمار سکته مغزی آمبولیک وارفارین می‌گرفتند. دوز دریافتی دارو با سن رابطه معکوس داشت (P=۰/۰۱) ولی ارتباط معنی‌داری با جنس(P=۰/۷)، بیماری‌های زمینه‌ای (P=۰/۰۷)، مصرف سیگار (P=۰/۲)، داروهای مصرفی (P=۰/۰۷) و وزن (P=۰/۱) نداشت و به‌طور معنی‌داری در بیماران دارای دریچه مصنوعی بالاتر بود (P=۰/۰۰۸).

نتیجه گیری: دوز موثر روزانه وارفارین ۱/۳۸±۳/۹۷ و دوز موثر هفتگی آن ۹/۷۷±۲۷/۸۳ میلی‌گرم به‌دست آمد که می‌تواند راهنمای پزشکان جهت تجویز دوز مناسب و کسب INR مطلوب باشد.

واژگان کلیدی: وارفارین، INR، نگهدارنده

فصلنامه علمی ـ پژوهشی فیض، دوره چهاردهم، شماره ٤، زمستان ۱۳۸۹، صفحات ٤۳۸-٤۳۱

مقدمه

برای پیشگیری یا درمان ترومبوز وریدهای عمقی، آمبولی ریه، عوارض ترومبوآمبولیک مرتبط با ریتم فیبریلاسیون دهلیزی یا دریچه‌های قلبی مصنوعی، کاهش خطر سکته قلبی مجدد و سایر حوادث ترومبوآمبولیک مثل سکته مغزی و نارسایی احتقانی قلبی فرم سیستولیک شدید، اغلب داروهای ضد انعقاد تجویز می‌گردد [۳-۱]. وارفارین از پرکاربردترین داروهای ضدانعقاد خوراکی می‌باشد. این دارو انعقادپذیری خون را کاهش داده و از بروز لخته پیشگیری می‌کند. مشکلی که در حال حاضر در مورد استفاده از وارفارین وجود دارد، چگونگی نیل به اهداف درمانی برای هر بیمار می‌باشد. از طرفی تجویز بیش از حد دارو عوارضی را به‌دنبال دارد که در برخی موارد تهدید کننده حیات می‌باشند و از طرف دیگر تجویز کمتر از میزان مورد نیاز، اهداف درمانی را تأمین نمی‌نماید [٤]. مهمترین عارضه وارفارین، خون‌ریزی می‌باشد که ارتباط مستقیمی با دوز مصرفی آن دارد. با توجه به اهمیت موضوع، مانیتورینگ آزمایشگاهی طی تجویز وارفارین ضروری است. زمان پروترومبین (PT) و INR دو تست شایعی هستند که در این رابطه کاربرد داشته و دوز تجویز وارفارین برای هر بیمار باید بسته به میزان پاسخ او به دارو و بر اساس PT و INR تنظیم شود [۷-٥]. طبق پیشنهاد اغلب منابع، در اکثر بیماران تحت درمان با وارفارین INR هدف ۲ تا ۳ و به‌طور میانگین ۲/٥ می‌باشد [۲،۱]. به‌دلیل تنوع در میزان متابولیسم دارو در افراد مختلف تعیین دوز شروع وارفارین باید بسته به شخص انجام گیرد. دوز پیشنهادی برای شروع وارفارین در برخی منابع ۵ mg تا۱۰ [۳] و در برخی ۲ mg تا ۵ ذکر شده است [۱]. تنظیم دوزهای بعدی دارو براساس جواب INR می‌باشد که طیف دوز نگهدارنده در منابع مختلف وسیع

[۱] پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

[۲] استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

[۳] استادیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

[٤] استادیار، گروه مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

[٥] استادیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

* **نشانی نویسنده مسوول:**
کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب راوندی، بیمارستان شهیدبهشتی، گروه داخلی

تلفن: ۰۳٦۱٥٥٥۰۰۲٦ **دورنویس:** ۰۳٦۱٥٥٥٦۱۱۲

پست الکترونیک: f_raygan@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۹/٥/۲۳ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۸۹/۸/۱۸

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-25]

