

Clinical Issues with Warfarin Use



송 희 정

충남대학교병원 신경과

Hee-Jung Song, MD

Department of Neurology and Regional CardioCerebroVascular Center, Chungnam National University Hospital

About 60 years have passed since warfarin, a vitamin K antagonist used as an oral anticoagulants. It is most commonly used to prevent or treat the disease resulted from atrial fibrillation, deep vein thrombosis, etc. The main problems are bleeding complications due to overdose and/or thrombosis due to under-dose treatment. The precise control of warfarin dosage is very complicated and dependent on various factors such as patient's age, weight, adherence, and concomitant medications. In this review, there will be some stories about various clinical situations during oral anticoagulation using warfarin.

Introduction

와파린은 1948년 처음으로 설치류를 퇴치하는 목적으로 사용되었으나 1950년대에 다양한 질환에서 혈전생성 및 색전증을 방지하는데 효과가 있음이 밝혀졌고 1954년 치료약물로 승인되었다. 최근 새로운 경구용 항응고제가 개발되어 널리 임상에서 사용되고 있지만 아직까지도 경구용 항응고제로 가장 많이 사용되고 있다.

임상에서 혈전생성억제 및 색전증 예방을 위하여 와파린을 사용함에 있어 유의해야 할 점과 모니터링 방법 등에 대하여 검토해 보고자 한다.

History

1920년대 미국 북부와 캐나다 일부 농부들은 일부 소들이 전동싸리 (sweet clover)를 먹고 15일 정도 지나서 출혈성 질환을 일으키고 30-50일 후 죽어가는 것을 발견하였다. 그 원인을 찾던 수의학자들은 오염된 전동싸리에 의하여 발병하는 것으로 알아내고 'sweet clover disease'로 명명하였으며 오염된 전동싸리를 먹이에서 제외하면 예방할 수 있음을

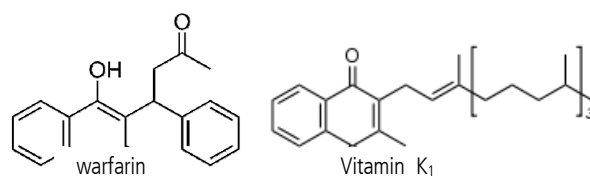


Figure 1. Structure of warfarin and vitamin K₁(phylloquinone).

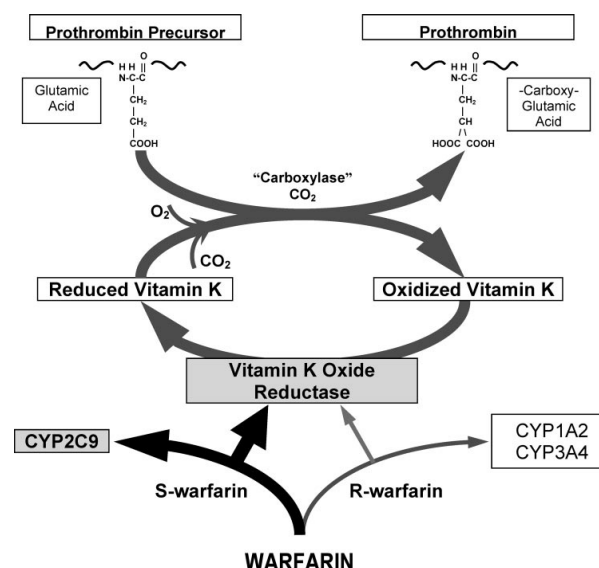


Figure 2. Vitamin K₁ is reduced to vitamin KH₂. The major warfarin-sensitive enzyme in this reaction is the vitamin K oxide reductase mainly inhibited by the S enantiomer of warfarin. S-warfarin is metabolized by the p450 cytochrome enzyme, CYP2C9.⁴

Hee-Jung Song, MD

Department of Neurology and Regional Cardio Cerebro Vascular Center, Chungnam National University Hospital
TEL: +82-42-280-8102 FAX: +82-42-252-8654

