

راهکار طبابت بالینی

بیماریهای ترومبوآمبولیک وریدی

مقدمه

تعریف و همه گیرشناسی

ترومبوز وریدهای عمقی^۱ (DVT) و آمبولی ریوی^۲ (PE) طیف بیماریهای ترومبوآمبولیک^۳ (VTE) را تشکیل می دهند. بیماریهای ترومبوآمبولیک وریدی امروزه به مسئله ای نگران کننده در حوزه بهداشت بین الملل در آمده اند زیرا ممکن است به همراه بسیاری از بیماریهای گوناگون دیده شوند یا با اضافه شدن به بیماری زمینه ای ، وضع بیمار را تشدید کنند. برای مثال حدود ۳۰ درصد از بیماران بستری در بخش مراقبتهای ویژه دچار ترومبوفلبیت ورید های عمقی می گردند.

بر خلاف آنچه تصور می شود، وقوع آمبولی در پی ترومبوز وریدهای عمقی بسیار شایع است و متعاقب ٪ ۶۰ تا ٪ ۸۰ از موارد DVT دیده می شود ؛ مسئله ای که غالباً مورد کم توجهی واقع می شود. این مسئله در برخی از مطالعات سالهای اخیر داخل کشور نیز مورد تاکید قرار گرفته است.

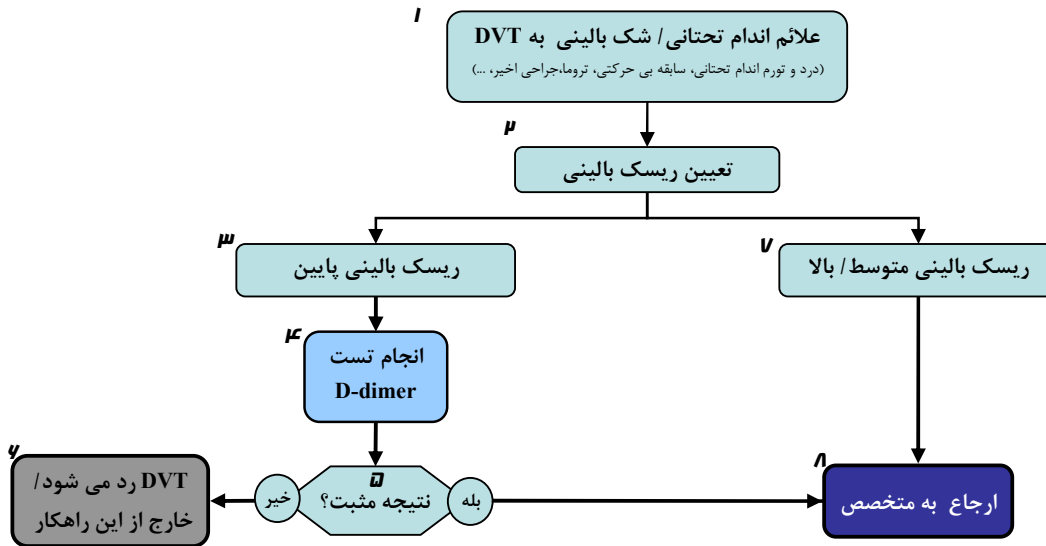
بر اساس یک مرور سیستماتیک منابع، میزان بروز ترومبوز وریدهای عمقی در جمعیت، ۵ نفر در هر ۱۰۰۰۰ نفر است و این میزان با بالا رفتن سن، فزونی می یابد. تشخیص به موقع و درمان موثر، مرگ و میر را به طرز چشمگیری کاهش داده و عوارض را به حداقل می رساند.

توصیه ها

این راهکار طبابت بالینی مطابق با جدیدترین یافته های علمی- پژوهشی است؛ با این حال، تمامی روشهای درمانی موجود را در بر نمی گیرد و رد کننده سایر روشهای درمانی نیز به شمار نمی رود. توصیه های موجود به منظور ایجاد چارچوبی یکپارچه در بررسی و درمان بیماران فراهم آورده شده اند و قضاوت نهایی در مورد فرایندهای تشخیصی و درمانی باید با توجه به شرایط ویژه هر بیمار توسط پزشک اتخاذ شود.

اقدامات و بررسی های تشخیصی ترومبوز وریدهای عمقی

الگوریتم تشخیصی ترومبوز وریدهای عمقی (DVT)



1. Deep Vein Thrombosis (DVT)
2. Pulmonary Embolism
3. Venous Thromboembolic Disease

۱. علائم اندام تحتانی / شک بالینی به DVT

- ارزیابی بالینی، معاینه و شرح حال بیمار در تشخیص ترومبوز وریدهای عمقی حائز اهمیت بالایی هستند.
- تورم و درد اخیر یکطرفه بالا یا پایین زانو که با ترومای استخوانی/ مفصلی اخیر توجیه پذیر نباشد، احتمال وجود ترومبوز وریدهای عمقی (DVT) را مطرح می کند.
- از عواملی که شانس ایجاد DVT را به طرز چشمگیری افزایش می دهند، می توان به موارد زیر اشاره کرد:
 - سابقه قبلی ترومبوامبولی وریدی / سابقه خانوادگی ترومبوامبولی وریدی
 - سن بالا
 - بی حرکت نمودن/ بی حرکت بودن بیمار
 - وجود بدخیمی فعال
 - حاملگی/ دوره پس از زایمان/ استفاده اخیر از ترکیبات استروژنی (مثل: قرصهای ضد بارداری، هورمون درمانی جایگزین)
 - تروما یا جراحی اخیر
 - بیماریهای مستعد کننده زمینه ای (مثل: سندرم آنتی فسفولیپید، سیستمیک لوپوس اریتماتوز، بیماری بهجت)

۲. تعیین ریسک بالینی بیماری (Pretest probability)

یافته های بالینی به تنهایی ارزیابی مناسبی از وجود یا شدت ترومبوز حاصل نمی کنند. بنا بر این استفاده از معیارهایی هماهنگ در کنار یافته های بالینی، تعیین ریسک بالینی بیماری، و استفاده بهینه از یافته های آزمایشگاهی/ تصویربرداری، مناسبترین رویکرد در ارزیابی بیماران مشکوک به ترومبوز وریدهای عمقی است.

