

مدیریت خونریزی در بیماران تحت درمان با داروی وارفارین

دکتر محمدرضا جوادی^۱، دکتر محمد سولدوزیان^۲، دکتر روح... مسلمی^۲، دکتر سیدحسین حسینی^۲

۱. متخصص داروسازی بالینی

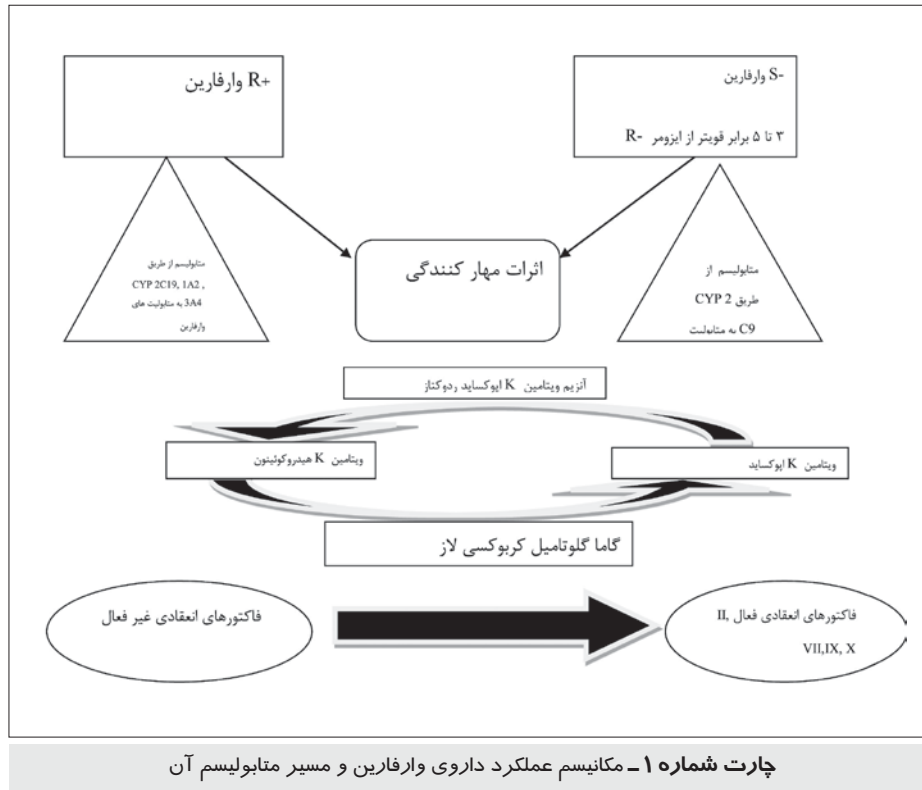
۲. دستیار گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

می‌باشد، داروی وارفارین واجد دو ایزومر S^- و R^+ می‌باشد که ایزومر S^- واجد قدرت^۲ بالاتر بوده و توسط ایزو آنزیم CYP2C9 در کبد متابولیزه می‌شود، در حالی که ایزومر R^+ به صورت عمده توسط ایزو آنزیم CYP3A4 متابولیزه می‌گردد. با آگاهی از مسیرهای متابولیسم داروی وارفارین می‌توان از تداخل‌های احتمالی تا حدود زیادی پیشگیری نمود. مقاله حاضر به صورت اجمالی در مورد مدیریت خونریزی در بیماران مصرف‌کننده وارفارین بحث خواهد نمود.

■ عوامل خطر بروز خونریزی در بیماران مصرف‌کننده وارفارین

به صورت کلی ۳ عامل خطر برای بروز خونریزی

داروی وارفارین به‌عنوان یک داروی ضدانعقاد خوراکی از طریق مهار عملکرد آنزیم Vitamin K Epoxide reductase تولید عوامل انعقادی^۲، ۷، ۹ و ۱۰ را مختل می‌نماید، با توجه به این مکانیسم عملکرد، اثرهای ضدانعقادی این دارو با تأخیر (تقریباً ۳ روز پس از شروع دارو) در بیماران ایجاد می‌گردد و پس از قطع دارو نیز اثر درمانی آن در بدن بیماران برای مدت زمانی قابل مشاهده خواهد بود. برای بررسی و پایش اثرهای درمانی داروی وارفارین از شاخص INR^۱ استفاده می‌شود که در غالب بیماران هدف درمانی، حفظ INR بین ۲ تا ۳ خواهد بود. در چارت شماره (۱) مکانیسم عملکرد داروی وارفارین قابل مشاهده می‌باشد. همان‌گونه که در چارت (۱) قابل مشاهده



