

# هموستاز و ترومبوز

هموستاز و ترومبوز

نویسنده:

توماس جی. دلايگري

ترجمه:

سروش طاهرخانی

کارشناسی ارشد فیزیولوژی پزشکی

فائقه بحری

کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی



سرشناسه	دلافری، تامس جی. DeLoughery, Thomas G
عنوان و نام پدیدآور	هموستاز و ترومبوز/ ویراستار توماس جی. دلاگری؛ مترجمین سروش طاهرخانی، فائقه بحری
مشخصات نشر	تهران: موسسه آموزشی تألیفی ارشدان، ۱۴۰۰.
مشخصات ظاهری	۳۵۴ ص: جدول.
شابک	۹۷۸-۶۲۲-۰۸-۱۱۹۶-۱
وضعیت فهرست نویسی	فیبا
یادداشت	عنوان اصلی: Hemostasis and thrombosis, 3rd, ed, 2015.
موضوع	ترومبوز - دستنامه‌ها
موضوع	خون‌بندی با جراحی - دستنامه‌ها
موضوع	خون - انعقاد - بیماری‌ها - دستنامه‌ها
شناسه افزوده	طاهرخانی، سروش، ۱۳۷۴ - مترجم
شناسه افزوده	بحری، فائقه، ۱۳۷۳ - مترجم
رده بندی کنگره	۳/۶۹۴RC
رده بندی دیویی	۶۱۶/۱۵۷
شماره کتابشناسی ملی	۸۴۴۸۷۷۲
اطلاعات رکورد کتابشناسی	فیبا
	Handbooks, manuals, etc. Thrombosis
	Hemostasis, Surgical -- Handbooks, manuals, etc
	Blood coagulation disorders- Handbooks, manuals, etc

## ارشدان

مؤسسه آموزشی تألیفی ارشدان

نام کتاب:	هموستاز و ترومبوز
مترجمین:	سروش طاهرخانی - فائقه بحری
ناشر:	آموزشی تألیفی ارشدان
ویرایش:	اول
نوبت چاپ:	اول ۱۴۰۰
حروفچینی و صفحه آرایی:	www.irantypist.com
طراح و گرافیکست:	www.irantypist.com
شابک:	۹۷۸-۶۲۲-۰۸-۱۱۹۶-۱
شمارگان:	۱۰۰۰
مرکز خرید آنلاین:	www.arshadan.com www.arshadan.net
ارتباط با مترجمین:	soroushtaherkhani95@Gmail.com
قیمت:	۶۵۰۰۰ تومان

به نام خدا

## هموستاز و ترومبوز

مترجمین

---

سروش طاهرخانی - فائقه بحری

## پیشگفتار ناشر:

به نام ایزد دانا که آغاز و انجام از آن اوست

هرگز دل من زعلم محروم نشد      کم ماند زاسرار که مفهوم نشد  
اکنون که به چشم عقل در می‌نگرم      معلوم شد که هیچ معلوم نشد

ای دانای بی‌همتا، ای بخشنده ایی که ناخواسته عطا فرمایی و هر نیازمندی را به عدالت بی‌نیاز گردانی، مگر اینکه نالایق باشد و آن عنایت را به بازگونه از دست دهد. در عرصه پیشرفت تکنولوژی در هزاره سوم، هنوز نیاز بر مطالعه کتاب در کنار استفاده از منابع کامپیوتری و اینترنت احساس می‌شود. از این بابت خوشحالیم که می‌توانیم در جهت اعتلای علم، دانش و فرهنگ کشور قدمی هر چند کوچک برداریم.

و من الله التوفیق

دکتر شمس‌الدین یوسفیان

مدیر مسئول انتشارات ارشدان





## پیش‌گفتار

کتاب پیش‌رو ترجمه کامل از ویرایش سوم "هموستاز و ترومبوز" نوشته توماس جی. دلایگری می‌باشد. کتاب طی ۳۰ فصل، طبق فهرست پیش‌رو نگارش شده و در آن به توضیح و بررسی نحوه عملکرد سیستم انعقادی می‌پردازد. این کتاب شامل تصاویر و جداولی نیز می‌باشد که در ضمن توضیح مطالب، به تفهیم بهتر و ارتباط بین مفاهیم کمک می‌کند. امید است که ترجمه این کتاب توانسته باشد برای خوانندگان مفید واقع شده و برای دستیابی بهتر آنها به درک از سیستم انعقادی انسان کمک کرده باشد. طبیعی است که ترجمه این کتاب نیز همانند سایر کتب ترجمه شده این حوزه بدون اشکال و ایراد نبوده و خوانندگان در صورت برخورد با هرگونه مطلب که از زعم آنها مورد پذیرش نمی‌باشد به مترجمین کتاب از طریق راه‌های ارتباطی در دسترس اطلاع دهند. همچنین هرگونه نظر، ایده و ... که باعث بهتر شدن کتاب می‌گردد را نیز اعلام دارند تا در چاپ‌ها و ترجمه‌های بعد، برطرف و اعمال گردیده تا بهترین نسخه از کتاب برای خوانندگان در آینده ارائه گردد.

با تشکر فراوان

مترجمین کتاب





## فهرست مطالب

۱۷.....	فصل اول: مبانی انعقاد
۱۷.....	تشکیل فیبرین
۱۷.....	مسیرهای قدیمی
۲۲.....	شروع انعقاد
۲۳.....	ترومبین
۲۴.....	تشکیل فیبرین
۲۵.....	فیبرینولیز
۲۶.....	پروتئین‌های فیبرینولیتیک
۲۷.....	تولید پلاکت و طول عمر
۲۷.....	ترومبوپوئتین
۲۸.....	عملکرد پلاکت‌ها
۲۸.....	چسبندگی پلاکت
۲۸.....	درباره فاکتور فون ویلبراند
۲۹.....	خلاصه چسبندگی پلاکت
۲۹.....	ذخیره پلاکتی
۳۰.....	تجمع پلاکتی
۳۰.....	سطح پلاکت
۳۱.....	ضد انعقادهای طبیعی
۳۳.....	فصل دوم: آزمایش‌های هموستاز و ترومبوز
۳۳.....	اختلالات خون‌ریزی

۳۴	آزمایشات خاص برای اختلالات خونریزی
۳۸	عملکرد پلاکت
۴۰	آزمایشات برای انعقاد داخل عروقی منتشره
۴۰	تست‌های غربالگری

### فصل سوم: اختلالات خونریزی: یک رویکرد عمومی ..... ۴۹

۴۹	آیا خونریزی واقعی است؟
۵۰	آیا خونریزی به دلیل نقص فاکتور است یا کمبود پلاکت؟
۵۰	آیا این یک اختلال وراثتی است یا اکتسابی؟
۵۱	چه آزمایش‌هایی را نیاز است انجام دهم و چگونه آنها را تفسیر کنم؟

### فصل چهارم: هموفیلی ..... ۵۵

۵۵	پاتوفیزیولوژی و طبقه‌بندی
۵۶	معرفی بالینی و علائم
۵۸	تشخیص
۵۸	درمان
۵۹	هموفیلی A (کمبود فاکتور VIII)
۶۲	هموفیلی B (کمبود فاکتور IX)
۶۳	استفاده از فاکتورهای پیشگیری کننده
۶۴	دستورالعمل برای انواع خاص خونریزی
۶۶	جراحی در بیماران مبتلا به هموفیلی
۶۷	مهارکننده‌ها
۶۸	مدیریت فاکتور مهارکننده‌ها
۶۹	گزینه‌های درمانی در آینده
۷۰	نتیجه‌گیری

### فصل پنجم: بیماری فون ویلبراند ..... ۷۱

۷۱	پاتوژنز و طبقه‌بندی
۷۲	علائم و نشانه‌ها

آزمایش	۷۴
درمان	۷۶
بارداری	۷۹

### فصل ششم: سایر اختلالات خون ریزی دهنده ارثی: نقص پلاکت

عملکرد پلاکت معیوب	۸۱
ترومبوسایتوپنی مادرزادی	۸۲
اختلالات پلاکتی	۸۳
اختلالات انعقادی نه چندان رایج	۸۵

### فصل هفتم: اختلالات خون ریزی دهنده اکتسابی

ترومبوسایتوپنیا	۸۹
رویکرد تشخیصی	۹۱
آسیب شناسی ترومبوسایتوپنیا	۹۱
پلاکت‌های ناکارآمد	۹۶
نقص فاکتور انعقادی اکتسابی	۹۷
کمبود ویتامین K	۹۹
آنتی بیوتیک‌ها	۱۰۰
سوء تغذیه	۱۰۰
مرگ موش	۱۰۰
کمبود فاکتورهای اکتسابی خاص	۱۰۱
بیماری فون ویلبراند اکتسابی	۱۰۵

### فصل هشتم: انعقاد درون عروقی منتشره

بیماری زایی (پاتوزنز)	۱۰۷
تبدیل فیبرینوژن به فیبرین	۱۰۷
فعال سازی پلاکت‌ها (و مصرف آنها)	۱۰۸
فعال سازی سلول‌های اندوتلیال	۱۰۸
فعال سازی فیبرینولیز	۱۰۹



۱۰۹.....	علت شناسی (اتیولوژی) .....
۱۱۰.....	آشکارسازی بالینی .....
۱۱۲.....	تشخیص .....
۱۱۲.....	تست غربالگری .....
۱۱۲.....	تست‌های خاص .....
۱۱۴.....	درمان .....

### **فصل نهم: بیماری کبدی و کلیوی .....**

۱۱۷.....	بیماری کبدی .....
۱۱۷.....	روند پیدایش نقص‌ها (پاتوژنز نقص‌ها) .....
۱۱۹.....	ارزیابی و درمان نقص‌های انعقادی در بیماری کبدی .....
۱۲۱.....	آماده سازی برای جراحی .....
۱۲۲.....	پیوند کبد .....
۱۲۲.....	اورمی (وجود اوره در خون) .....
۱۲۳.....	پاتوژنز (بیماری زایی) .....
۱۲۳.....	ارزیابی .....
۱۲۴.....	درمان .....

### **فصل دهم: دستگاه‌های کمک بطنی و بای پس قلبی .....**

۱۲۷.....	نقص‌های انعقادی قبل از عمل .....
۱۲۸.....	بیماری قلبی مادرزادی (ارثی) .....
۱۲۹.....	بای پس قلبی ریوی .....
۱۳۰.....	پیشگیری و درمان .....
۱۳۰.....	نحوه رفتار با بیمار دچار خون‌ریزی بای پس .....
۱۳۲.....	دستگاه‌های کمک بطنی .....
۱۳۲.....	موقعیت‌های ویژه .....

### **فصل یازدهم: ترومبوسایتوپنای ایمنی .....**

۱۳۵.....	بیماری زایی و همه گیر شناسی (پاتوژنز و اپیدمیولوژی) .....
----------	---

علائم	۱۳۶
تشخیص	۱۳۶
درمان	۱۳۷
شرایط خاص	۱۴۳
سندرم اوآنز	۱۴۵

### فصل دوازدهم: میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک (TTP/HUS) ..... ۱۴۷

طبقه‌بندی	۱۴۷
پورپورای ترومبوسایتوپنیای ترومبوتیک کلاسیک	۱۴۸
بیماری زایی (پاتوژنز)	۱۵۰
تشخیص‌های جدا از هم	۱۵۱
درمان	۱۵۱
بیماران مقاوم	۱۵۳
سندرم اورمی همولیتیک	۱۵۵
سندرم HELLP	۱۵۷

### فصل سیزدهم: فرآورده‌های غیرخونی برای اختلالات خون‌ریزی ..... ۱۶۱

دسموپرسین	۱۶۱
اسید آمینو کاپروئیک و اسید ترانکزامیک	۱۶۳
آپروتینین	۱۶۴
استروژن‌های در هم آمیخته	۱۶۴

### فصل چهاردهم: درمان با انتقال خون و انتقال خون حجیم ..... ۱۶۷

ایمنی در برابر آنتی ژن‌های خارجی (آلیوایمونیزاسیون) پلاکت‌ها	۱۶۹
مدیریت بیماران مقاوم به پلاکت	۱۷۰
پلاسمای منجمد تازه	۱۷۱
کرایوپرسیپیتیت	۱۷۲
انتقال خون حجیم	۱۷۳

## فصل پانزدهم: ترومبوز ورید عمقی و آمبولی ریوی ..... ۱۷۷

- ۱۷۷..... سابقه طبیعی
- ۱۷۷..... آزمایش‌های تشخیص آمبولی ریوی و ترومبوز ورید عمقی
- ۱۸۴..... درمان ترومبولیتیک
- ۱۸۵..... آمبولکتومی (برطرف کردن آمبولی با جراحی)
- ۱۸۷..... درمان ضد انعقادی ترومبوآمبولی وریدی
- ۱۹۰..... ترومبوز وریدی عضلات پا و ماهیچه‌ها
- ۱۹۱..... ترومبوز ورید سطحی
- ۱۹۳..... اقدامات پیشگیری از بیماری ترومبوآمبولی وریدی
- ۱۹۴..... چه کسی در معرض خطر ترومبوز می‌باشد؟
- ۱۹۵..... دوره‌های درمانی

## فصل شانزدهم: ترومبوز در موقعیت‌های غیرعادی ..... ۲۰۱

- ۲۰۱..... ترومبوز شدید فوقانی
- ۲۰۲..... ترومبوز ورید مغزی
- ۲۰۳..... آنفارکتوس آدرنال
- ۲۰۳..... Budd-Chiari سندرم
- ۲۰۴..... ترومبوز ورید کلیه
- ۲۰۴..... ترومبوز ورید باب
- ۲۰۵..... ترومبوز ورید مزانتریک
- ۲۰۵..... ترومبوز ورید شبکیه
- ۲۰۶..... پریاپیسم

## فصل هفدهم: ترومبوفیلی ..... ۲۰۷

- ۲۰۷..... چه زمانی ترومبوفیلی رخ می‌دهد؟
- ۲۰۸..... چرا ترومبوفیلی تشخیص داده می‌شود؟
- ۲۰۸..... دیدگاه نسبت به بیماران مستعد ترومبوفیلی
- ۲۰۸..... ترومبوز شریانی است یا وریدی؟



- ۲۰۹..... مکان ترومبوزیس کجاست؟
- ۲۰۹..... سن بیماران چقدر است؟
- ۲۰۹..... ریسک فاکتورهای مرتبط با ترومبوزیس چیست؟
- ۲۰۹..... آیا سابقه خانوادگی در ترومبوزیس وجود دارد؟
- ۲۰۹..... اسکرینینگ و بررسی اعضای خانواده
- ۲۱۰..... ترومبوفیلی مادرزادی
- ۲۱۲..... ارزیابی پیشنهادی در بیماران با ترومبوز وریدی
- ۲۱۳..... تست‌ها

### ۲۱۵..... فصل هجدهم: ترومبوفیلی اکتسابی

- ۲۱۵..... بیماری عفونت شکمی
- ۲۱۷..... سندرم نفروتیک و دیگر بیماری‌های کلیه
- ۲۱۸..... پیوند کلیه
- ۲۱۸..... هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه
- ۲۲۰..... بیماری Behcet
- ۲۲۰..... بیماری‌های همولیتیک
- ۲۲۱..... مسافرت هوایی

### ۲۲۳..... فصل نوزدهم: سندرم آنتی‌بادی آنتی فسفولیپید

- ۲۲۳..... سندرم آنتی‌بادی آنتی فسفولیپید
- ۲۲۳..... معنانشناسی
- ۲۲۴..... چه کسانی APLA می‌گیرند؟
- ۲۲۵..... ترومبوز وریدی
- ۲۲۶..... بیماری‌های عصبی
- ۲۲۷..... ترومبوسایتوپنی
- ۲۲۷..... هایپوپروترومبینمیا
- ۲۲۹..... روش تشخیصی APLA
- ۲۳۱..... ترومبوسایتوپنی

**فصل بیستم: درمان آنتی ترومبوتیک در بیماری قلبی ..... ۲۳۳**

بیماری قلبی ..... ۲۳۳

پیشگیری از آمبولی ..... ۲۴۰

بیماری دریچه روماتیسمی ..... ۲۴۳

**فصل بیست و یکم: سکته مغزی و بیماری عروق محیطی ..... ۲۴۷**

سکته مغزی ..... ۲۴۷

حملات ایسکمیک گذرا ..... ۲۵۰

بیماری‌های عروقی محیطی ..... ۲۵۳

**فصل بیست و دوم: هپارین‌ها و ترومبوسایتوپنی القاء شده توسط هپارین ..... ۲۵۷**

استفاده ضد ترومبوتیک از هپارین استاندارد ..... ۲۵۸

استفاده ضد ترومبوتیکی از هپارین با وزن مولکولی پایین ..... ۲۵۹

استفاده ضد ترومبوتیکی از پنتاساکاریدها ..... ۲۶۱

عوارض هپارین ..... ۲۶۲

**فصل بیست و سوم: دیگر ضد انعقاد‌های تزریقی ..... ۲۶۹**

مهار کننده‌های مستقیم ترومبین ..... ۲۶۹

**فصل بیست و چهارم: ضدانعقاد‌های خوراکی مستقیم ..... ۲۷۵**

بازدارنده ترومبین: دابیگاتران ..... ۲۷۵

مهار کننده‌های فاکتور Xa ..... ۲۷۶

سندرم کرونر حاد ..... ۲۸۰

داروی مستقیم مهار کننده ترومبین ..... ۲۸۲

**فصل بیست و پنجم: وارفارین ..... ۲۸۷**

عوارض درمانی وارفارین ..... ۲۹۲

افزودن عوامل ضد پلاکتی به وارفارین ..... ۲۹۴

مقاومت در برابر وارفارین و INRS ناپایدار ..... ۲۹۵

**فصل بیست و ششم: عوامل ضد پلاکتی ..... ۳۰۱**

آسپرین ..... ۳۰۱

آنتاگونیست‌های گیرنده پلاکتی P2Y<sub>12</sub> ..... ۳۰۳

آنتاگونیست‌های پلاکتی دیگر ..... ۳۰۸

مهار کننده‌های گلیکوپروتئین IIb / IIIa ..... ۳۰۹

**فصل بیست و هفتم: درمان ترومبولیتیکی ..... ۳۱۳**

ترومبوز وریدی عمقی / آمبولی ریه ..... ۳۱۶

**فصل بیست و هشتم: خون‌ریزی و ترومبوز در بیماران سرطانی ..... ۳۱۹**

اتیولوژی ..... ۳۱۹

خون‌ریزی در سایر سندرم‌های لوسمی و میلو دیسپلاستیک ..... ۳۲۲

سندرم‌های میلوپرولیفراتیو ..... ۳۲۳

دیسپروتئینمیا ..... ۳۲۳

کمبودهای فاکتورهای اکتسابی ..... ۳۲۵

سرطان و ترومبوز ..... ۳۲۶

پیوند مغز استخوان ..... ۳۳۱

**فصل بیست و نهم: خون‌ریزی و ترومبوز: مسائل در زنان ..... ۳۳۳**

ترومبوسیتوپنی ..... ۳۳۳

بیماری فون ویلبراند ..... ۳۳۴

سایر اختلالات خون‌ریزی ..... ۳۳۴

میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیکی مرتبط با حاملگی ..... ۳۳۶

استروژن، بارداری/بیماری‌های ترومبوآمبولیک وریدی ..... ۳۳۷

درمان ترومبوز وریدی عمقی ..... ۳۴۰

موضوعات ویژه ..... ۳۴۳



فصل سی‌ام: ترومبوز کودکان ..... ۳۴۵

ترومبوز مرتبط با کاتتر ..... ۳۴۷

ترومبوز وریدی داخل شکمی ..... ۳۴۸

سکته مغزی کودکان ..... ۳۴۸

کمبود پروتئین C یا S هموزیگوت ..... ۳۵۰

استفاده کودکان از داروهای ضد ترومبوتیک ..... ۳۵۰

## فصل اول: مبانی انعقاد

روند اصلی فرآیند هموستاز باید به منظور درک اختلالات هموستاز و روش‌های درمانی طراحی شده برای تغییر انعقاد، درک شود. به طور کلی، انعقاد به تشکیل فیبرین، فیبرینولیز، عملکرد پلاکت و ضد انعقادهای طبیعی تقسیم می‌شود.

### تشکیل فیبرین

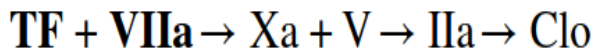
آبشار انعقادی، یک سری از مراحل آنزیمی طراحی شده برای تقویت خون‌ریزی آسیب اولیه در شکل‌گیری پلاگ فیبرینی است. تحقیقات اخیر نشان داده است که شکل‌گیری فیبرینی که در داخل بدن اتفاق می‌افتد فارغ از آنی است که در لوله آزمایش رخ می‌دهد. مسیر داخل بدنی برای اهداف این کتاب، "مسیر جدید" انعقاد نامیده می‌شود. متأسفانه دو تست آزمایشگاهی بسیار رایج برای انعقاد و در بسیاری از کتاب‌ها هنوز بر اساس مدل‌های لوله آزمایش انعقاد انجام شده است. کمی یادگیری درباره مدل‌های قدیمی‌تر انعقاد برای درک این دو تست آزمایشگاهی و بسیاری از متون کلاسیک مهم است. (شکل ۱،۱)

### مسیرهای قدیمی

در لوله آزمایش، فاکتور بافتی (TF) + VIIa در فعال کردن فاکتور X بسیار مؤثرتر است تا فاکتور IX. این مسیر با افزودن قسمت‌هایی از بافت (ترومبوپلاستین بافت - در گذشته، مغز خرد شده حیوانی ولی اکنون اغلب مصنوعی) به پلازما، شروع می‌شود. بافت مغز در این پژوهش‌ها به کار برده شده است زیرا یک منبع عالی از هر دو فسفولیپیدها و فاکتور بافت است. از آنجا که یک شروع‌کننده بیرونی، یعنی مغز، اضافه شد، این مسیر به عنوان مسیر بیرونی شناخته می‌شود. مسیر دوم زمانی

شروع می‌شود که خون در شیشه ظاهر می‌شود. از آنجا که هیچ چیزی اضافه نمی‌شود (به جز سطح شیشه)، این مسیر را مسیر درونی گویند. این مسیر به مجموعه‌ای از آنزیم‌ها وابسته است که منجر به فعال شدن فاکتور XI در فاکتور XII می‌شود. از آنجا که در هر دو مسیرها، همان یک فاکتور X تشکیل می‌شود، مسیر از فاکتور X تا تشکیل فیبرین به عنوان مسیر "مشترک" شناخته می‌شود.

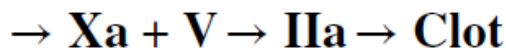
برای بازخوانی:



مسیر بیرونی:



مسیر داخلی:



مسیر مشترک:

این مسیرها یافته‌های آزمایشگاهی را توضیح داد اما با مشاهدات کلینیکی منطبق نبود. بیماران مبتلا به نقص سیستم تماسی، خون‌ریزی نکردند، و با بیان مسیر داخلی، منطبق نبودند. به بیان دیگر، هموفیلیک‌ها، پروتئین‌های VIII و IX (مسیر داخلی) را از دست می‌دهند که این نشان می‌دهد، مسیر بیرونی به تنهایی برای پشتیبانی از هموستاز کافی نبود. این مشاهدات متناقض منجر به توسعه "مسیر جدید" شد.

## بازیکنان

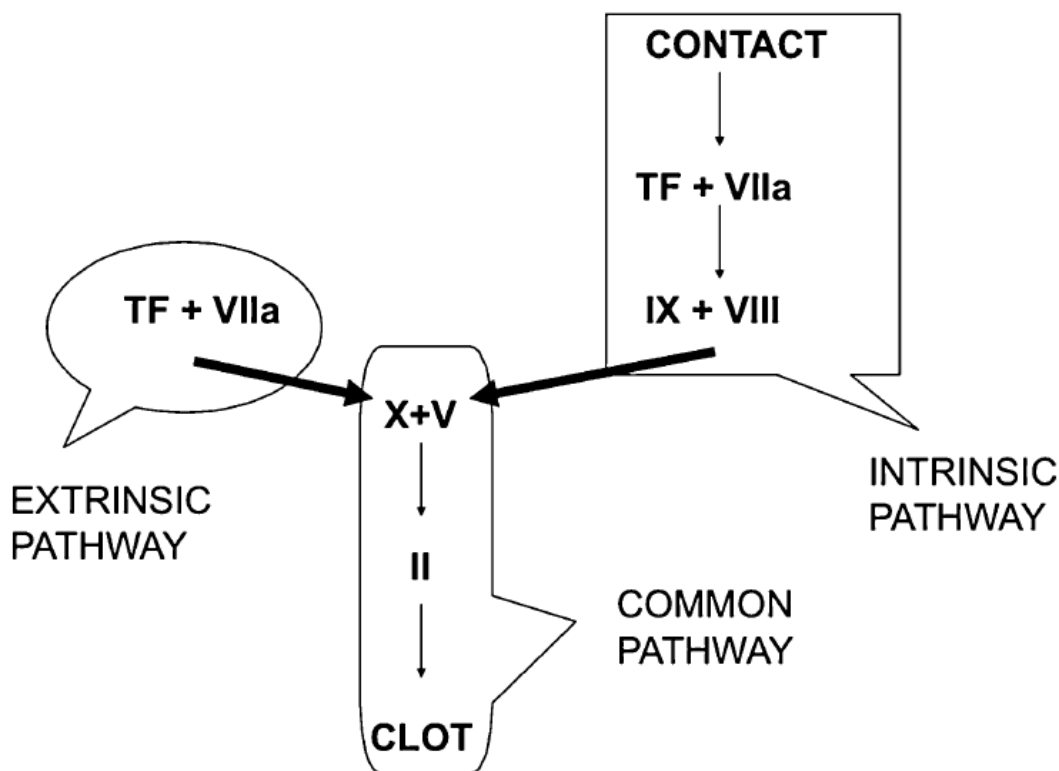
بیشتر پروتئین‌های انعقادی، یا آنزیم‌ها (سرین پروتئازها) یا ترکیب‌های غیر پروتئینی (کوفاکتورها) هستند (جدول ۱,۱). پروتئین انعقادی، چهارچوبی شامل سرین پروتئازهایی با دُمین پروتئین‌های مختلفی است که به آن اضافه می‌شود. هدف از این دُمین‌ها، افزودن قابلیت‌های مختلف به پروتئین‌های انعقاد است. فاکتورهای IX, VII, II و X، پروتئین C، پروتئین S و پروتئین Z دارای دُمین‌های اسید گلوتامیک (GLA) وابسته به ویتامین K در انتهای آمینی پروتئین هستند. این دُمین‌ها شامل ۹ تا ۱۱ اسید گلوتامیک اصلاح شده برای تشکیل اسید گلوتامیک گاما کربوکسی (GLA) هستند (شکل ۱,۲). این اصلاح به کلسیم اجازه می‌دهد که به این پروتئین‌ها متصل شود. اتصال کلسیم، ترکیب پروتئین را تغییر می‌دهد و به آنها کمک می‌کند که به سطوح فسفولیپیدها متصل شوند. واکنش اکسایش/کاهش GLA کبدی، به ویتامین K وابسته است (Koagulation). بدون این ویتامین، پروتئین‌های انعقادی ناکارآمد تولید می‌شوند که عملکرد ضعیفی در واکنش‌های

## فصل اول: مبانی انعقاد ۱۹

انعقادی دارند. داروی وارفارین، بازیافت ویتامین K را مسدود می‌کند و منجر به کاهش فاکتورهای انعقادی عملکردی می‌شود.