طبق یک مرور سیستماتیک منابع که اخیراً صورت گرفته است، تعیین ریسک بالینی مهمترین گام در اقدامات تشخیصی و درمانی بیماران مشکوک به DVT می باشد.

- مدل پیشنهادی دکتر ولز (Wells) و همکاران مقبولترین مدل ارزیابی ریسک بالینی بیماری به شمار می رود:

*تذکر: معیارهای زیر برای ارزیابی هماهنگ بیماران طراحی شده اند، و باید به همراه قضاوت بالینی پزشک، لحاظ شوند، نه به جای آن.

مدل ولز برای ارزیابی ریسک بالینی بیماری ترومبوز وریدهای عمقی امتیاز

۱	بدخیمی فعال (تحت درمان یا درمان شده در ششماه اخیر، یا تحت درمان تسکین دهنده (palliative)
۱	فلج کامل، پارزی یا بی حرکت کردن اخیر اندام تحتانی به وسیله گچ گرفتن
۱	در بستر ماندن اخیر برای بیش از سه روز یا جراحی عمده در چهار هفته اخیر
۱	لمس دردناک در طول مسیر سیستم وریدی
۱	ورم کردن سر تا سر اندام تحتانی
۱	تورم بیش از ۳ سانتیمتر یک ساق در مقایسه با اندام تحتانی بی علامت مقابل (این اندازه گیری باید ۱۰ سانتیمتر زیر توروزیته تیبیال انجام شود).
۱	ادم گوده گذار که در اندام علامتدار بیشتر باشد
۱	مشاهده وریدهای سطحی کولترال ^۱
-۲	تشخیص دیگری به اندازه DVT یا بیشتر از آن محتمل به نظر برسد
	تذکر: اگر هر دو اندام تحتانی علامتدار باشند، سمتی که درگیری شدیدتری دارد را در نظر بگیرید.
۳ یا بیشتر	پر خطر (ریسک بالینی بیماری بالا)
۱ یا ۲	خطر متوسط (ریسک بالینی بیماری متوسط)
۰ یا کمتر	کم خطر (ریسک بالینی بیماری پایین)

^۱. Collateral

۳. ریسک بالینی بیماری پایین

در صورت وجود ریسک بالینی بیماری پایین برای DVT انجام تست D-dimer اقدام بعدی خواهد بود.

۴. انجام تست D-dimer

پلاسما D-dimer محصولی است که از فیبرینولیز قطعات متصل به هم فیبرینی ایجاد می شود و ارزیابی آن از حساسیت بسیار بالایی برای بررسی فرایندهای ترومبوتیک حاد در سرتاسر سیستم عروقی برخوردار است. با وجود حساسیت و ارزش اخباری منفی^۱ بسیار بالا، اختصاصیت تست D-dimer کم است. روشهای گوناگونی برای انجام تست D-dimer موجودند. روشهای کمی (مثل ELISA^۲) از حساسیت مطلوبتری در مقایسه با روشهای نیمه کمی (مثل لاتکس آگلوتیناسیون) بهره می گیرند. در نتیجه روشهای ELISA یا Rapid ELISA روشهای انتخابی برای انجام تست D-dimer می باشند. بنا بر آنچه گفته شد، تست D-dimer به عنوان روشی مطمئن رد کردن DVT در بیماران دارای ریسک بالینی بیماری پایین محسوب می شود.

تذکر: در صورت در دسترس نبودن تست D-dimer، بسته به شرایط بیمار می توان از تستهایی چون اولتراسونوگرافی وریدهای اندام تحتانی، CT ونوگرافی اندام تحتانی، و یا فلپوگرافی استفاده کرد. انجام این تستها از حیطة ی وظایف پزشک عمومی خارج است و مشاوره یا ارجاع به متخصص در این حالت توصیه می شود.

۶. DVT رد می شود / خارج از این راهکار طبابت بالینی

هنگامی که ریسک بالینی بیماری پایین است و نتیجه تست D-dimer نیز منفی است، احتمال وجود DVT ناچیز می باشد (کمتر از ۲ درصد). چنین بیمارانی تنها نیازمند پیگیری بالینی به همراه جستجو برای سایر علل می باشند.

۷. ریسک بالینی بیماری متوسط یا بالا

بیماران دارای ریسک بالینی بیماری متوسط یا بالا ریسکی بین ۱۵٪ تا ۷۰٪ برای وجود DVT دارند. به دلیل این میزان بروز بالا، اولتراسونوگرافی داپلر اولین تست تشخیصی در این بیماران به شمار می رود. ارجاع این بیماران توصیه می شود.