밝혀냈다.¹ 이후 수년간의 연구 끝에 항응고작용을 가진 dicoumarol을 합성하게 되었고 연구비를 지원한 Wisconsin

Alumni Research Foundation(WARF)의 이름을 따서 WARF-arin(warfarin)이라고 명명하였다.² 1955년 미국의 아이젠하

Table 1. ACCP Recommendations for Warfarin Management in Patients with Elevated INRs without Significant Bleeding⁴

INR	Management Options
Above therapeutic range but <5.0	<ul style="list-style-type: none"> • Lower or omit dose • Increase monitoring frequency • Resume therapy at an appropriate dose when therapeutic INR is achieved <p>For minimally elevated INRs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No dose reduction may be required
≥5.0 but <9.0	<ul style="list-style-type: none"> • Omit 1 or 2 doses • Increase monitoring frequency • Resume therapy at an appropriated dose when therapeutic INR is achieved <p>For patients at increased bleeding risk:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Omit dose • Administer 1 to 2.5 mg of oral vitamin K <p>For patients in need of urgent surgery:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administer 1 to 5 mg of oral vitamin K • If the INR remains elevated at 24 hrs, a 1- to 2-mg oral vitamin K dose may be administered
≥9.0	<ul style="list-style-type: none"> • Hold warfarin • Administer 2.5 to 5 mg of oral vitamin K • Increase monitoring frequency • Administer additional vitamin K if necessary • Resume therapy at an appropriate dose when therapeutic INR is achieved

ACCP: American College of Chest Physicians; INR: international normalized ratio.

Rosendaal TTR download.xls [Compatibility Mode] - Microsoft Excel non-commercial use														
<div> <div>Home Insert Page Layout Formulas Data Review View Add-Ins</div> <div> <div>Clipboard</div> <div>Font</div> <div>Alignment</div> <div>Number</div> </div> <div> <div>General</div> <div>Conditional Formatting</div> <div>Calculation</div> <div>Check Cell</div> <div>Explanatory...</div> <div>Input</div> </div> <div> <div>Insert</div> <div>Delete</div> <div>Format</div> <div>Cells</div> </div> </div>														

Figure 3. Rosendaal method for patient TTR calculations (<http://www.inrpro.com>).

워 대통령의 관동맥혈전증에 사용되었고 이후 널리 사용될 수 있게 되었다.³

Pharmacology

와파린은 혈액응고과정에서 vitamin K-dependent clotting factor인 factor II, VII, IX, X의 생성을 억제한다. 이들 응고 인자의 전구체는 각 인자의 glutamic acid residues가 car-

boxylation 된 이후 혈관 내피세포 표면의 인지질에 결합할 수 있게 된다. 이때 필요한 효소가 γ -glutamyl carboxylase이고 carboxylation은 carboxylase가 vitamin K의 환원된 형태인 vitamin K epoxide로 변환가능할 경우에만 반응이 일어난다. 와파린은 epoxide reductase를 억제하여 조직에서 활성 vitamin K와 vitamin K hydroquinone을 감소시키고 glutamyl carboxylase의 carboxylation 작용을 억제한다.⁵ 이로 인하여 응고인자가 더 이상 carboxylation되지 않으므로 혈관내피세포에 결합하지 못하고 생물학적으로 불활성화 된다. 활성응고인자가 모두 소진되고 비활성 응고인자가 많아지면 와파린에 의한 응고억제 작용이 나타나게 된다.

