

ترمبوسیتوپنی ترومبوتیک وابسته به سیستم ایمنی ناشی از واکسن (نقش داروهای ضد انعقاد خوراکی)

دکتر نعیمه دینی^۱، دکتر نیلوفر خوشنام راد^۱، دکتر خیرالله غلامی^۲

۱. دستیار داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز اطلاع رسانی داروپزشکی ۱۳ آبان
۲. گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه

گزارش شد. سپس، تعداد دیگری از این موارد به دنبال تزریق واکسن Ad26.COV2.S (شرکت جانسون و جانسون) گزارش شد. این سندروم با نام ترمبوسیتوپنی ترومبوتیک وابسته به سیستم ایمنی ناشی از واکسن (VITT^۱) و یا سندروم ترومبوز با ترمبوسیتوپنی (TTS^۲) و یا ترمبوسیتوپنی ایمنی پروترومبوتیک ناشی از واکسن (VIPIT^۳) خوانده می‌شود. هر چند شیوع دقیق این عارضه شناخته

واکسیناسیون به‌عنوان امیدبخش‌ترین رویکرد برای پایان دادن به پاندمی کووید-۱۹ در نظر گرفته می‌شود. واکسن‌های موجود تا حد زیادی ایمن و اثربخش هستند. در فوریه ۲۰۲۱، به دنبال تزریق واکسن ChAdOX-19 (شرکت آسترانیکا، دانشگاه آکسفورد، موسسه سرم‌سازی هند) مواردی از سندروم پروترومبوتیک در تعداد کمی از بیماران

شده نیست، اما به نظر می‌رسد نادر باشد. علی‌رغم شیوع بسیار کم، واکسیناسیون عمومی میلیون‌ها بیمار منجر شده تا چند صد بیمار این عارضه را تجربه کنند، بنابراین، نیاز به آگاهی کادر درمان در رابطه با تظاهرات این بیماری و ارزیابی صحیح و مدیریت این عارضه وجود داشته و در این مقاله مورد بحث قرار خواهد گرفت.

پاتوفیزیولوژی

عارضه VITT به علت آنتی‌بادی‌هایی که به فاکتور ۴ پلاکتی (PF4)، هم‌چنین CXCL4 متصل می‌شوند، ایجاد می‌گردد. این آنتی‌بادی‌ها مولکول‌های ایمونوگلوبین G (IgG) هستند، که پلاکت‌ها را از طریق گیرنده‌های Fcγ1a فعال می‌کنند. در نهایت، فعال شدن پلاکت (و احتمالاً فعال شدن دیگر سلول‌ها نظیر نوتروفیل‌ها) منجر به تحریک قابل توجه سیستم انعقادی شده و می‌تواند منجر به عوارض جدی ترومبوآمبولی شود. ویژگی‌های آنتی‌بادی‌های VITT شامل

موارد زیر می‌شود:

- از کلاس IgG است.
- گیرنده PF4 را تشخیص داده و از این طریق به پلاکت‌ها متصل می‌شود.
- از طریق روش الایزا و روش‌های عملکردی PF4 قابل تشخیص است.
- منجر به فعال شدن پلاکتی می‌شود.
- وابسته به هپارین نیست (نیازمند تماس با هپارین نیست و نیاز به تشخیص

هپارین در *in vitro* و روش‌های فعال شدن پلاکتی نیست) این یک تفاوت عمده با ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT⁴) بوده که یک واکنش وابسته به هپارین است. ترومبوز در زمینه VITT می‌تواند در نواحی معمول ترومبوآمبولی عروقی مثل آمبولی ریه یا ترومبوز عروقی عمقی پا رخ دهد، اما یک ویژگی خاص این عارضه امکان بروز ترومبوز در نواحی غیرمعمول شامل عروق احشایی (طحالی، مزانتریک، پورتال)، عروق آدرنال (خطر نارسایی آدرنال) و عروق مغزی و چشمی است. ترومبوز شریانی نظیر استروک ایسکمیک (معمولاً شریان سربرال میانی) و انسداد عروق محیطی نیز گزارش شده که اغلب در افراد با ترومبوز وریدی بوده است. پاتوفیزیولوژی درگیری این نواحی به‌طور کامل مشخص نیست.

