



ماهنامه دافلی

دارو و عوارض دارویی

شماره ۳۹. فروردین ۱۳۹۶

NO.39 MARCH 2017

بخش مراقبت‌های دارویی
پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی

مرکز آموزشی، پژوهشی، درمانی سل و بیماری‌های ریوی دکتر مسیح دانشوری
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی



به نام خدا

فهرست



۱- مراقبت‌های بالینی و آزمایشگاهی مرتبط با ضد انعقاد های خوراکی با اثر مستقیم (DOAC_s)

تهیه و تنظیم:



دکتر فرزانه داستان

دکتر رودابه حق گو

دکتر رها اسکندری

دکتر زهرا میر شفیع

گرافیک و صفحه آرایی:



مهدی رضایی



ماہنامه علمی، آموزشی دارو و عوارض دارویی

بخش مراقبت‌های دارویی
پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی
مرکز آموزشی، پژوهشی، درمانی سل و بیماری‌های ریوی
دکتر مسیح دانشوری
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی

مراقبت های بالینی و آزمایشگاهی مرتبط با ضدانعقاد های خوراکی با اثر مستقیم¹(DOACs)

تجویز آنتی کوآگولانت های خوراکی، اساس مدیریت ترومبوآمبولی وریدی²(VTE) و فیبریلاسیون دهلیزی³(AF) در طول دهه های متوالی است. وارفارین پر مصرف ترین آنتی کوآگولانت تجویزی در دنیاست. از جمله مزایای وارفارین کاربرد اثبات شده و هزینه پایین آن می باشد. معایب وارفارین شامل اندکس باریک درمانی، تداخلات دارویی زیاد، تغییر پذیری بین فردی و درون فردی دوز دارو و نیاز به مانیتورینگ مرتب INR و هزینه های مرتبط با آن است.

آنتی کوآگولانت های خوراکی با اثر مستقیم (DOACs) شامل مهار کننده های مستقیم ترومبین (دابیگاتران) و مهار کننده های فاکتور X_a (آپیکسابان، ادوکسابان، ریواروکسابان) در مقایسه با وارفارین، اثر بخشی یکسان یا بیشتر همراه با پروفایل ایمنی مطلوب تری در درمان VTE و AF دارند. اگر چه نگرانی هایی در مورد داروهای DOAC شامل طول اثر کوتاهتر، تست های آزمایشگاهی محدود جهت مانیتورینگ، نداشتن آنتی دوت مشخص (به استثنای دابیگاتران)، کاهش دوز یا منع مصرف در نارسایی های کبدی و کلیوی، انعطاف پذیری کم در دوز بندی، تداخلات دارویی و هزینه های بالاتر درمان، وجود دارد. هدف از این مطالعه ی مروری بررسی محدودیت های مصرف داروهای DOAC، شامل مانیتورینگ بالینی و آزمایشگاهی در خصوص اثر بخشی و ایمنی در بیماران بزرگسال و تعیین استراتژی های مراقبتی برای جمعیت های خاص می باشد.

اگرچه مانیتورینگ مرتب در مورد داروهای DOAC مورد نیاز نیست اما در برخی شرایط اندیکاسیون انجام تست های انعقادی وجود دارد. این موارد شامل موقعیت های اورژانسی (مانند تروما)، جراحی اورژانس، پروسیجرهای تهاجمی اورژانسی، خونریزی مازور، خودکشی یا اوردوز عمدی، ترومبوز حاد، نارسایی کلیوی، نارسایی کبدی، بررسی تبعیت از درمان دارویی در بیمار و وجود تداخلات دارویی بالقوه می باشد. مانیتورینگ انعقادی با هدف کسب اطمینان از اثر بخشی، ارزیابی امکان خونریزی و کمک به تصمیم گیری در خصوص انتخاب دارو انجام می شود.