وارفارین با داروی آمیودارون می‌باشد که در بیماران به صورت تأخیری بروز یافته و تا چند هفته پس از قطع آمیودارون نیز، با توجه به نیمه عمر طولانی این دارو، قابل مشاهده می‌باشد.

وارفارین واجد تداخل‌های بالینی معنی‌دار با مواد غذایی نیز می‌باشد، در این زمینه میزان ویتامین K دریافتی از طریق مواد غذایی نقش تعیین‌کننده را ایفا می‌نماید. در بیماران مصرف‌کننده وارفارین میزان مجاز دریافت روزانه ویتامین K ۲۵۰ میکروگرم توصیه شده است. از میان مواد غذایی حاوی ویتامین K بالا می‌توان به آووکادو،

در بیماران تحت درمان با داروی وارفارین مطرح می‌باشند که عبارتند از:

- ❖ تداخل‌های دارویی و غذایی داروی وارفارین
- ❖ میزان دریافت ویتامین K از راه‌های مختلف
- ❖ بیماری‌های هم‌زمان

وارفارین، با توجه به مسیره‌های متابولیک ذکر شده، با تعداد بسیار زیادی از داروها دارای تداخل‌های بالینی واجد اهمیت می‌باشد. جدول شماره (۱) فهرستی از داروهایی می‌باشد که ممکن است تداخل‌های بالینی مهم با وارفارین ایجاد نمایند. یکی از مهم‌ترین تداخل‌های داروی

جدول ۱ - فهرست داروهای واجد تداخل با وارفارین	
داروهایی که ممکن است منجر به افزایش INR گردند	داروهایی که ممکن است منجر به کاهش INR گردند
استامینوفن	آنتی بیوتیک‌ها: دی کلوگزاسیلین، گریزئوفلووین، نفی سیلین، ریفامپین
آلوپورینول	
آمیودارون	آزاتیوپرین
آندروژن‌ها (مانند تستوسترون)	داروهای ضدصرع القاکننده آنزیم‌های کبدی (مانند کاربامازپین، فنوباریتال، فنی توپین)
آنتی بیوتیک‌ها: پنی سیلین‌ها (به غیر از دی کلوگزاسیلین و نفی سیلین که ممکن است منجر به کاهش INR شوند) داکسی سایکلین سفالوسپورین‌ها فلوروکینولون‌ها (مانند سپیروفلوکساسین) ماکرولیدها (مانند آزیترومایسین) مترونیدازول تریمتوپریم سولفامتو کسازول	کلستیرامین ریتوناویر
داروهای ضدقارچی از خانواده آزول‌ها (مانند: فلوکونازول)	سوکرالفت
درمان‌های شیمی درمانی: کپسیتابین، فلوئورویوراسیل، ایماتینیب، تاموکسیفن	ویتامین K
داروهای پایین آورنده کلسترول (مانند: جم فیروزیل، فتوفیرات، فلوواستاتین، لوواستاتین، رزوواستاتین، سیمواستاتین) به غیر از کلستیرامین که ممکن است منجر به کاهش INR گردد.	
سایمتیدین	
گلوکوکورتیکوئیدها (مانند پردنیزولون)	
اومپرازول	
داروهای مهارکننده بازجذب انتخابی سروتونین (مانند فلوکستین، ونلافاکسین، سرتالین)	
ترامادول	