در واقع، VITT در طیف اختلالات وابسته به فعال‌سازی پلاکت anti-PF4 / هپارین طبقه‌بندی می‌شود که شامل اختلالات زیر نیز می‌باشد:

۱. HIT کلاسیک: در HIT کلاسیک، ترومبوسیتوپنی،

اغلب همراه با ترومبوز، پس از ۵ تا ۱۰ روز درمان با هپارین (روز اول دریافت هپارین روز صفر محسوب می‌شود) در بیمار بروز می‌کند. آنتی‌بادی‌ها وابسته به هپارین هستند، به این معنی که شمارش پلاکتی وقتی بیمار در حال دریافت هپارین بوده کاهش می‌یابد و پس از ۴ تا ۵ روز از قطع هپارین بهبود آغاز می‌شود. HIT کلاسیک شیوع کمتر از یک

نئوانتی ژن می‌شود. آنتی‌بادی علیه PF4 به صورت پان‌سلولار فعال شده به این معنی که پلاکت‌ها، واسطه‌های التهابی، منوسیت، نوتروفیل و سلول‌های اندوتلیال را فعال می‌کند و منجر به خطر بالای ترومبوز می‌شود. کلید افتراق VITT از سایر اختلالات مرتبط با ترومبوسیتوپنی حضور آنتی‌بادی‌های علیه PF4 است که می‌تواند منجر به فعال‌سازی پلاکت‌ها و ترومبوز شود. در سایر اختلالات نظیر ITP⁷ و APS⁸ آنتی‌بادی وجود داشته اما منجر به فعال شدن پلاکت نمی‌شود.

تشخیص VITT

در افرادی که ترومبوسیتوپنی و ترومبوز در بازه زمانی متناسب با واکسیناسیون (تزریق واکسن طی ۴ الی ۳۰ روز اخیر) رخ داده است، در صورت بروز موارد زیر بررسی‌های بیشتری صورت می‌گیرد.

- ترومبوز وریدی یا شریانی
- ترومبوسیتوپنی
- انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC⁹)
- خونریزی

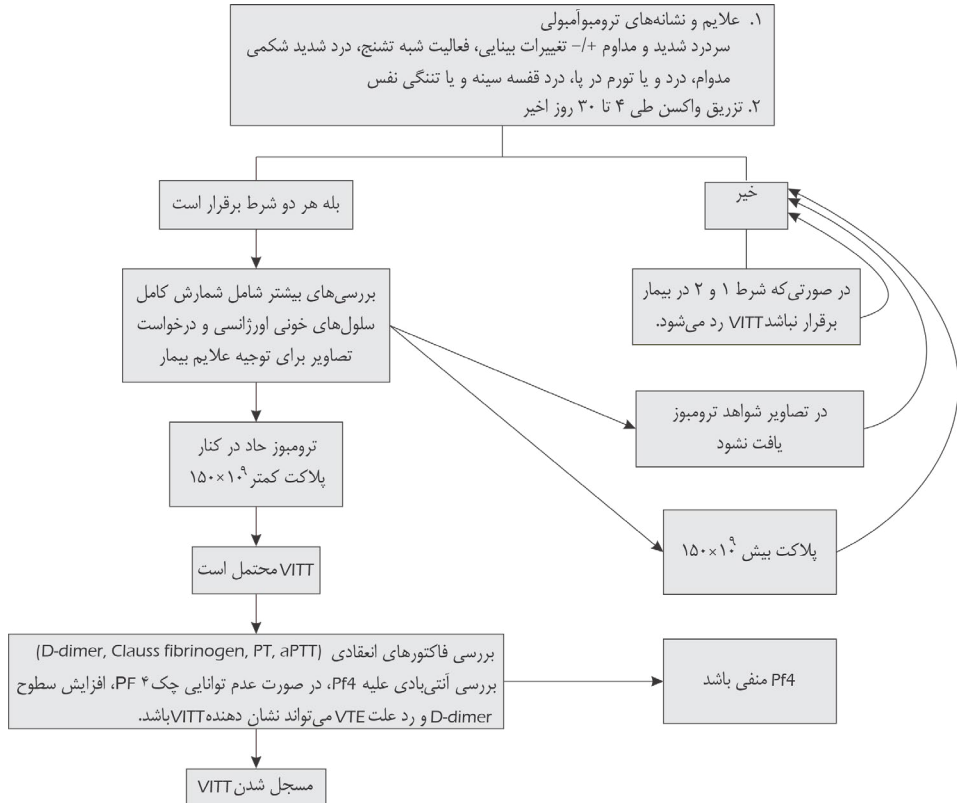
تست‌های آزمایشگاهی CBC (به منظور شمارش پلاکتی)، تست انعقادی (PT و aPTT) پیش از شروع ضدانعقاد توصیه می‌شود. بررسی فیبرینوژن و D-dimer در ارزیابی DIC ممکن است، مورد استفاده قرار گیرد. کاهش فیبرینوژن و خونریزی (نادر در VITT) می‌تواند تعیین‌کننده نیاز به تزریق فیبرینوژن باشد. تست آنتی‌بادی PF4 در صورت مثبت بودن تاییدکننده است. البته، باید در نظر داشت، این

دهم درصد تا ۵ درصد در بیماران در تماس با هپارین دارد، شیوع بالاتر همراه با تروما بافتی (جراحی) و تماس با هپارین غیرفرکشنه (UFH⁶) در مقایسه با LMWH⁶ دارد.