۸. ارجاع بیمار

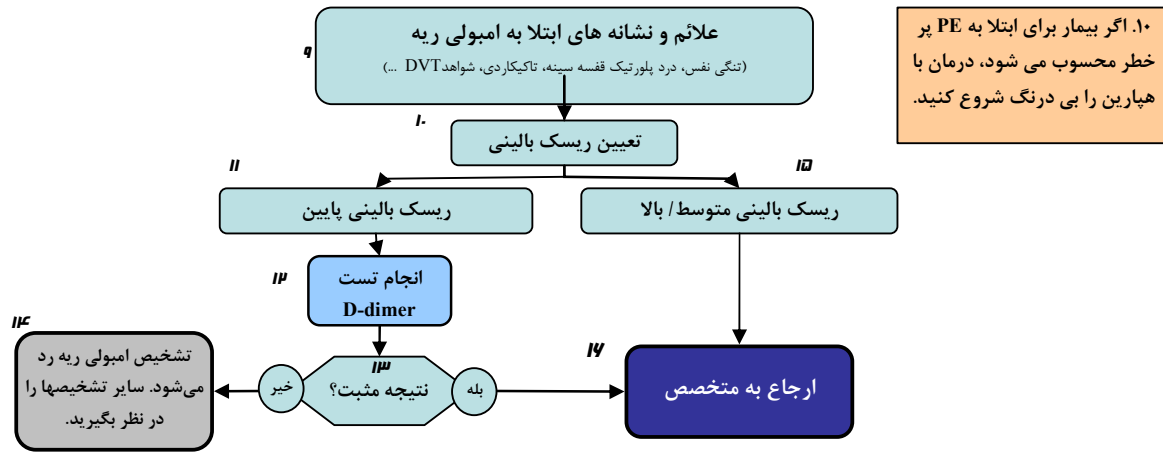
از آنجاییکه این بیماران نیاز به اولتراسونوگرافی داپلر اندام تحتانی دارند، باید ارجاع داده شوند.

□ اقدامات و بررسی های تشخیصی امبولی ریه

الگوریتم تشخیصی امبولی ریه (PE)

^۱. Negative predictive value (NPV)

^۲. Enzyme Linked Immuno Sorbet Assay



۹. علائم و نشانه های امبولی ریه

امبولی ریوی تظاهرات بسیار گوناگونی دارد و نمای بالینی بیماریهای متعددی را تقلید می کند بنابراین در بیماران مستعد باید به دقت به جستجوی علائم و نشانه های کمک کننده پرداخت. همچنین بسیاری از بیماران تنها با علائم خفیف و غیر اختصاصی مثل بی قراری و اضطراب مراجعه می کنند. بنا بر این پیگیری بالینی باید به دقت صورت بگیرد و نبود علائم تیپیک، PE را رد نمی کند.

از شایعترین علائم و نشانه ها می توان به تنگی نفس، درد پلورتیک قفسه سینه، تاکی پنه، تکیکاردی، و شواهد مبنی بر وجود ترومبوز وریدهای عمقی اشاره کرد. سایر علائم و نشانه ها عبارتند از بی قراری، سرفه، هموپتیزی، تب، سنکوپ، تعریق شدید، درد غیر پلورتیک قفسه سینه، رالهای ریوی، ویزینگ، افت فشار خون، و حتی سیانوز. امبولی ریوی وسیع ممکن است موجب برهم خوردن تعادل همودینامیک یا حتی ایست قلبی شود.

۱۰. تعیین ریسک بالینی بیماری

همانطور که در مورد DVT گفته شد، در اینجا نیز استفاده از معیارهایی هماهنگ برای ارزیابی ریسک بالینی بیماری به منظور پیشبرد صحیح سایر تصمیم گیری های بالینی ضروری می نماید. مدل پیشنهادی دکتر ولز (Wells) و همکاران برای تعیین ریسک بالینی بیماری در زیر آورده شده است:

*تذکر: معیارهای زیر برای ارزیابی هماهنگ بیماران طراحی شده اند، و باید به همراه قضاوت بالینی پزشک، لحاظ شوند، نه به جای آن.

امتیاز	مدل ولز برای ارزیابی ریسک بالینی امبولی ریوی
۳	علائم و نشانه های بالینی DVT (به طور حد اقل، تورم و درد اندام تحتانی در پی لمس وریدهای عمقی موجود باشد).
۳	تشخیصهای دیگر نا محتملتر از امبولی ریوی باشند.
۱/۵	وجود تکیکاردی (ضربان قلب بالای ۱۰۰ بار در دقیقه)
۱/۵	بی تحرکی یا جراحی در چهار ماه اخیر
۱/۵	سابقه قبلی DVT یا PE
۱	هموپتیزی
۱	بدخیمی فعال (تحت درمان یا درمان شده در ششماه اخیر، یا تحت درمان تسکین دهنده (palliative))
بیش از ۶	پر خطر (ریسک بالینی بیماری بالا)
بین ۲ تا ۶	خطر متوسط (ریسک بالینی بیماری متوسط)
کمتر از ۲	کم خطر (ریسک بالینی بیماری پایین)

هشدار

○ اگر بیمار بر طبق معیارهای فوق پر خطر محسوب می شود، بی درنگ درمان با هپارین را آغاز کنید.

○ عوامل خطر ساز مربوط به امبولی ریوی و ترومبوز وریدهای عمقی مشابهند. برای اطلاعات بیشتر به توصیه شماره (۱) مراجعه کنید.

- رادیوگرافی قفسه سینه، بررسی گازهای خون شریانی، الکتروکاردیوگرام و سایر تستهای تشخیصی) نیز باید به منظور بررسی دیگر تشخیصهای افتراقی نسبت به شرایط بیمار انجام شوند.
- اگر بیمار دچار علائم آمبولی وسیع ریوی بود، رویکرد درمانی متفاوت خواهد بود. جهت کسب اطلاعات بیشتر، به توصیه ی شماره ی (۱۸) مراجعه کنید.
- اگر ریسک بالینی بیماری متوسط یا بالا بود، اقدام بعدی، انجام CTPA^۱ و در صورت عدم مقدور بودن، تصویربرداری تهویه/ خونرسانی است. چنین اقداماتی خارج از وظایف پزشک عمومی میباشد و ارجاع این بیماران پس از کسب اطمینان از پایداری علائم حیاتی توصیه می شود.
- اگر ریسک بالینی بیماری پایین بود، تست D-dimer انجام می گیرد.

۱۱. ریسک بالینی پایین است.

- در این گروه از بیماران تست D-dimer توصیه می شود. اگر نتیجه آن منفی بود، آمبولی ریه رد می شود و باید سایر تشخیصها را در نظر داشت.
- در صورت مثبت شدن تست D-dimer، انجام بررسیهای بیشتر (CTPA یا تصویربرداری تهویه/ خونرسانی) ضروری است و ارجاع این بیماران الزامی است.