와파린을 처음 투여하게 되면 일시적으로 혈전형성이 촉진되는데 이는 역시 vitamin K 활성화에 의존적인 protein C가 감소하고, protein S 역시 감소하여 protein C 활성을 더욱 감소시키게 되고 factor Va와 VIIIa의 분해가 감소한다. 이로 인하여 혈액응고 시스템이 일시적으로 혈전형성을 촉진하는 방향으로 전환된다. 따라서 초기에 와파린 5 mg 이상을 투여하게 되면 헤파린이나 저분자량 헤파린(LMWH)을 동시에 투여하여 와파린의 효과가 나타날 때까지는 혈전생성을 억제하여야 한다.⁶

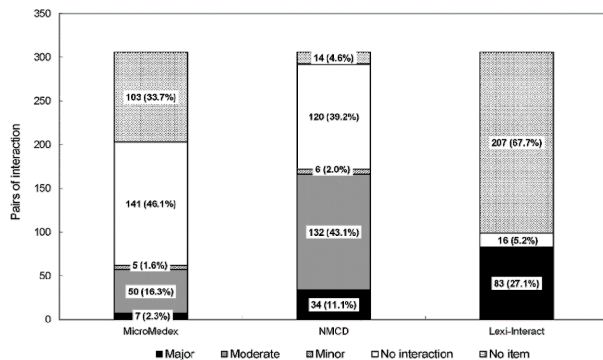


Figure 4. Documented severity ratings of interactions between distinct anticoagulant/antiplatelet agents and single Chinese herbal medicines.

The total interactions between distinct anticoagulant/antiplatelet agents and single CHMs were 306. The classification of “No interaction” meant that there is no interaction between the medication and the single CHMs, while “No item” meant that there was no available information about the single CHMs in the database. NMCD: Natural Medicines Comprehensive Database.³⁰

Monitoring Anticoagulation Intensity

와파린의 치료용량을 결정할 때 prothrombin time (PT)가 가장 흔히 쓰이는 검사법이다.⁷ PT는 factor II, VII, X 감소

Table 2. Suggested patient risk stratification for perioperative arterial or venous thromboembolism

Risk Stratum	Indication for VKA Therapy		
	Mechanical Heart Valve	Atrial Fibrillation	Venous thromboembolism (VTE)
High	Any mitral valve prosthesis Older (caged-ball or tilting disc) aortic valve prosthesis Recent (within 6 mo) stroke or TIA	CHADS ₂ score of 5 or 6 Recent (within 3 mo) stroke or TIA Rheumatic valvular heart disease	Recent (within 3 mo) VTE Severe thrombophilia (eg, deficiency of protein C, protein S or antithrombin, antiphospholipid Ab, or multiple abnormalities)
Moderate	Bileaflet aortic valve prosthesis and one of the following: atrial fibrillation, prior stroke or TIA, hypertension, diabetes, congestive heart failure, age > 75 yr	CHADS ₂ score of 3 or 4	VTE within the past 3 to 12 mo Nonsevere thrombophilic conditions (eg, heterozygous factor V Leiden mutation, heterozygous factor II mutation) Recurrent VTE Active cancer (treated within 6 mo or palliative)
Low	Bileaflet aortic valve prosthesis without atrial fibrillation and no other risk factors for stroke	CHADS ₂ score of 0 to 2 (and no prior stroke or TIA)	Single VTE occurred > 12 mo ago and no other risk factors

Afib: atrial fibrillation.

CHADS₂ score: Congestive Heart Failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke (doubled).

TIA: transient ischemic attack.