اگر چه به پیشنهاد سازنده دارو، مانیتورینگ تست های انعقادی به جز در شرایط اوردوز مورد نیاز نیست اما طبق گایدلاین های انجمن قلب اروپا⁴(EHRA) ارزیابی بالینی و مانیتورینگ غیر انعقادی هر ۶-۱ ماه در بیماران دریافت کننده DOACs پیشنهاد می شود. اما توصیه ای در خصوص مانیتورینگ تست های انعقادی نشده است. کالج آمریکایی پزشکان قلب نیز توصیه ای در این خصوص نکرده است.

1. Direct acting Oral Anticoagulants
2. Venous Thromboembolism
3. Atrial Fibrillation
4. European Heart Rhythm Association

تست های انعقادی آزمایشگاهی:

¹ aPTT، ² PT و ³ TT تست هایی با سهولت دسترسی و سریع هستند اما حساسیت و اختصاصی بودن این تست ها ضعیف بوده و فاقد روابط دوز مطلوب- پاسخدهی مناسب جهت مانیتورینگ DOACs می باشند.

تست های مذکور در بیماران دریافت کننده داروهای DOAC باید تنها به عنوان تست های کیفی جهت تأیید اثر ضد انعقادی، مورد استفاده قرار گیرند.

اندازه گیری غلظت های پلاسمایی دارو، ⁴ ECT، ⁵ dTT و غلظت های anti-Fxa_a عموماً دسترسی محدودتر و نیاز به آزمایشگاه های تخصصی تری دارند، که منجر به زمانبر شدن پروسه می شود. البته تست های ECT، dTT و غلظت های anti-Fxa_a به دلیل کاربرد داشتن به عنوان تست های کمی جهت اندازه گیری اثر DOACs، همچنان روش های ترجیحی هستند.

تست های ⁶ dPT، ⁷ HepTest و ⁸ PiCT به عنوان معیارهای کمی درمان با DOACs در مطالعات تحقیقاتی مورد استفاده قرار می گیرند و به راحتی در دسترس نیستند.

پس از انتخاب نوع تست، تعیین زمان مصرف DOACs و متعاقباً زمان نمونه گیری خون از اهمیت بالایی برخوردار است. طبیعی است که بیشترین میزان تأثیر بر تست های انعقادی زمانی است که دارو به حداکثر غلظت پلاسمایی خود رسیده باشد. حداکثر غلظت های پلاسمایی دارو، ۲ ساعت بعد از مصرف دابیگاتران، ۴-۲ ساعت بعد از مصرف ریواروکسابان، ۴-۱ ساعت بعد از مصرف آپیکسابان و ۲-۱ ساعت بعد از مصرف ادوکسابان ایجاد می شود. در مورد دابیگاتران و آپیکسابان، ۱۲ ساعت پس از مصرف، دارو به غلظت تراف خود می رسد. غلظت تراف ادوکسابان و ریواروکسابان ۲۴ ساعت بعد از مصرف دارو ایجاد می شود.

1. Activated Partial Thromboplastin Time
2. Prothrombin Time
3. Thrombin Time
4. Ecarin Clotting Time
5. Diluted Thrombin Time
6. Dilute Prothrombin Time
7. Heparin Test
8. Prothrombinase Induced Clotting Time

• aPTT

۱- مهارکننده های مستقیم ترومبین: در دوزهای درمانی دابیگاتران، افزایش aPTT که نشان دهنده فعالیت ضد انعقادی داروست مشاهده می شود. حساسیت aPTT نسبت به دابیگاتران به مراتب بیشتر از PT است و با تغییرات کمتری همراه است. دابیگاتران یک رابطه ی خطی- منحنی با aPTT دارد. اما در غلظت های بیشتر از غلظت درمانی تست aPTT فاقد حساسیت است. تست های با حساسیت بیشتر در این مورد ECT و dTT می باشند اما دسترسی به آنها محدود است. به دلیل تفاوت در میزان حساسیت روش های مختلف، بررسی حساسیت aPTT نسبت به دابیگاتران در هر موسسه باید به طور جداگانه انجام شود. توجه به این نکته اهمیت دارد که میزان نرمال aPTT نیز الزاماً به معنای عدم فعالیت دابیگاتران نیست.