(mg ۲ تا ۱۰) می‌باشد [۳،۱]. در برخی افراد دوز وارفارین کمتر است، این افراد عبارتند از مبتلایان به نارسایی کبدی، سوء تغذیه، افراد ناتوان، نارسایی احتقانی قلب، افراد مسن، افرادی که در خطر خون‌ریزی هستند، بیماران با پلی‌مورفیسم‌های خاص ژنتیکی VKORC1, CYP2C9 یا افرادی که داروهای کاهنده متابولیسم وارفارین را دریافت می‌نمایند [۱]. فواصل چک INR به قضاوت پزشک بستگی دارد و عمدتا فاصله قابل قبول ٤ هفته یک‌بار می‌باشد. همچنین اگر داروی دیگری به رژیم فرد اضافه شود که تداخلاتی با اثرات یا متابولیسم وارفارین دارد، باید PT و INR علاوه بر برنامه روتین چک شوند [۸]. پاسخ افراد مختلف نسبت به وارفارین متفاوت است. یکی از موارد تأثیر گذار در این مورد، مسائل ژنتیکی و نژادی افراد می‌باشد. طبق پژوهش‌های انجام شده، بیماران چینی و افراد آسیایی- آمریکایی برای رسیدن به INR مطلوب به دوز کمتری از وارفارین نیاز دارند [۱۲،۱-۹]. با توجه به اینکه در اغلب مراکز درمانی تنظیم دوز وارفارین برای رسیدن به INR هدف به‌روش آزمون و خطا و با تغییر مکرر دوز وارفارین با توجه به نتایج آزمایشات INR انجام می‌گیرد و تا به حال تحقیقی درباره میزان نیاز بیماران به وارفارین در کاشان انجام نشده است، برآن شدیم تا پژوهشی را با هدف بررسی دوز موثر وارفارین در سیر درمان بیماران مراجعه کننده به کلینیک قلب کاشان طی سال ۱۳۸۷ ترتیب دهیم تا در آینده با استفاده از نتایج این پژوهش بتوانیم در بیمارانی که تحت درمان با وارفارین هستند با تجویز دوز مناسب این دارو در زمان کوتاه‌تر و با ایمنی بیشتر، INR را به سطح درمانی مطلوب برسانیم.

مواد و روش‌ها

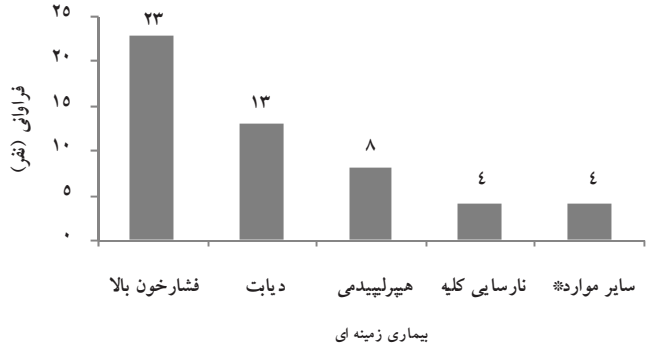
برای انجام این مطالعه مقطعی، کلیه بیماران مراجعه کننده به کلینیک قلب که به هر دلیل (اعم از داشتن دریچه فلزی قلب، نارسایی احتقانی قلب، فیبریلاسیون دهلیزی، سابقه ترومبوز وریدهای عمقی، ترومبو آمبولی ریوی و سکته مغزی آمبولیک و سایر حوادث ترومبوآمبولیک) در ٦ ماه دوم سال ۱۳۸۷ وارفارین مصرف می‌کردند و حداقل هر ٤ هفته یک‌بار آزمایش INR داده و در پرونده‌شان ثبت شده بود، از نظر دوز وارفارین و جواب INR موجود در پرونده ارزیابی شدند. همچنین با استفاده از پرونده و پر کردن چک لیست خصوصیات دموگرافیک، علت تجویز وارفارین، سایر داروهای مصرفی، بیماری‌های زمینه‌ای و مصرف سیگار در ایشان مورد بررسی قرار گرفت. در طی این ٦ ماه هر زمان INR به حد مطلوب یعنی ۲/٤ تا ۲/٦ رسیده بود و حداقل در سه آزمایش متوالی دیگر نیز در همین محدوده قرار داشت [۱۳]، دوز وارفارین تجویز شده به‌عنوان دوز نگهدارنده مطلوب در نظر گرفته شد و کسانی که در طی این مدت INR ی با این شرایط نداشتند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. همچنین افرادی که همکاری مناسبی از نظر پیگیری جواب آزمایشات و مراجعه‌ی منظم نداشته و لذا پرونده‌شان کامل نبود از مطالعه حذف شدند. همچنین در مواقعی که بیمار به‌صورت کوتاه مدت دارویی (مثلا آنتی بیوتیک یا مسکن) را مصرف می‌کرد، آزمایش INR آن نوبت صرف نظر از جواب آن، در نظر گرفته نمی‌شد. به‌منظور بررسی دوز وارفارین بر اساس داروهای مصرفی پژوهشگر با استفاده از اطلاعات دارویی کتاب Drug facts and comparisons [١٤] دسته‌بندی زیر را انجام داد: افرادی که دارویی به‌جز وارفارین مصرف نمی‌کردند (گروه ۰)، دسته‌های دارویی افزایش‌دهنده اثر وارفارین را مصرف می‌کردند (گروه ۱)، دسته‌های دارویی کاهش دهنده اثر وارفارین را مصرف می‌کردند (گروه ۲)، هم دسته‌های دارویی کاهش دهنده و هم دسته‌های دارویی کاهش- افزایش دهنده اثر وارفارین را مصرف می‌کردند (گروه ۳)، هم دسته‌های دارویی افزایش دهنده و هم داروهای کاهش - افزایش دهنده اثر وارفارین را مصرف می‌کردند (گروه ٤)، هم دسته‌های دارویی افزایش و هم دسته‌های دارویی کاهش دهنده اثر وارفارین را مصرف می‌کردند (گروه ۵)، فقط دسته دارویی کاهش- افزایش دهنده اثر وارفارین را مصرف می‌کردند (گروه ٦) و مصرف همه دسته‌های دارویی (گروه ۷). داده‌ها با استفاده از پرونده بیماران جمع‌آوری شده و سپس با نرم افزار SPSS و به وسیله آزمون‌های همبستگی، t و ANOVA آنالیز گردیدند.