Table 3. Warfarin-drug interactions by drug groups²⁸

Anti-infectives	Cardiovascular drugs	Analgesics, anti-inflammatories, and immunologics	CNS drugs	GI drugs	Other drugs
Potentiation (increase INR)					
Amoxicillin/clavulanate	Acetylsalicylic acid	Acetaminophen	Alcohol (if concomitant liver disease)	Cimetidine	Acarbose
Amoxicillin	Amiodarone	Acetylsalicylic acid	Citalopram	Omeprazole	Anabolic steroids
Amoxicillin/tranexamic rinse	Atorvastatin	Allopurinol	Choral hydrate	Orlistat	CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil)
Azithromycin	Bezafibrate	Celecoxib	Disulfiram		Danazol
Cefamandole	Clofibrate	Dextropropoxyphene	Duloxetine		Doxifluridine
Cefazolin	Diltiazem	Indomethacin	Entacapone		Etoposide/carboplatin
Chloramphenicol	Disopyramide	Interferon	Felbamate		Fluorouracil
Ciproflaxacin	Ezetimibe	Leflunomide	Fluoxetine		Gemcitabine
Clarithromycin	Fenofibrate	Methylprednisolone	Fluvoxamine		Ifosfamide
Cotrimoxazole	Fluvastatin	Nabumetone	Marijuana		Levamisole/Fluorouracil
Doxycycline	Gemfibrozil	Phenybutazone	Methylphenidate		Levonorgestrel
Efavirenz	Glucagon	Piroxicam	Propoxyphene		Oxolamine
Etravirine	Lovastatin	Sulindac	Phenytoin (biphasic with later inhibitor)		Paclitaxel
Erythromycin	Metolazone	Tolmetin			Tamoxifen
Fluconazole	Propafenone	Topical salicylates	Quetiapine		Tolterodine
Gatifloxacin	Propranolol	Tramadol	Ropinirole		Trastuzumab
Isoniazid	Quinidine				Zafirlukast
Itraconazole	Rosuvastatin				Zileuton
Levofloxacin	Simvastatin				
Metronidazole					
Miconazole topical gel					
Miconazole vaginal suppositories					
Moxifloxacin					
Nalidixic acid					
Nevirapine					
Norfloxacin					
Ofloxacin					
Ritonavir					
Saquinavir					
Sulfisoxazole					
Terbinafine					
Tetracycline					
Voriconazole					
Inhibition (decrease INR)					
Cloxacillin	Bosentan	Azathioprine	Barbiturates	Sucralfate	Chelation therapy
Dicloxacillin	Cholestyramine	Mesalamine	Carbamazepine		Cyclosporine
Fosamprenavir	Telmisartan	Sulfasalazine	Chlordiazepoxide		Etretinate
Griseofulvin			Propofol		Influenza vaccine
Lopinavir/ritonavir					Menthol (cough)
Nafcillin					Mercaptopurine
Nafcillin/dicloxacillin					Methimazole
Nevirapine					Multivitamin supplement
Ribavirin					Raloxifene hydrochloride
Rifampin					
Ritonavir					
Teicoplanin					
Terbinafine (systemic)					

를 반영하는 지표이다. PT는 표준화되지 않았기 때문에 이를 표준화 방법으로 변환하여 INR로 보고된다.⁸

$$\text{INR} = (\text{patient PT}/\text{mean normal PT})^{\text{ISI}}$$

(ISI: International Sensitivity Index of the thromboplastin used at the local laboratory to perform the PT measurement)

대부분의 적응증에서 INR은 2.0~3.0으로 유지하지만 인공 심장판막 수술한 경우에는 2.5~3.5로 유지하는 것으로 권유한다.

와파린의 시작 용량은 정해진 바는 없으나 10 mg 사용시 5 mg 사용 시보다 INR 치료범위에 더 빨리 도달하는 것으로 알려져 있고 5일째 치료범위에 포함될 확률이 높았다.⁹ INR 모니터링은 첫 용량 투여 후 수일 이내에 시작하고 요구량에 따라 조절해야 한다.⁴ 와파린 투여를 시작함에 있어서 환자의 나이, 체중, 키 그리고 동시에 사용 중인 약물 및 동반질환에 대하여 고려하여야 하고 초기 용량에 관계없이 첫 7~10일간 또는 INR이 안정화될 때까지 1주에 2~3회 INR을 검사하여야 한다.¹⁰ 와파린 투여에 대한 알고리즘 및 컴퓨터 프로그램을 사용하기도 한다. 환자의 질병, 약물 변경 또는 식사의 변화 등이 와파린 요구량을 변화시킬 수 있으므로 이러한 모든 상황에 대하여 주의가 필요하며 모니터링이 더 자주 필요할 수도 있다. 환자의 약물에 대한 순응도 또한 고려