۲- مهار کننده های فاکتور X_a : تمام مهار کننده های فاکتور X_a با حساسیت کم aPTT را افزایش می دهند. بر اساس مطالعه ای که در سال ۲۰۱۶ با همکاری شرکت بایر آلمان انجام شد، ریواروکسابان به صورت وابسته به دوز aPTT را افزایش می دهد. اما با توجه به حساسیت پایین، تنوع معرف های آزمایشگاهی، فقدان استاندارد آزمایشگاهی و پاسخ های متناقض در غلظت های کم، استفاده از aPTT جهت بررسی های کمی و کیفی برای مهارکننده های فاکتور X_a پیشنهاد نمی شود.

• آزمایش آننتی فاکتور X_a به روش کروموزنیک

۱- مهار کننده های مستقیم ترومبین: با توجه به مکانیسم دابیگاتران، دارو تأثیری بر این تست ندارد.

۲- مهار کننده های فاکتور X_a : این تست برای بررسی اثرات ضدانعقادی ریواروکسابان، ادوکسابان و آپیکسابان، دقیق، حساس و با صحت بالا است و مهار فعالیت فاکتور X_a به صورت وابسته به غلظت اتفاق می افتد.

آزمایش آننتی فاکتور X_a به روش کروموزنیک، روش پیشنهادی جهت ارزیابی کمی فعالیت ضد انعقادی برای داروهای ریواروکسابان، آپیکسابان و ادوکسابان است. البته این نکته بسیار حائز اهمیت است که این تست باید برای داروهای ذکر شده کالیبره و استاندارد سازی شود

• dTT

۱- مهارکننده های مستقیم ترومبین: دابیگاتران در یک رابطه خطی وابسته به دوز dTT را افزایش می دهد و اثر ضدانعقادی را با صحت بالا نشان می دهد. dTT در صورت در دسترس بودن، جهت ارزیابی کمی میزان اثر ضد انعقادی دابیگاتران مناسب است. میزان نرمال dTT نشان دهنده عدم وجود اثر ضد انعقادی با دابیگاتران است.

۲- مهار کننده های فاکتور X_a : این داروها تأثیری بر روی dTT ندارند.

ECT

- ۱- مهارکننده های مستقیم ترومبین: دابیگاتران در دوزهای درمانی، ECT را افزایش می دهد. ECT پاسخ خطی و وابسته به غلظت با حساسیت و دقت بالا در بیماران دریافت کننده دابیگاتران ایجاد می کند. این تست جهت ارزیابی کمی میزان فعالیت ضد انعقادی دابیگاتران کاربرد دارد. میزان ECT نزدیک به عدد پایه نشان دهنده عدم تأثیر بالینی دابیگاتران می باشد.
- ۲- مهار کننده های فاکتور Xa: این داروها تأثیر مطلوبی بر روی ECT ندارند.

Hep Test

- ۱- مهار کننده های مستقیم ترومبین: در یک مطالعه ex-vivo که بر روی بیماران تحت درمان با دابیگاتران انجام شد، ارتباط قابل قبولی بین دابیگاتران و پاسخ تست مشاهده شد.
 - ۲- مهار کننده های فاکتور Xa: ریواروکسابان و آپیکسابان در یک رابطه وابسته به دوز و افزایشی و حساس باعث طولانی تر شدن Hep Test می شوند.
- البته جهت اعتبار بخشی روش Hep Test برای این داروها، نیاز به انجام آزمایشات بیشتری می باشد.

غلظت های پلاسمایی دارو

- اندازه گیری غلظت پلاسمایی برای هر چهار داروی دابیگاتران، ریواروکسابان، آپیکسابان و ادوکسابان با روش تاندم مس اسپکترومتری با کروماتوگرافی مایع (Liquid chromatography-tandem mass spectrometry) انجام پذیر است.

