

# رویکرد به بیماران گیرنده داروهای ضد انعقاد خوراکی، پیش از انجام جراحی

دکتر محمد عباسی نظری<sup>۱</sup> ننگین کشوری<sup>۲</sup>

(۱) گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

(۲) دانشجوی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

آن‌ها آسان‌تر است. از سویی، داروهای مذکور فاقد آنتی‌دوت اختصاصی می‌باشند که این مسأله استفاده از آن‌ها را در شرایط بروز خونریزی با محدودیت مواجه می‌کند.

به‌طور کلی، در مواجهه با بیماری که تحت درمان با ضدانعقادها است و قرار است تحت جراحی باشد، سه نکته مهم باید ارزیابی شود:

۱ - خطر وقایع ترمبوآمبولیک تخمین زده شود. هرچه خطر این مسأله بیشتر باشد، فاصله زمانی قطع کردن ضدانعقاد کمتر می‌شود. معمولاً بیماران از این نظر به سه گروه خیلی پرخطر، پرخطر و خطر متوسط طبقه‌بندی می‌گردند. به‌عنوان مثال، بیماری که ظرف سه ماه اخیر دچار یک ترومبوآمبولی وریدی قبلی بوده جز خیلی پرخطر، بیماری که همین مسأله را ظرف ۱۲-۳ ماه اخیر داشته پرخطر و بالاخره بیماری که این مشکل را بیش از ۱۲ ماه اخیر داشته جز موارد خطر متوسط قرار می‌گیرند. چنانچه در حال حاضر بیمار در گروه پرخطر قرار دارد، می‌توان در صورت امکان در مورد به تأخیر انداختن جراحی جهت کاهش شدت خطر نیز فکر کرد.

۲ - خطر بروز خونریزی تخمین زده شود. طبیعی

نحوه تعامل با داروهای ضدانعقاد خوراکی در بیماران دریافت‌کننده پیش از انجام اعمال جراحی، همچنان چالش برانگیز است. از یک سو، قطع این داروها خطر وقایع ترمبوآمبولی را افزایش می‌دهد و از سوی دیگر، تداوم مصرف در حین جراحی و بالاخص جراحی‌های بزرگ، خطر بروز خونریزی‌ها را افزایش می‌دهد. ایجاد تعادل مناسب در خصوص قطع یا ادامه مصرف، به‌صورت فردی و جداگانه برای هر بیمار اهمیت زیادی دارد. به‌طور کلی، داروهای ضدانعقاد خوراکی در ایران در حال حاضر در یکی از دو دسته کومارینی‌ها شامل وارفارین و یا داروهای ضدانعقاد مستقیم خوراکی (دابیگاتران، ریواروکسابان، آپیکسابان و ادوکسابان) تقسیم‌بندی می‌شوند. نکات متعددی در زمینه تداوم یا قطع پیش از جراحی این داروها وجود دارد مثلاً در خصوص وارفارین که نیمه عمر طولانی دارد، چند روز پس از قطع دارو زمان لازم است که اثرات ضدانعقادی رفع شوند و نیز شروع پس از جراحی نیز مستلزم گذشت زمان زیادی است تا اثرات قبلی مشاهده شوند. داروهای ضدانعقادی جدیدتر مانند دابیگاتران و ریواروکسوباتان نیمه عمرهای کوتاه‌تری دارند و بنابراین، قطع و شروع مجدد

است که هر چه این خطر بیشتر باشد فاصله زمانی قطع داروی ضدانعقاد تا زمان جراحی نیز بیشتر می‌گردد. خطر خونریزی جراحی براساس نوع و امرجنسی بودن آن و عوامل زمینه‌ای بیمار متفاوت می‌باشد. در خصوص اعمال جراحی با خطر کم خونریزی مانند کشیدن دندان، جراحی‌های خفیف پوستی اغلب نیازی به قطع داروی ضدانعقاد نیست. به‌صورت معمول اعمال جراحی از این نظر به دو نوع پرخطر و کم‌خطر طبقه‌بندی می‌شوند.