فاکتور II، فعال کننده بافت پلاسمینوژن، و پلاسمین حاوی نواحی "کریینزل" هستند (کریینزل: از روی شیرینی دانمارکی نام گذاری شده است). دمین‌های کریینزل به این پروتئین‌ها کمک می‌کنند که به فیبرینوژن متصل شوند (شکل ۱،۳).

کوفاکتورهای VIII و V، مولکول‌های بسیار مشابهی هستند و نیاز به فعال شدن توسط ترومبین دارند. وجود این دو کوفاکتور باعث افزایش کارایی فاکتورهای انعقادی تا حداقل ۱۰۰۰۰۰ برابر می‌شود.



شکل ۱،۱ مسیر انعقادی کلاسیک

جدول ۱،۱ پروتئین‌های انعقادی

آنزیم‌ها	کوفاکتورها	موارد دیگر
Factor IIa	Tissue Factor	Fibrinogen
Factor V IIa	Factor V	Factor XIII
Factor IXa	Factor VIII	Alpha antiplasmin
Factor Xa	Protein S	PAI-1
Factor XIa		Antithrombin
Protein C		
tPA		
Plasmin		

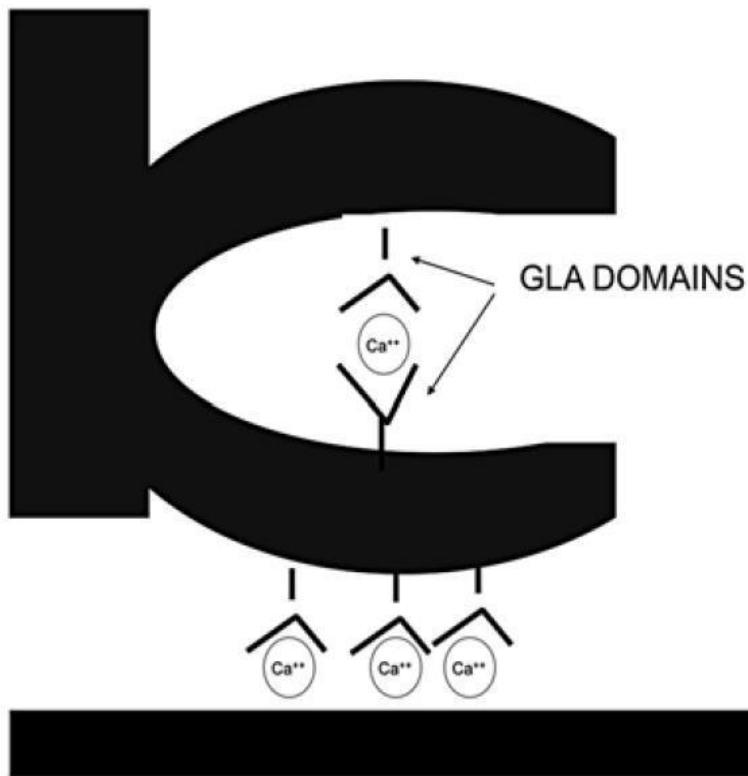
### ترکیب چهار تایی

بیشتر واکنش‌های انعقادی، چهار مؤلفه دارند که از اتصال آنزیم به یک کوفاکتور که توسط کلسیم به سطح متصل شده است، شروع می‌شود (جدول ۱،۲). این امر برای ایجاد یک "کارخانه انعقادی" کوچک در روی سطح می‌باشد و کارایی واکنش را با جمع کردن اجزای سازنده کنار هم، بهبود می‌بخشد (شکل ۱،۴).

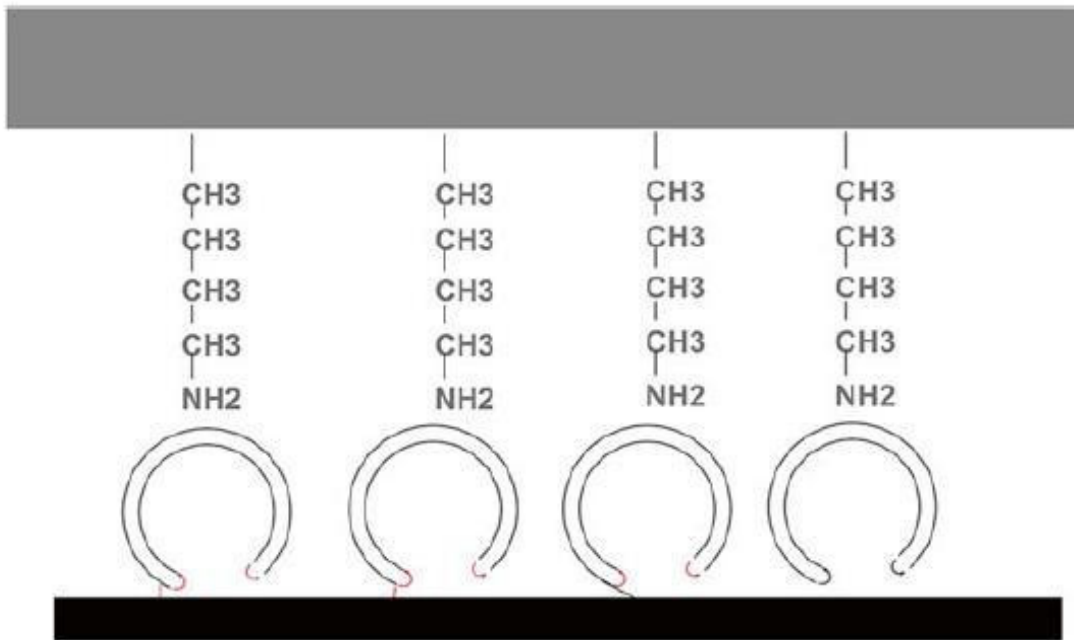
- آنزیم: ( IIa, Xa, Xia, VIIa و پروتئین C )
- کوفاکتور: ( VIII, V, S، پروتئین بافتی ) – واکنش‌ها را به اندازه اهمیتشان سرعت می‌بخشد.
- کلسیم: پروتئین را به سطح متصل می‌کند.
- سطح فسفولیپید: دارای بار منفی است و با نزدیک کردن پروتئین‌ها به یکدیگر، واکنش‌ها را سرعت می‌بخشد.



## فصل اول: مبانی انعقاد ۲۱



شکل ۱،۲ دمین های GLA دو عملکرد دارند: یکی، اتصال پروتئین به سطوح فسفولیپید هاست. دیگری این که پروتئین را در موقعیت مناسبی جای دهد.



شکل ۱،۳ اتصال ناحیه کرینژل به قسمت باقیمانده لیزین از فیبرینوژن

جدول ۱،۲ واکنش‌های کلیدی انعقاد

واکنش‌های کلیدی	
مسیر جدید	$TF + VIIa \rightarrow IXa + VIII \rightarrow Xa + V \rightarrow IIa \rightarrow Clot$
مسیر قدیم	Intrinsic pathway Contact system $\rightarrow IXa + VIII \rightarrow Xa + V \rightarrow IIa \rightarrow Clot$ Extrinsic pathway $TF + VIIa \rightarrow Xa + V \rightarrow IIa \rightarrow Clot$ Common pathway $Xa + V \rightarrow IIa \rightarrow Clot$
تشکیل فیبرین	Fibrinogen – (THROMBIN) $\rightarrow$ Fibrin monomer $\rightarrow$ Fibrin polymer – (FACTOR XIII) $\rightarrow$ Fibrin Clot



شکل ۱،۴ ترکیب چهارتایی. آنزیم فعال (IXa) با کمک یک کوفاکتور (VIII)، پروآنزیم X را فعال می‌کند. این آنزیم‌ها توسط کلسیم به سطح فسفولیپید متصل می‌شوند.

## شروع انعقاد

مرور:  $TF + VII \rightarrow IX + VIII \rightarrow X + V \rightarrow II$

مرحله کلیدی شروع انعقاد، قرار گرفتن در معرض فاکتور بافت (TF) است. TF یک مولکول غشای سطحی است که کم و بیش در تمام سطوح سلولی به جز سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های سیستم

## فصل اول: مبانی انعقاد ۲۳

گردش خون، وجود دارد. بنابراین جریان خون تحت شرایط عادی هرگز در معرض TF قرار نمی‌گیرد. با تروما، خون از رگ خارج می‌شود و با TF تماس پیدا می‌کند. این همان چیزی است که پروسه انعقاد را آغاز می‌کند.

TF به فاکتور VII متصل می‌شود. این واکنش بلافاصله، بدون فاکتور فعال VII (VII a) متوقف می‌شود تا فاکتور IX را جدا کند. با این حال یک مقدار کمی (۰,۱٪) از فاکتور VII به شکل فعال، در جریان است. این مقدار کم VIIa از خون به TF متصل می‌شود، ترکیب TF-VIIa ترکیب‌های اطراف TF-VII را فعال می‌کند و ترکیب‌ها شروع به تبدیل عامل IX به IXa می‌کنند.

اکنون فاکتور XI با کوفاکتور خود VIIIa، X را به Xa تبدیل می‌کند. حضور VIIIa برای عملکرد ترکیب Xa مهم است. توجه داشته باشید که آسیب شناسی اساسی دو شکل شایع خون‌ریزی، به دلیل عدم وجود دو پروتئین در این واکنش است (IX و VIII).

فاکتور Xa به فاکتور Va، برای تولید ترومبین (IIa) از پروترومبین (II)، متصل می‌شود. تولید ترومبین، مرحله نهایی در شروع انعقاد خون است و تنها مرحله بسیار مهم در خون‌ریزی است.

## ترومبین

ترومبین یک مولکول چند منظوره است. برای موارد متعددی به کار می‌رود:

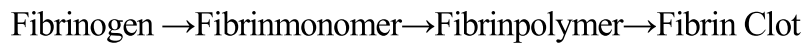
- شکستن فیبرینوژن به فیبرین
- فعال کردن فاکتورهای V و VIII
- فعال کردن فاکتور XIII
- فعال کردن فاکتور XI
- فعال کردن پلاکت‌ها
- فعال کردن ترومبین فیبرینولیز مهارکننده قابل فعالیت (TAFI)
- فعال کردن فیبرینولیز
- فعال کردن پروتئین C

ترومبین از چند نظر منحصربه‌فرد است. نیاز به کوفاکتور برای عملکرد آنزیمی ندارد. زمانی که فعال می‌شود، از دمین GLA خود جدا می‌شود تا بتواند شناور شود تا لخته شدن را افزایش دهد. ترومبین با فعال کردن فاکتورهای V, VIII, XI, XIII و TAFI، بازخورد مثبت را، و با فعال کردن پروتئین C و افزایش فیبرینولیز، بازخورد منفی را ایجاد می‌کند. فعال ساز ترومبین فاکتور XI یک حلقه باز خورد

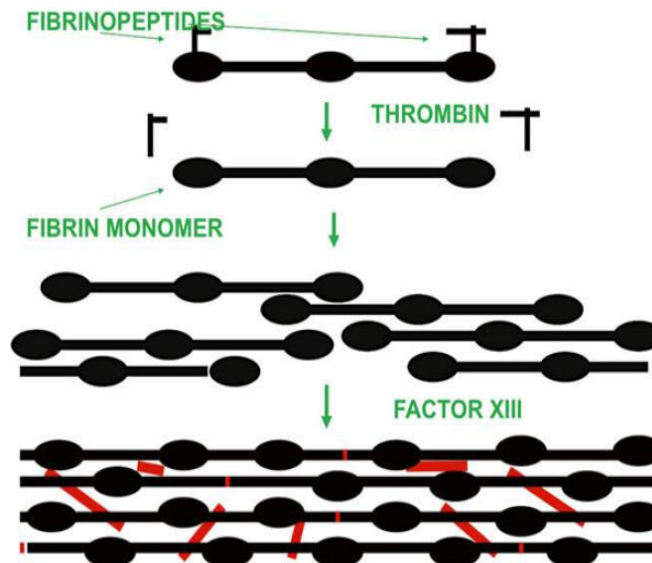
مثبت بعدی را فراهم می‌کند. فاکتور XI فعال، IX را فعال می‌کند که در نهایت منجر به تولید ترومبین بیشتر می‌شود.

## تشکیل فیبرین

فیبرین با تبدیل فیبرینوژن دوار قابل حل در یک ترومبوز فیبرین نامحلول شکل می‌گیرد (شکل ۱،۵). این در دو مرحله انجام می‌شود. در مرحله اول، ترومبین، فیبرینوژن را به مونومرهای فیبرین تبدیل می‌کند که به طور خود به خود پلی مریزه می‌شود تا پلی‌مرهای فیبرین تشکیل شود. در مرحله دوم، فاکتور XIII لخته را با تشکیل پیوندهای آمیدی بین پلی‌مرهای مختلف فیبرین، تثبیت می‌کند:



ترومبین، روی فیبرین عمل می‌کند و از دو پپتید جدا می‌شود (فیبرینوپپتید A و B). این مونومر فیبرین را ایجاد می‌کند. عمل جدا شدن ترومبین از این پپتیدها، مکان‌های پلی‌مریزاسیون را آشکار می‌کند که می‌تواند به سایر مونومرهای فیبرین متصل شود. مونومرها با یکدیگر پلی‌مر می‌شوند تا یک لخته سست ایجاد کنند. سپس عامل XIII با تشکیل پل‌های گلوتامیل-لیزین بین زنجیرهای جانبی مونومرهای فیبرین، پیوند را محکم می‌کند.



شکل ۱،۵ تشکیل ترومبوز فیبرین. ترومبین بر روی فیبرینوژن عمل می‌کند تا فیبرینوپپتیدهای A و B را جدا کند. این فیبرین مونومری را تشکیل می‌دهد که آزادانه پلی‌مر می‌شود. فاکتور XIII به طور کووالانسی به مونومر فیبرین می‌پیوندد تا یک ترومبوز پایدار تشکیل دهد.

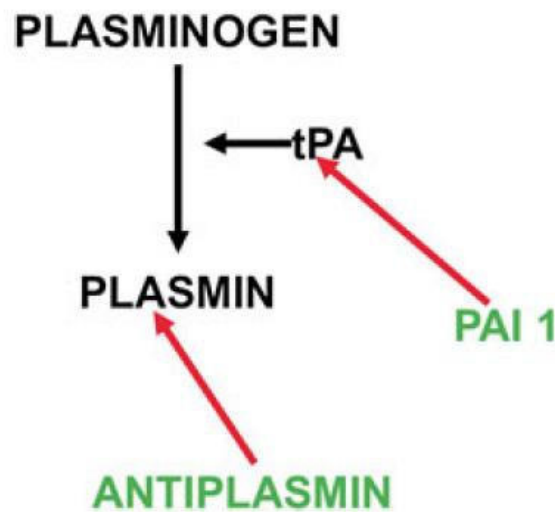
توجه کنید که فاکتور XIII تنها آنزیم انعقادی است که یک سرین پروتئاز نیست. علاوه بر این، ترومبین با فعال کردن مهارکننده فیبرینولیز قابل فعال سازی ترومبین (TAFI)، باعث انعقاد خون می شود. TAFI باقی مانده لیزین را که بسیاری از آنزیم های فیبرینولیتیک به آن متصل می شوند، جدا می کند و باعث می شود لخته کمتر حل شود.

## نقش فاکتور XI

مسیر "جدید"، نقش چندین پروتئین موجود در مسیرهای قدیمی را کنار می گذارد. به نظر می رسد سیستم تماسی (فاکتورهای XII و غیره) یک نقشی را در التهاب بازی می کند، اما بیماری با کمبود این پروتئین ها، نقص هموستاتیک ندارند. نقش فاکتور XI بسیار گیج کننده است. اگرچه نه در مسیر جدید، بیماران با کمبود فاکتور XI، خون ریزی به خصوص بعد از عمل جراحی نشان می دهند. ترومبین می تواند فاکتور XI را فعال کند که سپس برای فعال کردن فاکتور XI به عقب بر می گردد. این امر منجر به تولید بیشتر ترومبین می شود. تشکیل ترومبین بیشتر منجر به فعال شدن TAFI می شود. این نظریه مطابق با این یافته است که بیماران فاقد فاکتور XI اغلب در مکان هایی از فعالیت فیبرینولیتیک مانند دهان بعد از عمل جراحی، خون ریزی می کنند.

## فیبرینولیز

سیستم فیبرینولیتیک، مسئول تجزیه لخته های خونی بعد از زمان تشکیل هستند. بدیهی است که این یک فرآیند مهم برای جلوگیری از بزرگ شدن ترومبا، برای کمک به بهبود زخم، و جلوگیری از بروز ترومبوز در یک مکان نامطلوب است. تحقیقات اخیر همچنین دلالت بر نقش پروتئین های سیستم فیبرینولیتیک در فرآیندهای متنوعی مثل ایجاد سرطان و دگرذیسی حافظه دارد.



شکل ۱,۶ مسیرهای فیبرینولیتیک

## پروتئین‌های فیبرینولیتیک

این‌ها پروتئین‌های کلیدی در سیستم فیبرینولیتیک هستند (شکل ۱,۶):

**پلاسمین:** این یک سرین پروتئاز است که توسط کبد تولید شده است و پیوندهای فیبرین و فیبرینوژن را می‌شکافد. به طور معمول، این به عنوان یک پلاسمینوژن پیش ساز غیرفعال گردش می‌کند، اما می‌تواند به پلاسمین تبدیل شود، توسط:

**فعال کننده پلاسمینوژن بافت (tPA):** این توسط سلول‌های اندوتلیال تولید می‌شود. tPA یک فعال کننده فیزیولوژیکی پلاسمینوژن است.

**اوروکیناز (UK):** این در ادرار (به همین دلیل نامگذاری شده است) و بسیاری از سلول‌های دیگر ترشح می‌شود. همچنین یک فعال کننده قدرتمند پلاسمینوژن است.

چندین مهار کننده فیبرینولیز برای حفظ تعادل سیستم فیبرینولیتیک وجود دارند:

**مهار کننده فعال کننده پلاسمینوژن (PAI-1):** PAI-1 توسط کبد و سلول‌های اندوتلیال ساخته می‌شود. این، tPA را متصل و غیرفعال می‌کند.

**ضد پلاسمین آلفا ۲:** این توسط کبد ساخته می‌شود و پلاسمین را متصل و غیرفعال می‌کند.

## فیبرینولیز: پردازش

قابلیت tPA برای شکاف پلاسمینوژن به پلاسمین به مراتب بیشتر از زمانی است که پلاسمینوژن و tPA هر دو به لخته فیبرین متصل باشند. علاوه بر این، زمانی که پلاسمین به فیبرین متصل است، از عمل گردش ضد پلاسمین آلفا ۲، محافظت می‌شود.

یک ترومبوز تشکیل شده با وارد کردن پلاسمینوژن در لخته، بذره‌های تخریب خود را با خود حمل می‌کند. tPA آزاد شده از سلول‌های اندوتلیال مجاور، در لخته نفوذ می‌کند. tPA به فیبرین متصل می‌شود و سپس پلاسمینوژن را به پلاسمین تبدیل می‌کند که سبب تجزیه غشای لخته می‌شود. هر tPA اضافی که به داخل پلاسمین می‌گریزد، به سرعت توسط PAI1 غیرفعال می‌شود. هر پلاسمینی که در پلاسمین می‌گریزد به سرعت توسط ضد پلاسمین آلفا ۲، غیر فعال می‌شود. بنابراین فیبرینولیز فعال خود را به ترومبوز، محدود می‌کند.

## تولید پلاکت و طول عمر

پلاکت‌ها در مغز استخوان ساخته می‌شوند (شکل ۱،۷). سلول‌های بسیار بزرگی که به عنوان مگاکاریوسیت‌ها شناخته می‌شوند (مشتق شده از سلول‌های بنیادی خون ساز)، ماده تشکیل دهنده پلاکت‌ها هستند. یک مگاکاریوسیت می‌تواند ۲۰۰۰ پلاکت را تولید کند. پلاکت‌ها از لبه‌های مگاکاریوسیت‌ها جوانه می‌زنند و خود مگاکاریوسیت‌ها نیز سرانجام از بین می‌روند. پلاکت‌ها برای ۷ تا ۱۰ روز در خون گردش می‌کنند. پلاکت‌ها یا آزادانه گردش می‌کنند یا در طحال ذخیره می‌شوند. در هر زمان مشخص، یک سوم پلاکت‌ها در طحال قرار دارند.

## ترومبوپوئین

کشف شده در سال ۱۹۹۴، ترومبوپوئین (TPO) مهم‌ترین عامل رشد و بلوغ برای مگاکاریوسیت‌ها است. نیمی از مولکول TPO، بسیار شبیه به اریتروپوئین است. TPO می‌تواند سلول‌های پیش ساز اولیه را در مگاکاریوسیت‌ها تمایز دهد و نیز می‌تواند باعث تولید پلاکت‌ها توسط مگاکاریوسیت‌ها شود. TPO و مولکول‌هایی با فعالیت شبیه TPO، در حال حاضر در درمان ترومبوسایتوپنی ایمنی استفاده می‌شود.



## عملکرد پلاکت‌ها

پلاکت‌ها چهار کار انجام می‌دهند:

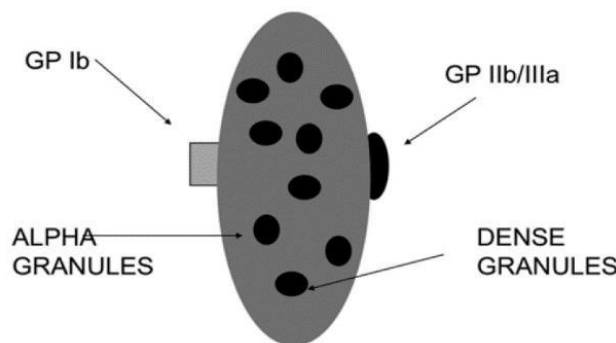
۱. به بافت اندوتلیوم آسیب دیده می‌چسبند.
۲. ADP و پروتئین‌ها را ذخیره می‌کنند.
۳. با سایر پلاکت‌ها تجمع می‌یابند.
۴. یک سطح برای واکنش‌های انعقادی فراهم می‌کنند.

## چسبندگی پلاکت

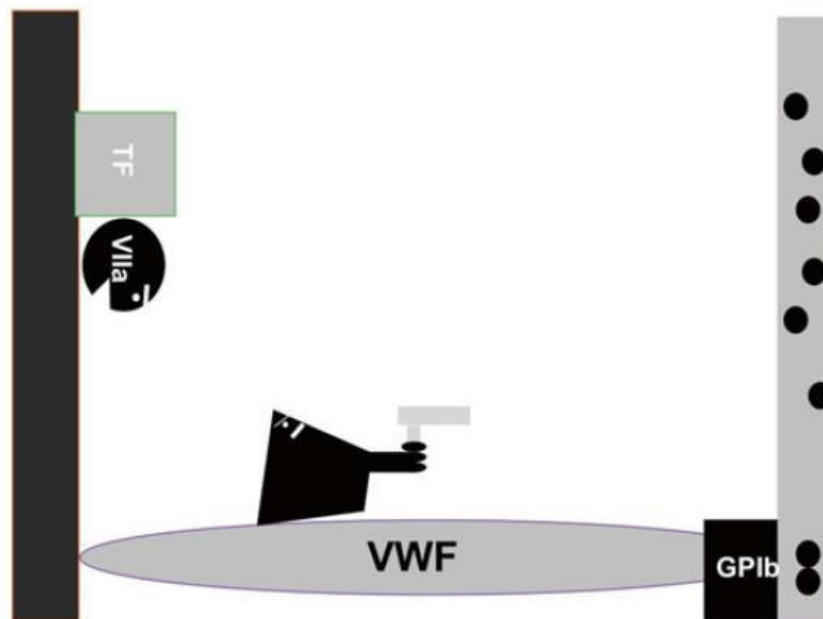
آسیب به رگ خونی، کلاژن را آشکار می‌سازد که در اطراف رگ پیچیده است. کلاژن ظاهر شده عکس العمل نشان می‌دهد و به یک پروتئین بزرگ به نام فاکتور فون ویلبراند، می‌چسبند. پس از چسبیدن، فاکتور فون ویلبراند در یک انتها تغییر ترکیب می‌دهد و بنابراین می‌تواند به پلاکت‌ها وصل شود. فاکتور فون ویلبراند به گیرنده گلیکوپروتئینی (Gp) پلاکت متصل می‌شود. چسبندگی پلاکت توسط فاکتور فون ویلبراند، یک تک لایه پلاکت را بر روی سطح آسیب دیده ایجاد می‌کند. اتصال فاکتور فون ویلبراند به Gp منجر به تغییرات فیزیولوژیکی به نام فعال شدن پلاکت می‌شود.

## درباره فاکتور فون ویلبراند

فاکتور فون ویلبراند (vWF) یک مولکول بزرگ است، تا ۲۰ میلیون دالتون در وزن مولکولی. این فاکتور با حمل و محافظت فاکتور انعقادی VIII، نقش دیگری در هموستاز دارد. بیماری‌هایی که به طور کامل فاقد vWF هستند، فاقد عامل VIII نیز می‌باشند که باعث اختلال خون‌ریزی شدیدی می‌شود (شکل ۱، ۸).