되어야 한다. 일단 INR이 치료범위에 도달하면 4주 간격으로 자주 하지 않아도 되고 12주 간격으로 추적하여 조절할 수 있다.¹¹

일반적으로 INR이 치료범위 밖에 있으면 5~20% 범위로 용량을 조절하는데 치료범위에서 근소하게 벗어나 있거나 원인이 규명된 경우에는 추적검사에서 치료범위 안으로 들어올 가능성이 높으므로 검사를 더 자주하는 것으로 대체할 수도 있다.¹²

American College of Chest Physicians (ACCP)에서는 심각한 출혈을 동반하지 않은 INR 상승 환자에 대하여 Table 1과 같이 권고하고 있다.

INR이 4.5~10의 범위에 해당되는 환자에서 vitamin 1,25 mg과 위약과의 대조연구에서 출혈 및 혈전색전증의 유의한 차이는 보이지 않았다.¹³ 또한 치료용량보다 낮은 INR을 보이더라도 혈전색전증의 위험이 낮으므로 속효성 항응고제는 거의 필요하지 않다고 알려져 있다.^{4,14}

Time in Therapeutic Range (TTR) Value

TTR은 목표 INR 범위를 유지하고 있는 시간을 일컫는 것으로써¹⁵, 60% 미만인 경우 75% 이상인 경우와 비교하여 사

Table 4. Dietary supplements that may decrease the absorption of warfarin²⁹

• Agar	• Castor	• Marshmallow
• Algin	• Coffee Charcoal	• Mexican Scammony Root
• Aloe	• European Buckthorn	• Quince
• Barley	• Iceland Moss	• Rhubarb
• Blond psyllium	• Glucomannan	• Rice Bran
• Butternut	• Jalap	• Slippery Elm
• Carrageenan	• Karaya Gum	• Tragacanth
• Cascara	• Larch Arabinogalactan	

Table 5. Dietary supplements containing warfarin derivatives²⁸

Alfalfa	Chamomile	Parsley
Angelica root	Danshen (salvia miltiorrhiza)	Passion
Aniseed	Dandelion	flower
Arnica	Dong quai (Danggui, Angelica	Prickly ash
Artemesia	sinensis)	Quassia
Asa foetida	Fenugreek	Red clover
(asafetida)	Horse chestnut	Rue
Bishop's weed	Horseradish	Sweet clover
Bogbean	Licorice root	Sweet
Buchu	Lovage root	woodruff
Capsicum	Meadowsweet	Tonka beans
Cassia	Melilot	Wild carrot
Celery	Nettle	Wild lettuce

Table 6. Warfarin-dietary supplement interactions involving cytochrome 450 metabolism²⁸

Dietary supplements	Mechanism	
	Enzyme inducer	Enzyme inhibitor
Bergamottin		2C9
Bishop's weed (Bergapten)		3A4
Bitter orange		3A4
Cat's claw		3A4
Chrysin		1A2
Cranberry		2C9
Devil's claw		2C9
Dehydroepiandrosterone		3A4
Diindolymethane	1A2	
Echinacea		3A4
Eucalyptus		1A2, 2C9, 2C19, 3A4
Feverfew		1A2, 2C9, 2C19, 3A4
Fo-Ti		Fo-Ti 1A2, 2C9, 2C19, 3A4
Garlic		Garlic 2C9, 2C19, 3A4
Ginseng	1A2, 2C9, 2C19, 3A4	
Goldenseal		3A4
Guggul	3A4	
Grape	1A2	
Grapefruit juice		1A2, 3A4
Indole-3-carbinol	1A2	
Ipriflavone		1A2, 2C9
Kava		1A2, 2C9, 2C19, 3A4
Licorice		3A4
Lime		3A4
Limonene	2C9	
Lycium (Chinese wolfberry)		2C9
Milk thistle		2C9, 3A4
Peppermint		1A2, 2C9, 2C19, 3A4
Red clover		1A2, 2C9, 2C19, 3A4
Resveratrol		1A2, 3A4
St. John's Wort	1A2, 2C9, 3A4	
Sulforaphane		1A2
Valerian		3A4
Wild cherry		3A4