INR¹ و PT

- از آنجا که شاخص ISI² که به عنوان فاکتور اصلاحی برای ترومبوپلاستین به کار می رود، به طور اختصاصی برای آنتاگونیست های ویتامین k طراحی شده است، سیستم INR برای ارزیابی درمان با داروهای DOAC نمی تواند توصیه شود. برای این کار تعیین ISI اختصاصی جهت هر یک از داروهای DOAC به طور جداگانه مورد نیاز است.
- ۱- مهار کننده های مستقیم ترومبین: تأثیر دابیگاتران بر روی PT در دوزهای درمانی، کم و با حساسیت پایین است. بنابراین PT جهت ارزیابی کمی مناسب نیست.

1. International Normalized Ratio

2. International Sensitivity Index

۲- مهار کننده های فاکتور X_a : این داروها به صورت وابسته به غلظت PT را افزایش می دهند. ریواروکسابان در دوزهای درمانی تأثیر ضعیفی بر PT دارد. اما در غلظت های بالاتر از غلظت درمانی تأثیر برروی PT افزایش می یابد. در مجموع PT جهت ارزیابی کیفی اثر ضد انعقادی ریواروکسابان مناسب است. اگر چه عدد نرمال PT اثر ضد انعقادی دارو را نفی نمی کند.

PT برای ارزیابی اثر آپیکسابان و ادوکسابان توصیه نمی شود. همچنین سیستم فعلی INR برای بررسی اثرات مهارکننده های Fx_a مناسب نیست.

• PiCT

۱- مهار کننده های مستقیم ترومبین: دابیگاتران با PiCT یک رابطه وابسته به غلظت دارد، اما فاقد حساسیت قابل قبول جهت بررسی های آزمایشگاهی است.

۲- مهار کننده های فاکتور X_a : یک رابطه وابسته به غلظت با حساسیت قابل قبول بین ریواروکسابان و PiCT وجود دارد. اگرچه به دلیل وجود برخی اثرات متناقض، انجام برخی اصلاحات قبل از استفاده از این تست برای ارزیابی اثرات ضد انعقادی پیشنهاد می شود. در مورد ادوکسابان و آپیکسابان مطالعه ای در ارتباط با PiCT انجام نشده اما به نظر می رسد که نتایج مشابهی با ریواروکسابان بدست آید.

• TT

۱- مهار کننده های مستقیم ترومبین: TT یک رابطه خطی وابسته به غلظت و بسیار حساس با دابیگاتران دارد. البته به دلیل حساسیت بیش از اندازه، TT جهت ارزیابی های کمی در دوزهای درمانی دابیگاتران مناسب نیست.

۲- مهار کننده های فاکتور X_a : این داروها به واسطه مکانیسم شان اثری بر روی TT ندارند.

• سایر تست های انعقادی

تست dPT به منظور افزایش حساسیت PT مورد مطالعه قرار گرفته است. افزایش dPT به صورت وابسته به غلظت در مورد دابیگاتران، ریواروکسابان و ادوکسابان در مدل های حیوانی نشان داده شده است. جهت کاربرد این تست در موارد بالینی نیاز به انجام مطالعات بیشتری است. سایر تست های انعقادی که در مراحل اولیه مطالعات بالینی هستند شامل: TGA^1 ، ACT^2 ، $DRVVT^3$ و آزمایش آنتی فاکتور II_a به روش کروموزنیک می باشند.

1. Thrombin Generation Assay
2. Activated Clotting Time
3. Dilute Russell's Viper Venom Time

بهترین فواصل زمانی مانیتورینگ در طی درمان با داروهای DOAC مشخص نیست. فواصل نظارت درمانی به فاکتورهای فردی بیماران شامل عملکرد کلیوی، مصرف داروهای همزمان، وجود بیماری های همزمان و سن فرد وابسته است.