۲. HIT اتوایمیون: این گروه شامل بخشی از موارد HIT می‌شود که تظاهرات غیرمعمول دارند. در این موارد ممکن است افت پلاکت بعد از قطع هپارین باشد، یا به مدت چند روز تا چند هفته بعد از قطع هپارین باقی بماند.

۳. HIT خودبه‌خودی: یک نمونه از HIT اتوایمیون است که تماس با هپارین در آن وجود نداشته است. برای مثال، به دنبال جراحی ارتوپدی یا عفونت‌های باکتریایی رخ می‌دهد. در این موارد معمولاً عامل ایجادکننده وضعیت یافت نمی‌شود.

از بین موارد ذکرشده، به نظر می‌رسد VITT نزدیک به HIT خود به خودی باشد، که با واکسن کووید-۱۹ با وکتور آدنوویروس در ارتباط است. مکانیسم توسعه آنتی‌بادی به صورت دقیق مشخص نیست. نظریات اولیه شامل احتمال اتصال اجزای واکسن (شامل پروتئین ویروس و DNA آزاد) به PF4 و تشکیل آنتی‌ژن است. مشخص نیست کدام‌یک از اجزای پروتئینی واکسن (بیش از هزار پروتئین) در این فعال‌سازی نقش داشته باشند. در واقع، PF4 یک پروتئین تترامری با بار مثبت است، که معمولاً یکدیگر را دفع می‌کنند اما در حضور یک مولکول پلی‌آنیونی نظیر هپارین یا فسفات‌های اندوژن ساختارهای جدیدی تشکیل داده و منجر به تشکیل



درمان VIT

- $1-5 \text{ g/kg}$: IVIG به مدت دو روز
- پلاکت کمتر از 50×10^9 در لیتر، تجویز استروئید
- از تزریق پلاکت، هپارین، آنتاگونیست‌های ویتامین K، LMWH خودداری شود.
- ضدانعقاد: در صورت عدم وجود منع مصرف، استفاده از ضدانعقاد درمانی (به جز هپارین) مانند DOAC ها (در صورت عدم خونریزی و پلاکت بیشتر از 50×10^9 در لیتر)
- در صورتی که علی‌رغم استفاده از IVIG و استروئید، پلاکت کمتر از 30×10^9 در لیتر باقی بماند و یا میزان فیبرینوژن کمتر از 1 g/L باقی بماند، استفاده از فیبرینوژن و یا plasma exchange توصیه می‌شود.

فلوجارت ۱ - فلوجارت تشخیص و درمان VIT

اولین توصیه‌ها به نفع عدم تجویز به دلیل شباهت VITT و HIT بود. هرچند با افزایش درک پاتوفیزیولوژی به نظر می‌رسد تجویز هپارین نیز ایمن باشد. در مواردی که شک به HIT (شامل HIT خود به خودی یا با شروع تأخیری) وجود دارد، نباید هپارین تجویز شود.

انتخاب درمان ضدانعقاد براساس شرایط بالینی بیمار و نیاز پیش‌بینی شده به قطع درمان ضدانعقاد است. در شرایط معمول ترتیب ترجیحی به شکل زیر خواهد بود.

● **تجویز داروهای DOAC:** گزینه‌های درمانی شامل مهارکننده‌های فاکتور ۱۰ (آپیکسابان، ادوکسابان یا ریواروکسابان) می‌شود. یک گزینه درمانی دیگر دابیگاتران است که البته، کمتر مورد مطالعه قرار گرفته است.

● فونداپارینوکس یا داناپاروید

● مهارکننده‌های مستقیم ترومبین تزریقی (آرگاتروبان یا بیوالیرودین)
نکات مرتبط با تجویز این داروها در جدول (۱) خلاصه شده است.

تجویز IVIG

دوز بالای ایمونوگلوبین وریدی در کنار درمان ضدانعقاد، می‌تواند منجر به قطع روند فعال‌سازی پلاکتی ناشی از آنتی‌بادی شود. در صورتی که منع مصرفی برای تجویز IVIG وجود نداشته باشد، توصیه می‌شود تمامی بیماران این

تست به تنهایی (در عدم حضور ترومبوسیتوپنی یا ترومبوز) برای تشخیص کافی نیست.

مدیریت VITT

مدیریت VITT به‌طور خلاصه در فلوجارت (۱) (تشخیص و درمان) آورده شده است.