شکل ۱، ۷ ساختار پلاکت نشان دهنده دو گیرنده کلیدی، GP Ib و IIb/IIIa و دو گرانول - گرانول‌های آلفا و گرانول‌های متراکم



شکل ۱،۸ نقش دوگانه پروتئین فون ویلبراند: VWF، پروتئین حامل فاکتور VIII است و پلاکت‌ها را به دیواره آسیب دیده عروق متصل می‌کند

## خلاصه چسبندگی پلاکت

چسبندگی پلاکت با ظاهر شدن کلاژن اتفاق می‌افتد که منجر به اتصال فاکتور فون ویلبراند (چسب) به گیرنده GP Ib پلاکت می‌شود.

## ذخیره پلاکتی

پلاکت‌ها با گرانول‌هایی که ADP و سایر پروتئین‌های آزاد شده در هنگام فعال شدن پلاکت‌ها، را ذخیره می‌کنند، پر می‌شوند. گرانول‌های آلفا پروتئین‌ها را ذخیره می‌کنند و گرانول‌های متراکم، ترکیبات شیمیایی را ذخیره می‌کنند. گرانول‌های آلفا حاوی پروتئین‌هایی مانند vWF و فاکتور V هستند. گرانول‌های متراکم حاوی ترکیبات شیمیایی مانند سروتونین و ADP هستند که بعد از آزادسازی، پلاکت‌های اطراف را فعال می‌کنند. فعالیت پلاکت همچنین منجر به تولید ترومبوکسان A2 می‌شود که یک فعال کننده کلیدی پلاکت‌ها است (به یاد بیاورید که سنتز ترومبوکسان A2 توسط آسپرین مسدود می‌شود).

## تجمع پلاکتی

تجمع پلاکتی، اتصال پلاکت‌ها به یکدیگر است (برخلاف چسبندگی در جایی که پلاکت‌ها به عروق می‌چسبند). تجمع به دلیل فعالیت گیرنده پلاکتی به نام GP IIb/IIIa، اتفاق می‌افتد. این گیرنده پلاکتی از طریق یک سری فرآیندها فعال می‌شود، از جمله:

۱. اتصال vWF به GP Ib
۲. اتصال آگونیست پلاکت نظیر ترومبوکسان A<sub>2</sub> و ADP به گیرنده‌های پلاکتی
۳. اتصال ترومبین به گیرنده ترومبین پلاکت. این فاز هومورال انعقاد (فاکتور بافتی و غیره) را به فعال‌سازی پلاکت پیوند می‌دهد. ترومبین، فعال‌کننده فیزیولوژیکی بسیار قدرتمندی است که شناخته شده است.

فعال‌سازی GP IIb/IIIa، مسیر مشترک نهایی برای تجمع پلاکتی است. گیرنده GP IIb/IIIa، هدف بسیاری از داروهای ضد پلاکتی قدرتمند است که در حال استفاده هستند.

بعد از اینکه پلاکت‌ها یک لایه روی سطح آسیب دیده تشکیل دادند، آگونیست‌های پلاکتی مانند ADP آزاد می‌کنند. این، پلاکت‌های اطراف را فعال می‌کند و سبب می‌شود آنها GP IIb/IIIa خودشان را فعال‌سازی کنند. سپس فیبرینوژن (به وفور در پلاسما) به تمام GP IIb/IIIa فعال که در سطح پلاکت قرار دارد، متصل می‌شود. فیبرینوژن چسبی برای تجمع پلاکتی است. این به جمع شدن پلاکت‌ها در یک توده بزرگ، تشکیل یک پلاگ پلاکتی منجر می‌شود که خون‌ریزی را متوقف می‌کند.

## سطح پلاکت

واکنش‌های انعقادی روی سطوح انعقاد می‌افتد. این امر به تمام فاکتورهای انعقادی اجازه می‌دهد تا به یکدیگر نزدیک باشند و بازده واکنش‌ها را افزایش دهند. زمانی که پلاکت‌ها فعال می‌شوند، آنها یک فسفولیپید با بار منفی را آشکار می‌سازند – فسفاتیدیل سرین.

فسفاتیدیل سرین اتصال فاکتورهای انعقادی را به سطوح آسیب دیده، تقویت می‌کند. از آنجا که پلاکت‌ها در محل آسیب دیده یافت می‌شوند، سطح آنها بستری برای انعقاد فراهم می‌کند. زمانی که پلاکت‌ها فعال می‌شوند، برآمدگی‌های کوچکی (به نام میکروذرات پلاکتی) از سطح به شکل حباب

## فصل اول: مبانی انعقاد ۳۱

در می‌آیند. این میکروذرات، مساحت سطح قابل دسترس برای واکنش‌های انعقادی را بارها و بارها افزایش می‌دهد.

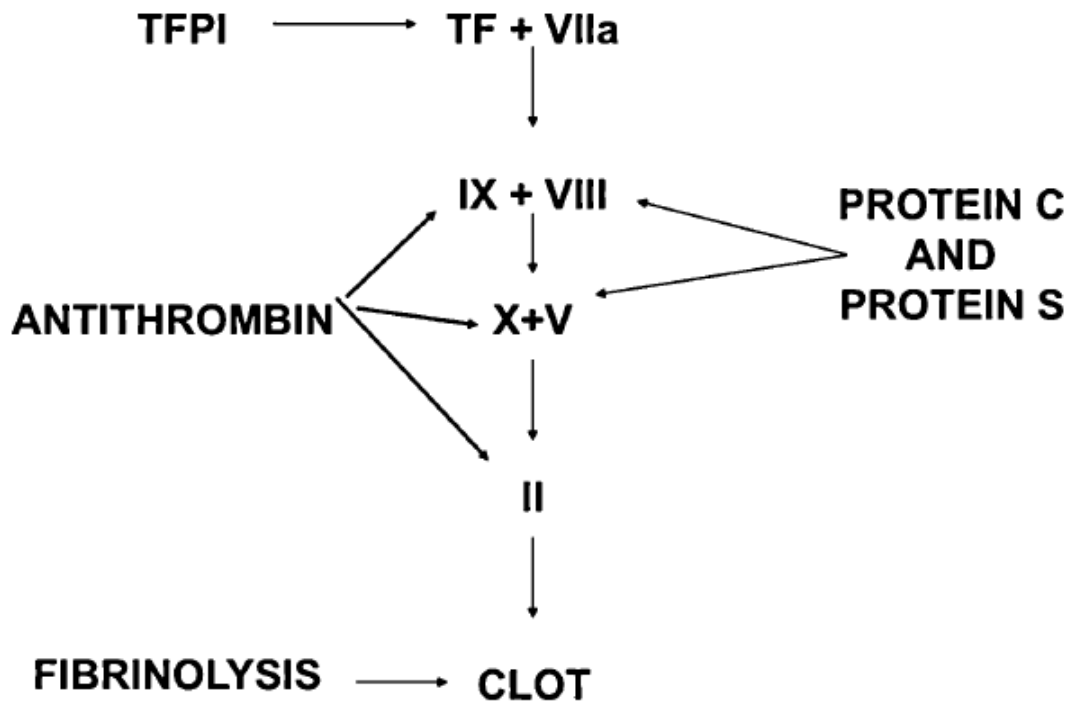
### ضد انعقاد های طبیعی

برای هر مرحله از فرآیند انعقادی، یک مهار کننده پروتئینی طبیعی آن مرحله وجود دارد. این پروتئین‌ها اطمینان می‌دهند که ترومبوز اضافی رخ نمی‌دهد. این پروتئین‌ها، مهار کننده مسیر فاکتور بافتی (TFPI)، ضد ترومبین (به طور رسمی به عنوان آنتی ترومبین III نامیده می‌شوند)، پروتئین C و پروتئین S هستند (شکل ۱،۹):

**مهار کننده مسیر فاکتور بافتی** یک پروتئینی است که به فاکتور Xa متصل می‌شود. سپس این ترکیب، تشکیل یک ترکیب چهارتایی با فاکتور بافتی VIIa می‌دهد و تشکیل IXa بعدی را متوقف می‌کند. گمان می‌رود که انعقاد از طریق فاکتور فعال کننده ترومبین XI ادامه می‌یابد که به نوبه خود فاکتور IX را فعال می‌کند و منجر به تولید بیشتر ترومبین می‌شود.

**پروتئین C** یک سرین پروتئاز است که فاکتورهای Va و VIIIa را می‌شکافد و نابود می‌کند. پروتئین کوفاکتور S، برای این عمل بسیار مهم است. هر دو پروتئین C و S به ویتامین K وابسته هستند. پروتئین S چندین ویژگی غیر معمول دارد. اول اینکه سرین پروتئاز نیست. دوماً، به دو شکل در پلاسما گردش می‌کند، یک شکل آزاد و یک شکل متصل به پروتئین اتصال کننده C4B. تنها شکل آزاد است که می‌تواند به عنوان کوفاکتور پروتئین C عمل کند. در حالت نرمال حدود ۴۰٪ از پروتئین S به شکل آزاد وجود دارد. تغییرات در این نسبت، یا اکتسابی و یا ژنتیکی، مسئول بسیاری از حالت‌های ضد انعقاد پذیری است.

**آنتی ترومبین** یک مهار کننده سرین پروتئاز است که تمامی سرین پروتئازهای توده انعقادی را به هم متصل و غیرفعال می‌کند. عملکرد آن تا حد زیادی توسط هیپاران طبیعی یا هیپارین اگزوزنوز تقویت می‌شود. افزودن این ترکیب پلی ساکاریدی منجر به افزایش چشم گیری در توانایی آنتی ترومبین در اتصال و خنثی سازی سرین پروتئازها می‌شود.



شکل ۱،۹ ضد انعقادهای طبیعی

## فصل دوم: آزمایش‌های هموستاز و ترومبوز

یک تست معمول آزمایشگاهی که یک بار خوب انجام شده، اغلب به طور کورکورانه ادامه می‌یابد، با تفکر اندک درباره اینکه چگونه ایجاد شده، چرا انجام شده و یا چه معنایی در بردارد. برای توجیه آن، اغلب عبارت " برای ثبت " و " برای محافظت " شنیده می‌شود. آزمایشاتی که فقط به این دلیل انجام می‌شوند، نه تنها عموماً یک اتلاف وقت و هزینه است، بلکه می‌تواند کاملاً گمراه کننده باشد و ممکن است به پزشک یک حس اشتباهی از اطمینان را بدهد یا نگرانی از یک بیماری بالقوه ایجاد کند در حالیکه در واقع هیچ بیماری جدی وجود ندارد.

-Diamond and Porter, 1958

آزمایش هموستاز به سه دلیل انجام می‌شود: غربالگری اختلالات انعقادی، تشخیص این اختلالات و برای نظارت بر درمان. آزمایش‌های هموستاز و ترومبوز، تقریباً روی هر بیمار در بیمارستان انجام می‌شود.

### اختلالات خونریزی

#### سابقه

سابقه خونریزی، قوی‌ترین پیش‌بینی کننده خطر خونریزی با هر رویه‌ای است. لازم است که این سابقه شامل سؤالات زیادی باشد تا اینکه فقط پرسیده شود "آیا شما مبتلا به خونریزی هستید؟". یک سابقه خوب خونریزی، با پرسیدن چند سؤال خاص به دست می‌آید، همان طور که در فصل ۳ بیان شده است. خونریزی به دلیل نقص انعقاد، غیرعادی، مکرر و زیاد اما به ندرت، دیده می‌شود.

## آزمایشات خاص برای اختلالات خونریزی

### زمان پروترومبین (PT)

PT، مدت زمان لازم را که طول می کشد تا VIIa با فاکتور بافتی تشکیل یک کمپلکس و به دنبال آن تشکیل لخته صورت گیرد را اندازه گیری می کند.

### زمان پروترومبین / INR

پلازما + کلسیم + ترومبوپلاستین بافتی



آزمایش با افزودن تروبوپلاستین بافتی (فاکتور بافتی) به پلازما انجام می شود. طولانی شدن PT اغلب نشان دهنده کمبود فاکتور جدا شده VII می باشد. ترکیب PT طولانی شده و زمان ترومبوپلاستین نسبی فعال شده (aPTT)، هم فاکتور X,II یا کمبود V یا نقص های متعدد را نشان می دهد. با این حال، بسته به معرف، کمبود خفیف فاکتورهای V و X (حدود ۳۰٪)، گاهی اوقات می تواند تنها با افزایش متوسط PT ظاهر شود. عمده استفاده بالینی PT برای نظارت بر درمان با وارفارین است. آر آنجا که آزمایشگاه های مختلف، معرف های مختلفی به کار می برند، روش مداوم برای نظارت بر درمان با وارفارین، استفاده از نسبت نرمالیزه شده بین المللی (INR) می باشد.

INR روشی برای استاندارد سازی زمان های پروترومبین است که از آزمایشگاه های مختلف به دست می آید. INR با تقسیم زمان پروترومبین بیمار بر مقدار کنترل و توان دوی این با شاخص بین المللی حساسیت (ISI) حاصل می شود. ISI برای هر معرف آزمایشگاهی زمان پروترومبین شناخته شده است و زمان پروترومبین را برای حساسیت های مختلف معرف ها تنظیم می کند. کاربرد INR به جای زمان پروترومبین منجر به نظارت دقیق تر مقدار مصرف وارفارین شده است. اکنون بسیاری از آزمایشگاه ها تنها INR را گزارش می دهند نه زمان پروترومبین.

یادآوری این نکته مهم است که INR تنها برای بیماران تحت درمان مزمن وارفارین، استاندارد شده است. غالباً بیماران، به خصوص آنهایی که در شرایط بحرانی هستند، افزایش جزئی INR را دارا خواهند بود (دامنه ۱,۶ - ۱,۲) که از اهمیت بالینی برخوردار نیست. در بیمارانی با بیماری کبدی، INR بین آزمایشگاه های مختلف که منجر به تغییر رنج برای اثبات شدت بیماری کبدی است، سازگار نیست.



## فصل دوم: آزمایش‌های هموستاز و ترومبوز ۳۵

ارزیابی یک PT بالا رفته (INR): اگر یک PT بالا رفته، تنها ناهنجاری آزمایشگاهی باشد، این کمبود فاکتور VII را نشان می‌دهد و معمولاً هیچ خطر اضافی خون‌ریزی را در پی ندارد، زیرا فرد برای پشتیبانی هموستاز تنها به ۵ تا ۱۰٪ از سطح فاکتور VII طبیعی نیاز دارد. کمبود ارثی فاکتور VII بسیار نادر است و با خون‌ریزی در دوران کودکی نمایان می‌شود. حالت هتروزیگوتس برای کمبود عامل VII، بدون هیچ خون‌ریزی اما با زمان پروترومبین بالا رفته، داده می‌شود (INR ۲,۰ - ۵,۱). شایع‌ترین علت اکتسابی ناشی از PT بالا رفته، کمبود ویتامین K در نتیجه مصرف وارفارین یا مصرف ناکافی ویتامین K می‌باشد. بیماری کبدی شایع‌ترین علت اکتسابی بعدی است. فاکتور VII کوتاه‌ترین نیمه عمر را دارد، سنتز آن (و سطوح آن) در ابتدا با بیماری کبدی کاهش می‌یابد. در ارتقاء ترکیب شده از PT و aPTT، ماده مشتق شده، یا فاکتور کمیاب X، V و یا کمبود II یا چند نقص اکتسابی مانند مواردی که با DIC رخ می‌دهد، می‌باشد. در افراد بسیار بیمار، غالباً سطح فاکتور VII سقوط می‌کند و یک طولانی شدن متوسط PT را باعث می‌شود (INR تا ۳,۰).

جدول ۲,۱ تفاسیر PT و/یا aPTT بالا رفته

<p><b>فقط PT بالا رفته ...</b></p> <p>Factor VII deficiency            Congenital            Acquired            Vitamin K deficiency            Liver disease            Factor VII inhibitor            Rarely in patients with modest decreases of factor V or X</p>
<p><b>فقط aPTT بالا رفته ...</b></p> <p>Contact factors XI, IX, VIII deficiency            Contact factors XI, IX, VIII specific factor inhibitor            Heparin contamination            Antiphospholipid antibodies</p>
<p><b>هر دو بالا رفته ...</b></p> <p>Factor X, V, or II deficiency            Factor X, V, or II inhibitor            Improper anticoagulant ratio (hematocrits &gt;60 or &lt;15)            High doses of heparin (elevation of aPTT greater relative to PT)            Large warfarin effect (elevation of PT greater relative to APTT)            Low fibrinogen (&lt;80 Mg/dl)</p>

جدول ۲,۲ چهار علت APTT بالا رفته و پاسخ به مخلوط ۵۰:۵۰

1. Factor deficiency—corrects
2. Antiphospholipid antibodies—do not fully correct
3. Factor inhibitors—correct at time 0 but then prolong
4. Heparin, direct anticoagulants—does not correct (usually obvious from history)

جدول ۲,۳ نمونه‌هایی از مخلوط‌های ۵۰:۵۰

1. Factor VIII deficiency
2. Antiphospholipid antibodies
3. Factor VIII inhibitor
Time 0 30 60 120
Normal 30 32 33 34
Patient's 50 52 55 53
50:50-DEF (1) 30 32 33 34
50:50-APLA (2) 40 38 42 39
50:50-INHIB (3) 30 40 45 65

### زمان ترومبوپلاستین نسبی فعال شده

aPTT با اضافه کردن یک فعال کننده مانند خاک رس به پلاسما، اجرا می‌شود (جدول ۱,۲):

پلاسما + کلسیم + فسفولیپیدها + کاتولین

Contact → XIa → IXa+VIII → Xa+Va → IIa → CLOT

aPTT، سرعت مسیر تماسی را اندازه می‌گیرد:

(XII, Kallikrein, XI) → IXa+VIIIa → Xa+Va → IIa → CLOT

در بیمارانی با سطح بالای VIII، aPTT می‌تواند به دلیل افزایش کارایی واکنش‌های انعقادی، کاهش یابد. این در حالت‌های التهابی، افزایش اوره خون، بیمارانی که سیکلوسپرین مصرف می‌کنند، و در بارداری مشاهده می‌شود.

چهار دلیل وجود دارد که هنگام افزایش aPTT باید در نظر گرفت:

۱. کمبود عامل. aPTT تا زمانی که سطح پلاسمای یک عامل انعقادی منفرد، زیر ۳۰ تا ۴۰ درصد باشد، افزایش نمی‌یابد. با این حال، کاهش‌های خفیف (دامنه ۶۰ تا ۷۰ درصد) در چندین عامل باعث طولانی‌تر شدن aPTT می‌شود.
۲. مهار کننده‌های لوپوس (آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید). آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید (APLA)، آنتی‌بادی‌هایی هستند که با فسفولیپیدهای خاصی در بدن واکنش می‌دهند.

## فصل دوم: آزمایش‌های هموستاز و ترومبوز ۳۷

آن‌ها همچنین با فسفولیپید موجود در معرف آزمایش aPTT، واکنش خواهند داد. بنابراین، آن‌ها به طور مصنوعی، aPTT را طولانی‌تر خواهند کرد. وجود این آنتی‌بادی‌ها ممکن است به طور متناقضی، یک خطر بالاتر ترومبوز و عدم خون‌ریزی را نشان دهد. آن‌ها ممکن است یک بخش از بیماری خودایمنی باشد، که بعد از عفونت ایجاد می‌شود، با دریافت داروهای خاص می‌تواند در مقادیر کم تا ۳۰ درصد در جمعیت ایجاد شود.

۳. فاکتور مهارکننده‌ها. این‌ها آنتی‌بادی‌هایی برای عوامل انعقادی خاص مانند عامل VIII هستند. این مهارکننده‌ها معمولاً در افراد مبتلا به هموفیلی دیده می‌شود یا ممکن است در افراد پیر یا بعد از بارداری ایجاد شود. وجود این مهارکننده‌ها معمولاً با خون‌ریزی شدید و اغلب با اکیموزهای بزرگ (تغییر رنگ پوست ناشی از خون‌ریزی زیرپوستی) همراه است.

۴. هپارین یا ضد انعقاد مستقیم. هپارین، حتی به مقدار چند دقیقه، می‌تواند aPTT را طولانی‌تر کند. این بیشتر وقتی اتفاق می‌افتد که خون برای aPTT، از لوله سوند گرفته شود.

چطور چیزی به جز موارد ۱ تا ۴ بگوییم. آسان‌ترین روش برای پرهیز از آلودگی به هپارین، همیشه خون‌گیری از مکان‌های پیرامونی است. علاوه بر این، عمر ترومبین (به پایین نگاه کنید) همیشه با مهارکننده‌های هپارین و ترومبین مستقیم، طولانی می‌شود. مخلوط ۵۰:۵۰، بقیه را متمایز خواهد کرد (جداول ۲،۲ و ۳،۲). مخلوط ۵۰:۵۰، با ساختن یک مخلوط از پلاسمای بیمار و پلاسمای طبیعی خون ساخته می‌شود و aPTT را روی مخلوط انجام می‌دهند. مخلوط برای یک دوره زمانی (معمولاً ۶۰ یا ۱۲۰ دقیقه) آماده‌سازی می‌شود و aPTT‌ها در این زمان‌ها انجام می‌شوند. هر کدام از سه دلیل مختلف اصلی یک aPTT بالا رفته (در حالت ایده آل)، نتایج مختلفی را در مخلوط ۵۰:۵۰ ارائه می‌دهد:

۱. **کمبود فاکتور**. در ابتدا، یک aPTT افزایش یافته، در زمان صفر به حالت عادی در خواهد آمد و در هر یک از نقاط زمانی در محدوده طبیعی می‌ماند. از آنجا که تنها ۳۰ تا ۴۰ درصد عوامل انعقادی طبیعی برای عادی‌سازی aPTT لازم است، حتی با کمبود کامل یک عامل، مخلوط محیطی نرمال، این سطح را تا ۵۰ درصد افزایش می‌دهد و aPTT را عادی‌سازی می‌کند.

۲. **APLA, aPTT** در زمان صفر یا هیچ نقطه زمانی دیگری به حالت صحیح باز نمی‌گردد. aPTT ممکن است با افزودن پلاسمای بیمار (اثر کوفاکتور لوپوس) واقعاً بیشتر طولانی شود. نکته مهم این است که aPTT با مخلوط ۵۰:۵۰ به طور کامل تصحیح نمی‌شود.
۳. **فاکتور مهارکننده‌ها. aPTT** ممکن است در زمان صفر به حالت نرمال درآید اما سپس با آماده سازی بیشتر، طولانی تر شود. این نشان دهنده اهمیت مرحله آماده سازی در اجرای آزمایش مخلوط ۵۰:۵۰ می‌باشد. مهارکننده‌های واقعاً قوی ممکن است مخلوط ۵۰:۵۰ aPTT را حتی در زمان صفر، طولانی کند، اما aPTT با دوره آماده سازی بیشتر، طولانی تر می‌شود.

## عملکرد پلاکت

### زمان خونریزی

زمان خونریزی در حال حاضر به عنوان یک آزمایش غربالگری استاندارد، به ندرت انجام می‌شود. این به عنوان یک شاخص حساس و نه خاص بهتر دیده می‌شود. اگر یک بیمار، زمان خونریزی طبیعی داشته باشد، پس خطر خونریزی آنها به یک روش پایین است. متأسفانه زمان خونریزی طولانی مدت، به طور قابل اطمینان، یک روش خونریزی را پیش‌بینی نمی‌کند. اندازه‌گیری زمان خونریزی قبل از عمل در بیماران بدون علامت که سابقه خونریزی ندارند مفید نیست. طولانی شدن زمان خونریزی می‌تواند با اختلالات پلاکت، بیماری فون ویلبراند و با نقص بافت همبند رخ دهد. زمان خونریزی فاقد ویژگی تشخیص به عنوان یک آزمایش غربالگری است. اگر آزمایش دیگری در دسترس نباشد، بهتر است در ارزیابی بیماران با سابقه اختلال خونریزی استفاده شود.

### تحلیل عملکرد پلاکت

اخیراً تعدادی از تست‌های آزمایشگاهی پلاکت برای بهبود زمان خونریزی انجام شده است. مشهورترین این تست‌ها، تحلیل عملکرد پلاکت ۱۰۰ (PFA-100) است. کل خون برای این روش استفاده می‌شود و در معرض کلاژن / ADP و یا کلاژن / اپی نفرین در اطراف یک سوراخ کوچک ظاهر می‌شود. نقطه پایانی این آزمایش، بسته شدن این سوراخ به دلیل تجمع پلاکت است. به نظر می‌رسد آزمایش بیشتر از زمان خونریزی به اختلالات خونریزی مادرزادی حساس باشد، اما مانند

## فصل دوم: آزمایش‌های هموستاز و ترومبوز ۳۹

زمان خون‌ریزی، برای غربالگری دسته جمعی بیماران مفید نیست. مهم‌ترین مزیت PFA-100 این است که به عوامل فنی وابسته نیست و قابلیت تولید مجدد دارد.

سنجش VerifyNow برای ارزیابی سطح مهار پلاکت توسط عوامل ضدپلاکتی، طراحی شده است. سنجش‌های خاصی برای آسپرین و برای مهارکننده‌های گیرنده ADP نظیر کلوپیدوگرل وجود دارد. اگرچه این سنجش می‌تواند شواهدی از مقاومت آسپرین یا کلوپیدوگرل را در بسیاری از بیماران پیدا کند، اما هنوز جای بحث دارد که آیا این یافته‌ها، نتایج بالینی را تغییر خواهند داد.

### فلوسایتومتری

افزایش کاربرد فلوسایتومتری در تشخیص هموستاز بسیار مهم است. از فلوسایتومتری می‌تواند برای ارزیابی گرانول‌های متراکم پلاکتی و وجود گلیکوپروتئین‌های پلاکتی مانند Gp IIb/IIIa استفاده کرد تا به طور خاص بیماری‌هایی مثل ترومبوستی گلانزمن را تشخیص دهد.

### تجمع پلاکتی

این آزمایش با مخلوط کردن پلاکت‌ها با آگونیست‌های خاص مانند ADP یا ترومبین انجام می‌شود. نور از طریق لوله آزمایش حاوی پلاکت‌ها تابانده می‌شود و اگر آنها بیشتر تجمع یابند، نور منتقل شده امکان اندازه‌گیری تجمع پلاکت‌ها را می‌دهد. مزایای تجمع پلاکت‌ها این است که نقایص خاصی مانند بیماری برنارد-سولر می‌تواند قابل تشخیص باشد. با این حال، معایب کار به دلیل ضعف استاندارد سازی و قابلیت دسترسی محدود است زیرا پلاکت‌های تازه جذب شده باید برای سنجش استفاده شوند.