Table 1. Summary of Laboratory Coagulation Monitoring Tests for DOACs

Assay	Direct Thrombin Inhibitors (Dabigatran)		Factor Xa Inhibitors (Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban)	
	Sensitivity	Utility	Sensitivity	Utility
Activated partial thromboplastin time	Low, but better than PT	Qualitative assessment if verify sensitivity, but normal does not rule out effect	Low	Not useful
Chromogenic anti-factor Xa assay	N/A	N/A	High	Quantitative assessment if calibrated to specific anticoagulant
Dilute thrombin time (dTT)	Sensitive	Quantitative assessment	N/A	N/A
Ecarin clotting time (ECT)	Sensitive	Quantitative assessment	N/A	N/A
HepTest	Sensitive	Quantitative assessment	Sensitive	Quantitative assessment
Plasma drug concentration	Sensitive	Quantitative assessment	Sensitive	Quantitative assessment
Prothrombin time (PT)	Low	Not suitable in therapeutic concentrations Qualitative in supratherapeutic doses.	Low	Qualitative assessment if calibrated reagents
Prothrombinase-induced clotting time (PiCT)	Low	Still being determined	Sensitive except at low doses	Still being determined
Thrombin time (TT)	Highly (over) sensitive	Qualitative assessment only	N/A	N/A

تنظیم دوز در نارسایی کلیوی

مانیتورینگ منظم عملکرد کلیوی در بیماران دریافت کننده ی DOAC به منظور جلوگیری از وقایع ترومبوآمبولی و خونریزی، ضروری است. فواصل مانیتورینگ عملکرد کلیوی به فاکتورهای فردی هر بیمار و نوع داروی ضدانعقاد وابسته است. ثبت عملکرد کلیوی پایه پیش از شروع درمان ضرورت دارد. از بین داروهای گروه DOAC، دابیگاتران بیشترین میزان دفع کلیوی (حدود ۸۰٪) را دارد. ریواروکسابان، آپیکسابان و ادوکسابان نیز به ترتیب ۶۷٪ و ۳۳٪ و ۵۰٪ دفع از طریق کلیه ها را دارند.

تعیین دوز داروهای DOAC بستگی به CrCl یا eGFR دارد. در سنین بالا اندازه گیری کلیرانس کراتینین ۲۴ ساعته توصیه می شود. بررسی عملکرد کلیوی هر ۱۲-۶ ماه یکبار می تواند در بیمارانی که در خطر بروز نارسایی کلیه هستند (مانند افراد سالخورده، مصرف همزمان داروهای نفروتوکسیک) مفید باشد. در بیماران با نارسایی کلیوی (CrCl کمتر از ۶۰ ml/min) یا در طول ابتلا به بیماریهای حاد که به طور گذرا عملکرد کلیوی دچار مشکل می شود (مانند عفونت ها، نارسایی حاد قلبی) مانیتورینگ کلیوی باید هر ۳-۶ ماه یکبار انجام شود.

تنظیم دوز در نارسایی کبدی

به استثنای دابیگاتران، سایر داروهای DOAC تحت متابولیسم وسیع کبدی قرار می گیرند. مصرف داروهای این دسته در بیماران با نارسایی متوسط تا شدید کبدی کنترااندیکه است. بنابراین مانیتورینگ عملکرد کبدی (AST، ALT، Alk.P، بیلی روبین توتال، PT و INR) و محاسبه معیار Child-pugh در شروع درمان، تضمین کننده انتخاب مناسب درمان می باشد. به طور کلی در بیماران نرمال، بررسی عملکرد کبدی به صورت سالیانه کفایت می کند. در بیماران با ریسک بروز نارسایی کبدی، مانیتورینگ با فواصل کوتاهتر (حداقل ۶ ماه یکبار) باید انجام شود.

ارزیابی ریسک خونریزی

در بیماران با ریسک بالای خونریزی، استفاده از معیار HAS-BLED که شامل (فشار خون بالا، عملکرد غیر نرمال کلیه و کبد، سکتة مغزی، خونریزی، INR های ناپایدار، افراد مسن و داروها و الکل) است، می تواند جهت ارزیابی ریسک خونریزی سودمند باشد. این ارزیابی باید در طول هر جلسه ویزیت بیمار صورت گیرد. همچنین گرفتن CBC پایه قبل از شروع DOAC و سپس در فواصل منظم (حداقل سالانه) به منظور ارزیابی تغییرات در روند هموگلوبین/هماتوکریت، پیشنهاد می شود. اندازه گیری CBC در فواصل کوتاهتر به ویژه در بیماران دارای نشانه های فعال خونریزی ضروری به نظر می رسد.