جدول ۲ - Shireman Rule خونریزی وارفارین	
Shireman Rule برای پیش‌بینی خونریزی در بیماران مسن مصرف‌کننده وارفارین	
امتیاز	متغیر
۸۶	آنی
۷۱	سو مصرف الکل یا دارو
۶۲	خونریزی اخیر
۵۸	خونریزی مخفی
۴۹	۷۰ سال سن یا بیشتر
۳۲	جنس خانم
۳۲	مصرف داروی آنتی‌پلاکت (آسپیرین یا پلاویکس)
۲۷	دیابت ملیتوس
	مجموع امتیاز :
احتمال خونریزی در بیمار (درصد)	امتیاز بیمار
۰/۹	خطر پایین: کمتر از ۱۰۸ امتیاز
۲	خطر متوسط: امتیاز مابین ۱۰۸ تا ۲۱۸
۵/۴	خطر بالا: امتیاز بیش از ۲۱۸

در بیماران دچار اختلال هیپروتروبیسم به دلیل افزایش سرعت تخریب عوامل انعقادی تولید شده توسط کبد، بیماران با مقادیر مصرف کمتری از داروی وارفارین به INR درمانی دست

کلم بروکلی و جعفری اشاره نمود. توصیه می‌گردد بیماران دریافت‌کننده وارفارین به منظور حفظ INR درمانی میزان ثابتی از مواد غذایی حاوی ویتامین K را در رژیم غذایی روزانه خود منظور نمایند.

برای پیش‌بینی خونریزی در بیماران مصرف‌کننده وارفارین می‌توان از برخی از روش‌ها مانند Shireman Rule مطابق با جدول (۲) استفاده نمود. لازم به ذکر است این جدول و جداول مشابه برای کمک به شاغلان حرف پزشکی طراحی شده‌اند و جایگزینی برای تصمیم‌بالینی تلقی نمی‌گردند.

علاوه بر تداخل‌های داروها یا مواد غذایی با داروی وارفارین، برخی بیماری‌ها یا تظاهرات آن‌ها نیز ممکن است با افزایش INR در بیماران همراه باشند، از جمله این موارد می‌توان به تب، اسهال (به دلیل کاهش تولید ویتامین K توسط فلور میکروبی روده)، التهاب و عفونت‌های حاد اشاره نمود. بیماری‌هایی که تولید یا متابولیسم عوامل انعقادی را تحت تأثیر قرار می‌دهند، می‌توانند در تعیین پاسخ بیماران به داروی وارفارین نقش داشته باشند. برای مثال در بیماران دچار بیماری‌های کبدی به دلیل کاهش تولید عوامل انعقادی توسط کبد اختلال‌های انعقادی^۳ به‌عنوان تظاهرات بالینی بیماری قابل مشاهده می‌باشد. یکی از تأثیرات کاهش تولید هورمون‌های تیروئیدی در بدن افت سرعت متابولیسم عوامل انعقادی می‌باشد، به این دلیل و با در نظر گرفتن مکانیسم عملکرد داروی وارفارین، بیماران دچار هیپوتروبیسم نیاز به مقادیر مصرفی بالاتری از داروی وارفارین برای دستیابی به پاسخ بالینی خواهند داشت.

خونریزی خلف صفاقی^۹، خونریزی در عضلات و مفاصل

✧ خونریزی ای که منجر به از دست رفتن ثبات همودینامیک^{۱۰} در بیمار شود.

✧ خونریزی ای که موجب افت هموگلوبین به میزان دو یا بیش از دو در هموگلوبین بیمار گردد به دسته ای از بیماران که در گروه خونریزی ماژور قرار نمی گیرند، بیماران دارای خونریزی غیرماژور اطلاق می گردد.

■ درمان خونریزی در بیماران دچار خونریزی ماژور

در این دسته از بیماران ابتدایی ترین کار قطع مصرف داروی وارفارین می باشد. با توجه به پرخطر بودن شرایط بالینی بیمار در این گونه خونریزی ها، پس از قطع مصرف داروی ضدانعقادی باید اثر ضدانعقادی آن نیز با استفاده از داروهایی مانند ویتامین K، FFP^{۱۱} و PCC^{۱۲} باز گردانده شود. در این دسته از بیماران در صورت نیاز باید تزریق پلاکت و خون و هم چنین حجم مد نظر قرار گیرد. در دستورالعمل ACC ۲۰۱۷^{۱۳} در رابطه با فراهم نمودن حجم داخل عروقی^{۱۴} برای بیماران دچار خونریزی ناشی از مصرف وارفارین توصیه به استفاده از محلول های کریستالوئیدی ایزوتونیک مانند نرمال سالین یا رینگر لاکتات شده است، هم چنین توصیه شده در موارد خونریزی شدید که منجر به افت هموگلوبین به کمتر از ۸gr/dl گردد می توان از ترانسفیوژن خون در راستای رسیدن به هموگلوبین ۸gr/dl استفاده گردد. از دیگر توصیه های ذکر شده در دستورالعمل ACC ۲۰۱۷