망혈과 출혈, 심근경색 등의 발생이 증가한다.^{16,17} 따라서 INR이 75% 이상 치료 범위에 속하도록 해야 한다.

Thrombolysis in warfarin use

급성 뇌경색에 tPA를 사용하면 예후가 좋은 것으로 알려져 있지만 와파린을 사용하고 있는 환자에서는 출혈 경향을 높인다. 특히 와파린을 사용하고 있는 환자에서는 INR이 낮더라도 출혈발생이 증가한다고 알려져 있으나,¹⁸⁻²⁰ 다른 연구 결과에 따르면 출혈이 증가하지 않는다고 하여²¹⁻²³ 아직 명확하지 않다. 한 메타분석에 따르면 목표 INR보다 낮은 수준을 보이는 와파린 사용 환자에서 출혈은 증가하지만 사망

또는 예후의 악화는 보이지 않는다고 하였다.²⁴ 미국 심장학회의 진료지침에 의하면 INR 1.7 이하의 환자에서는 tPA를 사용하도록 권장하고 있다.²⁵

Perioperative management (bridging)

출혈 위험을 감소시키기 위하여 와파린을 중단하는 경우가 많다. 수일 전부터 와파린 중단을 중단하면 응고인자의 활성화가 수반되어 혈전형성이 촉진될 수 있다. ACCP 진료지침에 따르면 와파린은 수술 5일전에 중단되어야 하고 수술 후 12~24시간에 다시 사용하도록 권장하고 있다.²⁶ 수술 당시에 INR이 증가되어 있으면 vitamin K를 투여하여야 한

다. 정맥혈전증이나 심방세동, 또는 기계판막이 있는 환자에서는 혈전색전증의 저위험도가 아니라면 와파린 중단 기간 동안 헤파린이나 LMWH 등을 사용하기도 한다(bridging, table 2).²⁶

Drug interaction

와파린은 S와 R 이성체로 이루어진 라세미 혼합물(racemic mixture)로서 cytochrome P450 (CYP) 효소에 의하여 대사되므로 매우 다양한 약물상호작용을 보인다. 이 두 가지 이성체는 서로 다른 경로로 대사된다. S 이성체는 일차적으로 CYP2C9 효소에 의하여 대사되고 R 이성체는 CYP1A2와 CYP3A4에 의하여 대사되는데 S이성체가 더 강력한 작용을 한다 따라서 CYP에 영향을 미치는 약물이 동시에 투여되었을 때 INR에 영향을 미칠 것으로 예측할 수 있고, 매우 많은 약물 및 식품 특히 한약 섭취시에 다양한 상호작용을 보이고 있어 항응고제와 한약을 같이 복용할 경우 출혈 부작용을 겪을 가능성을 간과해서는 안될 것이다.²⁷⁻³⁰