هشدار

- عدم تشخیص به موقع آمبولی ریوی عواقب خطرناکتری نسبت به عدم تشخیص به موقع ترومبوز وریدی عمقی در پی دارد. بنابراین برای رد کردن آن به ارزش اخباری منفی بالاتری نیاز داریم. طبق شواهد موجود، به جز روشهای ELISA و Rapid ELISA، سایر روشهای انجام تست D-dimer به تنهایی در رد کردن PE در بیماران مشکوک کارا نیستند. مگر اینکه با نتایج سایر تستها و ریسک بالینی بیماری هم خوانی داشته باشند.

۱۴. تشخیص آمبولی ریه رد می شود. سایر تشخیصها را در نظر بگیرید.

در بیماران دارای احتمال پیش آزمون پایین اگر نتیجه ای منفی در تست D-dimer داشته باشند، احتمال بروز PE بسیار کم است. در چنین بیمارانی قطع داروهای ضدانعقادی، و پیگیری بالینی مطمئن به نظر می رسد. همچنین باید سایر تشخیصهای افتراقی خصوصا پریکاردیت، MI و نومونی را به طور جدی در نظر داشت.

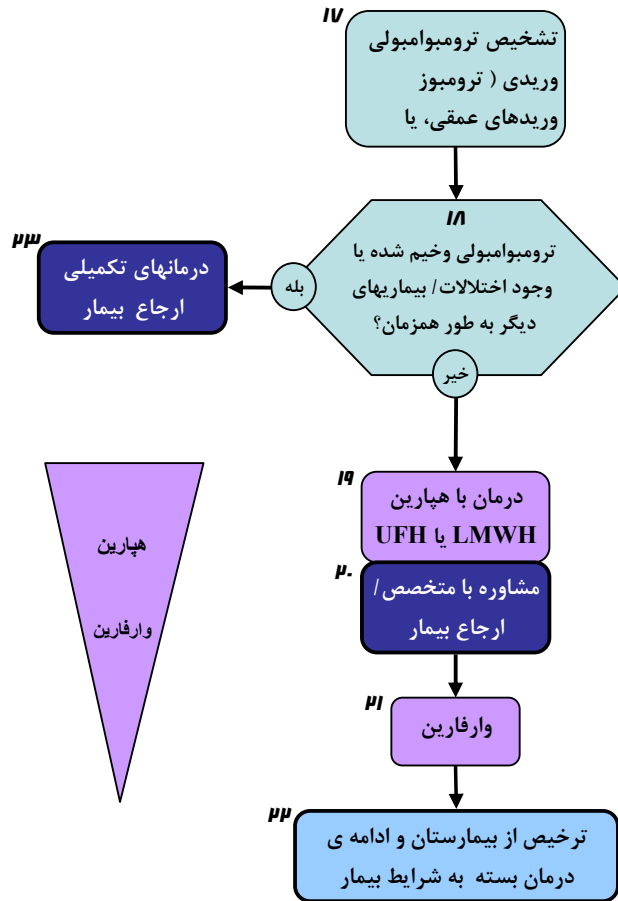
۱۵. ریسک بالینی آمبولی ریه متوسط یا بالا است.

در این بیماران اقدام تشخیصی بعدی، CTPA یا تصویربرداری تهویه/ خونرسانی است. این بررسیها از حیطة وظایف پزشک عمومی خارج هستند و ارجاع بیمار پس از تثبیت وضعیت عمومی توصیه می شود.

□ درمان و مدیریت ترومبوآمبولی وریدی

الگوریتم درمان و مدیریت آمبولی عمقی وریدی (PE و DVT)

^۱. Computed Tomography Pulmonary Angiography



LMWH: Low Molecular Weight Heparin
UFH: Unfractionated Heparin

هشدار □

○ این راهکار طبابت بالینی برای درمان بیماران دارای اختلالات خونریزی دهنده / انعقادی ژنتیکی. یا خانوادگی طراحی نشده اند. در صورت مواجهه با این بیماران ارجاع به متخصص توصیه می شود.

چگونگی تشخیص ترومبوامبولی ریوی در قسمتهای پیشتر آمد. اینک به توضیح اصول درمان می پردازیم:

۱۸. ترومبوامبولی وخیم شده یا وجود اختلالات / بیماریهای دیگر به طور همزمان؟

تعیین وخامت، و اختلالات/ بیماریهای همراه، از نخستین قسمتهایی است که باید در درمان ترومبوامبولی وریدی مد نظر قرار بگیرد. حالتیهای وخیم (Complicated) یا افراد دارای اختلالات همراه، درمانهای متفاوتی را طلب می کنند.

□ حالتیهای وخیم عبارتند از:

- امبولی وسیع ریوی
- سابقه ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین
- فلگمازیا
- اختلالات انعقادی ژنتیکی/ خانوادگی
- موارد منع مصرف داروهای ضد انعقادی
- ترومبوز وسیع ایلئوفمورال
- حاملگی
- نارسایی شدید کلیوی

توضیح مختصر این موارد در قسمتهای بعدی ارائه شده است؛ با این حال، رویکرد اصلی در این بیماران، ارجاع به متخصص می باشد.

• امبولی وسیع ریوی:

امبولی وسیع ریوی را باید در شرایطی چون: برهم خوردن تعادل همودینامیک، هیپوکسمی شدید، دیسترس تنفسی شدید، و علائم اکوکاردیوگرافیک فشار بر بطن راست در نظر داشت. ریسک مرگ و میر در این بیماران تا ۱۰ برابر بیش از سایر مبتلایان است. این بیماران از درمان ترومبولیتیک زودهنگام بسیار (و حتی گاهی تا قبل از گذشت دو هفته از ایجاد امبولی) بهره می برند. در این بیماران اصلاح هیپوکسمی (در صورت وجود)، آغاز درمان با هپارین و ارجاع به متخصص در اسرع وقت توصیه می شود.