بستری: در اغلب بیماران، نیاز به بستری براساس شدت وضعیت بالینی وجود دارد. در بیمارانی که تنها دچار ترومبوسیتوپنی شده (بدون ترومبوز) که امکان تجویز داروهای ضدانعقاد خوراکی مستقیم (DOAC¹⁰) وجود دارد، با در نظر گرفتن پی‌گیری دقیق می‌توان بیمار را سرپایی مورد بررسی قرار داد.

درمان ضدانعقاد: درمان ضدانعقاد یکی از درمان‌های این شرایط بوده و باید در صورتی که منع مصرف قطعی نظیر خونریزی داخل مغزی برای تجویز آن وجود ندارد، تجویز شوند. ترومبوز ورید مغزی همراه با خونریزی مغزی به‌عنوان منع مصرف در نظر گرفته نمی‌شود، بلکه این شرایط منجر به افزایش فشار برگشتی شده و معمولاً با تجویز درمان ضدانعقاد بهتر می‌شود.

شروع درمان ضدانعقاد علاوه بر بیماران با تشخیص قطعی VITT، شامل بیمارانی که شک قوی بالینی به VITT وجود دارد و در انتظار تأیید آزمایشگاهی هستند، نیز توصیه می‌شود.

هنوز مشخص نیست که آیا تجویز هپارین در این بیماران ایمن است یا منجر به بدتر شدن شرایط می‌شود.

جدول ۱- داروهای ضد انعقاد مورد استفاده در VITT

دارو	نکات تجویزی	مکانیسم اثر، پایش‌ها
آپیکسابان	<ul style="list-style-type: none"> • به صورت قرص خوراکی تجویز می‌شود. • متابولیسم دارو کبدی و کلیوی است. • قابلیت استفاده در نارسایی کبدی کلاس A و B دارد. • در $CrCl > 25$ نیاز به تنظیم دوز نیست. • در $CrCl < 25$، $Cr > 2.5$، بیمار تحت دیالیز و با نارسایی کبدی شدید تجویز نشود. • دارای تداخلات مسیر CYP3A4 و P-gp است. • در برخی منابع ذکر شده است که در مصرف همزمان با مهارکننده‌های مسیر P-gp و CYP3A4، شاید بتوان دوز را ۵۰ درصد کاهش داد. • در رابطه با قابلیت مصرف در شیردهی و بارداری اطلاعات ناکافی بوده و در حال حاضر توصیه نمی‌شود. 	<ul style="list-style-type: none"> • مهارکننده خوراکی فاکتور Xa است. • مصرف دو بار در روز است. • نیمه عمر تقریباً ۱۲ ساعته • Reversal agent آن Andexanet alpha می‌باشد. • قابلیت دیالیز ندارد.
دایگاتران	<ul style="list-style-type: none"> • به صورت کپسول خوراکی تجویز می‌شود. • دفع غالباً کلیوی است، نیاز به تنظیم دوز در $CrCl > 30$ و نارسایی کبدی ندارد. • در $CrCl < 30$ و بیمار وابسته به دیالیز استفاده نشود. • دارای تداخلات مسیر P-gp است. • در رابطه با قابلیت مصرف در شیردهی و بارداری اطلاعات ناکافی بوده و در حال حاضر توصیه نمی‌شود. 	<ul style="list-style-type: none"> • مهارکننده مستقیم خوراکی فاکتور ۲ است. • مصرف دو بار در روز است. • در درمان ترومبوآمبولینیاز به ۵ روز همپوشانی با ضدانعقاد تزریقی است. • نیمه عمر ۱۲ تا ۱۷ ساعته و در بیماران با نارسایی کلیوی نیمه عمر آن ۲۸ ساعت نیز افزایش می‌یابد. • Reversal agent آن idarucizumab می‌باشد.
ریواروکسابان	<ul style="list-style-type: none"> • به شکل قرص خوراکی تجویز می‌شود. • دفع کبدی و کلیوی است، نیاز به تنظیم دوز در $CrCl > 30$ و نارسایی کبدی کلاس A نیست. • منع مصرف در $CrCl < 30$ و نارسایی کبدی متوسط تا شدید (کلاس B و C) دارد. • دارای تداخلات مسیر CYP3A4 و P-gp است. • در منابع ذکر شده است که در مصرف همزمان با مهارکننده مسیر P-gp و CYP3A4 منع مصرف دارد. • در رابطه با قابلیت مصرف در شیردهی و بارداری اطلاعات ناکافی بوده و در حال حاضر توصیه نمی‌شود. 	<ul style="list-style-type: none"> • مهارکننده خوراکی Xa است. • مصرف دو بار در روز خوراکی برای ۲۱ روز اول درمان VTE و سپس یک مرتبه در روز است. • نیمه عمر ۵ تا ۹ ساعت است. • Reversal agent آن Andexanet alpha می‌باشد.
وارفارین	<ul style="list-style-type: none"> • این دارو تا زمانی که اثر ضدانعقاد پایدار با داروهای غیرهپارین شروع نشده و شمارش پلاکت نرمال نگردیده و یا به مقادیر پایه برگشته است، قابلیت مصرف ندارد. • قابلیت مصرف در نارسایی کبدی و کلیوی دارد (با پایش INR). • تداخلات دارویی و غذایی بررسی شوند. • در بیماران با دریچه قلبی مکانیکی قابلیت مصرف دارد. • تراژون است. 	<ul style="list-style-type: none"> • آنتاگونیست خوراکی ویتامین K است. • مصرف یک بار در روز • چک INR و تنظیم دوز توصیه می‌شود. • حداقل ۵ روز همپوشانی با ضدانعقادها • غیرهپارینی تا زمان حفظ INR درمانی در مقادیر هدف به مدت دو روز لازم است. • Reversal agent آن ویتامین K و PCC می‌باشد. • هزینه پایشی دارد.