### سنجش فاکتور خاص

روش استاندارد برای اندازه‌گیری عوامل انعقادی، سنجش سطح فعالیت آنها می‌باشد. بسیاری از نقص‌های خون‌ریزی ناشی از عوامل غیر طبیعی است و در مواردی وجود ندارد. علاوه بر این، اندازه‌گیری سطح فعالیت، آسان‌تر از اندازه‌گیری مستقیم سطح آنتی ژن است.

آزمایش‌ها با مخلوط کردن پلاسما بیمار با پلاسما نمونه انجام می‌شود که در حال از دست دادن فاکتور انعقادی خاصی است. برای مثال، اگر کسی فاقد فاکتور VIII باشد و پلاسما آن با یک پلاسما فاقد فاکتور IX، مخلوط شود زمان لخته شدن صحیح خواهد بود. با این حال اگر پلاسما

بیمار با یک پلاسمای فاقد فاکتور VIII مخلوط شود زمان لخته شدن طولانی باقی می‌ماند. برای اندازه‌گیری سطح دقیق کمبود فاکتور، زمان لخته شدن با کمبود پلازما، با یک سری از زمان‌های لخته شدن با سطح فاکتور شناخته شده‌ای مقایسه می‌شود. به عنوان مثال اگر پلازما یک مدت زمان لخته شدن ۴۵ ثانیه‌ای را داشته باشد، با توجه به یک منحنی استاندارد زمان لخته شدن برای ۱۰٪ فاکتور VIII، ۴۲ ثانیه و زمان برای ۵٪ فاکتور VIII، ۴۷ ثانیه می‌باشد. با پایش، بیمار تنها ۷٪ فاکتور VIII را دارد.

## آزمایشات برای انعقاد داخل عروقی منتشره

به بیان ساده، انعقاد داخل عروقی منتشره (DIC)، فعال‌سازی نامناسب ترومبین (IIa) است. همانطور که در فصل ۸ بحث شده است، این منجر به: (۱) تبدیل فیبرینوژن به فیبرین (۲) فعال شدن پلاکت‌ها (و مصرف آنها) (۳) فعال‌سازی فاکتورهای V و VIIIa (۴) فعال‌سازی پروتئین C و تخریب فاکتورهای Va و VIIIa (۵) فعال‌سازی سلول‌های اندوتلیال و (۶) فعال‌سازی فیبرینولیز. هیچ آزمایشی وجود ندارد که DIC را تشخیص دهد: فرد باید با شرایط آزمایش مطابقت داشته باشد.

## تست‌های غربالگری

PT و aPTT معمولاً با ضعف شدید فاکتورهای انعقادی، در DIC زیاد می‌شود اما ممکن است در موارد مزمن، طبیعی یا حتی کوتاه شده باشد جایی که سنتز فاکتور انعقادی افزایش یافته می‌تواند کاهش فاکتور را جبران کند. فرد می‌تواند یک aPTT کوتاه شده در DIC به دو دلیل مشاهده کند. در بیماران مبتلا به DIC شدید، یک مقدار زیادی از II فعال شده و فاکتور X، "میانبر" مسیر تماسی است: aPTTها با حداقل ۱۰ ثانیه در DIC حاد دیده می‌شود. در DIC مزمن، سطوح بالای فاکتور VIII منجر به یک aPTT کاهش یافته می‌شود. تعداد پلاکت معمولاً در حال سقوط است اما ممکن است در DIC مزمن، طبیعی باشد. فیبرینوژن سرم در DIC کم است اما ممکن است دوباره در DIC مزمن در حد طبیعی باشد.

## تست‌های خاص برای DIC

گروهی از آزمایش‌ها وجود دارند که به فرد اجازه می‌دهند تا استنباط کند که غلظت‌های غیر طبیعی بالا IIa وجود دارد (جدول ۴،۲).

## آزمایش ژل اتانول و پروتامین

هر دوی این آزمایش‌های قدیمی‌تر، مونومرهای فیبرین در حال گردش را تشخیص می‌دهند. مونومرهای فیبرین در حال گردش زمانی وجود دارند که Iia بر روی فیبرینوژن عمل می‌کند. معمولاً مونومرها با لخته فیبرین پلی می‌شوند، اما هنگامی که Iia بیش از حد وجود دارند، این مونومرها می‌توانند گردش کنند. تشخیص مونومرهای فیبرین در حال گردش به این معناست که Iia و در نتیجه DIC بسیار زیاد است.

## محصولات تخریب فیبرین

هنگامی که که پلاسمین روی مولکول فیبرین/فیبرینوژن عمل می‌کند، این مولکول را در مکان‌های خاص می‌شکند. بنابراین، سطح تولید تخریب فیبرین (FDP) در شرایط افزایش تخریب فیبرین/فیبرینوژن (DIC، فیبرینولیز) افزایش می‌یابد. محصولات تخریب فیبرینوژن ناشی از تخریب فیبرینوژن در حال گردش و محصولات تخریب فیبرین از یک لخته فیبرین است. مقادیر بالای FDP در دیسفیبرینوژنمی هم دیده می‌شود. این به این دلیل است که در مرحله اول آزمایش، تمام فیبرینوژن لخته می‌شود و سپس از معرف‌ها برای تشخیص هر قطعه باقیمانده استفاده می‌شود. از آنجا که فیبرینوژن غیرطبیعی نمی‌تواند لخته شود، آن نیز تشخیص داده خواهد شد. این یکی از دلایلی است که FDPهای افزایش یافته اغلب در بیماری کبدی و دیسفیبرینوژنمی مشاهده می‌شود.

جدول ۴,۲ آزمایش‌های خاص برای DIC

<b>D-dimers:</b> fibrin degradation products
<b>FDP:</b> fibrin and fibrinogen degradation products
<b>Protamine sulfate/ethanol gel:</b> detects circulating fibrin monomers(DIC)

## D-دایمرها

هنگامی که مونومرهای فیبرین برای تشکیل یک ترومبوز پیوند می‌خورند، فاکتور XIII برای اتصال دمین‌های D به هم عمل می‌کند. پیوند حاصل در مقابل پلاسمین مقاوم است، قطعه تخریب D-دایمر نامیده می‌شود. سطح D-دایمر افزایش یافته نشان می‌دهد که (۱) ترومبین برای تشکیل مونومر فیبرینی روی فیبرینوژن عمل می‌کند تا با فاکتور XIII به مونومر فیبرینی دیگری پیوند دهد و (۲) این لخته توسط پلاسمین شکسته می‌شود.

به طور خلاصه، از آنجا که مقادیر بالای پلاسمین می‌تواند هر دوی فیبرین و فیبرینوژن را نابود کند، پزشکان باید بین محصولات تخریب فیبرین و فیبرینوژن تمایز قائل شوند. تفاوت بین این دو در این است که هنگامی که یک لخته تشکیل می‌شود، فاکتور XIII با تشکیل پیوندهای پپتیدی بین مونومرهای فیبرین، لخته را تثبیت می‌کند. انتهای دیستال مولکول فیبرینوژن، دمین D نامیده می‌شود. پلاسمین نمی‌تواند پیوند دو دمین D مجاور را بشکند که می‌تواند با آزمایش محصول تخریب فیبرین شناسایی شود، یعنی سنجش D دایمر.

### زمان ترومبین

این آزمایش با افزودن ترومبین به پلازما انجام می‌شود (جدول ۵,۲). ترومبین اضافه شده مستقیماً فیبرینوژن را لخته می‌کند. زمان ترومبین فقط تحت تأثیر عواملی قرار می‌گیرد که با ترومبین یا فیبرینوژن تداخل دارند. زمان ترومبین در (۱) DIC (FDPها با پلی مریزاسیون تداخل دارند)، (۲) سطح فیبرینوژن پایین، (۳) دیسفیبرینوژنمیا، و (۴) وجود هپارین یا مهار کننده‌های مستقیم ترومبین (بسیار حساس) افزایش یافته است.

جدول ۵,۲ زمان ترومبین

Add thrombin to plasma → CLOT
بالا رفته در ...
1. Direct thrombin inhibitors (dabigatran, etc.)
2. DIC
3. Dysfi brinogenemia
4. Heparin use
5. Low fi brinogen levels
6. High fi brinogen levels
7. Uremia

### زمان رپتلاز

این درست مثل زمان ترومبین است اما با یک سم مار اجرا می‌شود (اتروکس بوتروپس) که فیبرینوژن را می‌شکافد و نسبت به هپارین حساس نیست. زمان رپتلاز در همان شرایط افزایش می‌یابد که زمان ترومبین افزایش می‌یابد، اما زمان رپتلاز تحت تأثیر هپارین قرار نمی‌گیرد. زمان ترومبین و زمان رپتلاز در ارزیابی دیسفیبرینوژنمیا بسیار مفید هستند.



## زمان اکارین

زمان اکارین با استفاده از سم ماری از مار اکیز کاریناتوس (افعی دندان اره‌ای) انجام می‌شود. این سم مستقیماً پروترومبین را فعال می‌کند و منجر به تشکیل لخته می‌شود. این توسط مهارکننده‌های مستقیم ترومبین، مهار می‌شود و برای نظارت بر نوع آنتی ترومبین داروهای ضد ترومبوتیک مثل دابیگاتران و آرگاتروبان، مفید است.

## سطح فیبرینوژن

سطح فعالیت فیبرینوژن با اسفاده از زمان اصلاح شده ترومبین سنجیده می‌شود. علل پایین بودن سطح فیبرینوژن عبارتند از:

- بیماری کبد
- انعقاد منتشره داخل عروقی
- رقیق سازی (به عنوان مثال: تزریق خون حجیم)
- دیسفیبرینوژنمیا

## ترومبوالاستوگرافی (TEG)

ترومبوالاستوگرافی (TEG) یک تست آزمایشگاهی منحصر به فرد است که به بررسی تشکیل ترومبوز خون کامل و گسستن آن می‌پردازد. TEG با قرار گرفتن ۰,۳۵ میلی‌لیتر از خون کامل در یک ظرف چرخان با یک پین که نیروی تشکیل ترومبوز را اندازه می‌گیرد، انجام می‌شود. TEG پنج پارامتر را اندازه‌گیری می‌کند:

- زمان r: زمان از شروع TEG تا تشکیل لخته
- زمان K: زمان بین ردیابی‌ها از ۲ میلی‌متر تا ۲۰ میلی‌متر
- زاویه آلفا: شیب ردیابی بین زمان r و K
- MA: بزرگ‌ترین دامنه نوسان ردیابی TEG
- شاخص گسستن خون کامل: دامنه نوسان ردیابی ۶۰ دقیقه بعد از MA

بیشتر دستگاه‌های مدرن TEG به طور خودکار، این پارامترها را محاسبه می‌کند. علاوه بر این، برخی از TEG ها دارای یک ظرف هیپارین برای استفاده بیماران وابسته به هیپارین هست. در حال حاضر،

استفاده اصلی از TEG، در پیوند کبد، جراحی قلب و بیماران دچار تروما می‌باشد. TEG، امکان آزمایش سریع نقطه مراقبت انعقاد را فراهم می‌کند و به طور ویژه‌ای در ارزیابی فیبرینولیز مفید است.

### اختلالات ترومبوتیک

همچون اختلالات خونریزی، سابقه برای ارزیابی اختلالات ترومبوتیک مهم است. بیماران نه تنها درباره ترومبوز آشکار، بلکه درباره تورم ساق پا، تنگی نفس و تشخیص ذات‌الریه نیز باید مورد آزمایش قرار گیرند. سابقه خانوادگی نیز مهم است. حالت‌های ضد انعقاد خون به مشابه اختلالات خونریزی اغلب ارثی هستند، اما نه به صورت کامل، پس باید دائماً در هاله‌ای از تردید باشند.

### آزمایش‌های آنتی‌بادی‌های آنتی فسفولیپید

APLAها باید شناسایی شوند زیرا در برخی بیماران، آن‌ها با یک سندرومی همراه هستند که شامل یک حالت فوق انعقاد پذیر، ترومبوسیتوپنیا، سقط جنین، زوال عقل، سکته مغزی، بیماری آدیسون و جوش‌های پوستی می‌باشند. دو تست اصلی برای APLA وجود دارد: آزمایش وجود آنتی‌بادی‌های کاردیولیپین و آزمایش‌های مبتنی بر انعقاد برای APLA.

### آزمایش‌های مبتنی بر انعقاد

همان طور که در بالا گفته شد، APLA با فسفولیپید واکنش می‌دهد. فسفولیپیدها سطحی را مهیا می‌کنند که در آن واکنش‌های انعقادی صورت می‌گیرد. اساس تمام آزمایش‌های مبتنی بر انعقاد این است که آنتی‌بادی‌های موجود در فسفولیپید، واکنش‌های انعقادی و در نتیجه زمان تست را طولانی می‌کنند. زمانی که یک aPTT بالا رفته پیدا می‌شود، باید آن را با نشان دادن اینکه به طور کامل با مخلوط ۵۰:۵۰ اصلاح نمی‌شود، تأیید کرد. برای اثبات اینکه مهارکننده به فسفولیپیدها وابسته است، فسفولیپید حاصل از پلاکت‌ها یا فسفولیپیدهای شش ضلعی اضافه می‌شود. APLA شدیداً با این فسفولیپیدها واکنش می‌دهند و علاوه بر این، آزمایش‌های انعقادی را با جذب APLA اصلاح می‌کنند.

به طور خلاصه، برای APLA با آزمایش‌های مبتنی بر انعقاد غربالگری صورت می‌گیرد تا مشاهده شود که آیا زمان لخته شدن طولانی‌تر می‌شود یا نه. اگر نتیجه آزمایش افزایش یافته باشد، پس یک مخلوط ۵۰:۵۰ انجام می‌شود تا اطمینان حاصل شود که افزایش ناشی از کمبود عامل خاصی نیست.

## فصل دوم: آزمایش‌های هموستاز و ترومبوز ۴۵

سپس فرد از یک منبع فسفولیپید برای اصلاح زمان لخته شدن و تأیید حضور APLA استفاده می‌کند.

### سنجش‌های خاص

#### aPTT

به طور عادی، aPTT فقط ۳۰ درصد از بیمارانی با APLA را تشخیص می‌دهد و به عنوان یک آزمایش واحد برای غربالگری APLA کافی نیست. فرد می‌تواند با استفاده از معرف‌های مختلف aPTT، حساسیت را افزایش دهد.

#### زمان لخته شدن کائولن

این آزمایش از فسفولیپید اضافی استفاده نمی‌کند و یک آزمایش حساس برای شناسایی APLA است. با این حال، از نظر فنی ضروری است که به طور صحیح انجام گیرد.

#### آزمایش خنثی سازی پلاکت

در این آزمایش یک واکنش انعقادی انجام می‌گیرد که با پلاسما طولانی می‌شود و با مخلوط ۵۰:۵۰ اصلاح نمی‌شود. عصاره‌های فسفولیپیدهای پلاکت، به پلاسما اضافه می‌شود و یک aPTT انجام می‌شود. فسفولیپید پلاکتی برای APLA بسیار متمایل است و آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپیدی خیس می‌شوند و aPTT تصحیح می‌شود. اگر aPTT با اضافه شدن پلاکت‌ها تصحیح شود، این مشخصه برای APLA است.

#### خنثی سازی فسفولیپید شش ضلعی

این آزمایش مبتنی بر همان اصل آزمایش خنثی سازی پلاکت است، اما از فسفولیپیدهای شش ضلعی که مخصوص آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپیدی است، استفاده می‌شود. کیت‌های آزمایشی کنونی که فسفولیپیدهای شش ضلعی را استفاده می‌کنند، پلاسما و مهارکننده‌های هیپارین را نیز اضافه کرده است. معرف‌های اضافه شده، اجازه می‌دهند این آزمایش برای مهارکننده‌های لوپوس بر روی بیماران که ضد انعقادهای هیپارین و وارفارین مصرف می‌کنند، اجرا شود. این آزمایش می‌تواند

به طور قابل توجهی، در بیماران که ضد انعقاد‌های خوراکی مستقیم مانند اپیکسابان مصرف می‌کنند، مثبت باشد.

### زمان سم رقیق شده افعی راسل

این آزمایش به هر گونه تداخل با فسفولیپیدها بسیار حساس است و به APLA بسیار حساس است. این عمل با شروع جریان انعقادی با زهر افعی راسل انجام می‌گیرد که مستقیماً فاکتور X را فعال می‌کند و نسبت به فسفولیپیدها بسیار حساس است. زمان سم رقیق شده افعی راسل (dRVVT) در بیمارانی که وارفارین مصرف می‌کنند و با کمبود V, X یا II مواجه هستند، افزایش می‌یابد، بنابراین یک مرحله خنثی سازی فسفولیپید نیز وجود دارد که برای استخراج یک نسبت dRVV (بدون/ با فسفولیپیدها) برای یافتن آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپیدی استفاده می‌شود.

### آنتی‌بادی‌های ضد کاردیولیپین

این یک آزمایش ELISA، برای آنتی‌بادی‌های کاردیولیپین است. بنابراین، می‌تواند روی پلاسمایی که ضد انعقاد خون دارد انجام شود. نتایج آزمایش در واحدهای اختیاری گزارش می‌شود. آزمایش‌ها همچنین به عنوان ایزوتایپ‌های خاص (IgG, IgA, IgM) گزارش شده است. هنوز جای بحث است که آیا ایزوتایپ‌های خاص، نشان دهنده بیماری‌های خاصی هستند یا نه، اما بیشتر آنتی‌بادی‌های ضد کاردیولیپین "ثانویه" (ACLA) (مثلاً همراه با عفونت) تمایل دارند که زیر گروه‌های IgM باشند. فقط تیتراهای بالا (< ۴۰ واحد) با APLA در ارتباط هستند.

### آنتی‌بادی‌های ضد گلیکوپروتئین بتا ۲

اگرچه APLAها برای آنتی‌بادی‌های فسفولیپیدها نام گذاری شدند، اما اهداف واقعی ترکیبات فسفولیپید-پروتئینی هستند. برای آنتی‌بادی‌های ضد کاردیولیپین، پروتئین هدف، گلیکوپروتئین بتا ۲ (B 2 GP) است. به نظر می‌رسد که آنتی‌بادی‌های ضد B 2 GP، برای APLA بیماری را خاص تر باشند، زیرا معمولاً در APLAهای مرتبط با عفونت و سایر APLAهایی که مرتبط با ترومبوز نیستند، منفی می‌باشد. آزمایش‌های خاص تری برای اشکال بیماری زای ناشی از ضد B 2 GP در حال انجام است.

## رسیدن به بیمار مشکوک به داشتن APLA

متأسفانه هیچ آزمایش واحدی نمی‌تواند یک بیمار را برای APLA غربال کند. باید کل فرآیند بر روی بیمارانی که مشکوک به APLA هستند، انجام شود. فرایند شامل موارد زیر است:

- آنتی‌بادی‌های ضد کاردیولیپین
- ضد B2 GP
- dRVVT
- غربال مهارکننده لوپوس (معرف‌های مختلف aPTT)

## حالت‌های فوق انعقادپذیری

چندین آزمایش برای تشخیص حالت‌های فوق انعقادی ارثی یا اکتسابی وجود دارد، همانطور که در فصل ۱۷ و ۱۸ بیان شده است. بهترین روش این است که آزمایش‌های فعال‌سازی دوباره انجام شود. سنجش فعالیت می‌تواند برای اختلالات مهم ارثی مانند پروتئین C، پروتئین S، کمبود ذاتی ترومبین III، و مقاومت ارثی در برابر فعال کردن پروتئین C انجام شود. از آنجا که پروتئین‌های C و S، پروتئین‌های وابسته به ویتامین K هستند، میزان آنها به طور قابل توجهی در بیمارانی که وارفارین رقیق‌کننده خون مقاوم در برابر ویتامین K را مصرف می‌کنند، پایین خواهد بود.



## فصل سوم: اختلالات خونریزی: یک رویکرد عمومی

بیماران مبتلا به اختلالات خونریزی ممکن است به روش‌های مختلفی شناخته شوند. با استفاده از سابقه و تست‌های غربالگری اولیه، می‌توان تفاوت‌ها را به طور قابل ملاحظه‌ای محدود کرد. سؤالات کلیدی برای پرسیدن عبارتند از (جدول ۳,۱):

### آیا خونریزی واقعی است؟

حس بیمار از خونریزی همیشه در تشخیص یک اختلال خونریزی مفید نیست. فرد باید سابقه خونریزی را با جزئیات بیان کند. سؤالات زیر در دستیابی به سابقه خونریزی مفید است:

۱. آیا تا به حال خون دماغ شده‌اید؟ این مورد چند بار اتفاق می‌افتد؟ آیا تا به حال نیازی به رفتن به بیمارستان داشته‌اید؟
۲. آیا تا به حال به خاطر عمل دندان پزشکی خونریزی کرده‌اید؟ آیا آن محل به دلیل خونریزی، نیاز به بخیه و پانسمان داشت؟ آیا فردای آن روز دوباره خونریزی کردید؟
۳. چه جراحی‌هایی را انجام داده‌اید؟ آیا هیچ یک از آنها نیاز به تزریق خون داشت؟ آیا جراح شما دوباره خونریزی بیش از حد اظهار نظری کرد؟
۴. بزرگ‌ترین کبودی که تا کنون داشته‌اید، چه چیزی است؟ آن چگونه اتفاق افتاد؟
۵. مدت زمان قاعدگی شما چقدر طول می‌کشد؟ آیا تا کنون آنقدر کم خونی داشته‌اید که نیازی به جبران آهن خون باشد؟ آیا بعد از زایمان خونریزی بیش از حد یا نیاز به تزریق خون داشته‌اید؟

۶. آیا تا به حال هنگام ادرار کردن، خونریزی از معده یا مسیر گوارشی داشته‌اید؟
۷. آیا لته‌های شما هنگام مسواک زدن یا استفاده از نخ دندان دچار خونریزی می‌شوند؟

خونریزی با اختلالات انعقادی، بر حسب وضعیت، بیش از حد طولانی و مکرر است. برای مثال بیمار مبتلا به هموفیلی برای چندین ساعت به خاطر یک زخم جزئی خونریزی می‌کند، قبل از اینکه لخته تشکیل شود و خونریزی ممکن است برای چندین روز عود کند. در بیماران مبتلا به اختلالات خونریزی خفیف، خونریزی با عمل جراحی دندان و کشیدن آن ظاهر می‌شود. با این حال، برخی بیماران مبتلا به بیماری فون ویلبراند (به دلیل قابلیت تغییر این بیماری) ممکن است مشکلات هموستاتیک قبلی داشته باشند و از خونریزی عمده‌ای رنج نبرند.

### آیا خونریزی به دلیل نقص فاکتور است یا کمبود پلاکت؟

بیماران مبتلا به خونریزی به دلیل کمبود پلاکت (و بیماری فون ویلبراند) اساساً به طور خونریزی مخاطی ظاهر می‌شوند. آن‌ها دچار کبودی بیش از حد، خونریزی لته و خونریزی مکرر بینی خواهند بود. بیماران مبتلا به نقص فاکتور انعقادی، تمایل به خونریزی عضلات و مفاصل دارند. هر دو گروه از بیماران به دلیل جراحی‌ها و در زمان عمل به طور قابل توجهی خونریزی خواهند کرد.

### آیا این یک اختلال وراثتی است یا اکتسابی؟

بیماران مبتلا به اختلالات خونریزی وراثتی می‌توانند در هر زمانی از تولد تا سن پیری ظاهر شوند. بیماران مبتلا به هموفیلی خفیف یا بیماری فون ویلبراند ممکن است تا اولین آسیب یا جراحی، خونریزی نگران کننده‌ای نداشته باشند. بنابراین، وجود APTT غیرطبیعی در یک بیمار مسن‌تر نباید نادیده گرفته شود، زیرا "آن‌ها برای داشتن هموفیلی بسیار پیر هستند." هموفیلی کلاسیک نوع A و B (کمبود فاکتورهای VIII و IX) وابسته به جنس هستند، پس مهم است که درباره خونریزی در برادران، پسرعموها و عموها سؤال کرد. بیماری فون ویلبراند اتوزومال غالب است، اما ممکن است دارای نفوذ متغیر باشد. اختلالات خونریزی حاصله، اغلب به طور ناگهانی با آزمایش‌های انعقادی غیر طبیعی اخیر و خونریزی شدید همراه خواهد بود. غالباً این بیماران دارای بیماری‌های دیگری نیز هستند اما بیماری‌های انعقادی خود ایمنی می‌توانند هر فردی که قبلاً سالم بوده است را درگیر کنند.



جدول ۳,۱ سؤالات کلیدی

1. Is the bleeding real?
2. Is it platelet-type bleeding or coagulation defect bleeding?
3. Is it acquired or congenital?
4. What tests do I perform and how do I interpret them?

### چه آزمایش‌هایی را نیاز است انجام دهم و چگونه آنها را تفسیر کنم؟

یک بیمار با سابقه خون‌ریزی باید PT، aPTT، تعداد پلاکت، و PFA-100 انجام دهد. الگوهای زیر اغلب دیده می‌شوند (جدول ۳,۲):

**تنها aPTT بالا رفته:** کمبود فاکتور IX, VIII, XI با افزایش aPTT و خون‌ریزی همراه است. فاکتور VIII و IX به عنوان هموفیلی کلاسیک معرفی می‌شود. کمبود فاکتور XI تمایل به خون‌ریزی متغیر دارد و اغلب با خون‌ریزی بعد از جراحی همراه است. مهار کننده‌های فاکتور حاصله اغلب با شروع ناگهانی خون‌ریزی همراه خواهند بود. فاکتور XII و کمبود پروتئین تماسی با خون‌ریزی همراه نیست. بیماران مبتلا به مهار کننده‌های لوپوس ندرتاً خون‌ریزی می‌کنند. برخی بیماران مبتلا به APLA خون‌ریزی خواهند کرد اگر با کمبود پروترومبین همراه باشند. علائم آزمایشگاهی حاکی از این است که آنها همچنین یک PT بالا رفته دارند:

**تنها PT بالا رفته:** تنها یک کمبود فاکتور VII جدا شده با یک PT بالا رفته انجام می‌شود. فرد تنها نیاز به فاکتور VII سطح ۵ تا ۱۰ درصد برای هموستاز دارد، پس در بیشتر مواقع افزایش متوسط (کمتر از INR = ۳) منجر به خون‌ریزی نخواهد شد.

**aPTT و PT بالا رفته:** کمبودهای فاکتور نادر X, V, II هر دوی aPTT و PT بالا رفته را دارند. علل بسیار شایع آن نواقص متعدد ناشی از بیماری کبدی، کمبود ویتامین K، یا انعقاد داخل عروقی منتشره است. مهار کننده‌های لوپوس با آنتی‌بادی‌های ضد ترومبین همراه، همچنین می‌توانند با هر دو تست بالا رفته اجرا شوند.