• موارد منع مصرف داروهای ضدانعقادی

□ موارد منع مطلق تجویز داروهای ضدانعقادی:

بیماران دارای خونریزی فعال شدید یا خونریزی داخل جمجمه‌ای (ICH) اخیر

□ موارد منع نسبی تجویز داروهای ضدانعقادی:

- جراحی اخیر یا در شرف انجام
- آنمی (هماتوکریت کمتر از ۳۰)
- اولزر پپتیک فعال
- ترومای مازور
- سابقه ی خونریزیمای گوارشی
- بیماریهای کبدی/کلیوی

به دلیل ریسک بالای خونریزی در صورت درمان با هپارین، و ریسک بالای ترومبواسمبولی وریدی در صورت عدم درمان، شرایط این بیماران، پیچیده است. آنها ممکن است نیازمند بررسی دوره ای اولتراسونوگرافیک داپلر اندام تحتانی و همچنین کار گذاری فیلترهای بزرگ سیاهرگ زیرین (IVC) باشند. ارجاع این بیماران نیز پس از تثبیت علائم حیاتی، و در اسرع وقت توصیه می شود.

• سابقه ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین

ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT)^۱ ممکن است در کمتر از ۵ درصد از افرادی که از UFH^۲ استفاده می کنند، و کمتر از ۱ درصد بیماران تحت درمان با LMWH^۳ دیده شود.

بیماران با سابقه ی ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT) نباید تحت درمان با هیچ نوعی از هپارین (اعم از UFH یا LMWH) قرار بگیرند. ارجاع در اسرع وقت برای این بیماران توصیه می شود.

• ترومبوز وسیع ایلتوفمورال/ فلگمازیا

در چنین بیمارانی نیاز به بستری شدن و هپارین درمانی طولانی تری وجود دارد. درمان لخته زدا(ترومبولیتیک) نیز در برخی از بیماران ممکن است سودمند باشد. ارجاع به متخصص (ترجیحا جراح عروق در این حالت) توصیه می شود.

• حاملگی

از آنجاییکه وارفارین با عبور از جفت ممکن است ایجاد امبریوپاتی کند، هپارین درمان ضد انعقادی مطلوب، در حاملگی به شمار می آید. ارجاع به متخصص در این گروه نیز توصیه می شود.

• اختلالات انعقادی ژنتیکی/خانوادگی

این بیماران به دلیل ناهمگونی اختلالات مختلف، و پیچیدگیهای متعدد مسیرهای درمانی (و حتی تشخیصی)، از راهکار طبابت بالینی موجود حذف شده اند. ارجاع به متخصص در این گروه توصیه می شود.

1. Heparin Induced Thrombocytopenia

2. Unfractionated Heparin

3. Low Molecular Weight Heparin

• نارسایی شدید کلیوی (کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ میلی لیتر در دقیقه)

این افراد باید به منظور جلوگیری از عوارض خونریزی دهنده، تحت بررسی دقیق و تنظیم مناسب دوز داروهای ضد انعقادی قرار بگیرند. ارجاع در اسرع وقت برای این بیماران توصیه می شود.

۱۹ و ۲۰. درمان با هپارین (UFH یا LMWH)، ارجاع بیمار

- تجویز هپارین (LMWH یا UFH)، اصلی ترین درمان آغازین ترومبوآمبولی ریوی است و عواقب بیماران را بهبود می بخشد.
- درمان با هپارین باید حداقل تا ۵ روز پس از آغاز درمان با وارفارین ادامه یابد، و پس از آن نیز وقتی به سطوح درمانی INR^۱ (معمولا بالاتراز ۲) رسید، حداقل باید تا دو روز دیگر درمان توام هپارین و وارفارین را ادامه داد.
- هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH)، حداقل به اندازه ی هپارین شکسته نشده (UFH) اثر بخش و مطمئن (safe) است. عوارضی چون ترومبوسیتوپنی تاشی از هپارین، و استئوپنی در افرادی که LMWH دریافت می کنند کمتر است؛ ضمن اینکه نیازمند تغییر دوز و تنظیم مجدد بر حسب^۲ aPTT نیست (در موارد خاص دوز LMWH با بررسی فاکتور X تنظیم می گردد). با این حال هزینه ی تهیه ی LMWH بیشتر است (هر چند در صورت استفاده بهینه از آن، کل هزینه بیمار به دلیل انجام تستهای آزمایشگاهی کمتر و دوره ی بستری کوتاهتر از گروهی است که UFH دریافت می کنند). به طور کلی، LMWH بر UFH ارجحیت دارد؛ با این حال، انتخاب بین ایندو به در دسترس بودن دارو، وضعیت اقتصادی بیمار، و شرایط / بیماریهای همراه دیگر در بیماران، بستگی دارد.

❑ هشدار

- اگر حین درمان با هپارین، بیمار دچار خونریزی داخل جمجمه ای تهدید کننده ی حیات بشود، تجویز پروتامین سولفات ممکن است موثر باشد.
- ارجاع، یا مشاوره ی فوری با متخصص توصیه میشود.

- انواع مختلفی از LMWH امروزه تولید شده اند.وجه مشترک تمامی LMWHها اینست که دوز آنها بر اساس وزن بدن تنظیم و ثابت می گردد و به جز در موارد خاص، نیاز به تغییر و تنظیم مجدد بر حسب aPTT ندارد.
- از انواع LMWH، انوکسپارین (Enoxaparin) و دالتپارین (Dalteparin) در ایران موجودند.

❑ دو روش درمانی برای استفاده از انوکسپارین مقبول است:

- ۱/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت زیر جلدی (SQ) یکبار در روز
- ۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت زیر جلدی (SQ) دوبار در روز
- روش شماره ۲ در بیماران چاق، سرطانی، یا دارای بیماریهای مزمن کلیوی سودمندتر است.