جدول ۱- داروهای ضد انعقاد مورد استفاده در VITT (ادامه)

دارو	نکات تجویزی	مکانیسم اثر، پایش‌ها
آرگاتروبان	<ul style="list-style-type: none"> • به صورت تزریقی تجویز می‌شود. • نیمه عمر کوتاه است. • قابلیت مصرف در نارسایی کلیه بدون احتیاج به تنظیم دوز دارد. • دفع کبدی، نیاز به تنظیم دوز در نارسایی کبدی دارد. • قابلیت مصرف در بارداری دارد. • اطلاعات مصرف در شیردهی ناکافی بوده و در حال حاضر توصیه نمی‌شود. 	<ul style="list-style-type: none"> • دارو تزریقی مهارکننده ترومبین است. • تزریق به صورت انفوزیون مداوم است. • احتیاج به ارزیابی aPTT دارد (قبل از شروع، دو ساعت بعد از شروع و پس از تغییر دوز چک aPTT انجام شود). • نیمه عمر تقریباً ۴۰ تا ۵۰ دقیقه بوده و در نارسایی کبدی به ۱۸۰ دقیقه ممکن است برسد. • PT و INR طولانی می‌شود. • Rreversal agent ندارد، اما انتظار از بین رفتن اثر پس از قطع را با توجه به نیمه عمر آن می‌رود.
بیوالیرودین	<ul style="list-style-type: none"> • به صورت تزریقی تجویز می‌شود. • نیمه عمر کوتاه است. • دفع کلیوی، نیازمند تنظیم دوز در نارسایی کلیوی است. • قابلیت مصرف در نارسایی کبدی، بدون نیاز به تنظیم دوز دارد. • در بیماران شدیداً بدحال، به تنظیم دوز نیاز است، در صورت عدم تنظیم دوز امکان نارسایی عضوی وجود دارد. • قابلیت مصرف در بارداری دارد. • اطلاعات در رابطه با مصرف در شیردهی ناکافی بوده و در حال حاضر توصیه نمی‌شود. 	<ul style="list-style-type: none"> • داروی تزریقی مهارکننده ترومبین است. • تزریق به صورت انفوزیون مداوم است. • نیاز به ارزیابی aPTT وجود دارد (قبل از شروع، دو ساعت بعد از شروع و پس از تغییر دوز ارزیابی aPTT انجام شود). • نیمه عمر ۲۵ دقیقه داشته که در ESRD به ۳/۵ ساعت افزایش می‌یابد. • PT و INR طولانی می‌شود (کمتر از آرگاتروبان). • Rreversal agent ندارد، اما انتظار از بین رفتن اثر پس از قطع را با توجه به نیمه عمر آن داریم. • دارو گران قیمت است.
فونداپارینوکس	<ul style="list-style-type: none"> • به صورت زیرجلدی تجویز می‌شود. • دارو دفع کلیوی دارد و در $CrCl < 30$ منع مصرف داشته و در ۳۰ تا ۵۰ با دوز معمول اجازه مصرف ندارد و باید تعدیل شود. • قابلیت مصرف در نارسایی کبدی بدون نیاز به تنظیم دوز وجود دارد. • به علت نیمه عمر بالا در بیمارانی که ممکن است به اعمال جراحی invasive احتیاج پیدا کنند، مناسب نیست. • قابلیت مصرف در بارداری دارد. 	<ul style="list-style-type: none"> • داروی تزریقی مهارکننده فاکتور Xa • مصرف SC و یک بار در روز • این دارو احتیاج به ارزیابی نداشته و در صورت لزوم فعالیت فاکتور Xa ارزیابی می‌شود. • نیمه عمر ۱۷ تا ۲۱ ساعته و در نارسایی کلیه، سن بالا و وزن کم، نیمه عمر افزایش می‌یابد. • احتمالاً بتوان reversal agent دارو را Andexanet alpha در نظر گرفت.
ادوکسابان	<ul style="list-style-type: none"> • به شکل قرص خوراکی است. • دفع کبدی و کلیوی دارد. • تنظیم دوز در $CrCl < 15$ تا ۵۰ توصیه می‌شود. • منع مصرف در $CrCl > 95$ و یا $CrCl < 15$، بیماران وابسته به دیالیز و یا بیماران با نارسایی کبدی متوسط تا شدید دارد. • نیاز به تنظیم دوز برای وزن کمتر از ۶۰ کیلوگرم دارد. • تداخلات مسیر P-gp و CYP3A4 اهمیت دارد. • در رابطه با قابلیت مصرف در شیردهی و بارداری اطلاعات ناکافی بوده و در حال حاضر توصیه نمی‌شود. 	<ul style="list-style-type: none"> • مصرف خوراکی یک بار در روز • در بیماران با ترومبوآمبولی ۵ روز همپوشانی با یک داروی ضد انعقاد تزریقی لازم است. • نیمه عمر ۱۰ تا ۱۴ ساعته، نیمه عمر طولانی‌تر در بیماران با نارسایی کلیه شدید انتظار می‌رود. • Reversal agent آن Andexanet alpha می‌باشد.