نتایج

از ۸٦ بیمار مورد بررسی ۱۵ نفر شرط ورود به مطالعه یعنی INR ۲/٤ تا ۲/٦ که حداقل در سه آزمایش متوالی در همین محدوده حفظ شده باشد، را نداشتند و کنار گذاشته شدند. لذا بررسی‌ها بر روی ۷۱ بیمار شامل ٤۳ (٦۰/٦ درصد) زن، ۲۸ (۳۹/٤ درصد) مرد انجام شد. طیف سنی بیماران ۳۰ تا ۸۸ سال و میانگین سنی ایشان ۱۳/٤٤± ٦٤/۷۵ سال بود. میانگین دوز روزانه وارفارین ۱/۳۸±۳/۹۷ (حداقل ۱/٦، حداکثر ۷/۵) میلی‌گرم بود و میانگین دوز هفتگی آن ۹/۷۷± ۲۷/۸۳ میلی‌گرم به‌دست آمد. در کل ۳٦ نفر (۵۰/۷ درصد) هیچ‌گونه بیماری زمینه‌ای (غیر از بیماری که منجر به تجویز وارفارین در ایشان شده بود) نداشتند و ۳۵ نفر (٤۹/۳ درصد) حداقل به یک بیماری زمینه‌ای مبتلا بودند. دوز وارفارین در بیمارانی که بیماری زمینه‌ای دیگری (غیر از بیماری

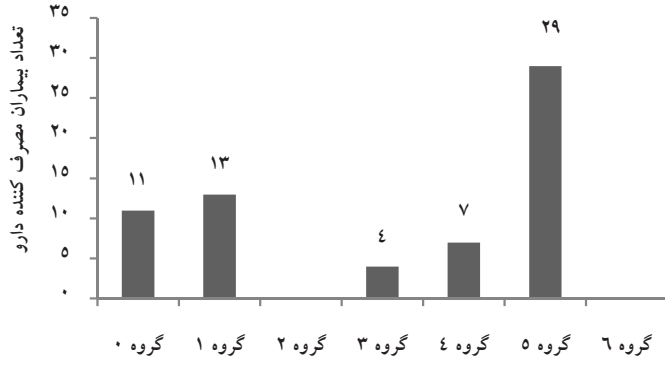
[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-25]

که منجر به تجویز وارفارین شده بود) نداشتند (۱/۴۷±) ۳/۸۳ میلی‌گرم و در سایرین (۱/۴۷±) ۴/۱۲ میلی‌گرم بود (P=۰/۴). فراوانی بیماری‌های زمینه‌ای در نمودار شماره ۱ آمده است. ارتباط دوز وارفارین با ابتلا یا عدم ابتلا به هیپرلیپیدمی، دیابت، فشار خون بالا و نارسایی کلیه به‌وسیله آزمون آماری t مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین دوز وارفارین در افرادی که حداقل یک بیماری زمینه‌ای (به‌جز بیماری که منجر به تجویز وارفارین در آنها شده بود) داشتند و کسانی که بیماری زمینه‌ای نداشتند، مقایسه شد. نتایج در جدول شماره ۱ گزارش شده است. ۴ بیمار (۵/۶ درصد) سیگاری و سایرین (۹۴/۴ درصد) غیر سیگاری بودند. دوز وارفارین در این دو گروه به‌ترتیب (۱/۲۳±) ۶/۴۹ و (۱/۶۱±) ۳/۸۲ میلی‌گرم بود که بر اساس آزمون t مصرف سیگار رابطه معنی‌داری با دوز وارفارین نداشت (P=۰/۲). میانگین دوز روزانه وارفارین در زنان ۱/۳۶±۳/۸۷ و در مردان ۱/۴۱±۴/۱۴ میلی‌گرم بود (P=۰/۷). بر اساس نتایج آنالیز داده‌ها با آزمون Spearman دوز وارفارین و سن با یکدیگر رابطه معکوس داشتند (P=۰/۰۱ و ضریب همبستگی= ۰/۳-). به‌عبارت دیگر با افزایش سن، دوز وارفارین کاهش می‌یابد. در بین ۷۱ بیمار مورد بررسی شایع‌ترین علت تجویز وارفارین فیبریلاسیون دهلیزی بود (۴۶ نفر). سایر علل تجویز وارفارین عبارت بودند از دریچه فلزی قلب (۱۳ نفر)، نارسایی قلب (۱۱ نفر) و سکته مغزی (۱ نفر). لازم به‌ذکر است در تمام بیماران، دریچه مصنوعی از نوع فلزی بود. میانگین دوز وارفارین در بیماران فیبریلاسیون دهلیزی (۱/۳۱±)۳/۷۵، دریچه فلزی (۱/۲۶±)۴/۹۹، نارسایی قلب (۱/۳۱±)۳/۶۷ و سکته مغزی ۵/۵۳ میلی‌گرم بود. نتایج آزمون آماری ANOVA نشان‌دهنده معنی‌دار بودن تفاوت دوز وارفارین در گروه‌های فوق می‌باشد (P=۰/۰۰۹)، ضمنا در آزمون‌های تعقیبی دیده شد در افراد مبتلا به دریچه مصنوعی، دوز وارفارین به‌طور معنی‌داری بالاتر از سایرین بود (P=۰/۰۰۸). برای آنالیز دوز وارفارین بر اساس داروهای مصرفی دسته‌بندی صورت گرفت. در نمودار شماره ۲ فراوانی توزیع بیماران بر حسب مصرف داروها مشاهده می‌شود (در این دسته‌بندی هیچ یک از بیماران از داروهای گروه ۲ و ۶ استفاده نمی‌کردند). آزمون ANOVA نشان داد ارتباط معنی‌داری بین میانگین دوز وارفارین و گروه‌های دارویی وجود ندارد (P=۰/۰۷).