❑ روش درمانی با دالتپارین به صورت ۱۰۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت زیر جلدی (SQ) است.

❑ روش درمانی هپارین شکسته نشده به شرح زیر است:

در ابتدا بولوس ۵۰۰۰-۱۰۰۰۰ واحدی تجویز میشود (و یا ۸۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) aPTT ای که حداقل دوبرابر aPTT طبیعی متناسب با سن و جنس باشد، درمانی محسوب میشود. این عدد درمانی معمولا برای اغلب بیماران بین ۵۰ تا ۸۰ ثانیه است؛ با این حال، چنین اعدادی بسته به روش مورد استفاده ی آزمایشگاه، تفاوتی قابل توجهی دارند و باید مد نظر قرار بگیرند. ادامه ی هپارین نیز به صورت تجویز ۱۸ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در هر ساعت (u/ kg/ h) است.

تغییرات دوز هپارین متناسب با aPTT صورت می گیرد. مدل پیشنهادی دکتر راشکه در این مورد در زیر ارائه شده است:

روش پیشنهادی راشکه (Raschke) برای تجویز هپارین شکسته نشده ی وریدی

¹. International Normalized Ratio

². activated Partial Thromboplastin Time

متغیر	روش تجویز
بولوس اولیه هیبارین	۸۰ u/kg بولوس و سپس ۱۸ u/kg/h
aPTT کمتر از ۳۵ ثانیه (کمتر از ۱/۲ برابر افراد کنترل سالم)	۸۰ u/kg بولوس و سپس ۴ u/kg/h
aPTT بین ۳۵ تا ۴۵ (۱/۲ تا ۱/۵ برابر افراد کنترل سالم)	۴۰ u/kg بولوس و سپس ۲ u/kg/h
aPTT بین ۴۶ تا ۷۰ (۱/۵ تا ۲/۳ برابر کنترل)	بی تغییر
aPTT بین ۷۱ تا ۹۰ ثانیه (۲/۳ تا ۳ برابر کنترل)	میزان انفوزیون را ۲ u/kg/h کاهش دهید.

۲.۱. وارفارین

- وارفارین با جلوگیری از سنتز فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K، از تشکیل لخته جلوگیری می کند. نشان داده شده است که درمان ضد انعقادی با وارفارین، عوارض و عود مجدد فرایندهای ترومبوتیک را کاهش می دهد.
- استفاده از Loading dose وارفارین طبق مطالعات موجود، مزیتی ندارد و توصیه نمی شود.
- بهتر است درمان با وارفارین به صورت ۵ میلی گرم روزانه آغاز شود و سپس، دوز آن بسته به نتیجه تستهای INR تعدیل شود.
- INR معادل ۲/۵ (بین ۲ تا ۳) در محدوده ی درمانی محسوب می شود.
- بررسی INR در ابتدا باید به صورت روزانه باشد. سپس اگر طی دو روز متوالی، INR در محدوده ی درمانی قرار داشت، می توان فواصل چک کردن را به هفته ای سه بار کاهش داد. در ادامه ، بسته به مطلوب بودن شرایط بیمار، می توان فواصل چک کردن INR را باز هم کاهش داد؛ با این حال، این فواصل نباید هیچگاه از ۴ هفته بیشتر باشد.
- بسیاری از داروها و حتی مواد غذایی، تداخلات قابل توجهی با وارفارین دارند. ضمنا بسیاری از آنتی بیوتیکها، سایر گروههای دارویی، و حتی استامینوفن INR را افزایش می دهند. **موادی مثل سبزیجات دارای برگهای سبز، به دلیل دارا بودن ویتامین K، INR را کاهش می دهند.** بنا بر این ، بیماران باید آموزش لازم در مورد داروهایی را که با وارفارین تداخل دارند، دریافت کنند. همچنین باید به این بیماران توصیه نمود قبل از مصرف هر گونه دارویی (حتی داروهای بدون نسخه)، با پزشک خود مشورت کنند.
- درمان حاد خونریزی ناشی از مصرف بیش از حد وارفارین، با پلاسمای تازه ی منجمد FFP^۱، Cryoprecipitate، و در صورت دسترسی، فاکتور VII نوترکیب انجام میشود. در برخورد با INR های بالا تر از ۵ در بیمارانی که خونریزی ندارند یا دچار خونریزی های جزئی اند، بسته به شرایط بیمار می توان از قطع وارفارین، و گاهی تجویز دوز پایین ویتامین K سود برد. **ارجاع به متخصص در این گروه توصیه می شود.**
- استفاده از وارفارین در دوره ی حاملگی ، و خصوصا در ۱۲ هفته ی اول ، به دلیل ریسک بالای عوارض ، و امبریوپاتی، توصیه نمیشود. **ارجاع این بیماران به متخصص توصیه می شود.**
- ارجاع بیماران یامشاوره با پزشک متخصص (یکی از تخصصهای قلب، ریه، جراحی عروق، یا داخلی) توصیه می شود.

□ نحوه ی ادامه ی درمان با وارفارین

مدت درمان با وارفارین باید متناسب با وضع هر بیمار انتخاب شود. در مورد مدت زمان دقیق ادامه وارفارین بر مبنای مطالعات مختلف، پیشنهادات گوناگونی ارائه می شوند.