مراقبت بالینی

- تبعیت از درمان دارویی

از آنجا که داروهای DOAC فاقد روش های آزمایشگاهی معتبر جهت ارزیابی اثرات ضد انعقادی درمانی هستند (بر خلاف INR در درمان با وارفارین) و همچنین به دلیل نیمه عمر کوتاهتر این داروها در مقایسه با وارفارین، حتی فراموشی یک دوز دارو می تواند ریسک وقایع ترومبوآمبولی را افزایش دهد. تبعیت بیمار از رژیم دارویی در هر جلسه ویزیت پزشک باید بررسی شود. این بررسی ها می تواند از طریق شمارش تعداد قرص ها، مصاحبه دقیق با بیمار و استفاده از پرسش نامه صورت گیرد (به عنوان مثال: معیار تبعیت از درمان موریسکی).

دابیگاتران و آپیکسابان به صورت دو بار در روز و ریواروکسابان (به جز در شروع درمان VTE حاد) و ادوکسابان به صورت یک بار در روز تجویز می شوند. فراموشی یک دوز در مورد داروهای با رژیم یک بار در روز به مراتب خطرناک تر از داروهای با مصرف دوبار در روز است. این مطلب در صورت مصرف یک دوز اضافی نیز به همین ترتیب صدق می کند. بنابراین ارزیابی تبعیت از درمان دارویی در مورد دو داروی ریواروکسابان و ادوکسابان باید با دقت و سخت گیری بیشتری انجام شود.

عوارض جانبی دارو از جمله موارد تأثیرگذار بر روند تبعیت از درمان است. به طور مثال یکی از رایج ترین علل قطع مصرف دابیگاتران در بیماران، بروز عوارض گوارشی در شروع درمان گزارش شده است.

در بیماران مبتلا به GERD¹ و یا دارای سابقه ی زخم های گوارشی بهتر است دابیگاتران تجویز نشود و یا با احتیاط شروع شود. داروهای جایگزین شامل ریواروکسابان، آپیکسابان و ادوکسابان می باشند که مشکل سوءهاضمه را ندارند. مشکل سوءهاضمه با دابیگاتران می تواند با مصرف دارو با غذا یا درمان های مهار کننده ی ترشح اسید (مانند تجویز مهار کننده های پمپ پروتون یا H₂ بلوکرها) کاهش یابد.

- ارزیابی تداخلات دارویی

در بیماران دریافت کننده داروهای DOAC مصرف همزمان داروهای آنتی پلاکت مانند آسپرین و داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs) می تواند موجب افزایش ریسک خونریزی شود. تمام داروهای DOAC سوبسترای P-گلیکوپروتئین هستند و مهار این آنزیم موجب افزایش ریسک خونریزی می شود. همچنین مهار کننده های فاکتور X_a تحت متابولیسم CYP_{3A4} قرار می گیرند و لذا با بسیاری از داروها می توانند ایجاد تداخل کنند. در صورت ضرورت درمان همزمان، پیگیری دقیق و مانیتورینگ منظم (هر ۳-۶ ماه) به منظور به حداقل رساندن تداخل و ریسک خونریزی ضروری است.

شرایط بیماری های همزمان و دارو درمانی

فشار خون بالا، یک بیماری همزمان رایج در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی غیر دریچه ای و یک ریسک فاکتور بارز برای خونریزی داخل مغزی است. لذا اندازه گیری مرتب فشار خون و درمان های کاهشدهنده فشار خون می توانند ریسک خونریزی را کاهش دهند. سایر فاکتورهایی که می توانند موجب افزایش ریسک خونریزی در بیماران دریافت کننده DOAC شوند شامل سن بالا، سابقه سکته مغزی، دیابت و سابقه خونریزی گوارشی است.