**کاهش شمار پلاکت‌ها:** برای بحث درباره ترومبوسیتوپنیا، فصل ۷ را ببینید.

جدول ۳,۲ نتایج آزمایش‌های بسیار متداول و تشخیص‌های احتمالی (نه جامع)

فقط PT بالا رفته ... Chronic liver disease, mild vitamin K deficiency
تنها aPTT بالا رفته ... Not bleeding: lupus inhibitor, factor XII deficiency Bleeding: heparin contamination (if drawn through catheter), factor VIII deficiency or inhibitor, factor IX deficiency
aPTT و PT بالا رفته ... Warfarin or heparin effect, severe liver disease, DIC
زمان خون‌ریزی غیر طبیعی ... Aspirin, Cox-1 inhibitors, von Willebrand disease, platelet function defects, uremia, liver disease

**افزایش زمان خون‌ریزی / PFA-100:** همچنین این در بیماران مبتلا به بیماری فون ویلبراند یا اختلال عملکرد پلاکت دیده می‌شود. یک aPTT بالا رفته، وقتی که سطح فاکتور VIII زیر ۳۰ درصد باشد، به ندرت در بیماری فون ویلبراند دیده می‌شود. بیمارانی که آسپرین یا داروهای غیراستروئیدی ضد التهابی مصرف می‌کنند، شاید مدت طولانی خون‌ریزی داشته باشند. زمان خون‌ریزی طولانی‌تر به طور معمول در بیماری‌های کبدی و کلیوی دیده می‌شود. زمان خون‌ریزی افزایش یافته در بیمارانی با بیماری کبدی و کلیوی، از نظر خطر خون‌ریزی، ارزش پیش‌بینی کمی دارند. بیماران بسیار کمی ممکن است دارای PT، aPTT، تعداد پلاکت‌ها، و زمان خون‌ریزی نرمال باشند اما مستعد خون‌ریزی هستند. در این بیماران، فرد باید موارد زیر را چک کنند (جدول ۳,۳):

- فیبرینوژن پلاسما برای ممانعت از دیسفیبرینوژنمیا
- زمان شکاف لخته یوگلوبولین برای ممانعت از فیبرینولیز
- سطح فاکتور XIII
- سطح مهار کننده فعال کننده پلاسمینوژن ۱
- سطح آنتی پلاسمین آلفا ۲

فصل سوم: اختلالات خون‌ریزی: یک رویکرد عمومی ۵۳

جدول ۳,۳ آزمایش‌های اضافی در بیماران خون‌ریزی دهنده با آزمایش‌های غربالگری طبیعی

Plasma fibrinogen
Thrombin time
Reptilase time
Euglobulin clot lysis time
Factor XIII level
Plasminogen activator inhibitor-1 level
Alpha 2 -antiplasmin level



## فصل چهارم: هموفیلی

هموفیلی A و B اختلالات خون‌ریزی مرتبط با X هستند که به ترتیب با کمبود فاکتور VIII (FVIII) و فاکتور IX (FIX) ایجاد می‌شود. هموفیلی A یک شیوع ۱ به ۵۰۰۰ در بین پسران را دارد که ۸۰ درصد موارد هموفیلی را در بر می‌گیرد و ۲۰ درصد باقیمانده را هموفیلی B تشکیل می‌دهد. بیماران مبتلا به بیماری شدید برای مدیریت شرایط سخت خون‌ریزی و عوارض همراه آن نیاز به مراقبت مداوم دارند. بیماران مبتلا به بیماری‌هایی که شدت کمی دارند، در زمان تروما یا مراحل جراحی نیاز به تعویض FIX یا FVIII و مراقبت ویژه دارند. برخی بیماران با بیماری خفیف ممکن است تا بزرگسالی چیزی بروز ندهند و ممکن است علائم خون‌ریزی را با توجه به طبیعی بودن آنها به حداقل برسانند.

### پاتوفیزیولوژی و طبقه‌بندی

FVIII یک فاکتور کمکی FIX است که با یکدیگر، عامل X را فعال می‌کنند. عدم وجود مسیر لخته شدن داخلی سبب بروز خون‌ریزی بافتی در هموفیلی می‌شود. از سوی دیگر، فاکتور VIIa ترکیب شده با فاکتور بافت می‌تواند فاکتور X را فعال کند، چیزی که مسیر بیرونی نامیده می‌شود. زمانیکه که فاکتور X به وسیله هر دو مسیر لخته شدن فعال می‌شود، با فاکتور V برای فعال کردن ترومبین، که منجر به تشکیل لخته می‌شود، عمل می‌کند (شکل ۴,۱).

طبقه‌بندی بر اساس شدت بیماری بالینی است که عموماً با کمبود سطح فاکتور ارتباط دارد. بیماری شدید به عنوان کمتر از ۱٪ فاکتور فعال ( $> 1 \text{ IU/dL}$ )، بیماری متوسط ۱-۵٪ فاکتور فعال و بیماری خفیف ۴۰-۵٪ فاکتور فعال تعریف می‌شود. بیماران مبتلا به بیماری شدید اغلب خون‌ریزی شدید دارند. بیماران مبتلا به خون‌ریزی متوسط، خون‌ریزی توام با تروما دارند. با این حال هم آرتروز پیشین

(خون‌ریزی مفاصل) یا هم آرتروپاتی (آسیب مفصلی ناشی از خون‌ریزی قبلی) می‌تواند تمایل به خون‌ریزی را افزایش دهد. افراد مبتلا به بیماری خفیف اغلب تنها با ترومای شدید، جراحی یا اقدامات دندان پزشکی خون‌ریزی می‌کنند. اندازه‌گیری سطوح فاکتور پایه می‌تواند در پیش‌بینی تمایل به خون‌ریزی کمک کند.

## معرفی بالینی و علائم

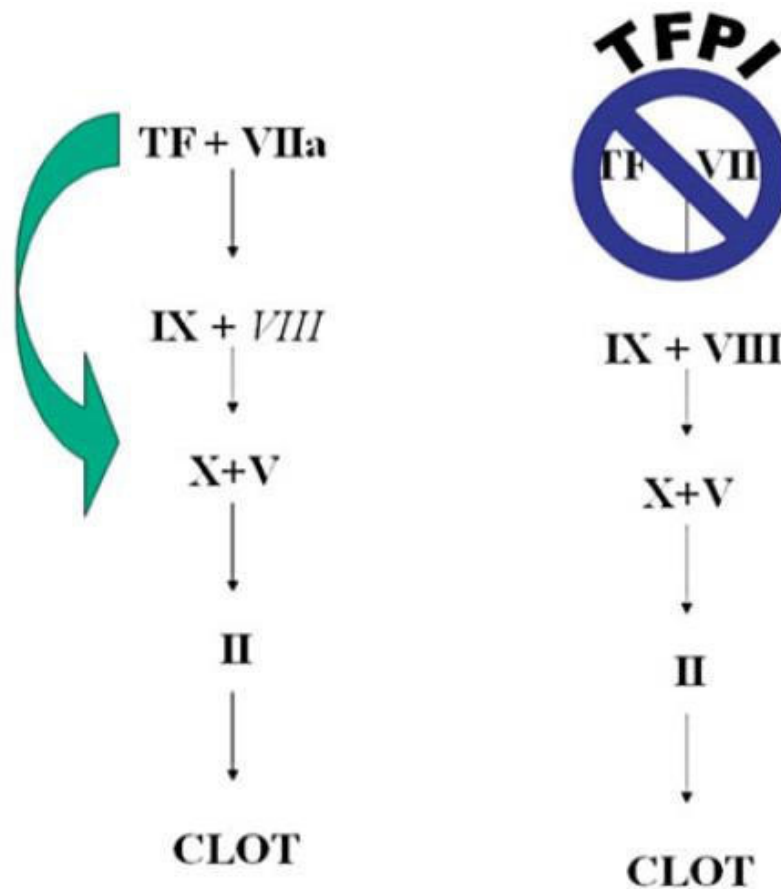
### هم آرتروز

کمبود شدید FVIII و FIX در زمان عدم درمان کلاسیک منجر به خون‌ریزی در مفاصل، عضلات و مغز می‌شود. معمولاً هم آرتروز درمان نشده منجر به تغییر شکل مفاصل و در نهایت از بین رفتن مفصل و در نتیجه جایگزینی مفصل در بزرگسالی می‌شود. درگیری زانو یا آرنج متداول‌تر است، اما مچ و شانه نیز می‌توانند تحت تأثیر قرار بگیرند. بیماران مبتلا به بیماری شدید ممکن است در "مفاصل هدف" بیماریشان توسعه یابد طوریکه به نسبت سایر مفاصل با بخش‌های خون‌ریزی مکرر تحت تأثیر قرار گیرند و می‌تواند منجر به آسیب دائمی و درد مزمن شوند. چرخه خون‌ریزی اغلب با خون‌ریزی در فضای سینوویال شروع می‌شود. وجود خون داخل فضای سینوویال یک واکنش التهابی ایجاد می‌کند که منجر به درد، گرگرفتگی و تورم می‌شود. پس از آن، خون‌ریزی سینوویوم همراه با گشاد شدن عروق، که بسیار شکننده است، منجر به خون‌ریزی بیشتر می‌شود و یک چرخه معیوب ایجاد می‌کند که در نهایت به تخریب مفاصل می‌انجامد.

در بیماران جوان‌تر، مانند کودکان نوپا، تنها علامت خون‌ریزی مفاصل ممکن است زودرنجی و امتناع از به کار بستن مفصل باشد. بچه‌های بزرگتر و بزرگسالان اغلب یک حالت "تیر کشیدن" را در مفصل همراه با خون‌ریزی توصیف می‌کنند. بیماران مبتلا به هموفیلی خفیف ممکن است علائم خود را با خون‌ریزی مفصل ارتباط ندهند و به جای آن مکرراً از مچ پای "رگ به رگ شده" شکایت کنند.

هم آرتروز سبب ایجاد آسیب اساسی در مفاصل می‌شود و مفاصل هموفیلی بیشتر مستعد ابتلا به آرتریت سپتیک، با خطر ۱۵ تا ۴۰ برابر بیشتر از سایر مردم، هستند. نشان اولیه مفصل سپتیک می‌تواند مشابه موارد خون‌ریزی باشد. ممکن است گرگرفتگی خفیف و درد شدید وجود داشته باشد، اما مفاصل سپتیک با عامل درمانی بهبود نخواهند یافت و وخیم‌تر خواهند شد. بیماران مبتلا به

عفونت ادراری استافیلوکوکوس معمولاً با تب بالا و افزایش گلبول سفید در زمان پیدایش بیماری همراه هستند.



شکل ۴,۱ انعقاد عادی نشان دهنده نقش TF + VIIa در فعال سازی هر دو فاکتور X و IX. زمانیکه TAFI، از TF + VIIa ممانعت می کند، انعقاد مداوم به IXa و فاکتور کمکی آن VIII وابسته است

### هماتوم درون عضلانی

خونریزی در هر گروه عضلانی می تواند اتفاق بیافتد. هماتوم عضلانی ایلوپسوز می تواند به ویژه ویران کننده و تهدیدی برای زندگی باشد؛ به طور بالقوه، با منجر شدن به تشکیل سندرم محفظه خونی ممکن است عضله پسوز را، که باعث تراکم عصب استخوان ران می شود، در نتیجه فلج ناشی از عضله چهار سر ران را باعث شود. بیماران با درد ران، لگن یا کشاله ران و درد شکم، خصوصاً با خم شدن و چرخش جانبی لگن در نتیجه پارستزی در طول عصب استخوان ران، شناسایی می شوند. خونریزی عضلانی در هر اندام می تواند توسط سندرم محفظه پیچیده شود و اگر علیرغم جانشینی فاکتور، آن ها پیشرفت داشته باشند، ممکن است نیاز به رفع فشار از طریق جراحی باشد.

خون‌ریزی‌های مغزی در بیماران شدیداً مبتلا شده، غیر عادی نیست و علت اصلی مرگ هموراژیک هستند. خون‌ریزی ممکن است ناشی از ترومای جزئی باشد یا ممکن است خودبخود رخ دهد. بیماران به طور گسترده از بدترین سردرد زندگی‌شان شکایت می‌کنند.

## تشخیص

با توجه به اینکه هر دو ژن FVIII و FIX روی کروموزوم X رمزگذاری شده، هموفیلی یک بیماری مرتبط با جنس است. هموفیلی باید در هر بیمار مرد که با خون‌ریزی زیاد یا غیر قابل توضیح معرفی می‌شود، در نظر گرفته شود. بیماران ممکن است پدربزرگ‌ها، عموها و عموزاده‌ها را تحت تأثیر قرار دهند اما معمولاً والدین را تحت تأثیر قرار نمی‌دهند. با این حال زنان می‌توانند ناقل علائم یا با علائم خون‌ریزی متغیر باشند. ۳۰ درصد بیماران مبتلا به هموفیلی تازه تشخیص داده شده، سابقه خانوادگی داشتن هموفیلی را ندارند، در حالیکه این امر نشان دهنده جهش‌های جدید است.

در مقابل، بیماری فون ویلبراند، شایع‌ترین اختلال انعقادی ارثی است و به ندرت با خون‌ریزی همراه است. از آنجایی که بیشتر انواع آن دارای الگوی اتوزومال غالب است، بیماران مبتلا به بیماری فون ویلبراند معمولاً یک والدین یا فامیل زن مبتلا دارند.

بیماران مبتلا به هموفیلی خفیف ممکن نیست تا بزرگسالی تشخیص داده شوند تا اینکه بخشی از تروما، کشیدن دندان یا خون‌ریزی ناشی از جراحی منجر به تشخیص شود. بخش‌های خون‌ریزی قبلی اغلب به حداقل می‌رسد یا به عنوان پدیده غیر عادی شناخته نمی‌شوند. برخی بیماران با هموفیلی خفیف یک aPTT بالا رفته خفیف یا طبیعی خواهند داشت و اگر این بخش خون‌ریزی بیشتر ارزیابی نشود، می‌تواند با خون‌ریزی شدید ادامه یابد.

زمانی که فرد به هموفیلی مشکوک باشد، روش تشخیص مشخص است. بیمارانی با سابقه خون‌ریزی مشکوک باید سطح FIX، FVIII و فون ویلبراند را مورد سنجش قرار دهند. بیمارانی با سطح طبیعی FIX و FVIII باید برای سایر اختلالات خون‌ریزی غربال شوند (فصل ۶).

## درمان

از نظر تئوری، درمان هموفیلی ساده است - با جایگزینی فاکتور از دست رفته. جایگزینی فاکتور با ترکیب تازه و پلاسمای خالص شده، برای هر دو هموفیلی A و B در دسترس است (جدول ۴,۱). در عمل، درمان نیاز است متناسب با نیازهای فردی هر بیمار باشد.



## هموفیلی A (کمبود فاکتور VIII)

تعدادی از محصولات جایگزین FVIII وجود دارد؛ این محدوده، از "محصولات با خلوص متوسط" تا محصولات نو ترکیب خالص است. از آنجا که تمامی محصولات مشتق شده از منابع پلاسما برای غیرفعال کردن هیپاتیت و ویروس HIV درمان می‌شوند، "خلوص" به حضور سایر پروتئین‌ها اطلاق می‌شود. برخی از محصولات نو ترکیب FVIII (rFVIII) نیاز به پروتئین‌های پلاسما در طول تولید دارند که در طول فرآیندهایی نظیر Helixate FS حذف می‌شوند در حالیکه سایر فرآورده‌های rFVIII از جمله Advate و Xyntha، فاقد آلبومین هستند و تقریباً هیچ خطری برای انتقال ویروسی ندارند. تنها محصولاتی با خلوص بالا برای درمان کمبود فاکتور انعقادی استفاده می‌شود. محصولات FVIII مشتق شده از پلاسما با خلوص متوسط می‌تواند برای درمان بیماری فون ویلبراند استفاده شوند، چون حاوی عامل فون ویلبراند هستند. لازم به ذکر است که انتقال ویروسی با هر rFVIII یا محصولات ایزوله پلاسمای غیرفعال شده ویروسی مدرن مشاهده نشده است.

از نظر تئوری، یک واحد FVIII در کیلوگرم، عامل فعال‌سازی را با ۲ یا ۲ IU/dL درصد افزایش می‌دهد (جدول ۴،۲):

$$\frac{(\text{desired FVIII concentration} - \text{current level}) \times \text{weight in kg}}{2}$$

## جدول ٤,١ محصولات جایگزین

فاکتور VIII ...
<p>Low purity  Cryoprecipitate  Immunoaffinity purified  Hemofi I-M (Baxter)  Monarc-M (Baxter)  Monoclate-P (CSL Behring)  Intermediate purified containing von Willebrand factor  Alphanate SD (Grifols)  Koate-DVI (Talecris)  Humate-P (CSL Behring)  Wilate (octapharma)  Recombinant  Advate (Baxter)  Helixate (Bayer)  Kogenate (Bayer)  Recombinate (Baxter)  Xyntha (Pfizer)  Extended half-life recombinant  Eloctate (biogen Idec)</p>
فاکتور IX ...
<p>Low purity ("prothrombin complex concentrates") (&lt;50 IX units/mg)  Bebulin VH (Baxter)  Profilnine SD (Grifols)  Kcentra (CSL Behring)  Higher purity (&gt;160 units/mg)  Mononine (CSL Behring)  AlphaNine SD (Grifols)  Recombinant  BeneFix (Genetics Institute)  Rixubis (Baxter)  Extended half-life recombinant  Alprolix (biogen Idec)</p>

جدول ۴،۲ محاسبه دزهای جایگزین فاکتورهای VIII و IX

<p>دز جایگزین برای فاکتور VIII ...</p> $\frac{(\text{desired Factor VIII concentration} - \text{current level}) * \text{weight (kg)}}{2}$
<p>دز جایگزین برای فاکتور IX ...</p> $(\text{desired Factor IX concentration} - \text{current level}) * \text{weight (kg)}$ <p>Continuous infusion of products...</p> <p>Factor VIII: Bolus of 50 units/kg followed by a continuous infusion of 4 units/ hguided by levels.</p> <p>Factor IX: load with 100 units/kg and then use a continuous infusion of 4-5units/ hguided by levels.</p>

در شرایط ضروری، می توان فرض کرد که سطح فعلی صفر است و از فرمول زیر استفاده کرد:

$$\left( \frac{\text{desired level}}{2} \right) \times \text{weight in kg}$$

با این حال، استفاده از فاکتور در بیماران فرق دارد.

در زمان استرس جراحی، ممکن است مصرف فاکتور افزایش یابد. بنابراین، برای همه به جز ساده ترین روش ها، درمان باید با سطح فاکتور VIII هدایت شود. تزریق ها باید هر ۸ تا ۱۲ ساعت تکرار شود تا به سطح مطلوب برسد. روش دیگر که برای دستیابی سطح پایدار فاکتور VIII مفید است، تزریق مداوم محصول است. تزریق باید با یک توده ۵۰ واحد بر کیلوگرم شروع شود و سپس تزریق مداوم فاکتور VIII معادل ۴ واحد بر کیلوگرم ساعت با تنظیماتی که توسط سطوح فاکتور انجام می شود، شروع می شود.

در بیمارانی که چندین بار مورد تزریق قرار گرفته اند، سابقه ممکن است برای هدایت درمان خون ریزی های ساده استفاده شود. قبل از انجام جراحی های اصلی، یک تحقیق "بهبودی" باید صورت پذیرد. این نیاز به تزریق ۲۰ تا ۵۰ واحد بر کیلوگرم از فاکتور VIII دارد و سپس اندازه گیری سطح پیش از تزریق و سپس ۰،۵ تا ۴ ساعت پس از آن. تحقیق درباره بهبودی امکان ارزیابی دقیق میزان مورد نیاز برای جایگزینی فاکتور VIII برای یک فرد خاص را فراهم می کند.

دسموپرسین که از طریق وارد کردن فاکتور فون ویلبراند از کانال رگ خونی، سطح FVIII را افزایش می‌دهد، می‌تواند برای درمان خون‌ریزی‌های جزئی و اقداماتی برای بیماران مبتلا به بیماری خفیف، مفید باشد. این بیماران با تجویز دسموپرسین، افزایش قابل توجهی در سطح FVIII خود دارند. دز داخل وریدی، ۰,۳ میکروگرم بر کیلوگرم رقیق شده در ۵۰ میلی‌لیتر محلول نمکی نرمال تزریق شده بیش از ۲۰ تا ۳۰ دقیقه، نیم ساعت قبل از عملیاتی با دز ماکزیمم ۲۰ میکروگرم می‌باشد. همین دز را می‌توان به صورت زیرجلدی با حجم دزی حداکثر ۱,۵ میلی‌لیتر تجویز کرد. مقدار مصرف برای دسموپرسین بینی (Stimate) در بیماران زیر ۵۰ کیلوگرم، ۱۵۰ میکروگرم (یک قطره بینی) است و برای بیماران بالای ۵۰ کیلوگرم، ۳۰۰ میکروگرم (معادل ۲ قطره بینی) است. سطح فاکتور باید ۳۰ تا ۶۰ دقیقه بعد از مصرف افزایش یابد و برای ۶ تا ۱۲ ساعت در سطح بالا باقی بماند. این مصرف می‌تواند در ۱۲ تا ۲۴ ساعت تکرار شود اگرچه تاکیفیلاکسی به دلیل کاهش محللهای ذخیره فون ویلبراند اتفاق خواهد افتاد. به بیماران باید دستور داده شود که مایع دست نخورده و سالم را به منظور جلوگیری از تغییر در الکترولیت‌هایی که ندرتاً می‌توانند با تجویز دسموپرسین ایجاد شوند، محدود کنند.

### هموفیلی B (کمبود فاکتور IX)

در گذشته، کمبود FIX با استفاده از پلاسما منجمد تازه (FFP) یا کنسانتره ترکیبی پروترومبین (PCC) حاصل از جذب پلاسما از پروتئین‌های وابسته به ویتامین K درمان می‌شد، به گونه‌ای که محصول نهایی نه تنها شامل FIX بلکه فاکتورهای VII,II و X بود. این محصولات با چندین عوارض بالقوه همراه هستند و بنابراین دیگر در درمان کمبود FIX مورد استفاده قرار نمی‌گیرند. با توسعه کنسانتره‌های بسیار خالص FIX و داروی نو ترکیب FIX (rFIX) برای درمان خون‌ریزی ناشی از کمبود FIX، دیگر درمان با فعالسازی بیش از حد مسیر انعقادی همراه نیست. یک واحد از FIX بر کیلوگرم، فعالیت فاکتور را ۱ IU/dL یا ۱٪ افزایش می‌دهد. مقدار مصرف برای کنسانتره بسیار خالص به صورت زیر است:

$$(\text{desired FIX concentration} - \text{current level}) \times \text{weight in kg}$$

مقدار مصرف FIX:

$$\left[ \left( \begin{array}{l} \text{desired FIX concentration} \\ - \text{current level} \end{array} \right) \times \text{weight in kg} \right] \times 1.2$$

درمان با FIX، غیرقابل پیش‌بینی تر از FVIII است زیرا FIX تزریق شده، نیمه عمر متغیرتری دارد اما عموماً دو برابر FVIII است. تزریق باید هر ۱۲ تا ۲۴ ساعت تکرار شود تا به سطح مطلوب برسد. همانند تزریقات با فاکتور VIII، زیاد و کمی باید در بیمارانی اندازه‌گیری شود که متحمل عملیات حجمی هستند. تزریقات مداوم باید با دز مصرفی ۱۰۰ واحد بر کیلوگرم به دنبال یک میزان مداوم ۴ تا ۵ واحد بر کیلوگرم ساعت، بر مبنای سطح تنظیم شوند.

### استفاده از فاکتورهای پیشگیری کننده

دستورالعمل‌های درمانی برای بخش‌های خون‌ریزی، در بخش آینده بحث می‌شود اما موثرترین درمان هموفیلی، پیشگیری از خون‌ریزی و عوارض تضعیف کننده مرتبط با آن است. رژیم‌های درمانی پیشگیرانه نشان داده است که ضمن افزایش کیفیت زندگی، تعداد بخش‌های خون‌ریزی و بیماری مفاصل به طور چشم‌گیری کاهش می‌یابد. علاوه بر این، هزینه‌های مرتبط با افزایش مصرف فاکتور، با هزینه‌های درمان خون‌ریزی و عوارض آن جبران می‌شود. پیشگیری در تمام بیمارانی با کمبود شدید FVIII و نیز نقص متوسط FVIII که عوارض خون‌ریزی دارند، توصیه می‌شود. چندین رژیم پیشگیری وجود دارد که از یک رژیم پیشگیری کننده FVIII مشترک استفاده می‌شود: ۲۵ IU/kg در روز دوشنبه و چهارشنبه با ۵۰ IU/kg در روز جمعه با هدف خون‌ریزی > ۱ در سال. هدف اولیه این سطح، < ۱٪ است. اغلب جدول مصرفی برای مطابقت با فعالیت‌ها و امور روزمره اصلاح می‌شود، با یک هدف کلی پیشگیری این امکان به بیماران هموفیلی داده می‌شود که نتوانند زندگی فعال عادی را داشته باشند مانند ورزش‌های غیرتماسی. برای مطابقت تفاوت‌ها در تمایل به خون‌ریزی در فرد و سطح فعالیت، دز جایگزینی فاکتور پیشگیری کننده افزایش می‌یابد، اگر پیشرفت غیر قابل انتظار خون‌ریزی رخ دهد.

بیماران مبتلا به کمبود FIX، اغلب در مقایسه با بیمارانی با همان شدت کمبود FVIII دارای فنوتایپ خون‌ریزی کمتری هستند. با این وجود، پیشگیری غالباً در بیماران مبتلا به کمبود شدید FIX، یا در هر نقص FIX همراه با عوارض خون‌ریزی، در نظر گرفته می‌شود. پیشگیری FIX استاندارد با دز

مصرفی IU/kg ۱۰۰ دو بار در هفته با همان اهداف و دستورالعمل‌های مشابه با آنهایی که کمبود FVIII دارند، شروع می‌شود.

فاکتورهایی با نیمه عمر طولانی وارد بازار می‌شوند که ممکن است امکان افزایش فاصله بین دزهای مصرفی پیشگیری کننده را بدهد و یا بسته به نیاز و تمایل خون‌ریزی افراد بیمار از فاکتورهای بالاتری برخوردار شوند. برای مثال، بیماران مبتلا به هموفیلی B ممکن است بتوانند استفاده از عامل پیشگیری کننده را از دو بار در هفته به یکبار در هفته با استفاده از نیمه عمر طولانی FIX، کاهش دهند.