درمان خونریزی

مدیریت خونریزی در این بیماران به دلیل وجود ترومبوز همزمان پیچیده است، نیازمند نظر متخصصان همواستاز است و بررسی تا حدودی مشابه با DIC خواهد بود.

پایش

پایش بالینی علایم ترومبوز بسیار مهم است. شمارش پلاکتی نیز در پایش بهبود VITT توصیه می‌شود. همچنین باید در نظر داشت به دنبال تجویز IVIG و از بین رفتن اثرات آن، امکان بازگشت ترومبوسیتوپنی وجود دارد. در بیماران بستری شمارش پلاکتی روزانه توصیه می‌شود. بعد از ترخیص ممکن است پایش دو هفته‌ای پلاکت در نظر گرفته شود تا زمانی که پلاکت روند افزایشی و پایدار پیدا کند. سایر تست‌های انعقادی در صورتی که مختل باشند، نیاز به پایش خواهند داشت.

زمان ترخیص

طول مدت بیماری حاد مشخص نیست، در صورتی که بیمار شرایط زیر را داشته باشد، امکان ترخیص وجود خواهد داشت:

- شمارش پلاکتی به بالای 50,000/microL رسیده و حداقل به مدت ۲ تا ۳ روز رو به بهبودی باشد.

درمان را دریافت نمایند. دوز معمولی یک گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن، وریدی، یک بار در روز به مدت دو روز و براساس وزن واقعی بدن است. بعد از تجویز ممکن است ترومبوسیتوپنی عود کند. بنابراین، در طول بستری و بعد از ترخیص بیمار نیاز به پایش شمارش پلاکتی است.

تعویض پلاسما و تزریق پلاکت و فیبرینوژن

پلاسمافرز می‌تواند در موارد بیماری مقاوم تجویز شود. در صورتی که علی‌رغم استفاده از IVIG، پلاکت کمتر از 30×10^9 در لیتر باقی بماند و یا میزان فیبرینوژن کمتر از 1 g/l باقی بماند، استفاده از فیبرینوژن و یا plasma exchange باید مدنظر قرار گیرد.

تزریق پلاکت باید حتی‌الامکان محدود شود و در موارد خونریزی بحرانی (محل آناتومیک بحرانی یا ایجاد مشکلات همودینامیک) در نظر گرفته می‌شود. در چنین مواردی بسته به تعداد پلاکت‌ها و سطح فیبرینوژن ممکن است فیبرینوژن نیز تجویز شود. در سایر موارد باید از تجویز پلاکت پرهیز نمود، زیرا امکان بدتر شدن ترومبوز وجود خواهد داشت اما در موارد خونریزی شدید یا اندیکاسیون‌های جراحی، تجویز پلاکت ممکن است در نظر گرفته شود.

مثال، استفاده از مقادیر بالای وازوپرسورها، بیمار مبتلا به ایلئوس، bariatric surgery، بیمار با ادم روده، ضدانقادهای خوراکی ممکن است به مقادیر درمانی نرسند و احتمال شکست درمانی وجود دارد.