نمودار شماره ۱- توزیع فراوانی بیماری های زمینه ای در افراد تحت درمان با وارفارین

*سایر موارد: هیپوتیروئیدی، سلیاک، آنمی مگالوبلاستیک، لنفوم



نمودار شماره ۲- توزیع فراوانی بیماران بر حسب مصرف دارو بر اساس گروه بندی ثانویه

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-25]

جدول شماره ۱- شاخص‌های آماری مصرف وارفارین بر حسب بیماری زمینه ای

بیماری زمینه‌ای		دوزروزانه وارفارین (mg) $\overline{X} \pm SD$	P
نارسایی کلیه	دارد (n= ٤)	۳/٦٥±۱/۳۸	۰/۹
	ندارد (n=٦٧)	۳/۹۹±۱/۳۹	
هیپرلیپیدمی	دارد (n=۸)	٤/۳۷±۱/۹۲	۰/۰۷
	ندارد (n=٦۳)	۳/۹۲±۱/۳۱	
دیابت	دارد (n=۱۳)	٤/۳٥±۱/۳۸	۰/۸
	ندارد (n=٥۸)	۳/۸۹±۱/۳۸	
فشار خون بالا	دارد (n=۲۳)	٤/٤۲±۱/۳۸	۰/۹
	ندارد (n=٤۸)	۳/٦۷±۱/۳٤	