### دستورالعمل برای انواع خاص خون‌ریزی

هم آرتروز به طور حاد با افزایش سطح عامل VIII (یا IX در مورد هموفیلی B) تا ۱۰۰٪ کنترل می‌شود (جدول ۳،۴). در ابتدا بیماران باید استراحت کنند و از یخ روی مفصل استفاده کنند اما سپس سعی کنند که آن را به صورت تدریجی استفاده کنند تا از یخ زدگی مفصل جلوگیری شود. هم آرتروز اغلب می‌تواند با ۲ تا ۳ دز مصرفی فاکتور جایگزین کنترل شود. FVIII به طور کلی هر ۱۲ تا ۲۴ ساعت داده می‌شود در حالی که FIX هر ۲۴ تا ۴۸ ساعت داده می‌شود. علاوه بر این، برای بیمارانی که تحت درمان پیشگیری نیستند (به بالا مراجعه کنید) یک دوره کوتاه تزریق‌های چندگانه برای افزایش سطح فاکتور تا ۵۰ درصد ممکن است برای درمان خون‌ریزی‌های مکرر مفید باشد. مفاصل دردناکی که به جایگزینی فاکتور پاسخگو نیستند ممکن است از یک دوره کوتاه پردنیزون بهره‌مند شوند (۶۰ تا ۸۰ میلی‌گرم در روز برای ۳ روز و سپس ۴۰ میلی‌گرم در روز برای ۲ روز) زمانی که مفصل سپتیک در برود. اگر آسپیراسیون مفصل لازم باشد، سطح فاکتورها باید قبل از آسپیراسیون حداقل ۵۰٪ باشند. تزریق‌ها باید تا زمانی که درد متوقف شود، ادامه یابند.

هماتوم‌ها تمایل به پاسخ به سطح فاکتور هدف ۸۰ تا ۱۰۰ درصد دارند. خون‌ریزی‌های بزرگ یا آنهایی که ساختارهای حیاتی را تحت تأثیر قرار می‌دهند، نیاز به درمان بسیار فعال (سطح ۱۰۰٪) یا حتی زهکشی برای خون‌ریزی‌های تهدید کننده اندام‌ها دارند. در بیمارانی با خون‌ریزی در محفظه داخلی اندام، نظارت دقیق بر عملکرد عصبی ضروری است و تزریق‌ها باید تا برطرف شدن تورم ادامه یابد. در صورت احتمال بروز سندروم محفظه، ممکن است فاشیوتومی برای عملکرد اندام لازم باشد.

جدول ۳،۴ دستورالعمل‌های عمومی برای فاکتور جایگزین

محل خون‌ریزی	سطح هموستاتیکی	هموفیلی A	هموفیلی B
Joint	80-100% daily until resolved	40-50 units/kg daily	80 units/kg daily
Muscle	80-100%	25-40 units/kg per day until healed	50-60 units/kg daily
Oral	100% a	50 units/kg a	100 units/kg a
Nose	Initially 80-100 %, then 30 % until healing	40-50 units/kg, then 30-40 units per day	80-100 units/kg then 35-40 units every day
Gastrointestinal	Initially 100 %, then 50 % until healing	50 units/kg then 30-40 units/kg per day	100 units/kg then 30-40 units every day
Genitourinary	If conservative measures fail, then give 30-50 % until bleeding resolves	15-25 units/kg daily	30-50 units/kg every other day
Central nervous system	Central nervous system	50 units/kg every 12 h	100 units/kg every day
Surgery/trauma	80-120 % until wound healing begins, then 50 % until suture removed	50 units/kg then 40-50 units every 12 h adjusted according to healing	100 units/kg then 50 units every day adjusted according to healing

a برای خون‌ریزی‌های دهانی عوامل آنتی فیبرینولیتیک مفید است.

برای بیماران مبتلا به خون‌ریزی مخاط دهان، درمان کمکی با داروهای آنتی فیبرینولیتیک مفید است. می‌توان از اسید آمینوکاپروئیک اپسیلون (EACA) یا اسید ترانکزامیک استفاده کرد. دز مصرف EACA، ۱۰۰ mg/kg اکسیر خوراکی و به دنبال آن بلع ۵۰ mg/kg در هر ۶ ساعت است. اسید ترانکزامیک هر ۸ ساعت، ۱۰ تا ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داده می‌شود. اغلب تنها در صورت استفاده از داروی آنتی فیبرینولیتیکی، یک دز فاکتور لازم است. قبل از اکثر مراحل دندان پزشکی، بیماران باید ۱۰۰٪ فاکتور جایگزین را دریافت کنند. با استفاده از روش‌های جرم‌گیری، تمیز کردن عمقی، یا سایر روش‌های مربوط به لثه، آن‌ها باید همچنین EACA را با دوز ۵۰ mg/kg با بلع آهسته هر ۶

ساعت استفاده کنند و یا اسید ترانکزامیک با دوز ۲۵-۱۰ mg/kg ببلعند. افراد دارای نقص فاکتور اغلب تجربه به تعویق افتادن خونریزی دهان بعد از عمل را دارند (۳ تا ۴ روز بعد از عمل)، و بنابراین درمان آنتی فیبرینولیتیک باید برای ۵ تا ۷ روز ادامه یابد.

خونریزی دستگاه گوارش باید با هدف اولیه سطح فاکتور ۱۰۰٪، درمان شود و بعد از آن سطح افت کرده ۳۰٪ باید تا زمان بهبودی ضایعه، حاصل شود. بیماران مبتلا به هموفیلی اغلب یک ضایعه زیرین به عنوان منبع خونریزی دارند. بنابراین ارزیابی دقیق مسیر گوارشی بعد از خونریزی موضعی لازم است.

بیماران مبتلا به هموفیلی به طور غیر عادی دچار همآچوری نمی‌شوند. گونه‌های نادر همآچوری بدون درد نیازی به بررسی ندارد. همآچوری مکرر بیش از حد، مخصوصاً همراه با علائم دیگر مانند درد، نیاز به ارزیابی دقیق برای اطمینان از این دارد که هیچ ضایعه زیرینی وجود ندارد. به دلیل نگرانی برای انسداد، همآچوری معمولاً به طور محافظه کارانه‌ای با استراحت و هیدراسیون دهانی یا وریدی درمان می‌شود، مگر اینکه افت هماتوکریت، درد یا خونریزی بیش از چند روز متوالی وجود داشته باشد. زمانی که از فاکتور استفاده می‌شود، یک اوجی از ۴۰ تا ۵۰ درصد برای کنترل خونریزی مورد هدف قرار می‌گیرد. هیدراسیون یک درمان کمکی مهم است. در این شرایط نباید از داروهای آنتی فیبرینولیتیک استفاده کرد زیرا این امر می‌تواند منجر به تشکیل لخته نامحلول در مجرای ادرار شود. افراد مبتلا به هموفیلی که از آسیب مغزی رنج می‌برند، حتی بدون کبودی یا تورم قابل توجه، باید از فاکتور درمانی تهاجمی استفاده کنند. هر بیمار مبتلا به هموفیلی با سردرد شدید یا علائم عصبی جدید باید قبل از تحقیقات تصویربرداری، فوراً فاکتور جایگزین دریافت کند (با هدف سطح ۱۰۰٪). در بیماران پیرتر، ۵۰ درصد خونریزی بدون سابقه تروما اتفاق می‌افتد.

## جراحی در بیماران مبتلا به هموفیلی

مداخله جراح نیاز به نظارت دقیق بر سطوح فاکتورهای بیمار دارد. هماهنگی بین هماتولوژیست، جراح، متخصص بیهوشی و پرسنل پرستاری از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. قبل از عمل اساسی، تحقیق درباره بهبودی باید اجرا شود. یک ساعت قبل از عمل، دوز مصرفی مناسبی از فاکتور باید تجویز شود تا یک سطح پیش‌بینی شده از ۱۰۰ تا ۱۲۰ درصد با یک سطح تزریق بعدی حاصل شود. یک سطح فاکتور باید در اتاق ریکاوری و در طی چند ساعت بعدی حاصل شود تا دوز مصرفی بعدی را هدایت کند. غلظت افت کرده نباید حداقل در ۴۸ ساعت اول بعد از جراحی از ۷۰ درصد



## فصل چهارم: هموفیلی ۶۷

پایین تر بیاید. سطح افت کرده به تدریج کاهش می‌یابد اما باید بالای ۳۰ درصد نگه داشته شود تا اینکه بهبودی کامل زخم رخ دهد. برای تعویض مفصل، بیماران باید سطح خود را قبل از هر جلسه فیزیوتراپی تا ۵۰ الی ۸۰ درصد افزایش دهند تا امکان مشارکت کامل در توانبخشی ایجاد شود.

### مهارکننده‌ها

۲۵ تا ۳۰ درصد از بیماران مبتلا به هموفیلی A شدید، و ۳٪ از بیماران مبتلا به هموفیلی B با تزریق فاکتورها، آنتی‌بادی‌ها یا مهارکننده‌ها توسعه می‌یابند. مهارکننده‌ها معمولاً با کاهش پاسخ به تزریق فاکتور مواجه هستند. با کمبود FIX، آنافیلاکسی نیز می‌تواند رخ دهد، به خصوص در ۲۰ تزریق اول فاکتور تعویض. چندین عامل مستعد کننده برای توسعه مهارکننده‌ها شامل نوع جهش ژنی درگیر، سن بیمار و تعداد فاکتورهای تزریقی که بیمار با تشکیل مهارکننده داشته است، شایع‌ترین موارد در بیماران در طول ۵۰ تزریق اولشان است. هیچ مدرک قانع کننده‌ای وجود ندارد که نوع فاکتور تعویضی داده شده (از نظر در دسترس بودن انواع مختلف محصولات نوترکیب یا مشتق شده از پلاسما) خطر توسعه مهارکننده را تغییر دهد. اگر بیمار کنترل خون‌ریزی ضعیفی حتی با استفاده از فاکتور دارد و از سطح فاکتورهای پس از تزریقی برخوردار است که به میزان قابل توجهی پایین‌تر از حد پیش‌بینی شده باشد، در این صورت به مهارکننده باید مشکوک بود.

سطح مهارکننده در معیار بتسدا با ۱ واحد بتسدا (BU) تعریف شده به عنوان مقدار مهارکننده تعریف می‌شود که می‌تواند ۵۰ درصد از فاکتور را (FVIII یا FIX) در یک مخلوط پلاسمای ۵۰:۵۰ خنثی کند. الگوها می‌توانند مهارکننده‌هایی با تیترا کم ( $BU < 5$ ) یا زیاد ( $BU \leq 5$ ) داشته باشند که بر نوع درمانی که ممکن است در بخش‌های خون‌ریزی مؤثر باشد، تأثیر بگذارند. در صورت عدم قرارگیری در معرض فاکتور، بیماران ممکن است یک کاهش قابل ملاحظه در تیترا مهارکننده‌ها داشته باشند که امکان یک "پنجره" را برای استفاده از فاکتور خون‌ریزی شدید می‌دهد. با قرار گرفتن دوباره در معرض فاکتور، تیترا آنتی‌بادی ممکن است به طور چشمگیری افزایش یابد. بنابراین بیماران مصرف کننده مهارکننده نباید در معرض هیچ محصول حاوی فاکتور قرار گیرند مگر اینکه خون‌ریزی شدید یا تهدید کننده زندگی وجود داشته باشد. حتی با وجود بخش‌های قابل توجه خون‌ریزی، به بیشتر بیماران مصرف کننده مهارکننده باید یک معرف میانبر داده شود که خون‌ریزی را بدون قراردادن بیمار در معرض فاکتور درمان کند. با توجه به ماهیت فعال مهارکننده‌ها، باید تیترا مهارکننده با گذشت زمان پایش شود.

## مدیریت فاکتور مهار کننده‌ها

درمان برای بیماران همراه با مهارکننده می‌تواند چالش برانگیز باشد (جدول ۴,۴). برای مهارکننده‌هایی با تیترا پایین (>BU5)، مهارکننده ممکن است با دوزهای مصرفی بیشتری از FVIII مصرف شود، اما تیترا مهارکننده، اغلب بعد از چندین روز افزایش می‌یابد و سبب استفاده مداوم از فاکتور بی‌اثر می‌شود. یک راهکار (Kasper) وجود دارد که ۴۰ واحد VIII بر کیلوگرم به علاوه ۲۰ واحد بر کیلوگرم در هر واحد مهارکننده BU را می‌دهد. با این حال، درمان اصلی برای بیماران مصرف کننده مهارکننده‌ها، استفاده از معرف‌های فرعی است. معرف‌های فرعی در جریان آبشار انعقادی، در پایین دست عمل می‌کنند تا بدون نیاز به FVIII یا FIX باعث فعال شدن ترومبین و لخته شدن شوند. دو فاکتور کنترل کننده فرعی موجود، کنسانتره‌های پروترومبین پیچیده فعال شده (aPCC)، با نام تجاری FEIBA (فاکتور مهار کننده معرف فرعی ۸) و فاکتور فعال شده نو ترکیب VII (rFVIIa) با نام تجاری Novoseven هستند.

جدول ۴,۴ درمان با مهار کننده‌ها

<p><b>کنسانتره پروترومبین پیچیده ...</b></p> <p>Dosing: 100 units/kg Bebulin VH (Baxter) Profilnine SD (Grifols) Kcentra (CSL Behring)</p>
<p><b>کنسانتره پروترومبین پیچیده فعال شده ...</b></p> <p>Dosing: 75 units/kg every 8 h FEIBA (Baxter)</p>
<p><b>فاکتور فعال شده نو ترکیب VII ...</b></p> <p>Dosing: 90 mcg/kg every 2–3 h NovoSeven (Novo Nordisk)</p>

aPCC حاوی FX, FIX, FVII, FII و مقادیر کمی FVIII می‌باشد و به تحریک تولید ترومبین که برای توسعه لخته لازم است، کمک می‌کند. دوز مصرف FEIBA بین ۵۰ تا ۷۵ واحد بر کیلوگرم هر ۸ تا ۱۲ ساعت یکبار با ماکزیمم مصرف ۲۰۰ واحد بر کیلوگرم در روز است. استفاده از aPCC می‌تواند در کنار حوادث ترومبوآمبولیک مانند سکته مغزی، انفارکتوس میوکارد و DIC پیچیده باشد. از آنجا که آن حاوی FVIII است، می‌تواند یک پاسخ ضد بی‌حسی نسبت به FVIII ایجاد کند، تمرکز بازدارنده به طور کلی در چند ماه به حالت اولیه باز می‌گردد.

## فصل چهارم: هموفیلی ۷ ۶۹

VIIa نوترکیب (rFVIIIa) می‌تواند در هر دو هموفیلی A و B و نیز فاکتور مقاوم در برابر ترومباستینا گلازمن برای انتقال پلاکت مورد استفاده قرار گیرد. rFVIIa به فاکتور بافت در معرض قرار گرفته، متصل می‌شود و می‌تواند مستقیماً فاکتور X را، و در نتیجه با عبور از مرحله FIX-FVIII فعال کند. مقدار مصرف، ۹۰ mcg/kg در هر ۲ تا ۳ ساعت است. سه دوز مصرفی اغلب برای خون‌ریزی مفاصل کافی است در حالی که تجویز طولانی مدت (حداکثر ۱۰ تا ۱۴ روز) برای جراحی‌های بزرگ، خون‌ریزی عضلات یا خون‌ریزی داخل جمجمه‌ای مورد نیاز است.

حساسیت زدایی ناشی از تحمل ایمنی (ITI) از طریق دوز مصرفی مکرر محصولات FVIII، که اغلب به ماه‌ها تا سال‌ها نیاز دارد، در ۶۰ تا ۸۰ درصد موارد توانسته است سطح مهارکننده را حذف کند. بیمارانی با تیتراژ ماکزیمم  $> 200$  BU و تیتراژ  $> 10$  BU در شروع ITI، مدت زمان مهارکننده  $> 5$  سال، جهش کم خطر (جهش حذف شده به جای جهش‌های بی‌معنی) و سن جوان‌تر تمایل به بهتر انجام دادن دارند. رژیم‌های درمانی موفق، در رنج ۱۰۰ IU/kg سه بار در هفته تا ۲۰۰-۵۰ IU/kg روزانه هستند.

سرکوب سیستم ایمنی با معرف‌هایی مانند کورتیکواستروئیدها، سیکلوفسفامید، مایکوفنولات، ایمونوگلوبین داخل وریدی (IVIg) و ریتوکسیماب با موفقیت متغیری انجام شده است. هیچ کارآزمایی تصادفی و کنترل شده‌ای برای ارزیابی اثر بخشی درمان صورت نگرفته است.

از پلاسمافرز در شرایط اضطراری برای تلاش برای حذف کردن مهارکننده و جایگزینی آن با پلاسما اهدا کننده استفاده شده است. با این حال، در استفاده از این روش چندین مشکل بالقوه وجود دارد و بنابراین به طور کلی به عنوان خط اول درمان مورد استفاده قرار نمی‌گیرد.

## گزینه‌های درمانی در آینده

چندین پیشرفت جالب در درمان هموفیلی وجود دارد که در آینده نزدیک در دسترس خواهند بود. این‌ها شامل محصولات اضافی فاکتور با نیمه عمر طولانی، درمان ژنتیکی هموفیلی و گزینه‌های اضافی برای درمان با مهارکننده‌ها هستند. شرکت‌ها از استراتژی‌های مختلفی برای ایجاد فاکتور با عملکرد طولانی مدت استفاده می‌کنند که امکان افزایش فواصل دوز مصرفی یا بدست آوردن سطح فاکتور بالاتر را در میان مصرف می‌دهد. از نظر ژن درمانی، چندین بیمار مبتلا به کمبود FIX، دچار ویروس مرتبط با آدنو (AAV)، مبتنی بر ژن درمانی، شده‌اند که افزایش بلند مدت را در سطح فاکتور نشان می‌دهد. در نهایت، برای معالجه بیماران مصرف کننده مهارکننده، به طور حاد از FVIII خوک،

در بیماران مصرف کننده مهارکننده که واکنش متقابل به مولکول خوکی نشان نمی‌دهند، استفاده شده است. FVIII خوکی مشتق شده از پلاسما، سال‌ها پیش به دلیل موارد مربوط به تولید، از بازار بیرون کشیده شد، اما یک FVIII خوکی نو ترکیب در مراحل بعدی تولید بالینی وجود دارد.

## نتیجه گیری

این فصل یک آغازگر برای مدیریت بیماری هموفیلی ارائه می‌کند. با این حال، هموفیلی یک بیماری مزمن با عوارض پیچیده است که از طریق روش‌های چند شاخه‌ای موجود در مراکز درمان هموفیلی (HTC) به بهترین روش مدیریت می‌شود. حتی اگر یک HTC در نزدیکی نباشد، بیماران از یک مشاوره با یک مرکز هموفیلی منطقه‌ای بهره‌مند می‌شوند که می‌تواند به صورت دوره‌ای در زمینه پیشگیری، فیزیوتراپی، جراحی و نیازهای اجتماعی بیمار همراه با تست‌های تخصصی که ممکن است به راحتی در انجمن‌ها در دسترس نباشد، ایجاد شوند.

## فصل پنجم: بیماری فون ویلبراند

بیماری فون ویلبراند (vWD)، عارضه خون‌ریزی دهنده ارثی بسیار رایج است. علی‌رغم شیوع نسبتاً زیاد، اخیراً بسیاری از ویژگی‌های این بیماری روشن شده است.

### پاتوژنز و طبقه‌بندی

فاکتور فون ویلبراند (vWF) برای تعامل پلاکت با عروق آسیب دیده، با کمک به چسبندگی و تجمع پلاکت، بسیار مهم است. همچنین در فرآیند شکل‌گیری لخته فیبرین از طریق عمل به عنوان یک پروتئین حامل برای فاکتور VIII حضور دارد (شکل ۵,۱). vWF به عنوان فاکتور چند زیرواحدی که در وزن مولکولی متغیر می‌باشد در بالاترین مقدار تا  $20000000$  Da هم تغییر می‌کند، در خون گردش می‌کند. اشکال با وزن مولکولی بزرگتر، در تقویت تعامل بین پلاکت‌ها و اندوتلیوم‌های آسیب دیده بسیار مؤثر هستند. زمانی که vWF به رگ‌های آسیب دیده (معمولاً در معرض کلاژن قرار دارند) متصل می‌شود، با ایجاد یک محل اتصال برای گیرنده پلاکتی GP Ib، پروتئین را تغییر می‌دهد. بنابراین، vWF "چسبی" بین پلاکت و عروق آسیب دیده است. vWF همچنین، پروتئین حامل فاکتور VIII است. نیمه عمر فاکتور VIII در پلاسما به دلیل غیر فعال بودن توسط پروتئین C و S، ناپایدار است، مگر در مواردی که توسط vWF محافظت شود. بیماری vWD یا ناشی از کاهش سطح vWF است و یا ناشی از اختلال در عملکرد vWF.

با توجه به پیچیدگی vWF، این حس ایجاد می‌شود که اشکال مختلفی از vWD وجود دارد (جدول ۵,۱). نوع ۱، یک نقص کمی است و شایع‌ترین نوع vWD است که تا سقف ۸۰-۶۵٪ موارد را جبران می‌کند. این با یک کاهش در عملکرد طبیعی پروتئین ایجاد می‌شود، جایی که بسیاری از بیماران بین ۵ تا ۳۰ درصد سطح نرمال را دارند. پژوهش‌های مولکولی نشان می‌دهد که جهش‌های مختلف

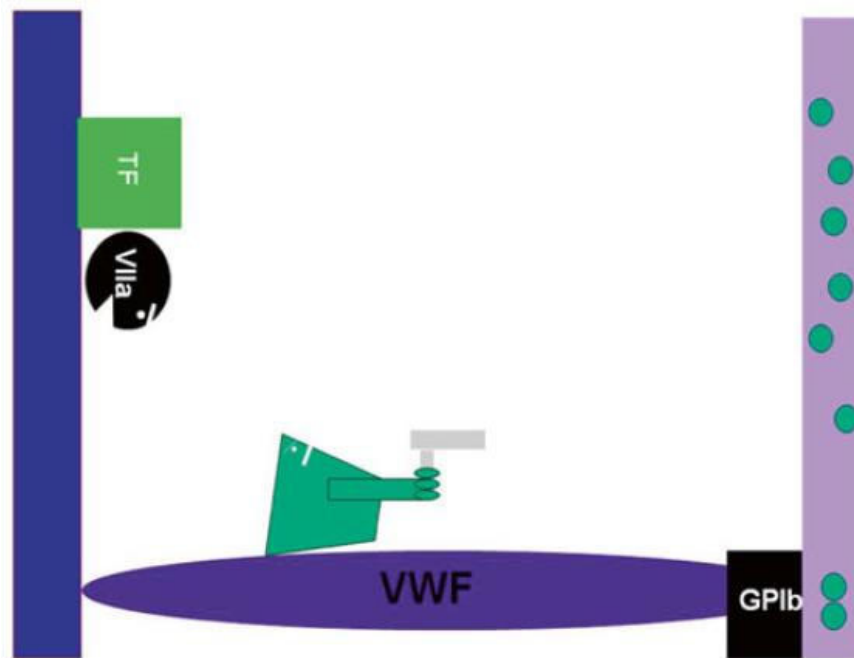
در ژن فون ویلبراند سبب کاهش سطح vWF به دلیل مکانیزم هایی نظیر اختلال در حمل و نقل داخل سلولی، تکثیر مسدود شده، و نیمه عمر کاهش یافته می شود. نوع C ۱ توسط افزایش گردش پروتئین vWF ایجاد می شود. در vWF متغیر نوع ۲، یک نقص کیفی وجود دارد که در آن سطح پروتئین ها، بی تأثیر است اما اندازه یا عملکرد غیرطبیعی است. نوع A ۲ دومین زیرگروه بسیار رایج است که ۲۰ تا ۲۵ درصد موارد را تشکیل می دهد و در اثر کاهش مولتی مرهای vWF با وزن مولکولی بالا ایجاد می شود که فعال ترین شکل پروتئین است. نوع B ۲ یک زیرگروه افزاینده است که در آن یک جهش "افزایش عملکرد" وجود دارد که به vWF اجازه می دهد تا به گلیکوپروتئین GP Ib (GP) حتی بدون حضور کلاژن بپیوندد. بنابراین، پروتئین می تواند به پلاکت ها متصل شود، حتی در هنگام گردش در جریان خون منجر به افزایش آزادسازی و کاهش وزن مولکولی بالاتر می شود. ترومبوسایتوپنی خفیفی نیز وجود دارد زیرا پلاکت های محدود شده با vWF پاکسازی می شوند. از سوی دیگر، نوع 2M vWD توسط کاهش پیوستگی vWF به GP 1b ایجاد می شود، بنابراین فعالیت فاکتور را بدون تغییر در اندازه مولتی مرها کاهش می دهد. نهایتاً، نماندی نوع ۲ (2N) اغلب برای هموفیلی کلاسیک اشتباه است زیرا vWF قادر نیست که به فاکتور VIII متصل شود، و منجر به کاهش سطح فاکتور VIII شود (معمولاً ۵ تا ۱۵٪)، اما سطح vWF طبیعی می شود. برخلاف هموفیلی کلاسیک، وراثت نوع 2N مانند سایر زیرگروه های vWD، اتوزومال غالب است؛ مردان و زنان به اندازه یکسان تحت تأثیر قرار خواهند گرفت. vWD نوع ۳ بسیار نادر است (۱ در ۱۰۰۰۰۰۰)، که توسط یک نقص هموزیگوت با سطح بسیار پایین یا بدون هیچ سطحی از vWF در حال گردش و فاکتور VIII می باشد که منجر به یک فنوتیپ شدید می شود که از نظر بالینی شبیه هموفیلی عمل می کند. در حقیقت، این بیماران اغلب با خونریزی مخاطی شدید ناشی از اختلال عملکرد پلاکت بدون وجود vWF و بافت نرم و خونریزی مفصل ناشی از کمبود فاکتور VIII مواجه می شوند. سرانجام در vWD "کاذب" یا از "نوع پلاکت"، گیرنده پلاکت دارای "افزایش جهش عملکرد" است که مانند نوع B ۲ با کاهش تعداد پلاکت ها و مقدار مولتی مرهایی با وزن مولکولی بالا، عمل می کند.