خلاصه ای از نکات کلیدی در زیر ارائه شده اند، هر چند در موارد پیچیده، ارجاع به متخصص ترجیح داده میشود:

الف. در بیمارانی که به دنبال جراحی، تروما، یا بی حرکتی دچار ترومبوآمبولی وریدی می شوند، و ریسک فاکتور یا اختلال زمینه ای دیگری ندارند، ۳ تا ۶ ماه درمان کافی به نظر می رسد. (با INR معادل ۲ تا ۳)

^۱. Fresh Frozen Plasma

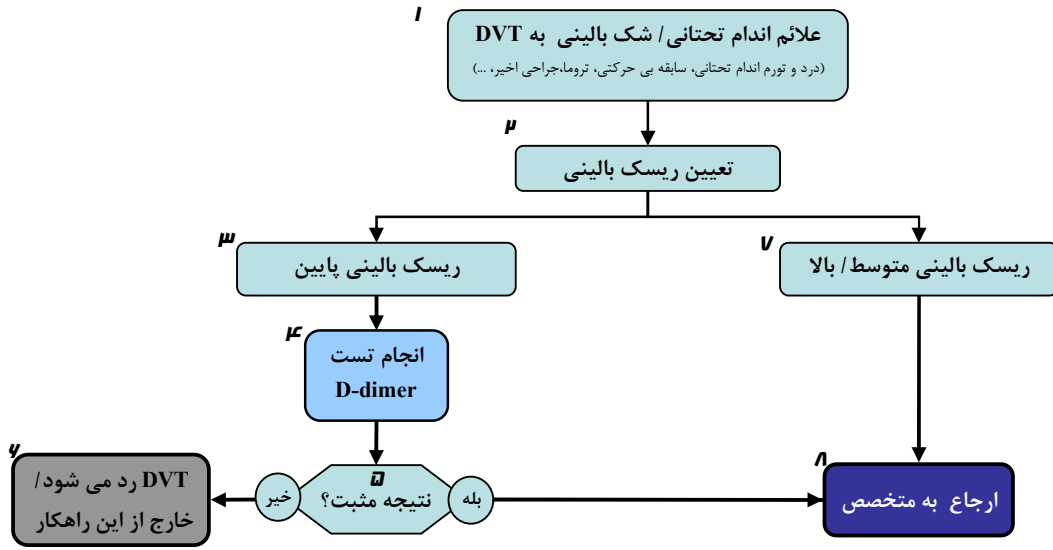
- ب. در بیمارانی که دچار ترومبوامبولی وریدی ایدیوپاتیک شده اند (یعنی علیرغم بررسی، عامل خطرسازی در آنها یافت نشده است)، ۳ تا ۶ ماه درمان کامل (با INR معادل ۲ تا ۳) و سپس ادامه نامحدود وارفارین (با INR حدود ۱/۵ تا ۲) توصیه می شود.
- ج. بیماران دچار بدخیمی فعال حداقل به ۳ تا ۶ ماه درمان با هیپارین نیاز دارند. ارجاع به متخصص توصیه می شود.
- د. بیمارانی که دچار ترومبوامبولی وریدی مکرر می شوند، نیاز به یکسال درمان کامل، و پس از آن، درمان نامحدود با وارفارین دارند. ارجاع به متخصص توصیه می شود.
- ه. ارجاع بیماران دارای اختلالات انعقادی ژنتیکی / خانوادگی توصیه می شود.

۲۲. نیاز به درمانهای تکمیلی وجود دارد

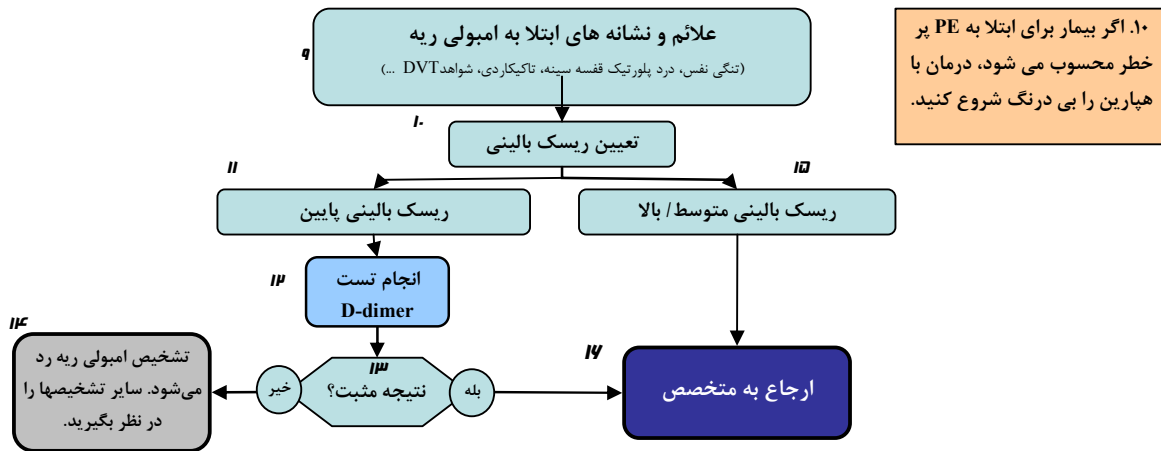
هشدار □

- در گروههایی که دچار شکست درمانی شده اند، یا نیازمند درمانهای تکمیلی می باشند، ارجاع به متخصص توصیه می شود.
- شکست درمانی هنگامی اطلاق می شود که بیمار در حین درمان با هیپارین، یا وارفارین دچار DVT یا PE علامتدار شود. ارجاع به متخصص در این گروه توصیه می شود.
- اگر بیمار علیرغم دستیابی به INR مطلوب در حین درمان با وارفارین، دچار ترومبوامبولی وریدی شود، هیپارین درمانی ممکن است موثر باشد. وجود بدخیمی فعال، شایعترین علت شکست درمانی با وارفارین است.
- آنتی بادی های ضد فسفولیپید نیز از عوامل مهم شکست درمان ضد انعقادی اند. این بیماران ممکن است نیاز به حفظ INR در محدوده ای بالاتر (حدود ۳ یا بیشتر) داشته باشند. ارجاع به متخصص توصیه می شود.
- بیمارانی که در آنها انجام درمان ضد انعقادی مقدور نیست، و یا علیرغم دریافت درمان مناسب، دچار ترومبوامبولی های مکرر وریدی شده اند، ممکن است از کار گذاشتن فیلترهای بزرگ سپاهرگ زیرین (IVC filters) سود ببرند. ارجاع به متخصص در این گروه توصیه می شود.