بحث

در این مطالعه میانگین دوز وارفارین برای کسب INR مطلوب، ۹/۷۷±۲۷/۸۳ میلی‌گرم در هفته و ۱/۳۸±۳/۹۷ میلی‌گرم در روز بود. در مطالعه Valentine و Hull مقدار نیاز بیماران به وارفارین برای کسب INR ۲ تا ۲/۵، روزانه ۱/٤±۳/۳ میلی‌گرم گزارش شده است [۱]. در نتایج پژوهش Carlquist و همکاران در آمریکا که بر روی ۲۱۳ بیمار تحت درمان با وارفارین، انجام شد میانگین دوز هفتگی وارفارین ۱۳/۹±۳۰/۸ میلی‌گرم بود [۱۳]. همچنین، در مطالعه Kimura و همکاران در ژاپن میانگین دوز وارفارین برای کسب INR ۲/٦ تا ۱/٦، ۱/۰٦±۲/۹٦ میلی‌گرم در روز به‌دست آمد [۹]. یکی از مهم‌ترین مسائل مورد تأیید درباره اختلاف دوز وارفارین در افراد و نژادهای مختلف، بحث تفاوت-های ژنتیکی می‌باشد. در نتایج پژوهش Dang و همکاران آمده است دوز نگهدارنده وارفارین در نژاد آسیایی آمریکایی ۲٤، هیسپانیک ۳۱، سفیدپوست ۳٦ و آفریقایی آمریکایی ٤۳ میلی‌گرم در هفته می‌باشد [۱۰]. در پژوهش Rieder مشخص شد افراد نژاد آسیایی آمریکایی نسبت به افراد نژاد آفریقایی-آمریکایی به وارفارین کمتری نیاز دارند و این اختلاف، نتیجه تفاوت‌های ژنتیکی در ژن‌های CYP_2C_9 (ژن سیتوکروم P٤٥۰ نوع $2C_9$) و ژن $VKORC_1$ (ویتامین K اپوکسیو ردوکتازکمپلکس۱) می‌باشد [۱۲]. Wadelius و همکاران دریافتند که واریانت‌های ژنتیکی CYP_2C_9 و $VKORC_1$ به‌طور معنی‌داری بر دوز وارفارین در بیماران سوئدی مؤثر هستند [۱٥]. یافته‌های مطالعه یک مطالعه دیگر بدین ترتیب بود: دوز وارفارین در واریان وحشی ژن CYP_2C_9 یعنی WT (CC/AA) ۳۳/۳، در واریان CT/AA ۲۷/۲، در CC/AC ۲۳ و در CT/AC ٦ میلی‌گرم در هفته بود. همچنین نتایج این تحقیق نشان داد دوز وارفارین در واریان‌های مختلف ژن، $V\ KORC_1$ متفاوت است. در فرم وحشی WT(CC) ٤/ ۳۸ میلی‌گرم، در CT ۲۸/٦ میلی‌گرم و در TT ۲۰/۹٥ میلی‌گرم در هفته بود [۱۳]. نتایج مطالعات مختلف مبنی بر آن است که دوز وارفارین در نژاد آفریقایی آمریکایی بیشترین و در نژاد سفیدپوست در حد متوسط و در آسیایی‌ها کمترین مقدار است [۱۷،۱٦،۱۱]. شیوع موتاسیون‌های ۲ ژن CYP_2C_9 و $VKORC_1$ در نژادهای مختلف متفاوت است، افراد آفریقایی و آمریکایی بیشتر فرم وحشی ژن‌های نامبرده را دارا می‌باشند، در صورتی‌که ایزوفرم CYP_2C_9*2 بیشتر در Caucasians و ایزوفرم CYP_2C_9*3 در آسیایی‌ها شایع‌تر است. دو ایزوفرم CYP_2C_9*5 و CYP_2C_9*6 بسیار نادر هستند، ولی در افراد آفریقایی بیشتر دیده شده‌اند [۳]. دوز وارفارین بیماران کاشان در این پژوهش به اعداد منتسب به آسیایی‌ها که در سایر مطالعات به-دست آمده، نزدیک است و با آنها هم‌خوانی دارد. توصیه می‌شود در پژوهش‌های آینده بررسی ژنتیکی از نظر پلی‌مورفیسم ژنی ژن-های نامبرده انجام شود. در برخی مطالعات بیان شده است که ابتلا به برخی بیماری‌ها از جمله دیسکرازی‌های خونی، نارسایی احتقانی قلب، بیماری‌های کبدی، هیپرتیروئیدی، اسهال مزمن، سرطان، سوء تغذیه و سوءجذب، بیماری‌های کلاژن عروقی و نارسایی کلیه باعث افزایش حساسیت به وارفارین می‌گردند و از سوی دیگر ابتلا به هیپوتیروئیدی، سندروم نفروتیک و هیپر لیپیدمی سبب کاهش اثر وارفارین می‌گردند [۲٥-۱۸]. در این مطالعه میانگین دوز وارفارین روزانه جهت کسب INR ۲/٤ تا ۲/٦ در بیماران هیپرلیپیدمی نسبت به بیماران با چربی خون طبیعی، در بیماران دیابتی نسبت به بیماران غیر دیابتی، و در بیماران فشار خونی نسبت به بیماران غیرفشار خونی از نظر عدد بالاتر بود، ولی هیچ‌یک از تفاوت‌های نامبرده از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. در مطالعه Princeton دیابت شیرین و فشار خون به‌عنوان فاکتورهای خطر خون‌ریزی در بیماران تحت درمان با وارفارین نامبرده شده‌اند ولی صحبتی از تفاوت دوز وارفارین در بیماران دیابتی یا هیپرتانسیونی در مقایسه با سایر بیماران نشده است [۲]. در این مطالعه مقدار نیاز روزانه به وارفارین در بیماران نارسایی کلیه

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-25]