References

1. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *British journal of haematology* 2008; 141:757-763.
2. Last J. Profiles in Toxicology. The Missing Link: The Story of Karl Paul Link. *Toxicological science* 2002;66:4-6.
3. Duxbury BM, Poller L. The oral anticoagulant saga: past, present, and future. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001;7:269-275.
4. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:160S-198S.
5. Whitton D, Sadowski, JA, Suttie, JW. Mechanism of Coumarin Action: Significance of Vitamin K Epoxide Reductase Inhibition. *Biochemistry* 1978;17:1371-1377.
6. Litin SC, Gastineau DA. Current Concepts in Anticoagulant Therapy. *Mayo Clinic Proceedings* 1995;70:266-272.
7. Poller L. Progress in standardization in anticoagulant control. *Hematol Rev* 1987;1:225-241.
8. Poller L. International Normalized Ratios (INR): the first 20 years. *J Thromb Haemost* 2004;2004:849-860.
9. Kovacs MJ, Rodger M, Anderson DR, et al. Comparison of 10-mg and 5-mg Warfarin Initiation Nomograms Together with Low-Molecular-Weight Heparin for Outpatient Treatment of Acute Venous Thromboembolism: A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Annals of Internal Medicine* 2003; 138:714-719.
10. Garcia DA, Witt DM, Hylek E, et al. Delivery of optimized anticoagulant therapy: consensus statement from the Anticoagulation Forum. *Annals of Pharmacotherapy* 2008;42: 979-988.
11. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e152S-e184S.
12. Schulman S, Melnyshyn A, Ennis D, Rudd-Scott L. Single-dose adjustment versus no adjustment of warfarin in stably anticoagulated patients with an occasional international normalized ratio (INR) out of range. *Thrombosis research* 2010;125:393-397.
13. Crowther MA, Ageno W, Garcia D, et al. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2009;150:293-300.
14. Clark NP, Witt DM, Delate T, et al. Thromboembolic consequences of subtherapeutic anticoagulation in patients stabilized on warfarin therapy: the low INR study. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2008;28:960-967.
15. Schmitt L, Speckman J, Ansell J. Quality assessment of anticoagulation dose management: comparative evaluation of measures of time-in-therapeutic range. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2003;15:213-216.
16. Caldeira D, Cruz, I, Morgado, G, et al. Evaluation of time in therapeutic range in anticoagulated patients: a single-center, retrospective, observational study. *BMC Research Notes* 2014;7:891.
17. White HD, Gruber M, Feyzi J, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: Results from sportif iii and v. *Archives of Internal Medicine* 2007;167:239-245.
18. Seet RC, Zhang Y, Moore SA, Wijedicks EF, Rabinstein AA. Subtherapeutic international normalized ratio in warfarin-treated patients increases the risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke* 2011;42: 2333-2335.
19. Prabhakaran S, Rivolta J, Vieira JR, et al. Symptomatic intracerebral hemorrhage among eligible warfarin-treated patients receiving intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Archives of neurology* 2010;67: 559-563.
20. Miedema I, Gosselt A, de Keyser J, et al. Prior anticoagulant therapy, subtherapeutic international normalized ratio and thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *International Journal of Stroke* 2011;6:568-569.
21. Vergouwen MD, Casaubon LK, Swartz RH, et al. Subtherapeutic warfarin is not associated with increased hemorrhage rates in ischemic strokes treated with tissue plasminogen activator.

- Stroke* 2011;42:1041-1045.
22. Kim YD, Lee JH, Jung YH, et al. Safety and outcome after thrombolytic treatment in ischemic stroke patients with high-risk cardioembolic sources and prior subtherapeutic warfarin use. *Journal of the neurological sciences* 2010;298: 101-105.
23. Brunner F, Tomandl B, Schröter A, et al. Hemorrhagic complications after systemic thrombolysis in acute stroke patients with abnormal baseline coagulation. *European Journal of Neurology* 2011;18:1407-1411.
24. Miedema I, Luijckx GJ, De Keyser J, Koch M, Uyttenboogaart M. Thrombolytic therapy for ischaemic stroke in patients using warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2012;83:537-540.
25. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44:870-947.
26. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy*: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:299S-339S.
27. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Archives of Internal Medicine* 2005;165:1095-1106.
28. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2011;31: 326-343.
29. Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S, West P. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:433-451.
30. Tsai H-H, Lin H-W, Lu Y-H, Chen Y-L, Mahady GB. A review of potential harmful interactions between anticoagulant/ antiplatelet agents and Chinese herbal medicines. *PLoS ONE* 2013;8: e64255