انواع پرخطر مواردی هستند که خطر خونریزی در دو روز اول ۲-۴ درصد و انواع کم‌خطر مواردی هستند که این خطر زیر ۲ درصد است. از انواع پرخطر می‌توان بای پس عروق کرونر، بیوپسی کلیوی و اعمال جراحی که معمولاً از نظر زمانی بیش از ۴۵ دقیقه طول می‌کشند را نام برد. کوله‌سیستکتومی، ترمیم تونل کارپال و هیستریکتومی از انواع کم‌خطر خونریزی محسوب می‌گردند. گاهی به‌صورت عددی خطر خونریزی جراحی قابل محاسبه است. شاخص HAS-BLED جهت محاسبه خطر خونریزی بیماران دچار فیبریلاسیون دهلیزی که وارفارین می‌گیرند به‌کار می‌رود. در این شاخص H نشانگر پرفشار خونی، A نشانگر عملکرد غیرعادی کبد یا کلیه، S نشانگر استروک، B نشانگر تمایل به خونریزی در بیمار، L نشانگر میزان INR لب‌مرزی، E نشانگر سالمندی و بالاخره D نشانگر مصرف آسپرین یا داروهای NSAIDS یا الکل زیاد می‌باشد. چنانچه جمع جبری شاخص در بیماری ۴ به‌دست آمد یعنی در این شرایط ممکن است در طول سال ۸/۷ بار خونریزی به‌ازای هر ۱۰۰ بیمار رخ دهد. در حالی

که اگر در بیمار دیگری عدد ۲ به‌دست آمد یعنی ۱/۸ بار خونریزی به‌ازای هر ۱۰۰ بیمار در طول سال ممکن است مشاهده شود.

۳- زمان قطع داروی ضدانعقاد تخمین زده شود. زمان قطع مصرف بستگی به نوع داروی مصرفی دارد و معمولاً تابع فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک داروی مورد نظر می‌باشد. برای برخی داروها مانند وارفارین، استفاده از شاخص‌های آزمایشگاهی مانند سنجش PT و INR تا حدودی در تصمیم‌گیری زمان لازم جهت قطع مؤثر است. در حالی که برای ضدانعقادهای خوراکی مستقیم (شامل دابیگاتران، ریواروکسوبان، آپیکسابان و ادوکسابان) شاخص آزمایشگاهی مشخصی وجود ندارد. داده‌های موجود نیز در این مورد براساس نظرات صاحب‌نظران و مطالعات مشاهده‌ای می‌باشد.

### ■ وارفارین

سنتر فاکتورهای انعقادی عمدتاً شامل ۲ و ۷ و ۹ و ۱۰ را در کبد مهار می‌نماید. چنانچه مسجل شود که قطع وارفارین قبل از یک جراحی الکتیو لازم است، معمولاً حدود ۵ روز قبل از شروع جراحی مصرف آن قطع می‌گردد. روز قبل از جراحی سطوح PT و INR چک می‌شود. چنانچه میزان INR بالای ۱/۵ بود، استفاده از مقدار مصرف کم ویتامین K در حدود ۲-۱ میلی‌گرم توصیه می‌گردد و ارزیابی مجدد آن روز بعد توصیه می‌شود. چنانچه INR به میزان ۱/۴ یا اعداد کمتر رسیده بود انجام جراحی بلامانع است. اصولاً حفظ INR در محدوده طبیعی جهت انجام اعمال جراحی که خطر خونریزی بالایی دارند ضروری است.