کمتر از سایرین به‌دست آمد ولی از نظر آماری معنی‌دار نبود. بر اساس بررسی‌های Valentine و Hull نارسایی کلیه از طریق تغییر در متابولیسم وارفارین در تعیین دوز مورد نیاز وارفارین جهت کسب INR هدف مؤثر است [۱]. Self و همکاران نشان داده‌اند تشدید نارسایی قلب باعث افزایش پاسخ به وارفارین می‌شود و لذا دوز شروع وارفارین در بیماران مبتلا به نارسایی قلب باید کمتر از سایرین باشد [۲۰]. در مطالعه حاضر نیز مقدار عددی نیاز به وارفارین در بیماران نارسایی قلب کمتر از سایرین دیده شد ولی تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. ضمنا، دوز روزانه وارفارین در بیمارانی که بیماری زمینه‌ای دیگری (غیر از بیماری که علت مصرف وارفارین در آنها می‌باشد) داشتند، از نظر عددی بالاتر از سایرین به‌دست آمد ولی از نظر آماری معنی‌دار نبود. بر اساس یافته‌های این مطالعه دوز وارفارین در مردان و زنان اختلاف معنادار نداشت (P=۰/۷). در این مورد مطالعات مختلف نتایج متفاوتی دارند. برای مثال، در مطالعه Ertas و همکاران [۲۶]، Jones و همکاران [۲۷]، Gage و همکاران [۱۱] و Zhao و همکاران [۲۸] ارتباطی بین جنس و دوز وارفارین یافت نشد. از طرف دیگر در مطالعات انجام گرفته به وسیله Gurwitz و همکاران [۲۹]، Zhang و همکاران [۲۲]، Whitley و همکاران [۱۶] مشخص شد زنان نسبت به مردان به دوز کمتری از وارفارین نیاز دارند. در مقابل نتایج یک مطالعه‌ی دیگر نشان می‌دهد مردان در مقایسه با زنان حساسیت بیشتری به وارفارین دارند [۳۰]. نتایج پژوهش Goudie و همکاران نیز مشابه بود [۳۱]. تفاوت‌های ذکر شده در مطالعات مختلف نشان می‌دهد بررسی ارتباط دوز وارفارین و جنس نیازمند مطالعات بیشتری می‌باشد. طبقه یافته‌های این تحقیق با افزایش سن، دوز وارفارین به‌طرز معناداری کاهش می‌یابد. افراد مسن در مقایسه با سایرین نیاز به وارفارین کمتری برای کسب INR مشخص دارند که به‌نظر می‌رسد علت آن اختلال در متابولیسم کبدی و کلیوی وارفارین در ایشان باشد [۳۲]. فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک وارفارین در بدن افراد مسن با افراد جوان‌تر متفاوت است. طبق مطالعات انجام شده کلیرانس وارفارین R در افراد مسن کمتر است ولی در کلیرانس وارفارین فرم S در ایشان کاهش دیده نشده است [۱]. در پژوهشی که توسط Gage و همکاران انجام شد، یافته‌ها نشان داد با افزایش سن نیاز به وارفارین کاهش می‌یابد [۱۱]. مطالعات Whitley و همکاران [۱۶]، Zhu و همکاران [۳۳] و Carlquist و همکاران [۱۳] نیز نتیجه مشابهی داشتند. در مقابل Ertas و همکاران رابطه‌ای بین سن بیماران AF و دوز وارفارین نیافتند [۲۶]. به‌نظر می‌رسد از آن‌جایی که شیوع AF در بیماران مسن بیشتر است، احتمالا در مطالعه Ertas طیف سنی بیماران محدود به افراد مسن بوده و لذا نتایج این مطالعه از نظر دوز وارفارین و سن قابل اتکا نمی‌باشد. برخی غذاها، سبزی‌ها و میوه‌ها و گیاهان دارویی بر وارفارین اثر می‌گذارند که از موارد نام آشنای آن‌ها می‌توان به کرفس، آناناس بری، تمبر هندی، کاهو، زنجبیل، شنبلیله، پیاز، فلفل قرمز، باقلای عطری، باقلای لجنزار، نوعی توتون و بومادران اشاره نمود [۲،۱]. تمامی بیماران قبل از ورود به این پژوهش، طبق توصیه پزشک معالج از مصرف مواد نامبرده فوق به‌کل اجتناب نموده بودند. لذا در این تحقیق بررسی اثر این مواد بر وارفارین قابل ارزیابی نبود. در این مطالعه دوز وارفارین بر اساس داروهای مصرفی افراد معنی‌دار نبود که علت آن را می‌توان در کم بودن تعداد بیماران جستجو نمود. در این مطالعه ٤ نفر از بیماران سیگاری بودند که دوز وارفارین روزانه ایشان ۱/۷ برابر بیماران غیرسیگاری از لحاظ عددی بالاتر بود. احتمالا به‌دلیل کم بودن تعداد بیماران سیگاری، این تفاوت به‌ظاهر فاحش از نظر آماری معنی‌دار نبود. نتایج یک مطالعه نشان داد سیگار کشیدن دوز مورد نیاز به وارفارین را ۲۳ درصد افزایش می‌دهد [۳٤]. به‌نظر می‌رسد سیگار از طریق القای آنزیم‌های کبدی متابولیزه کننده وارفارین (آنزیم‌های سیتوکروم P٤٥٠) در افزایش نیاز به آن نقش داشته باشد و با توجه به محدود بودن تعداد مطالعات در رابطه با نقش سیگار، انجام پژوهش‌های دیگر در این مورد ضروری به‌نظر می‌رسد. در این مطالعه همچنین دوز نگهدارنده وارفارین جهت کسب INR ۲/٤ تا ۲/٦ برحسب اندیکاسیون مصرف (نارسایی قلب، دریچه فلزی، فیبریلاسیون دهلیزی، سکته مغزی) مورد بررسی قرار گرفت. دوز وارفارین در ایشان به‌ترتیب نزولی چنین بود: یک بیمار مبتلا به سکته مغزی، بیماران دارای دریچه فلزی، بیماران فیبریلاسیون دهلیزی و بیماران نارسایی قلب. تنها اختلاف دوز دارو بین گروه دریچه فلزی و سایر بیماران معنی‌دار بود و در سایر موارد از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. در تنها پژوهشی که در مورد بررسی دوز وارفارین بر اساس علت تجویز آن در دسترس می‌باشد نتایج نشان می‌دهد ارتباطی بین دوز وارفارین و اندیکاسیون تجویز آن وجود ندارد [۳۵]. در این مطالعه ارتباطی بین دوز وارفارین و وزن به دست نیامد. در صورتی که نتایج مطالعه Zhu و همکاران نشان داد با افزایش وزن نیاز به وارفارین افزایش می‌یابد [۳۳]. مطالعات Carlquist و همکاران [۱۳] و Whitle و همکاران [۲۸] و Fitzmauric و همکاران [۷] نیز نتایج مشابهی داشتند. یافته‌های پژوهش Cage نیز نشان داد با افزایش سطح بدن افراد، نیاز به وارفارین افزایش می‌یابد [۱۱].