در شرایط NPO بودن، ریواروکسابان و یا آپیکسابان، با توجه به قابلیت خرد شدن و استفاده از طریق feeding tube، انتخاب‌های مناسبی خواهند بود. دقت به این نکته حایز اهمیت است که در صورت نیاز به تجویز ریواروکسابان بیش از ۱۰ میلی‌گرم و نیاز به تجویز همراه غذا، حتماً باید از gastric tube یا nasogastric استفاده شود.

دوز DOAC

با توجه به مناسب بودن مدیریت VITT و HIT با ضدانقادهای خوراکی، در جدول (۲) دوز مصرفی این داروها و نکات مرتبط با درمان آورده شده، لازم به ذکر است که درمان باید با دوز کامل استاندارد انجام گیرد و در صورت احتیاج به تنظیم دوز، مقدار مصرف براساس شرایط کلیه و کبد بیمار تنظیم شود.

طول دوره درمان با DOAC

در رابطه با طول مدت درمان با ضدانقادهای عدد مشخصی برای درمان با VITT ذکر نشده اما با توجه به طول درمان در موارد HIT در نظر گرفته می‌شود. با توجه به خطر بالای

● بیمار با تجویز ضدانقادهای پایدار بوده و ترومبوز جدید یا پیشرونده نداشته باشد.
● خونریزی حداقل به مدت دو تا سه روز وجود نداشته باشد.
● پایش مناسب برای بیمار در نظر گرفته شده باشد.

نکات تجویز مرتبط با DOAC

نظر به مطالعات انجام شده در بیماران HIT، با توجه به کاربرد ریواروکسابان در مطالعه همیلتون، که استفاده از ضدانقادهای خوراکی به منظور مدیریت HIT مناسب خواهد بود، مصرف این دارو در VITT نیز موثر خواهد بود. به‌طور کلی مطالعات HIT بیشتر با ریواروکسابان بوده و آپیکسابان و دابیگاتران کمتر مطالعه شده‌اند.

نکته دیگر که از اهمیت بالایی برخوردار است، عدم موفقیت درمان با آرگاتروبان، در صورتی که کوآگولوپاتی و اختلال PTT رخ دهد، می‌باشد، این نکته‌ای است که با ضدانقادهای خوراکی به علت عدم تداخل با INR، PT و PTT دیده نمی‌شود.

لازم به ذکر است که ضدانقادهای خوراکی عملاً در بیماران بستری در ICU و یا بیماران با نارسایی کلیه و مبتلا به HIT بررسی نشده‌اند، اما در نهایت، احتمالاً کاربرد off-table این داروها می‌تواند مدنظر باشد. در رابطه با تمام ضدانقادهای خوراکی یک منع مصرف دیگر، شرایطی است که جذب خوراکی آن‌ها را کم نماید، به‌عنوان

جدول ۲- دوز و نکات تجویز داروهای DOAC

نام دارو	نکات درمانی
آپیکسابان	 <p>طول مدت درمان 10mg BD، ۷ روز یا تا طبیعی شدن پلاکت (هرکدام طولانی‌تر باشد) ذکر شده است. در بیماران stable و یا تبدیل پس از شروع درمان با داروهای تزریقی غیر از هپارین به مدت ۷ روز، 5mg BD تجویز شود.</p> <p>در مطالعات HIT، ذکر شده است که در شرایط حاد و نبود ترومبوز، شاید بتوان درمان را با 5mg BD آپیکسابان شروع کرده و تا طبیعی شدن شمارش پلاکتی ادامه داد.</p> <p>در صورتی که درمان با ضدانعقاد تزریقی غیر از هپارین شروع شود، در صورت طبیعی شدن پلاکت می‌توان از 5mg BD شروع کرد.</p> <p>در صورتی که ضدانعقاد تزریقی کمتر از ۷ روز تجویز شده باشد، دارو با 10mg BD و طبق دستور بالا شروع شود. در GFR بالای ۲۵ نیازمند تنظیم دوز نیست. در $CrCl < 2.5$ یا $Cr > 2.5$، بیمار تحت دیالیز و با نارسایی کبدی شدید تجویز نشود.</p>
دابلیگاتران	 <p>در نمودار بالا از دوز تجویز شده در مطالعات ترومبوز استفاده شده است.</p> <p>در مطالعات HIT، در شرایط حاد و در نبود لخته، شاید بتوان، درمان را با 150mg BD دابلیگاتران، شروع کرده و تا زمان طبیعی شدن شمارش پلاکتی ادامه داد.</p> <p>دفع دارو غالباً کلیوی است، در کلیترانس $CrCl > 30$ نیاز به تنظیم دوز نمی‌باشد.</p> <p>در $CrCl < 30$ و بیمار وابسته به دیالیز استفاده نشود.</p> <p>به تداخلات مسیر P- گلایکوپروتئین توجه شود.</p> <p>در VITT مطالعه نشده است.</p>
ریواروکسابان	 <p>در بیماران پس از شروع درمان با داروهای تزریقی غیر از هپارین به مدت ۲۱ روز و یا طبیعی شدن پلاکت (هر کدام طولانی‌تر باشد)، 20mg BD تجویز شود.</p> <p>در صورتی که درمان با اشکال تزریقی غیر هپارین آغاز شده باشد، می‌توان روزانه 20 mg دارو را پس از طبیعی شدن شمارش پلاکتی، تجویز کرد.</p> <p>دفع کبدی کلیوی است، نیاز به تنظیم دوز در $CrCl > 30$ و نارسایی کبدی کلاس A child نیست.</p> <p>در $CrCl < 30$ و نارسایی کبدی متوسط تا شدید (کلاس B و C) منع مصرف دارد.</p> <p>به تداخلات مسیر CYP3A4 و P- گلایکوپروتئین توجه شود.</p>