## علائم و نشانه ها

بیماران مبتلا به اختلال vWD، خونریزی مخاطی "پلاکتی" دارند. آن ها غالباً دچار خونریزی بینی و کبودی های بزرگ خواهند بود. بیماران به دلیل خونریزی در اثر جراحی های جزئی مانند عمل لوزه، تحت نظر بالینی قرار می گیرند. زنان غالباً با قاعدگی های زیاد همراه هستند. در حقیقت، در

### فصل پنجم: بیماری فون ویلبراند ۷۳

برخی موارد کشف می‌شود که حداکثر یک سوم زنانی که از قاعدگی زیاد شکایت دارند، اختلال vWD دارند. برخلاف موارد هموفیلی کلاسیک، مگر در بیماران نوع ۳ یا 2N، خون‌ریزی مفصل نادر است. بیماران اغلب در زمان کودکی، سابقه خون‌ریزی مکرر دارند اما با کاهش علائم در بزرگسالی حاصل می‌شود. مگر اینکه به طور خاصی مورد سؤال قرار گیرند و معلوم شود که بیماران اغلب از سابقه خون‌ریزی خود آگاهی ندارند. خون‌ریزی غیر منتظره ناشی از جراحی می‌تواند به عنوان مشکل موجود در بزرگسالی رخ دهد.



شکل ۵,۱ دو نقش از vWF - ناقل فاکتور VIII و مولکولی برای چسبندگی پلاکت

جدول ۵,۱ انواع بیماری فون ویلبراند

Type 1: low levels of all proteins with normal function
Type 2: abnormal protein
Type 2A: abnormal protein leading to lower levels of high molecular weight multimers (HMWM)
Type 2B: abnormal protein with increased binding to GP Ib leading to lower levels of HMWM and increased platelet clearance
Type 2N: lack of factor VIII binding site leading to low factor VIII levels
Type 2M: abnormal protein with increased binding to GP Ib but normal HMWM
Type 3: no vWF or factor VIII present
Pseudo-vWD: abnormal GP Ib with increased vWF affinity leading to lower levels of HMWM

## آزمایش

آزمایش vWD می‌تواند به چند دلیل چالش برانگیز باشد. سطح پلاسمای پروتئین در برخی از بیماران می‌تواند به طور چشم‌گیری از درجه پایین بسیار غیر عادی تا درجه پایین عادی تغییر کند. استرس همانند تروما، می‌تواند سطوح را ارتقاء دهد و سطوح نیز با افزایش سن، تمایل به افزایش دارند. سرانجام، استروژن‌ها می‌توانند سطح پروتئین را بسیار افزایش دهند. بنابراین اطلاع از شرایط بیمار در زمان آزمایش مهم است.

بیمارانی با سابقه خون‌ریزی از نوع پلاکت ممکن است نیاز به تکرار آزمایش برای تأیید تشخیص داشته باشند. از آنجا که سطح vWF با چرخه قاعدگی تغییر می‌کند، زمانی که در دوره قاعدگی هستند باید در روز ۵ تا ۷ بار، مورد سنجش سطح vWF قرار گیرند.

چهار آزمایش برای تشخیص vWD نیاز است (جدول ۵،۲). آزمایش‌ها عبارتند از:

- فعالیت فاکتور VIII
- آنتی ژن فون ویلبراند (vWF:ag, old name VIII:ag)
- فعالیت فاکتور کمکی Ristocetin (vWF R:Co)
- مولتی مر vWF

جدول ۵،۲ آزمایش بیماری فون ویلبراند

Factor VIII level
von Willebrand antigen
Ristocetin cofactor activity
Crossed-immunoelectrophoresis

فعالیت فاکتور VIII مستقیماً با مقدار vWF که موجود است و قادر به حمل فاکتور VIII می‌باشد متناسب است. سطح vWF یک اندازه‌گیری واقعی پروتئین است. Ristocetin یک آنتی‌بیوتیک است که به دلیل ایجاد ترومبوسایتوپنی از بازار خارج شده است. Ristocetin باعث اتصال vWF به پلاکت می‌شود. فعالیت فاکتور کمکی Ristocetin به عنوان یک مقیاس درشتی از "فعالیت فون ویلبراند" به کار می‌رود. آزمایش‌های جدیدتر می‌تواند قرارگیری در معرض محل فعال را که با فعالیت در ارتباط است، تشخیص دهد. مولتی مرهای vWF اندازه توزیع مولتی مرهای پروتئین فون ویلبراند را نشان می‌دهند و به تمایز زیر گروه کمک می‌کنند.



## فصل پنجم: بیماری فون ویلبراند ۷۵

اگر فاکتور VIII، vWF R:Co، و یا vWF:ag زیر ۳۰ درصد باشند یا vWF R:Co به طور قابل ملاحظه‌ای پایین‌تر از vWF:ag باشد، بدون توجه به سطح واقعی vWF R:Co، در این صورت vWD باید مورد تردید قرار گیرد. بیمارانی با کاهش خفیف (۳۰ تا ۵۰ درصد زیر نرمال) باید آزمایش را تکرار کنند. از آنجا که سطوح می‌توانند متفاوت باشند، اگر پانل اولیه در vWD مورد تردید بالا، نرمال باشد، آزمایش باید تکرار شود.

بیماران نوع ۱ یک کاهش یکنواختی در هر سه آزمایش و مولتی مرهای vWF نرمالی دارند. تحولات قابل ملاحظه‌ای از آنچه که vWD نوع ۱ را تشکیل می‌دهد، در طی چند دهه اخیر وجود داشته است. یک سابقه شخصی از خون‌ریزی، به اندازه سابقه خانوادگی برای تصدیق تشخیص مهم است. داشتن یک vWF پایین، تنها در صورت وجود مشکل خون‌ریزی، مطابق با علائم بالینی است. علائم خون‌ریزی تنها تا زمانی که سطح زیر ۳۰ درصد می‌باشد، با vWF ارتباطی ندارد. به همین دلیل است که مؤسسات ملی بهداشت و بسیاری از سازمان‌های دیگر، vWD نوع ۱ را به عنوان دارنده سطح فاکتور زیر ۳۰ درصد در کنار یافته‌های بالینی یک اختلال خون‌ریزی تعریف می‌کنند.

اگر نسبت vWF:RCO/vWF:ag کمتر از ۰٫۶ باشد، تغییر نوع ۲ باید در نظر گرفته شود. FVIII/vWF:ag کوچک‌تر از ۷ است و باید برای هموفیلی یا vWD نوع 2N نگران کننده باشد.

بیمارانی که فاقد مولتی مرهای پروتئینی با وزن بالا هستند، باید بین نوع 2A، 2B و یا vWD کاذب تمایز قائل شوند. این آزمایش تجمع پلاکت ناشی از ریستوستین (RIPA) می‌تواند به تمایز بین این نوع‌ها کمک کند. نوع 2B و نوع پلاکت یک تجمع افزایشی را با افزودن مقادیر کمی از ریزوستین به دلیل وابستگی به "افزایش عملکرد" برای GPIb، نشان خواهد داد، در حالی که نوع 2A کاهش یافته و یا اصلاً فعالیتی نخواهد داشت. متأسفانه، RIPA یک تست نقطه مراقبت است که در اکثر مؤسسات وجود ندارد. با این حال، از آنجا که بسیاری از این نقص‌ها محدود به مناطق خاصی از vWF هستند، بررسی مولکولی می‌تواند در تعیین زیرگروه‌های مختلف نوع ۲، مفید باشد. بنابراین، اگر تردیدی در vWD نوع ۲ وجود دارد، خون محیطی می‌تواند برای ترتیب گذاری اگزون ۲۸، به مراکز معتبر از جمله آزمایشگاه‌های ARUP و مرکز خون ویسکانسین ارسال شود.

vWD 2N باید در افرادی که سطح پایین فاکتور VIII را دارند، زمانی که وراثت به عنوان یک الگوی اتوزومال غالب به نظر می‌رسد یا وقتی که بیمار به جایگزینی فاکتور VIII پاسخ نمی‌دهد، مورد تردید قرار گیرد. تشخیص با اجرای تحقیق پیوند فاکتور VIII که از نظر تجاری قابل دسترس است، ایجاد می‌شود. بهترین روش تشخیص برای بیماران 2M بدون توافق باقی مانده است زیرا هنوز هیچ توافقی

بر نحوه اجرا و گزارش آزمایش وجود ندارد؛ با این حال، اکثر موارد نسبت  $vWF:RCo/vWF:ag$  را کمتر از ۰,۶ با یک الگوی مولتی مر نرمال در ایمونوالکتروفورز متقاطع نشان می‌دهند (جدول ۵,۳).

جدول ۵,۳ نتایج آزمایشگاهی زیرگروه‌های بیماری فون ویلبراند

	$vWF:Ag$	$vWF:RCo$	Factor VIII	Crossed-immunoelectrophoresis	RIPA
Type 1	↓	↓	↓	Normal multimer pattern	↓
Type 2A	Normal	↓	Normal or ↓	↓HMW multimers	No response or ↓
Type 2B	Normal	↓	Normal or ↓	↓ HMW multimers	↑↑
Type 2N	Normal	Normal	↓↓	Normal multimer pattern	Normal
Type 2M	↓	↓↓	↓	Normal multimer pattern	↑↑
Type 3	<5%	<10%	<10%	Not visible	Absent

## درمان

چندین روش درمانی برای  $vWD$  وجود دارد (جداول ۵,۴ و ۵,۵). دسموپرسین یا DDAVP باعث آزاد شدن  $vWF$  ذخیره شده از مکان‌های ذخیره سازی (عمدتاً از اندوتلیوم) می‌شود. بیشتر بیماران نوع ۱ به دسموپرسین با سطح کافی  $vWF$  پاسخ می‌دهند تا به هموستاز برسند. برخی از بیماران نوع 2A نیز ممکن است پاسخ دهند. از دسموپرسین معمولاً در نوع 2B و در نوع پلاکت  $vWD$  اجتناب می‌شود. ترس از این است که چنین درمانی باعث ترومبوسایتوپنی به دلیل افزایش پیوند  $vWF$  به پلاکت می‌شود که در عوض می‌تواند باعث افزایش تجمع پلاکت‌ها و ترخیص پلاکت شود. دوز مصرفی دسموپرسین برای انواع ۱ و 2A، ۰,۳  $mcg/kg IV$  برای بیش از ۲۰ تا ۳۰ دقیقه با حداکثر دوز مصرفی ۲۰ میکروگرم است. سطح  $vWF$  باید طی ۳۰ تا ۶۰ دقیقه با سرعت ۳ تا ۵ برابر و با یک بازه ۶ تا ۱۲ ساعته افزایش یابد. دسموپرسین همچنین در اسپری بینی موجود است که می‌تواند قبل از جراحی‌های جزئی استفاده شود. دوز مصرفی دسموپرسین بینی (به نام Stimate) در بیماران زیر ۵۰ کیلوگرم یک قطره و در بیماران بالای ۵۰ کیلو دو قطره (یکی برای هر سوراخ بینی) است. قطره Stimate باید با نسخه تجویز شود و آن هم زمانی که دوز مصرفی عمومی دسموپرسین برای  $vWD$  ناکافی باشد. تاکیفیلاکسی ممکن است با دوزهای مصرفی مکرر داده شده در هر ۲۴ ساعت، به دلیل فرسودگی

## فصل پنجم: بیماری فون ویلبراند ۷۷

منابع ذخیره اندوتلیال، رخ دهد. یکی از عوارض جانبی قابل توجه دسموپرسین، حبس و نگهداری آب آزاد است. زیرا این شبیه سازی مصنوعی از هورمون ضد ادراری است. در بیمارانی که قادر به کنترل میزان مصرف آب خود نیستند و در کودکان زیر ۵ سال، باید مراقب بود که دچار هایپوناترمی نشوند که می تواند باعث ایجاد بیماری قابل توجه و حتی مرگ شود.

جدول ۵,۴ درمان بیماری فون ویلبراند

Intravenous desmopressin 0.3 µg/kg can be repeated daily
Intranasal desmopressin 300 µg (150 µg/nostri)
Humate-P or Alphanate
Levels below 30 % 40–50 IU/kg followed by 20 IU/kg every 12 h
Levels above 30 %: 20–40 IU/kg every day
Type 1: desmopressin
Type 2A: desmopressin (only effective in 10 %), Humate P, Alphanate or Willate
Type 2B: Humate P, Alphanate or Willate
Type 2N: desmopressin
Type 2M: Humate P, Alphanate or Willate
Type 3: Humate P, Alphanate or Willate
Platelet type: platelets + (Humate P, Alphanate or Willate), rVIIa

جدول ۵,۵ رویه ها

Desmopressin responsive: infuse 0.3 µg/kg to end 45 min before procedure. May repeat every 24 h. For major procedures, follow factor VIII levels with plan to keep troughs over 80 %
Not desmopressin responsive: Humate-P or Alphanate to achieve peak over 120 % and troughs of 80
Levels below 30 % 40–50 IU/kg followed by 20 IU/kg every 12 h
Levels above 30 %: 20–40 IU/kg every day

در حال حاضر، هیچ vWF نوترکیبی در دسترس نیست. با این حال، چندین کنسانتره پلاسما حاوی vWF در دسترس است، از جمله Humate P، Alphanate یا Willate. تزریق کنسانتره ها با کوتاه شدن زمان خونریزی و عادی سازی الگوهای مولتی مری در ارتباط است. در حالت ایده آل، دوز مصرفی مبتنی بر vWF R:C0 بیمار است. کنسانتره فاکتور VIII یا توسط واحدهای فاکتور VIII و یا واحدهای فون ویلبراند مصرف می شود، که هر دو روی شیشه های مصرف ذکر شده اند. دوز مصرفی پیشنهاد شده برای خونریزی یا جراحی بزرگ، مبتنی بر دستیابی به فعالیت ۸۰ تا ۱۲۰ درصدی vWF است و اغلب با دادن یک مقدار داخل وریدی به اندازه ۵۰-۸۰ IU/kg (همه دوزها در واحدهای vWF) به دنبال ۴۰ IU/kg در هر ۱۲ ساعت به مدت ۳ روز و سپس ۴۰ IU/kg هر روز به مدت ۳

تا ۵ روز، حاصل می‌شود. برای بیماران مبتلا به بیماری خفیف‌تر، ممکن است هر روز ۲۵-۵۰ IU/kg مؤثر باشد.

هنوز واضح نیست که چه تست آزمایشگاهی، اثر هموستاتیک با تزریق را به بهترین نحو پیش‌بینی می‌کند. یک روش عملی برای پیگیری درمان، دنبال کردن روش vWF R:Co می‌باشد و هدف، رسیدن به نقطه ماکزیمم بالای ۱۰۰ درصد و سطح مینیمم بیشتر از ۴۰ درصد است. خصوصاً با دوز مصرفی مکرر، فاکتور VIII باید به منظور اطمینان از اینکه سطح فاکتور VIII به طور چشم‌گیری تا بالای ۲۰۰ درصد افزایش نمی‌یابد، دنبال شود.

کرایوپرسیپیتیت شامل یک مقدار متغیر از vWF می‌باشد و می‌تواند در شرایط اورژانسی استفاده شود تا اینکه یک منبع قابل پیش‌بینی تری مانند Humate-P در دسترس باشد. مقدار مصرف ۱۰ واحد در هر ۱۲ ساعت است.

### درمان توسط زیرگروه vWD

دسموپرسین اصلی‌ترین درمان برای بیماران نوع ۱ است. با این حال، تمامی بیماران باید برای تأیید پاسخ مورد آزمایش قرار گیرند، اما گرفتن آزمایش بلافاصله ۱ تا ۴ ساعت بعد از دادن دسموپرسین (۰,۳ mg/kg توسط IV یا با استفاده از روش اسپری داخل بینی) انجام شود. برای روش‌های جزئی، دسموپرسین می‌تواند یکبار تجویز شود و سپس در بیمارانی که تحت عمل جراحی جدی قرار گرفته‌اند، روزانه تکرار شود. سطح vWF R:Co باید در بیمارانی که تحت عمل‌های جراحی بزرگ قرار می‌گیرند، برای اطمینان از هموستاز کافی دنبال شود. برای جراحی‌های دندانپزشکی، افزودن داروی آنتی‌فیبرینولیتیک نظیر آمیکار (۵۰ mg/kg QID) یا اسید ترانکسامیک (۲۰-۱۰ mg/kg PO BID) مفید است. ده درصد از بیماران نوع ۲ به دسموپرسین پاسخ می‌دهند، بنابراین این بیماران برای یک پاسخ باید مورد آزمایش قرار گیرند. بیماران نوع 2A که به دسموپرسین پاسخ می‌دهند، تمایل به پاسخ با افزایش مطلق و شدید فاکتور و یا به اندازه مدت زمان پاسخ بیماران نوع ۱، ندارند. بیمارانی که پاسخی به دسموپرسین نشان نمی‌دهند، باید کنسانتره پلاسما حاوی vWF نظیر Alphanate, Humate-P و یا Willate دریافت کنند (جدول ۵,۵). بیماران نوع ۲ مبتلا به منوراژی تمایل دارند که به قرص‌های ضد بارداری خوراکی یا ابزار داخل رحمی آزاد کننده لوونورژسترول، به خوبی پاسخ دهند.

## فصل پنجم: بیماری فون ویلبراند ۷۹

درمان نوع 2B، یک کنسانتره پلازما حاوی vWF (Humate-P, Alphanate or Willate) می‌باشد. دسموپرسین ممکن است ترومبوسایتوپنی را القا کند و یا خون‌ریزی ناشی از حساسیت را بدتر کند، زیرا vWF غیر طبیعی میل شدیدی به پلاکت‌ها دارد و در نتیجه سبب ترشح بیشتر پلاکت می‌شود. بیماران نوع 2N اغلب به دسموپرسین پاسخ می‌دهند. برای افراد غیر پاسخ دهنده و یا آنان که جراحی بزرگ داشته‌اند، کنسانتره vWF می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد.

بیماران نوع 2M عموماً به کنسانتره vWF نیاز دارند. درمان بیماران نوع ۳، نیاز به کنسانتره پلازما حاوی vWF دارد که فاکتور از دست رفته VIII را نیز فراهم می‌کند. بسیاری از این بیماران، شخصاً خون‌ریزی "نوع هموفیلی" دارند و نیاز به فاکتور جایگزین تهاجمی خواهند داشت. در نهایت، بسیاری از این بیماران نیاز به جایگزینی مفصل به دلیل هم‌آرتروز دارند.

درمان vWD نوع پلاکتی، چالش برانگیز است. در صورت نیاز به درمان، باید پلاکت‌ها و کنسانتره پلازما حاوی vWF همزمان داده شوند. دوز مصرفی معمولی A، ۲ واحد پلاکت به دنبال مقدار دوز مصرفی مناسبی از Humate-P می‌باشد. این بیماران، یک چالش مدیریتی مهم را نشان می‌دهند و مراحل تنها در صورتی باید اجرا شوند که نیاز مبرمی وجود داشته باشد. در بیماران مبتلا به خون‌ریزی مداوم، فاکتور نوترکیب VIIa ممکن است مفید باشد.

## بارداری

سطح vWF همراه با بارداری به طور چشمگیری افزایش می‌یابد. اکثر بیماران مبتلا به vWD نوع ۱، سطح خود را با بارداری عادی سازی می‌کنند و نیاز به هیچ دارویی در زمان زایمان ندارند. یک پانل فون ویلبراند باید در ۳۲ هفتگی اجرا شود تا از سطح طبیعی اطمینان حاصل شود. انواع دیگری غیر از نوع ۱ ممکن است نیاز به درمان در زمان زایمان داشته باشند. پسندیده است که از دسموپرسین یا فاکتور جایگزین اجتناب کرد تا زمانی که بند ناف بسته شود. بیماران مبتلا به vWD شدید غیر از نوع ۱، ممکن است خون‌ریزی شدید بعد از زایمان داشته باشند و باید پس از زایمان تحت درمان حمایتی قرار بگیرند.



## فصل ششم: سایر اختلالات خونریزی دهنده ارثی: نقص پلاکت

نقص مادرزادی پلاکت در دو دسته عمومی اتفاق می‌افتد: نقص مادرزادی در عملکرد پلاکت و اختلالات ترومبوسایتوپنی ارثی. این سندرم‌ها سبب ایجاد درجات مختلفی از خونریزی نوع پلاکتی از جزئی تا شدید می‌شوند.

### عملکرد پلاکت معیوب

بیشتر بیماران مبتلا به اختلالات مادرزادی عملکرد پلاکت، تعداد پلاکت‌های نرمال دارند (جدول ۶۱). این بیماران با علائم خونریزی نوع پلاکتی نظیر خونریزی بینی با قابلیت شستشوی راحت معرفی می‌شوند. بیماران تمایل به داشتن علائم خفیف دارند و ممکن است در اثر تروما و جراحی خونریزی بیش از حد نیز داشته باشند. اگرچه بسیاری از بیماران مورد ارزیابی با نقص ویژه تجمع پلاکت‌ها شناخته می‌شوند، برخی بیماران سابقه خونریزی و یک دوره خونریزی طولانی‌تر یا زمان خاتمه سنجش عملکرد پلاکت (PFA) اما بدون هیچ نقص قابل شناسایی خواهند داشت. تشخیص توسط خونریزی طولانی یا زمان خاتمه PFA در صورت وجود سابقه قبلی انجام می‌شود. تحقیقات تجمع پلاکت جریان سایتومتری درباره پروتئین‌های از دست رفته، می‌تواند در شناسایی نقص‌های ویژه مانند ترومباستینیا گلانزمان یا سندرم برنارد-سولیر، مفید باشد. هیچ درمان خاصی برای این اختلالات وجود ندارد. بسیاری از بیماران به دسموپرسین پاسخ می‌دهند، و هر بیمار شناخته شده با یک اختلال خونریزی پلاکتی باید یک دوره داروی دسموپرسین دریافت کند تا معلوم شود که آیا زمان PFA کوتاه می‌شود یا نه. برای خونریزی‌های شدید باید پلاکت تجویز شود. تمامی فرآورده‌های

پلاکتی باید برای جلوگیری از واکنش سیستم ایمنی (alloimmunization) در برابر پلاکت، کاهش داده شوند. داده‌هایی وجود دارند که نشان می‌دهند فاکتور نوترکیب VIIa برای بیماران مبتلا به ترومبواسیتیا گلانزمان که خونریزی شدید دارند و یا نیاز به اقدامات مهم دارند، مفید است. آنتی فیبریونولیتیک‌هایی مانند اسید ترانگزامیک ۱۵-۲۵ mg/kg می‌توانند برای اقدامات مربوط به دهان یا جراحی‌های جزئی مفید باشند.

جدول ۶,۱ نقص‌های ارثی عملکرد پلاکت

Platelet function disorders with normal platelet numbers ... Collagen aggregation defects (inheritance pattern varies) Glanzmann thrombasthenia (AR) Dense body deficiency (autosomal recessive, AR) Secretion defect (varies)
Thrombocytopenia (large platelets) ... Autosomal dominant thrombocytopenia (AD) Bernard-Soulier (AR) Gray platelet syndrome (AD) MHY9 disorders (AD) Montreal giant platelet syndrome (AD)
Thrombocytopenia (normal-sized platelets) ... Chediak-Higashi syndrome (AR) Quebec platelet disorder (AD) Thrombocytopenia with absent radius (TAR) (AR)
Thrombocytopenia (small platelets) ... Wiskott-Aldrich syndrome (X-linked)

## ترومبوسایتوپنی مادرزادی

ترومبوسایتوپنی مادرزادی می‌تواند با تعدادی از بیماری‌ها همراه باشد. اکثر بیماران تنها ترومبوسایتوپنی خفیف در محدوده ۵۰۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰۰ میکرولیتر با درجات متغیری از خونریزی دارند.

اگر ترومبوسایتوپنی قسمتی از یک سندرم خوب تعریف شده باشد، تشخیص آسان است. برخی از بیماران با اختلالات خفیف‌تر ممکن است دارای برچسب "ترومبوسایتوپنی ایمنی خفیف" باشند. یک مرور دقیقی از سابقه بیمار یا بررسی تعداد گلبول‌های اعضای خانواده، ماهیت ارثی بودن ترومبوسایتوپنی را آشکار می‌کند.



## فصل ششم: سایر اختلالات خون‌ریزی دهنده ارثی: نقص پلاکت ۷ ۸۳

بیماران مبتلا به ترومبوسایتوپنی خفیف و بدون علائم، نیاز به هیچ درمانی ندارند. بیماران دارای علائم اغلب به دسموپرسین پاسخ می‌دهند. بیماران به شدت مبتلا شده به تزریق پلاکت نیاز خواهند داشت.

## اختلالات پلاکتی

### اختلالات عملکرد پلاکت با تعداد پلاکت نرمال

نقص تجمع کلاژن (الگوی وراثت تغییر می‌کند): بیماران یک نقص جداگانه در تجمع کلاژن دارند.

کمبود گرانول متراکم (اتوزومال پس رفتی، AR): پلاکت‌ها هیچ منبع ذخیره ADP و سروتونین ندارند. بیماران ممکن است تجمع پلاکتی کاهش یافته داشته باشند، مخصوصاً در پاسخ به اپی نفرین و کلاژن. میکروسکوپ الکترونی، ساختار پلاکت غیر طبیعی را آشکار خواهند کرد. جریان سایتومتری می‌تواند کمبود گرانول را به دلیل عدم جذب رنگ فلورسنت توسط پلاکت‌های آسیب دیده، تشخیص دهد.

ترومبوسایتوپنی گلانزمان (AR) نوعی اختلال خون‌ریزی شدید است که در آن پلاکت‌ها فاقد GP IIb/IIIa هستند. بیماران می‌توانند از زمان تولد، خون‌ریزی خطرناک داشته باشند. تجمع پلاکت، فقدان کامل تجمع برای تمام آگونیست‌ها به جز ریزوستین را نشان می‌دهد. جریان سایتومتری، کمبود CD61 یا CD41 را تشخیص می‌دهد. در کودکان به شدت مبتلا، پیوند مغز استخوان می‌تواند قابل درمان باشد.

نقص ترشح، تعداد زیادی از اختلالات از جمله کمبود سیکلواکسیژناز و نقص در کلسیم متحرک را شامل می‌شود.