خواهند یافت. به صورت کلی، با درمان های مؤثر اختلال های تیروئید در بیماران، تنظیم مقدار مصرف داروی وارفارین نیز تسهیل خواهد گردید. ظرفیت متابولیکی کبد، تابعی از جریان خون آن می باشد، بنابراین، با توجه به احتقان کبدی ایجاد شده در بیماران دچار نارسایی قلبی و عدم خونرسانی مؤثر به آن کاهش تولید و متابولیسم عوامل انعقادی کاهش می یابد اما کاهش کارکرد کبدی محسوس تر خواهد بود، به این دلیل بیماران دچار این مشکل با مقادیر مصرفی پایین تری از داروی وارفارین، در مقایسه با افراد سالم، به INR درمانی دست خواهند یافت.

■ درمان خونریزی در بیماران مصرف کننده وارفارین

در درمان خونریزی در بیماران مصرف کننده وارفارین در نظر گرفتن ۳ عامل واجد اهمیت می باشد:

✧ میزان افزایش در INR چه اندازه می باشد؟

✧ آیا خونریزی بیمار جدی یا ماژور^۴ می باشد؟

✧ بیمار به چه دلیلی در حال دریافت داروی وارفارین می باشد و خطر ایجاد ترومبوز در صورت بازگردانی اثر ضدانعقادی وارفارین چقدر می باشد؟

به طور کلی، در مواردی که بیمار خونریزی ماژور داشته باشد، نیاز به بازگردانی اثر ضدانعقادی داروی وارفارین خواهد بود. در صورت وجود هر یک از موارد زیر در تابلوی بالینی بیمار، خونریزی ماژور یا جدی تلقی خواهد گردید:

✧ خونریزی در هر یک از اعضای حیاتی^۵ شامل خونریزی داخل جمجمه^۶، خونریزی تحت عنکبوتیه^۷، تامپوناد قلبی، خونریزی خلفی از بینی^۸،

✧ مقدار مصرف توصیه شده از فرآورده PCC برای بازگردانی اثر ضدانعقادی داروی وارفارین بر اساس عدد INR بیمار تعیین می‌شود:

* در INR ۲ تا ۴ برای بیماران ۲۵ واحد PCC به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن

* در INR ۴ تا ۶ برای بیماران ۳۵ واحد PCC به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن

* در INR بیش از ۶ برای بیماران ۵۰ واحد PCC به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن

✧ هر واحد از FFP در حدود ۲۲۵ تا ۳۰۰ میلی لیتر حجم دارد.

✧ برای استفاده از FFP نیاز به بررسی سازگاری گروه‌های خونی وجود دارد.

✧ مقدار مصرف توصیه شده از FFP برای بازگردانی اثر وارفارین ۱۰ تا ۱۵ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن می‌باشد. با توجه به حجم بالایی از این فرآورده که در غالب موارد برای بیماران نیاز می‌باشد، کاربرد این فرآورده در بیماران دچار مشکلات volume over load مانند بیماران دچار نارسایی قلبی محدود خواهد بود.

✧ مقدار مصرف توصیه شده از ویتامین K در بیماران دچار خونریزی مازور ناشی از مصرف وارفارین ۵ تا ۱۰ میلی گرم به صورت انفوزیون داخل وریدی می‌باشد.

✧ در موارد تزریق داخل وریدی سریع ویتامین K ممکن است مواردی از قبیل افت فشارخون و واکنش‌های بیش حساسیتی^{۱۹} در بیماران رخ دهد، بنابراین، بهتر است دارو در داخل ۵۰ میلی لیتر از سرم نرمال سالین رقیق و در عرض ۱۵ تا ۳۰ دقیقه برای بیماران انفوزیون گردد.