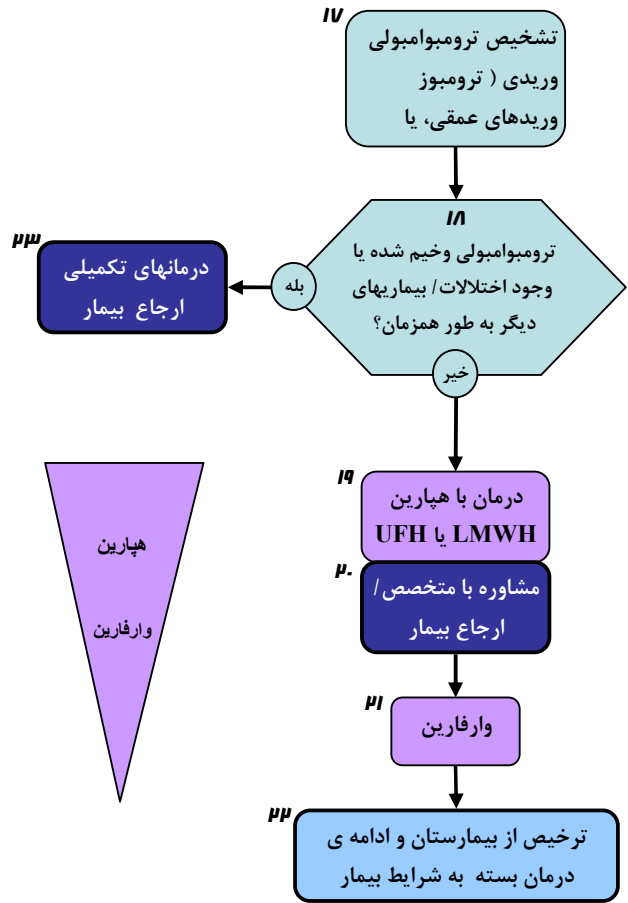
الگوریتم تشخیصی ترومبوز وریدهای عمقی (DVT)



الگوریتم تشخیصی امبولی ریه (PE)



الگوریتم درمان و مدیریت آمبولی عمقی وریدی (PE و DVT)



LMWH: Low Molecular Weight Heparin
UFH: Unfractionated Heparin

Bibliography:

- 1) Karwinski B, Svendsen E. Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism. *J Clin Path* 1989; 42: 135-9.
- 2) Mandelli V, Schmid C, Zogno C et al. 'False negatives' and 'false positives' in acute pulmonary embolism: A clinical postmortem comparison. *Cardiologia* 1997; 42: 205-10.
- 3) Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Prevalence of Deep Venous Thrombosis Among Patients in Medical Intensive Care. *JAMA* 1995; 274:335-337
- 4) Moser KM, Fedullo PF, Littlejohn JK, Crawford R. Frequent Asymptomatic Pulmonary Embolism In Patients with Deep Venous Thrombosis, *JAMA*; 271:223-225, 1994
- 5) Torbicki A., et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology, *European Heart Journal* (2000) 21, 1301-1336
- 6) Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. "Value of assessment of pretest probability of deep vein thrombosis in clinical management." *Lancet* 350:1795-98, 1997.
- 7) Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG: Incidence of Diagnosed Deep Vein Thrombosis in the General Population: Systematic Review. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2003 Jan 25(1): 1-5
- 8) Wells PS, Anderson Dr, Rodger M, et al. "Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer." *Thromb Haemost* 83:416-20, 2000.
- 9) Burnett B, et al. Venous Thromboembolism, Institute for Clinical Systems Improvement - Private Nonprofit Organization. 1998 Jun (revised 2005 Apr). 99 pages. NGC:004335
- 10) Venous thromboembolism (VTE). University of Michigan Health System - Academic Institution. 1998 Jun (revised 2004 Aug). 11 pages. NGC:003904
- 11) Kyrle PA, Eichinger S: Deep Vein Thrombosis, *Lancet*. 2005 Mar 26-Apr 1;365(9465):1163-74.
- 12) American College of Emergency Physicians (ACEP) Clinical Policies Committee; ACEP Clinical Policies Subcommittee on Suspected Lower-Extremity Deep Venous Thrombosis. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting with suspected lower-extremity deep venous thrombosis. *Ann Emerg Med*. 2003 Jul;42(1):124-35. Review. No abstract available.
- 13) van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA*. 2006 Jan 11;295(2):172-9.
- 14) American College of Emergency Physicians Clinical Policies Committee; Clinical Policies Committee Subcommittee on Suspected Pulmonary Embolism. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med*. 2003 Feb;41(2):257-70. Erratum in: *Ann Emerg Med*. 2003 Aug;42(2):288.
- 15) Safavi E, Zahedpour Anaraki MR, Firooz Bakhsh Sh, Nikparvar Fard M The study of diagnosed venous thromboembolism, *Tanaffos*, 2003, Vol 2, No.5. accessible at: <http://www.tanaffosjournal.ir>
- 16) Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *Circulation*. 2003;107:1692-1711.)
- 17) Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1993 Nov 1;119(9):874-81.
- 18) Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA*. 2006 Jan 11;295(2):199-207.
- 19) Nijkeuter M, Huisman MV. Diagnostic methods in pulmonary embolism. *Eur J Intern Med*. 2005 Aug;16(4):247-56.
- 20) Heim SW, Schectman JM, Siadaty Mir S, Philbrick JT. D-Dimer Testing for Deep Vein Thrombosis: A Metaanalysis, *Clinical Chemistr* 2004, 50;7 : 1136-1147