جدول ۲- دوز و نکات تجویز داروهای DOAC

نام دارو	نکات درمانی
ادوکسابان	<p>در نمودار بالا از دوز تجویز شده در مطالعات ترومبوز استفاده شده است. دفع کبدی و کلیوی دارد. تنظیم دوز در CrCl 15 تا 50 توصیه می‌شود. در CrCl > 95 و یا CrCl < 15، بیماران وابسته به دیالیز و یا بیماران با نارسایی کبدی متوسط تا شدید منع مصرف دارد. نیاز به تنظیم دوز برای وزن کمتر از 60 کیلوگرم وجود دارد. به تداخلات مسیر CYP3A4 و P-gp توجه شود.</p>

پزشکان قفسه سینه آمریکا (ACCP¹¹) و دستورالعمل انجمن هماتولوژی آمریکا (ASH) 2018 است، اگرچه دستورالعمل ASH¹² طول مدت کوتاه‌تری از درمان با ضد انعقاد (تا زمان عادی شدن پلاکت‌ها) را در افرادی که ترومبوز نداشته‌اند، مجاز می‌داند.

ترومبوز به دنبال تشخیص HIT، پیشنهاد شده که در بیماران مبتلا به HIT درمان ضدانعقاد با داروی ضد انعقاد غیرهپارینی حداقل به مدت چهار هفته و در صورت وقوع حوادث ترومبوتیک حداقل به مدت سه ماه ادامه یابد. این توصیه مطابق با دستورالعمل‌های 2012 کالج

زیرنویس

- Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia
- Thrombosis with thrombocytopenia syndrome
- Vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia
- Heparin induced thrombocytopenia
- Un-fractionated heparin
- low molecular weight heparin
- Immune thrombocytopenia
- Anti-phospholipid syndrome
- Disseminated intravascular coagulation
- direct oral anticoagulant
- American College of Chest Physicians
- American Society of Hematology

1. Warkentin TE, Cuker A. COVID19-:Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). from [https://www.uptodate.com/ contents/covid-19-vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia-vitt?source=history_widget#H1843510297](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia-vitt?source=history_widget#H1843510297). Jun 2021 ,02
2. ISTH Interim Guidance for the Diagnosis and Treatment on VaccineInduced Immune Thrombotic Thrombocytopenia from [https://cdn.ymaws.com/www.isth.org/resource/resmgr/ISTH_VITT_Guidance_2. pdf](https://cdn.ymaws.com/www.isth.org/resource/resmgr/ISTH_VITT_Guidance_2.pdf). (Updated 20 April, 2021).
3. Barnes GD, Cuker A. Vaccine-induced Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) and COVID19- Vaccines: What Cardiovascular Clinicians Need to Know. from [https://www.uptodate.com/ contents/covid-19-vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia-vitt?source=history_widget#H1843510297](https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/42/01/01/04/2021/vaccine-induced-thrombotic-thrombocytopenia-vitt-and-covid-19-vaccines)
4. Franchini M, Pezzo M. COVID19- Vaccine-associated Immune Thrombosis and Thrombocytopenia (VITT): diagnostic and therapeutic recommendations for a new syndrome
5. Furie KL, Cushman M, Elkind MSV. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Sinus Thrombosis with Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia. *Stroke* 2021;52 (7):2200 -2202.
6. Warkentin TE, Menaka P, LINKINS L. Direct oral anticoagulants for treatment of HIT: update of Hamilton experience and literature review. *Blood* 2017;130.9 :1104 -1113.