می‌توان به توصیه در مورد ترانسفیوژن پلاکت در بیماران تحت درمان با داروهای ضدپلاکت یا دچار افت تعداد پلاکت^{۱۵} اشاره نمود، در این دستورالعمل توصیه شده که تعداد پلاکت‌های بیمار به بالاتر از ۵۰۰۰۰ در هر میکرولیتر رسانده شود. در مواردی که بیماران دچار افت فیبرینوژن شده باشد می‌توان با استفاده از cryoprecipitate سطح فیبرینوژن را در بالاتر از ۱۰۰ تنظیم نمود. در هنگام درمان بیماران دچار خونریزی توجه به برخی از نکته‌ها باید حتماً مدنظر قرار گیرد که در ادامه به برخی از مهم‌ترین آن‌ها اشاره می‌گردد:

✧ فرآورده‌های PCC به دو صورت ۳ و ۴ فاکتوری در دسترس می‌باشند. نوع ۴ فاکتوری این فرآورده حاوی عوامل انعقادی ۲، ۷، ۹ و ۱۰ است، در حالی که نوع ۳ فاکتوری فاقد فاکتور ۷ انعقادی می‌باشد. استفاده از فرآورده ۴ فاکتوری برای درمان خونریزی ارجحیت دارد و در مواردی که دسترسی به فرآورده ۴ فاکتوری محدود باشد و از فرآورده ۳ فاکتوری برای بازگردانی اثر وارفارین استفاده گردد، باید در کنار آن استفاده از ۲ تا ۴ واحد FFP برای تأمین فاکتور ۷ مدنظر قرار گیرد.

✧ در بیمارانی که سابقه HIT^{۱۶} در آن‌ها وجود دارد، استفاده از فرآورده PCC به دلیل محتوای هپارین آن توصیه نمی‌گردد.

✧ جهت تجویز PCC نیازی به بررسی سازگاری گروه‌های خونی^{۱۷} وجود ندارد.

✧ PCC به صورت پودر لیوفیلیزه^{۱۸} فراهم می‌گردد و می‌توان آن را در دمای اتاق نگهداری نمود. فرآورده‌های PCC به صورت ۵۰۰ واحد در ۲۰ میلی لیتر می‌باشند.

INR بالا قرار داشته باشد، توصیه به مصرف یک مقدار مصرف خوراکی از ویتامین K به میزان ۱ تا ۲/۵ میلی گرم شده است. پس از بازگشت INR به میزان زیر سطح درمانی می توان مصرف دارو را با مقادیر مصرف پایین تر در نظر گرفت.

۳- بیمارانسی که عدد INR در آنها بیش از ۹ می باشد.

در این دسته از بیماران مصرف داروی وارفارین باید به صورت موقت قطع گردد و توصیه شده بیماران از یک مقدار مصرف خوراکی ویتامین K به میزان ۲/۵ تا ۵ میلی گرم استفاده نمایند. در صورت نیاز می توان مقدار مصرف ویتامین K را ۲۴ ساعت پس از مقدار مصرف ابتدایی تکرار نمود. در این دسته از بیماران استفاده از فرآورده هایی مانند PCC و FFP جایگاه تعریف شده ای ندارند.

■ درمان INR فوق درمانی بدون خونریزی

در بیماران واجد دریچه های قلبی مصنوعی در این دسته از بیماران خطر بروز لخته^{۲۰} تهدیدکننده حیات باید در هنگام اقدام برای بازگردانی اثر ضدانعقادی داروی وارفارین مد نظر قرار گیرد. در صورتی که در این دسته از بیماران INR کمتر از ۶ باشد، مصرف دارو موقتاً متوقف می شود و گرچه در UPTODATE استفاده از یک مقدار مصرف خوراکی ۱ تا ۲/۵ میلی گرم ویتامین K مد نظر قرار گرفته است، در دستورالعمل^{۲۱}AHA این عمل توصیه نشده است.