باشد، حدود ۳-۲ روز قبل جراحی قطع می‌گردد. چنانچه عمل جراحی جز پرخطرها از نظر خونریزی باشد ۳ روز قبل و چنانچه جز کم خطرها از نظر خونریزی باشد ۲ روز قبل قطع می‌شود. در صورتی که کلیرانس کراتینین بیمار میان ۵۰-۳۰ باشد زمان قطع در اعمال جراحی پرخطر و کم‌خطر به ترتیب ۵ روز قبل و ۳ روز قبل خواهد بود. در مورد کلیرانس زیر ۳۰ نیز اساساً مصرف این دارو توصیه نمی‌گردد. پس از انجام عمل جراحی در بیماران پرخطر و کم‌خطر به ترتیب پس از ۴۸ و ۲۴ ساعت از جراحی مصرف مجدد دارو امکان‌پذیر است. برخی توصیه می‌نمایند به دلیل شروع اثر سریع، این دارو در روزهای اول پس از جراحی با مقادیر مصرف کمتر آغاز شود. به دلیل همین شروع اثرات سریع، دارو برخلاف وارفارین استفاده از bridging therapy در بیماران گیرنده دایبگاتران ضرورتی ندارد مگر مواردی که بیمار پس از عمل جراحی قادر به مصرف شکل خوراکی نباشد، مثلاً جراحی روی خود دستگاه گوارش صورت گرفته باشد و بیمار نیز در خطر ترومبوآمبولی باشد که مصرف هپارین یا هپارین‌های با وزن مولکولی کم توصیه می‌شود.

### ■ ریواروکسابان

یک مهارکننده مستقیم فاکتور ۱۰ (X) می‌باشد و با عملکرد آنزیمی فاکتور ده در تبدیل پروترومبین به ترمبین تداخل می‌نماید. در حالت عادی در بیماران با کلیرانس کراتینین بیشتر از ۵۰ میلی‌لیتر در دقیقه با مقدار مصرف ۲۰ میلی‌گرم روزانه در کلیرانس کراتینین میان ۵۰-۳۰ با مقدار مصرف ۱۵ میلی‌گرم روزانه و در کلیرانس کمتر از ۳۰ معمولاً توصیه

توجه شود که در افراد سالمند و نیز افرادی که مقادیر مصرف بالای وارفارین می‌گیرند (مثلاً افراد تعویض دریچه‌ای که حفظ INR میان ۳/۵-۲/۵ در آن‌ها لازم است) زمان طبیعی شدن INR جهت جراحی ممکن است طولانی‌تر گردد. چنانچه پس از انجام جراحی مصرف وارفارین آغاز شود، معمولاً ۵-۴ روز طول می‌کشد تا بیمار مجدد به وضعیت INR سابق برگردد. به عبارتی، بیمار در یک بازه حدود ۱۰ روزه در خطر ترومبوز قرار می‌گیرد. در این شرایط ممکن است bridging therapy ضرورت یابد. این نوع درمان در مواردی که خطر وقایع ترومبوآمبولیک در بیمار زیاد باشد، به کار می‌رود و منظور تبدیل رژیم درمانی از وارفارین به هپارین یا هپارین‌های با وزن مولکولی پایین (مانند انوکسپارین) می‌باشد. بدین منظور از سه روز قبل از انجام عمل جراحی از این ترکیبات استفاده می‌کنند و پس از انجام جراحی نیز تا مدتی که بیمار تحمل مصرف شکل خوراکی وارفارین را نداشته باشد، مصرف آن‌ها را ادامه می‌دهند. شایان ذکر است که در حالت معمول ۲۴-۱۲ ساعت پس از انجام جراحی قابل شروع مجدد است و مقدار مصرف شروع نیز همان روز پیش از جراحی می‌باشد. معمولاً ظرف ۵ روز پس از شروع مصرف مجدد سطح INR مجدد ارزیابی می‌گردد.