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-25]

نتیجه‌گیری

در مجموع می‌توان گفت بر اساس نتایج این پژوهش دوز روزانه وارفارین حداقل ۱/٦ میلی‌گرم و حداکثر ۷/۵ میلی گرم و به طور میانگین، ۱/۳۸±۳/۹۷ میلی‌گرم بود. ارقام به‌دست آمده می‌تواند به‌عنوان راهنمایی برای پزشکان جهت تجویز دوز مناسب وارفارین باشد و در رسیدن هر چه زودتر INR به حد مطلوب مفید واقع شود. دوز وارفارین با سن رابطه معکوس داشت ولی ارتباط معنی‌دار آماری با جنس، بیماری‌های زمینه‌ای، مصرف سیگار و داروهای مصرفی نداشت. همچنین نتایج نشان داد دوز وارفارین در افراد دارای دریچه فلزی بالاتر می‌باشد. به‌نظر می‌رسد در برخی موارد به خصوص داروهای مصرفی، به‌دلیل کم بودن تعداد بیماران رابطه معنی‌داری به‌دست نیامده است. لذا توصیه می‌شود پژوهش‌های دیگری در همین رابطه و با حجم وسیع‌تر انجام گیرد.

تشکر و قدردانی

با تشکر از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه و قدردانی از کلیه همکارانی که ما را در انجام این پایان نامه یاری نموده اند.

References:

[1] Valentine KA, Hull RD. Therapeutic use of warfarin.
Available at: http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~hRLhwv4S.I4XO8.
[2] Princeton NJ. Bristol-Myers Squibb Company. COUMADIN Medication Guide; 2006.
[3] Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. McGraw-Hill Professional; 2008.
[4] Sinxadi P, Blockman M. Warfarin resistance. ***Cardiovasc J Afr*** 2008; 19(4): 215-7.
[5] Bussey HI. How to monitor the dosage of warfarin. ***Heart dis stroke*** 1993; 2(5): 388-92.
[6] Riley RS, Rowe D, Fisher LM. Clinical utilization of the international normalized ratio (INR). ***J Clin Lab Anal*** 2000; 14(3): 101-14.
[7] Fitzmaurice DA, Blann AD, Lip GYH. ABC of antithrombotic therapy Bleeding risks of antithrombotic therapy. ***BMJ*** 2002; 325: 828-31.
[8] Wang TL, Li HL, Tjong WY, Chen QS, Wu GS, Zhu HT, et al. Genetic factors contribute to patient-specific warfarin dose for Han Chinese. ***Clin Chim Acta*** 2008; 396(1-2):76-9.
[9] Kimura R, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, et al. Genotypes of vitamin K epoxide reductase, gamma-glutamyl carboxylase, and cytochrome P450 2C9 as determinants of daily warfarin dose in Japanese patients. ***Thromb Res*** 2007; 120(2): 181-6.
[10] Dang MT, Hambleton J, Kayser SR. The influence of ethnicity on warfarin dosage requirement. ***Ann Pharmacother*** 2005; 39(6): 1008-12.
[11] Gage BF, Eby C, Milligan PE, Banet GA, Duncan JR, McLeod HL. Use of pharmacogenetics and clinical factors to predict the maintenance dose of warfarin. ***Thromb Haemost*** 2004; 91(1):87-94.
[12] 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(22): 2285.
[13] Carlquist JF, Horne BD, Muhlestein JB, Lappé DL, Whiting BM, Kolek MJ, et al. Genotypes of the cytochrome p450 isoform, CYP2C9, and the vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 conjointly determine stable warfarin dose: a prospective study. ***J Thromb Thrombolysis*** 2006; 22(3): 191-7.
[14] Kluwer W. Drug facts and comparisons 4ed.lippincott Williams & wilkins; 2008. P.120-7.
[15] Wadelius M, Chen LY, Lindh JD, Eriksson N, Ghori MJ, Bumpstead S, et al. The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting. ***Blood*** 2009; 113(4): 784-92.
[16] Whitley HP, Fermo JD, Chumney EC, Brzezinski WA. Effect of patient-specific factors on weekly warfarin dose. ***Ther Clin Risk Manag*** 2007; 3(3): 499-504.
[17] Shen AY, Chen W, Yao JF, Brar SS, Wang X, Go AS. Effect of race/ethnicity on the efficacy of warfarin: potential implications for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. ***CNS Drugs*** 2008; 22(10):815-25.
[18] Sean S, Paul B: Martindale: the complete drug reference. 34th ed. Pharmaceutical press. 2004. p. 1022.
[19] Goodman Gilman A, Rau TW, Nies AS. Taylor P: the pharmacological basis of therapeutics. Maxwell McMillan; 1991. p. 1317-22.
[20] Self TH, Reaves AB, Oliphant CS, Sands C. Does heart failure exacerbation increase response to warfarin? A critical review of the literature. ***Curr Med Res Opin*** 2006; 22(11): 2089-94.
[21] Chan TY. Recognizing increased sensitivity to warfarin in liver dysfunction secondary to congestive heart failure. ***Pharmacoepidemiol Drug Saf*** 1996; 5(1): 53-4.
[22] Zhang K, Young C, Berger J. Administrative claims analysis of the relationship between warfarin use and risk of hemorrhage including drug-drug and drug-disease interactions. ***J Manag Care Pharm*** 2006; 12(8): 640-8.
[23] Abdelhafiz AH, Myint MP, Tayek JA, Wheeldon NM. Anemia, hypoalbuminemia, and