در صورتی که در این دسته از بیماران عدد INR بالاتر از ۱۰ گزارش گردد، توصیه شده که مصرف داروی وارفارین موقتاً متوقف گردیده و بیمار تحت

در صورتی که علی رغم آنفوزیون ویتامین K، عدد INR در بیماران پس از ۱۲ تا ۲۴ ساعت به مقادیر غیردرمانی افت ننماید، می توان این مقدار مصرف از دارو را مجدداً تکرار نمود.

فرآورده ویتامین K موجود در بازار دارویی به صورت قرص بدون خط ۱۰ میلی گرمی می باشد، بنابراین، در صورت نیاز به مصرف مقادیر پایین تر، بیماران و دست اندرکاران حرف پزشکی با مشکل مواجه خواهند شد، لیکن آمپول ویتامین K با حل شدن در یک پایه چرب قابل مصرف به صورت خوراکی است.

■ درمان INR فوق درمانی در بیماران بدون خونریزی

بیمارانی که بدون مشاهده خونریزی دچار افزایش میزان INR می باشند، به ۳ دسته قابل تقسیم می باشند:

۱- بیمارانسی که عدد INR آنها زیر ۵ می باشد. در این دسته از بیماران نیازی به بازگردانی اثر ضدانعقادی داروی وارفارین نمی باشد. مصرف داروی وارفارین باید موقتاً قطع گردد. اندازه گیری و پایش عدد INR در این بیماران باید به صورت منظم انجام گیرد و پس از رسیدن آن به مقادیر زیر سطح درمانی می توان مصرف داروی وارفارین را با مقدار مصرف پایین تر مجدداً شروع نمود.

۲- بیمارانسی که عدد INR در آنها ما بین ۵ تا ۹ می باشد.

در این بیماران نیز توصیه می گردد مصرف داروی وارفارین به صورت موقت قطع گردد. در برخی از موارد که بیمار در خطر بالای خونریزی ناشی از

زیرنویس

1. International Normalized Ratio
2. Potency
3. Coagulopathy
4. Major bleeding
5. Critical site
6. Intracranial hemorrhage
7. Sub arachnoid hemorrhage
8. Posterior epistaxis
9. Retroperitoneal bleeding
10. Unstable hemodynamic
11. Fresh Frozen Plasma
12. Prothrombin complex concentrate
13. American College of Cardiology
14. Volume Resuscitation
15. Thrombocytopenia
16. Heparin Induced Thrombocytopenia
17. ABO compatibility
18. Iyophilized
19. Anaphylaxis
20. Thrombosis
21. American Heart Association

درمان با مقدار مصرف خوراکی ۱ تا ۲/۵ میلی گرم از ویتامین K خوراکی طبق دستورالعمل AHA قرار گیرد.

■ درمان خونریزی ماژور در بیماران واجد دریچه‌های قلبی مصنوعی

در این بیماران با توجه به شرایط خاص بیمار، باید ارزیابی دقیقی از شرایط بالینی بیماران انجام گیرد. با توجه به خطر اورژانسی و فوری که خونریزی‌های ماژور برای بیماران ایجاد می‌کنند، حتی با وجود دریچه‌های قلبی، توصیه می‌گردد مصرف داروی وارفارین قطع شده و با استفاده از فرآورده‌های PCC (به‌عنوان داروی ارجح) و FFP در ترکیب با ویتامین K داخل وریدی اقدام به بازگردانی اثر ضدانعقادی داروی وارفارین گردد. مقدار مصرف توصیه شده از ویتامین K در این شرایط ۲/۵ تا ۵ میلی گرم به‌صورت داخل وریدی می‌باشد.

منابع

1. 2017 ACC Expert Consensus Decision pathway on management of bleeding in patients on oral anti coagulants.
2. 2014 AHA/ACC/HRS Guidelines for management of patients with atrial fibrillation.

3. Holbrook A. Schulman S. Witt DM. Evidence based management of anticoagulant therapy – anti thrombotic therapy and prevention of thrombosis 9th edition, American College of Chest Physicians evidence based clinical practice guidelines. Chest 2012; 141(2 suppl):e152S-e184S.