در مجموع توصیه می شود برای بیماران با معیار CHA_2DS_2-VASc و HAS-BLED مساوی یا بیشتر از ۳، مانیتورینگ درمان حداقل هر ۶ ماه انجام شود.

Table 2. Monitoring frequency recommendations for selected drug-drug interactions

	Mechanism	Direct Thrombin Inhibitor (Dabigatran)	Factor Xa Inhibitors (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)
erapamil, quinidine	P-gp inhibitor	3–6 months; dose adjustment based on renal function	At least 6 months; dose adjustment with edoxaban
Amiodarone	P-gp inhibitor	3–6 months	At least 6 months
Dronedrone	P-gp and CYP3A4 inhibitor	3–6 months; dose adjustment based on renal function	3–6 months
HIV protease inhibitors	CYP3A4 inhibitor	6 months	3–6 months; dose adjustment with apixaban
Carbamazepine, phenytoin, phenobarbital	P-gp and CYP3A4 inducer	3–6 months	3–6 months
Antiplatelets, NSAIDs	Pharmacodynamic interaction to increase GI bleeding	At least 6 months	At least 6 months
Loop diuretics, thiazide-like diuretics, ACEI, ARB	Potentially increase risk of renal impairment	3–6 months	3–6 months

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; P-gp, P-glycoprotein.

- جمعیت های خاص

با توجه به افزایش ریسک خونریزی در سنین بالا، مانیتورینگ عملکرد کلیوی و کبدی در سنین ۷۵ سال و بالاتر باید حداقل هر ۳-۶ ماه یک بار انجام شود. یکی دیگر از نگرانی های موجود در خصوص بیماران مسن، خطر سقوط است که با افزایش آمار مرگ و میر همراه است. توصیه های مربوط جهت کاهش خطر سقوط باید به این دسته از بیماران داده شود. همچنین در طول درمان با داروهای DOAC در افراد مسن بروز آنمی پیشرونده مشاهده می شود. اگر چه دلیل این امر نا مشخص است اما بررسی خونریزی نهفته گوارشی می تواند کمک کننده باشد. پرهیز از مصرف داروهای دارای ریسک خونریزی گوارشی (مانند NSAIDs و آسپرین) در افراد مسن باید توصیه شود. ارزیابی CBC حداقل سالانه باید صورت گیرد.

- تأثیر وزن

با توجه به این که هنوز مطالعات مربوط به اثر داروهای DOAC در ارتباط با وزن بیماران، نتایج مشخصی را نشان نمی دهند و در بسیاری از مطالعات افراد با BMI بالای 30 kg/m^2 یا وزن بالای 120 kg لحاظ نشده اند توصیه می شود که افراد با BMI بالاتر از 30 kg/m^2 و کمتر از $18/5 \text{ kg/m}^2$ که در معرض ریسک بیشتر ترومبوآمبولی یا خونریزی قرار دارند، حداقل هر ۶ ماه یک بار مانیتور شوند. البته این پیشنهاد نیز تا حدی بحث برانگیز است، زیرا هنوز روش مانیتورینگ کاربردی یا محدوده استاندارد برای داروهای DOAC وجود ندارد. همچنین به توصیه انجمن بین المللی ترومبوز و هموستاز، تجویز آنتاگونیست های ویتامین K در بیماران با BMI بالای 40 kg/m^2 یا وزن بالای 120 kg ارجحیت دارد.

منبع:

Conway, Susan E. et al. "Laboratory And Clinical Monitoring Of Direct Acting Oral Anticoagulants: What Clinicians Need To Know". *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 37.2 (2017): 236-248. Web.

Jonathan D.Cicci, Megan M.Clarke. Dosing and management of DOACs in special populations. CCSAP 2017 Book 1/ Cardiology Critical Care.40-47.



بخش مراقبت های دارویی
بیمارستان مسیح دانشوری، خیابان شهید باهنر، انتهای دارآباد
تلفن: ۲۷۱۲۳۰۰۰ داخلی ۲۲۲۷ و ۲۰۶۶
تلفن مستقیم ۲۶۱۰۹۵۰۳