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-25]

renal impairment as predictors of bleeding complications in patients receiving anticoagulation therapy for nonvalvular atrial fibrillation: a secondary analysis. ***Clin Ther*** 2009; 31(7): 1534-9.
[24] McIntosh, Waters L, Fouts, Wilson WR. Response to warfarin in hypothyroid rats. ***Eur J Pharmacol*** 1971; 14(2): 176-82.
[25] Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part2: Oral anticoagulants. American Heart Association. ***Circulation*** 1994; 89(3):1469-80.
[26] Ertas F, Duygu H, Acet H, Eren NK, Nazlı C, Ergene AO. Oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation. ***Turk Kardiyol Dern Ars*** 2009; 37(3): 161-7.
[27] Janes S, Challis R, Fisher F. Safe introduction of warfarin for thrombotic prophylaxis in atrial fibrillation requiring only a weekly INR. ***Clin Lab Haematol*** 2004; 26(1): 43-7.
[28] Zhao F, Loke C, Rankin SC, Guo JY, Lee HS, Wu TS, et al. Novel CYP2C9 genetic variants in Asian subjects and their influence on maintenance warfarin dose. ***Clin Pharmacol Ther*** 2004; 76(3): 210-9.
[29] Gurwitz JH, Avorn J, Ross-Degnan D, Choodnovskiy I, Ansell J. Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy. ***Ann Intern Med*** 1992; 116(11): 901-4.
[30] Lindh JD, Holm L, Dahl ML, Alfredsson L, Rane A. Incidence and predictors of severe bleeding during warfarin treatment. ***J Thromb Thrombolysis*** 2008; 25(2): 151-9.
[31] Goudie BM, Donnan PT, Fairfield G, Al-Agilly SS, Cachia PG. Dependency rather than old age increases the risk of warfarin-related bleeding. ***Br J Gen Pract*** 2004; 54(506): 690-2.
[32] Poli D**,** Antonucci E**,** Marcucci R, Fatini C, Alterini B, Mannini L, et al. Risk of bleeding in very old atrial fibrillation patients on warfarin: Relationship with ageing and $CHADS_2$ score. ***Thromb Res*** 2007; 121(3): 347-52.
[33] Zhu Y, Shennan M, Reynolds KK, Johnson NA, Herrnberger MR, Valdes RJr, et al. Estimation of warfarin maintenance dose based on VKORC1 (-1639 G>A) and CYP2C9 genotypes. ***Clin Chem*** 2007; 53(7): 1199-205.
[34] Bachmann K, Shapiro R, Fulton R, Carroll FT, Sullivan TJ. Smoking and warfarin disposition. ***Clin Pharmacol Ther*** 1979; 25(3): 309-15.
[35] Fitzmaurice DA, Blann AD, Lip GY. ABC of antithrombotic therapy Bleeding risks of antithrombotic therapy. ***BMJ*** 2002; 325: 828-31.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-25]