### ■ دایبگاتران

مهارکننده مستقیم ترومبین است که عملکرد آنزیم فعال‌کننده ترومبین را که سبب تبدیل فیبرینوژن به فیبرین می‌شود، مهار می‌نماید. در صورتی که عملکرد کلیه بیمار طبیعی باشد و کلیرانس کراتینین بالای ۵۰ میلی‌لیتر در دقیقه

می‌گردد. مانند سایر داروهای ضد انعقادی خوراکی ممکن است در شرایط خاص سنجش آنتی‌فاکتور ده لازم گردد. پس از اتمام جراحی، این دارو با همان مقدار مصرف قبلی قابل شروع است که معمولاً در بازه زمانی ۲-۳ روز بعد از یک جراحی پرخطر و یک روز بعد از یک جراحی کم‌خطر شروع می‌گردد. به دلیل شروع اثر سریع معمولاً نیازی به استفاده از bridging therapy نمی‌باشد مگر خطر ترومبوز در بیمار خیلی زیاد باشد.

#### ■ اندوکسابان

این دارو نیز مهارکننده فاکتور ۱۰ است. این دارو در کلیرانس بالای ۵۰ با مقدار مصرف ۶۰ میلی‌گرم روزانه و در کلیرانس کمتر از ۵۰ با مقدار مصرف ۳۰ میلی‌گرم روزانه تجویز می‌شود. معمولاً در جراحی‌های پرخطر و کم‌خطر به ترتیب از ۳ و ۲ روز قبل جراحی مصرف دارو قطع می‌گردد. پس از اتمام جراحی پرخطر ۲-۳ روز بعد و در جراحی کم‌خطر ۱ روز بعد مصرف دوباره با مقدار مصرف قبلی امکان‌پذیر است.

نمی‌شود. چنانچه جراحی بیمار جز موارد پرخطر محسوب گردد و کلیرانس کراتینین بالای ۵۰ باشد، دارو ۳ روز قبل جراحی قطع می‌گردد. در بیماران تحت جراحی کم‌خطر با کلیرانس کراتینین ۳۰-۵۰ دارو از ۲ روز قبل جراحی قطع می‌شود. گاهی در برخی موارد خاص که خطر خونریزی خیلی بالا باشد ممکن است پیش از ۲ روز قبل جراحی دارو را قطع کنند. معمولاً پایش در مورد بیماران گیرنده ریواروکسابان (مانند چک INR در بیماران گیرنده وارفارین) لازم نیست ولی گاهی جهت رصد عملکرد آن سطح فاکتور ضد ۱۰ (Anti Xa) را می‌سنجند. شروع اثر این دارو سریع است و بنابراین، پس از انجام جراحی در موارد پرخطر حدود ۴۸-۷۲ ساعت بعد و در موارد کم‌خطر حدود ۲۴ ساعت بعد از عمل جراحی می‌تواند با مقدار مصرف قبلی جهت بیمار استفاده شود. نیز به دلیل همین شروع سریع اثرات معمولاً نیازی به Bridging therapy وجود ندارد مگر در حالات خاصی که خطر ترومبوز زیاد بوده و بیمار نیز قادر به شروع مصرف خوراکی پس از انجام جراحی نمی‌باشد.

#### ■ آپیکسابان

مهارکننده مستقیم فاکتور ۱۰ می‌باشد که در تبدیل پروترومبین به ترومبین نقش دارد. مقدار مصرف معمول در صورت کلیرانس کراتینین بالای ۵۰ میلی‌لیتر در دقیقه، ۵ میلی‌گرم دو بار در روز و در کلیرانس کمتر از ۵۰ به صورت ۲/۵ میلی‌گرم دو بار در روز می‌باشد. در صورتی که قرار است بیمار تحت جراحی پرخطر یا کم‌خطر قرار گیرد به ترتیب از ۳ روز و یا ۲ روز قبل جراحی مصرف آن قطع

#### منابع

1. Douketis JD. Perioperative management of patients who are receiving warfarin therapy: an evidence-based and practical approach. *Blood* 2011; 117: 5044.
2. Spyropoulos AC. Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood* 2012; 120: 2954.
3. Bell BR. Spyropoulos AC. Douketis JD. Perioperative Management of the Direct Oral Anticoagulants: A Case-Based Review. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016; 30: 1073.