### ترومبوسایتوپنی (پلاکت‌های بزرگ)

ترومبوسایتوپنی اتوزومال غالب (AD) توسط ترومبوسایتوپنی خفیف، پلاکت‌های بزرگتر (در اندازه طبیعی برخی از انواع) و یک خون‌ریزی خفیف دیابتی بروز می‌کند. برخی از خانواده‌ها به مراتب بیشتر به لوسمی مبتلا هستند به دلیل نقص در RUNX1. همچنین بیماری‌هایی که ناقل سندرم برنارد – سولیر هستند، ممکن است ترومبوسایتوپنی با پلاکت‌های بزرگ روی حباب خون داشته باشند و

می‌توان نشان داد که مقدار کاهش یافته CD42 دارند. برنارد - سولیر (AR) یک نقص در GPIb پلاکتی است. تجمع پلاکتی، پاسخ نزولی به ریزوستین را نشان می‌دهد و جریان سایتومتری، از دست دادن CD42 را نشان می‌دهد.

در سندرم پلاکت خاکستری (AD)، پلاکت‌ها هیچ گرانول آلفایی ندارند، در حالی که به پلاکت یک ظاهر خاکستری مشخص در فضای محیطی می‌دهد. برخی از بیماران بعدها در زندگی دچار میلو فیبروز می‌شوند. تجمع پلاکت نسبت به ADP، کلاژن و ترومبین غیر طبیعی است.

نقص MYH9 (AD)، گروهی از سندروم‌ها هستند که به دلیل جهش در زنجیره سنگین ژن‌های میوزین ایجاد می‌شوند. نقص پلاکت، یک ترومبوسایتوپنی با عملکرد پلاکتی نرمال در بیشتر بیماران (اما نه همه آنها) است. گزارش شده است که بیماران نادری زمان خون‌ریزی بلند مدت یا PFA دارند که به تزریق دسموپرسین پاسخ داده‌اند. سرخ تشخیص، اجسام Döhle در لکوسیت‌ها است. بیماران ممکن است ناشنوایی عصبی، بیماری کلیوی و آب مروارید داشته باشند. اسامی سابق، سندرم‌های Alport، Fechtner و May-Hegglin هستند.

سندرم پلاکت بسیار بزرگ مونترال (AD)، دارای پلاکت‌های بزرگ و خون‌ریزی خفیف هستند. پلاکت‌ها تجمع غیرطبیعی به ریزوستین، ADP و کلاژن نشان می‌دهند.

### ترومبوسایتوپنی (پلاکت‌ها با اندازه طبیعی)

بیماران مبتلا به سندروم چدیاک-هیگاشی (AR) دارای آلبینیسم، عفونت‌های مکرر و اجسام وارد شده به لکوسیت‌ها و ماکروفاژها هستند. پلاکت‌ها، تجمع غیرعادی با اپی نفرین و کلاژن را نشان می‌دهند.

بیماران مبتلا به ترومبوسایتوپنی با میله غایب (AR)(TAR)، تعداد نزولی از مگاکاریوسیت‌های مغز استخوان دارند. این سندرم ممکن است نوعی کم خونی Fanconi باشد.

بیماران مبتلا به اختلال پلاکت کبک (AD) بعد از جراحی به دلیل فیبرینولیز بیش از حد در نتیجه آزاد شدن بیش از حد آنزیم‌های فیبرینولیتیک از پلاکت، خون‌ریزی تأخیری دارند. تجمع پلاکتی نشان دهنده نقص‌هایی در تجمع اپی نفرین و گاهی اوقات، ADP و کلاژن می‌باشد. در بیماران، FDP به طور قابل ملاحظه‌ای ارتقاء می‌یابد اما D-dimerها در آزمایش نرمال باقی می‌مانند. با توجه به این مکانیسم، آنتی فیبرینولیتیک در درمان خون‌ریزی در این بیماران مفید است.

### ترومبوسایتوپنی (پلاکت‌های کوچک)

بیماران مبتلا به سندرم ویسکوت-آلدریچ (مرتبط با فاکتور X) یک نقص ایمنی و آگرمای شدید دارند. پلاکت‌ها تجمع غیرعادی با ADP، کلاژن و ترومبین نشان می‌دهند.

### اختلالات انعقادی نه چندان رایج

بیماران مبتلا به هموفیلی کلاسیک، بسیار بالاتر از این نقص‌ها هستند (جدول ۶،۲). ویژگی‌های مشترک، خون‌ریزی متغیر و وراثت اتوزومال است. بسیاری از این بیماران با تزریق پلاسما همراه با برخی استثنائات مهم، درمان می‌شوند.

جدول ۶،۲ نقص فاکتور نادر

Factor	Plasma concentration	Level needed for hemostasis	Half-life(h)	Therapy
I	200–400 mg/dl	100 mg/dl	120	Cryoprecipitate
II	10 mg/dl	25%	50-80	Plasma
V	1 mg/dl	20-25%	24	Plasma, platelets
VII	0.05 mg/dl	15%	6	Plasma, rVIIa
VIII	0.01 mg/dl	100%	12	Concentrate, desmopressin
IX	0.3 mg/dl	100%	24	Concentrate
X	1 mg/dl	10-20%	25-60	Plasma, estrogens
XI	0.5 mg/dl	40-6-%	40-80	Plasma
XIII	1-2mg/dl	1-3%	150	Plasma
Alpha 2 - antiplasmin	5-7 mg/dl	30%	48	Antifi brinolytic agents
Plasminogen activator 1	0.005 mg/dl			Antifi brinolytic agents

کمبود آلفا آنتی پلاسمین ۲، در بیمارانی که خون‌ریزی بند ناف، خون‌ریزی خودبخودی مفصل و عضلات، و خون‌ریزی شدید بعد از تروما یا جراحی را از خود بروز می‌دهند، نادر است. مدت زمان شکاف لخته یوگلوبین ممکن است طبیعی باشد و تشخیص توسط اندازه‌گیری سطح آلفای آنتی پلاسمین ۲ انجام شود. یک کشف غیر عادی این است که با افزایش سن، تمایل به خون‌ریزی افزایش می‌یابد. درمان، به روش درمانی ضد فیبرینولیتیکی صورت می‌گیرد.

کمبود پلاسمینوژن فعال کننده‌ی مهار کننده ۱، به شیوه مشابه با کمبود آلفا آنتی پلاسمین ۲، حضور می‌یابد. مدت زمان شکاف لخته یوگلوبین با اطمینان بیشتری در این بیماران کاسته می‌شود. درمان نیز با داروی آنتی فیبرینولیتیک صورت می‌گیرد.

بیماران هایپوفیبرینوژنمی تمایل به خون‌ریزی خفیف دارند. فقدان کلی فیبرینوژن (آفیبرینوژمیا) در مورد بیمارانی که وضعیت خون‌ریزی شدید شبیه به هموفیلی کلاسیک دارند، گزارش شده است. زنان، خطر سقط جنین بالاتری دارند و ممکن است پیشگیری کننده‌ها برای آنها مفید باشند. یک از ویژگی‌های منحصر به فرد، گرایش به پارگی خودبخودی طحال است. ماده رسوبی حاوی فیبرینوژن است و برای جایگزینی استفاده می‌شود. مقدار مصرفی توصیه شده، برای هر ۵ تا ۷ کیلو از وزن بدن، یک کیسه است. برای جایگزینی بلند مدت، این مقدار مصرف اولیه می‌تواند با یک کیسه رسوب بر ۱۵ کیلو گرم وزن بدن به طور روزانه ادامه یابد. فرد باید برای کلیه سطوح مقدار ۱۰۰ mg/dl را هدف قرار دهد. کنسانتره‌های فیبرینوژن اکنون قابل دسترس هستند و مقدار مصرف مورد دلخواه، در سطح فیبرینوژن، ۱٫۷ برابر وزن در واحد کیلوگرم، افزایش می‌یابد.

دیسفیبرینوژنمیا دارای انواع گوناگونی از طبقه‌بندی‌های موجود از موارد بدون علامت (۰/۵۰٪)، با خون‌ریزی (۳۰٪) یا ترومبوز (۲۰٪) هستند. PT-INR و aPTT، نرمال هستند مگر اینکه فعالیت فیبرینوژن زیر ۸۰ mg/dl باشد. زمان ترومبین معمولاً طولانی می‌شود، اما مواردی از دیسفیبیرینوژنمیا وجود دارد در جایی که زمان ترومبین کوتاه شده باشد. سنجش‌های خاصی از فعالیت فیبرینوژن، سطوح پایین را نشان می‌دهد. در دیسفیبیرینوژنمیا، آنتی ژن فیبرینوژن به طور قابل توجهی بالاتر از سطح فعالیت افزایش می‌یابد، و این اختلاف با ارزش‌ترین سرنخ تشخیصی است. درمان با رسوب / کنسانتره با دوز مصرفی مشابه همان دوز برای دیسفیبیرینوژنمیا مقدور است.

کمبود پروترومبین به طور قابل توجهی PT-INR و aPTT را با افزایش PT-INR تا یک میزان زیادی افزایش داده است. بیماران اغلب بلافاصله بعد از تولد خون‌ریزی می‌کنند اما تمایل به هم آرتروز ندارند. بیماران دارای خون‌ریزی باید با پلازما درمان شوند تا به یک سطح پروترومبین ۱۰ تا ۱۵ برای خون‌ریزی خفیف و ۲۰ تا ۴۰ درصد برای خون‌ریزی عمده یا جراحی برسند. با توجه به نیمه عمر طولانی پروترومبین، تزریق مکرر ممکن است برای قسمت‌های خون‌ریزی ایزوله شده، ضروری نباشد. برای درمان بیشتر، فرد می‌تواند از کنسانتره پروترومبین نظیر کنسانتره پروترومبین ترکیبی با دوز مصرفی ۲۰ واحد بر کیلوگرم که به میزان دلخواه تنظیم شده است، استفاده کند.

## فصل ششم: سایر اختلالات خون‌ریزی دهنده ارثی: نقص پلاکت ۷ ۸۲

بیمارانی با کمبود فاکتور V، یک اختلال خون‌ریزی خفیف تا متوسط دارند. سطح فاکتور V چندان برای پیش‌بینی خون‌ریزی مناسب نیست. PT-INR و aPTT طولانی می‌شود. فرد باید همیشه یک سطح VIII را، به دلیل سندرم نادر کمبود فاکتور ترکیب شده V و VIII، بدست آورد. بیماران دچار خون‌ریزی با پلاسما درمان می‌شوند تا به سطح ۲۰ الی ۲۵ درصد برسند. پلاسما به عنوان دوز اولیه ۲۰ ml/kg به دنبال ۵ ml/kg، هر ۱۲ ساعت یک بار تجویز می‌شود تا به مینیمم مقدار ۲۵ درصد برسد. پلاکت‌ها همچنین حاوی فاکتور V هستند و تزریق پلاکت ممکن است در خون‌ریزی شدید مفید باشد.

کمبود فاکتور VII با خون‌ریزی شدید، شامل فرکانس بالای خون‌ریزی داخل جمجمه، همراه است. به شکل جالبی، برخی بیماران با سطح بسیار پایین، خون‌ریزی را نشان نمی‌دهند و تنها یک ترومبوز شدید گزارش شده است. بیماران یک افزایش PT-INR ایزوله شده دارند. درمان با پلاسما برای رسیدن به سطح ۱۵ درصد است. فاکتور VII یک نیمه عمر کوتاه دارد، پس پلاسما باید به طور مکرر تزریق شود. دوز VIIa نو ترکیب در ۱۵ تا ۳۰ میکروگرم بر کیلوگرم، همچنین در این بیماران مفید است. در این بیماران، فرد می‌تواند به راحتی PT-INR را با هدف دستیابی به مقدار طبیعی کنترل کند. به دلیل نیمه عمر کوتاه فاکتور VII، دوز مکرر ممکن است لازم باشد.

کمبود فاکتور X با خون‌ریزی شدید شامل خون‌ریزی داخلی و خون‌ریزی داخل جمجمه همراه باشد. PT-INR و aPTT طولانی می‌شود. در بیماران دچار خون‌ریزی، ۱۵ تا ۲۰ میلی لیتر بر کیلوگرم باید تزریق شود تا به فاکتور X با مقدار ۱۵ الی ۲۰ درصد برسد. کنسانتره‌های پروترومبین ترکیبی شامل فاکتور X است و ممکن است برای خون‌ریزی شدید مفید باشد. دوز بارگیری، ۲۰ تا ۳۰ واحد بر کیلوگرم است و دوز مصرف روزانه، ۱۰ الی ۱۵ واحد بر کیلوگرم است. سطح فاکتور X با استروژن‌ها افزایش می‌یابد و این ممکن است در زنانی با نشانه بیماری، مفید باشد.

کمبود فاکتور X بیشترین تغییرات را در گرایش به خون‌ریزی ناشی از هر کمبود فاکتوری دارد و تمایل به خون‌ریزی با سطح فاکتور XI هیچ رابطه نزدیکی ندارد. این بیماری به طور بسیار رایجی در بین یهودیان اشکنازی یافت شده است. بیمارانی که نشانه‌هایی دارند، تمایل به اختلال خون‌ریزی خفیف تا متوسط با یک aPTT ارتقاء یافته ایزوله شده دارند. بیماران تمایل به خون‌ریزی بعد از اقدامات جراحی و بعد از جراحی دندان دارند. برخی از هتروزیگوت‌ها ممکن است همچنین خون‌ریزی خفیفی نشان دهند. سابقه فردی و خانوادگی خون‌ریزی بیشتر از سطح فاکتور معتبر است.

بیماران با پلازما قابل درمان هستند اما سطوح بالا (۶۰-۴۰٪) برای هموستاز لازم است. با توجه با اینکه نیمه عمر فاکتور XI طولانی است، فرد می‌تواند یک "دوز بارگیری" به مقدار ۱۵ ml/kg از پلازما را تزریق کند و سپس این کار را با ۳-۶ ml/kg در هر ۱۲ ساعت با هدف سطح ۴۵ درصد برای جراحی اصلی و ۳۰ درصد برای اقدامات خفیف، ادامه داد. با حجم پلاسمای درگیر، علاقه افزایشی به استفاده از rVIIa، خصوصاً برای تروما و جراحی بزرگ در دوزهای پایین نظیر ۳۰-۱۵ میکروگرم بر کیلوگرم وجود دارد. برخی از بیماران ممکن است به دسموپرسین پاسخ دهند. استفاده افزایشی از معرف‌های ضد فیبرینولیتیک نیز مفید است.

کمبود هموزیگوت‌های فاکتور XII دارای aPTT غیر قابل اندازه‌گیری هستند. این کمبود فاکتور با خون‌ریزی بیش از حد همراه نیست. در حقیقت، تمایل خفیف به ترومبوز ادعا شده است. کمبود پرکالیکرین و حضور کینینوژن با وزن مولکولی بالا در یک روش مشابه و بدون خون‌ریزی شدید وجود دارد.

بیماران با کمبود فاکتور XIII یک شیوع مقدار بالایی در خون‌ریزی داخل جمجمه و خون‌ریزی بند ناف دارند. زنان نیز ممکن است از سقط‌های مکرر خودبخودی رنج ببرند. از آنجا که کمبود فاکتور XIII باعث افزایش PT-INR یا aPTT نمی‌شود، آزمایش‌های خاص باید انجام شود. تنها سطوح پایین XIII (۱ تا ۳ درصد) برای هموستاز نیاز است؛ این می‌تواند با تزریق ماده پیشگیری از رسوب به اندازه ۱ واحد بر ۱۰ کیلوگرم، هر ۳ تا ۴ هفته یک بار، یا استفاده از یکی از محصولات نو ترکیب فاکتور XIII انجام شود.

## فصل هفتم: اختلالات خونریزی دهنده اكتسابی

شایع‌ترین اختلالات خونریزی در بیماران مسن‌تر، اختلالات خونریزی اکتسابی است. شایع‌ترین آنها: ترومبوسایتوپنیای ایمنی، بیماری کبدی و کلیوی، و DIC در سایر فصل‌ها بحث می‌شود. این فصل سایر موارد اختلالات خونریزی اکتسابی را بررسی می‌کند.

### ترومبوسایتوپنیا

ترومبوسایتوپنیا یک نمونه نسبتاً شایع در بیماران بستری است. برای مثال، ترومبوسایتوپنیا در بین بیماران بخش مراقبت‌های ویژه، با تعداد پلاکت‌های زیر ۱۰۰۰۰۰ بر میکرولیتر در ۲۵ تا ۴۰ درصد از آنها، شایع است. یافتن علت بیماری، ناامید کننده است، زیرا چندین عامل ممکن است ایجاد کننده ترومبوسایتوپنیا باشند. یک رویکرد منطقی جدا شدن از دیدگاه مکانیکی در این مورد است. بنابراین نقایص در تولید پلاکت، افزایش جداسازی پلاکت یا افزایش تخریب پلاکت (ایمنی یا غیر ایمنی) می‌تواند منجر به ترومبوسایتوپنیا شود.

در ارزیابی اولیه بیمار باید به این نکته توجه داشت که آیا بیمار دچار خونریزی است یا ترومبوز، اختلال اساسی، داروهای فعلی و یا (در صورت وجود) سابقه پزشکی قبلی دارد یا نه. نحوه معرفی می‌تواند سرخ مهمی در ارتباط با کشف علت ترومبوسایتوپنیا باشد. بیمارانی که تنها با ترومبوسایتوپنیای شدید ( $>10000/\mu\text{L}$ ) و بدون هیچ نشانه یا علائم دیگری (بدون خونریزی) و با یک محدوده خونی نرمال معرفی می‌شوند، بیشتر مواقع یا ایدیوپاتیک و یا ترومبوسایتوپنیای ایمنی ناشی از دارو دارند.

اگر بیمار در بیمارستان باشد، دلیل بستری شدن یک شاخص مهم در ارزیابی ترومبوسایتوپنیا می‌باشد (جدول ۷,۱). ترومبوسایتوپنیا ممکن است یک سرخ شناسایی برای عفونت، TTP و یا یک

نشانه از کار افتادگی در بیمارانی باشد که با نارسایی سیستم چندگانه مواجه هستند. این در بیماران بستری با ترومبوسایتوپنیای تازه شروع شده، ممکن است نشانه ترومبوسایتوپنیای ناشی از هپارین (HIT) باشد، که خود ممکن است ناشی از دارو یا یکی از نشانه‌های ابتلا به از کار افتادگی باشد.

بیماری که ترومبوسایتوپنیای متوسط دارد (در بازه ۱۰۰۰۰۰-۵۰/۵۰ μL) این می‌تواند یک مشکل ناشی از تشخیص نادرست باشد. علی‌رغم درجه متوسط از ترومبوسایتوپنیا، تعداد ذکر شده در این محدوده معمولاً در TTP و HIT دیده می‌شود. بیماران مبتلا به طحال بیش فعال، در این محدوده هستند. اغلب ترومبوسایتوپنیای غیر خاص که در بیماران بعد از عمل جراحی و بیمارانی با شرایط بحرانی اتفاق می‌افتد، نیز در این محدوده قرار خواهند گرفت. شناسایی علت ترومبوسایتوپنیای متوسط، به طور ویژه‌ای اغلب دشوار است.

جدول ۷،۱ سرنخ‌های تشخیص اختلالات خون‌ریزی اکتسابی

Clinical setting	Differential diagnosis
Cardiac surgery	Cardiopulmonary bypass, HIT, dilutional thrombocytopenia
Interventional cardiac procedure	Abciximab or other IIb/IIIa blockers, HIT
Sepsis syndrome	DIC, Ehrlichiosis, Sepsis hemophagocytosis syndrome, drug-induced, misdiagnosed TTP or HUS, mechanical ventilation, pulmonary artery catheters
Pulmonary failure	DIC, hantavirus pulmonary syndrome, mechanical ventilation, pulmonary artery catheters
Mental status changes/seizures	TTP/HUS, ehrlichiosis, CAPS
Renal failure	Renal failure TTP/HUS, dengue, HIT, DIC
Cardiac failure	HIT, drug-induced, pulmonary artery catheter, CAPS
Post-surgery	Dilutional, drug-induced, HIT, TTP
Acute liver failure	Splenic sequestration, HIT, drug-induced, DIC

ترومبوسایتوپنیای ناشی از هپارین HIT، سندرم اورمیک همولیتیک HUS، سندرم فاجعه بارانتی فسفولیپید CAPS



## رویکرد تشخیصی

دارو یک مورد شایع ایجاد ترومبوسایتوپنیا است (جدول ۷,۲). بیماران باید به دقت در مورد داروهای بدون نسخه و یا درمان‌کننده‌های طبیعی مورد سؤال قرار گیرند. بیماران بستری به برگه‌های دارویی خود نیاز دارند که تمام داروهایی که بیمار دریافت کرده است در آن نوشته شده باشد.

بررسی لکه‌های خونی می‌تواند به سرعت نشان دهد که آیا شبه ترومبوسایتوپنیا وجود دارد یا نه، و میزان آن را تأیید کند. لکه باید به دقت جهت وجود شیسیتوسیت‌ها بررسی شود. یک ارزیابی برای DIC باید انجام شود. سنجش آزمایشگاهی عملکرد کبد و کلیه باید همچنین بررسی شوند. سطح افزایش یافته قابل توجهی از LDH اغلب جدا از سایر اختلالات عملکرد کبد در TTP و سندرم ریوی هانتا ویروس مشاهده می‌شود. در TTP، کسری از LDH یک افزایش تمامی ایزوآنزیم‌های سازگار با آسیب چند عضوی را نشان می‌دهد. اگر تردیدی در وجود HIT باشد، باید بلافاصله یک آزمایش HIT انجام گیرد.

جدول ۷,۲ رویکرد اولیه نسبت به ترومبوسایتوپنیا

1. Obtain detailed history — especially any and all drug exposure
2. Assess for lymphadenopathy and hepatosplenomegaly
3. Review blood smear
4. Check liver function and renal function
5. Check LDH

## آسیب شناسی ترومبوسایتوپنیا

### محصول نقصان یافته

ترومبوسایتوپنیای به اصطلاح آمگا‌کاریوسیتیک حاصل شده، نسبتاً نادر است (جدول ۷,۳). بیشتر اختلالات مغز استخوان که منجر به ترومبوسایتوپنیا می‌شود، سبب می‌شود که دیگر رده سلولی نیز تحت تأثیر قرار گیرند. علت اصلی ترومبوسایتوپنیای ایزوله شده ناشی از مشکلات مغز استخوان، استفاده زیاد از الکل (بیش از یک پنجم در روز) است که منجر به نقص بلوغ مگا‌کاریوسیتیک می‌شود. از نظر بالینی پلاکت‌ها کوچک هستند (MPV پایین). تعداد بعد از توقف مصرف الکل، برای ۳ تا ۵ روز کاهش یافته باقی می‌ماند اما سپس به سرعت با یک ترومبوسایتوپنیای "ارتجاعی" افزایش

می‌یابد. تیزایدها و کاربامازپین ممکن است با کاهش تولید پلاکت نیز همراه باشد. بیماران مبتلا به HIV در مراحل آخر ممکن است ترومبوسایتوپنیا طولانی با پریمامین و سایر داروها داشته باشند. بیماران نادر مبتلا به ترومبوسایتوپنیا آمگاکاریوسیتیک خود ایمنی ممکن است با ترومبوسایتوپنیا شدید مشاهده شود اما به استروئیدها یا ایمونوگلوبین‌ها پاسخ نمی‌دهند. در نمونه برداری بافت از مغز استخوان، آن‌ها از مگاکاریوسیت‌های مفقود، کاسته شده‌اند. این آسیب به دلیل سلول‌های T فرونشاننده در اثر حضور محصولات پلاکتی است. درمان با سیکلوسپورین یا آنتی تیموست صورت می‌گیرد. در بیماران مسن، ترومبوسایتوپنیا خفیف ممکن است اولین شاخص یک سندرم میلودیسیپلاستیک باشد. بیماران مبتلا به میلودیپلازی معمولاً یک MCV ارتقاء یافته دارند حتی اگر کم خونی وجود نداشته باشد.

پلاکت‌های کوچک یک سرنخ برای تشخیص نقص تولیدات مغز استخوان می‌باشند. سابقه مصرف الکل یا کاربامازپین نیز برای تصدیق بیماری مفید است. اغلب آزمایش مغز استخوان با سایتوزنتیک برای ثبت کاهش تعداد مگاکاریوسیت‌ها و یا برای جستجوی شواهدی مبنی بر وجود میلودیسیپلازی، لازم است. در صورت امکان، شمارش تعداد ریتکیولوسیت و پلاکت در صورت کم بودن، ممکن است مفید باشد.

جدول ۷,۳ تشخیص تفاضلی ترومبوسایتوپنیا ایزوله شده

Production defects Amegakaryocytic thrombocytopenia Carbamazepine Alcohol
Sequestration
Immune destruction Idiopathic Drug-induced HIV Sepsis Post-transfusion purpura Heparin-induced thrombocytopenia
Nonimmune destruction Thrombotic microangiopathies (TTP/HUS) Microangiopathic hemolytic anemia DIC

## تجزیه

اسپلنومگالی به هر دلیلی می‌تواند منجر به ترومبوسایتوپنیا شود. معمولاً تعداد پلاکت‌ها بالای  $50000/\mu\text{L}$  می‌باشد. افزایش بیش از حد اندازه طحال ناشی از فشارهای وریدی افزایش یافته مشاهده شده در نارسایی احتقانی قلب و ریه ممکن است دلیلی برای ترومبوسایتوپنیا مشاهده شده در این اختلالات شمرده شود. اگرچه افزایش اندازه طحال مشاهده شده در بیماران کبدی اغلب عامل ترومبوسایتوپنیا همراه با آن، به حساب می‌آید، اما این همچنین می‌تواند به دلیل کمبود سنتز ترومبوپویتین یا خرابی سیستم ایمنی نیز باشد.

## افزایش تخریب: ایمنی

تخریب ایمنی، شایع‌ترین دلیل ترومبوسایتوپنیا است. اغلب این بیماران تعداد پلاکت‌های کم ( $>20000/\mu\text{L}$ ) ولی بزرگ خواهند داشت. بر خلاف تصور عموم، این بیماران به تزریق پلاکت پاسخ می‌دهند اما نیمه عمر پلاکت تزریق شده به طور چشمگیری کاهش می‌یابد (قسمت پایین را ببینید). دلایل آن عبارتند از:

**ترومبوسایتوپنیا ایمنی (ITP):** به طور مفصل در فصل ۱۱ بحث می‌شود. ITP یک اختلال خودایمنی کلاسیک در زنان جوان است. معمولاً آن به یک طریق دیگر در یک فرد سالم مشاهده می‌شود که متوجه شروع افزایش کبودی و لکه‌های قرمز در پوستش می‌شود. ITP، یک تشخیص محرومیت است. درمان در حال پیشرفت است اما درمان اولیه، استروئیدها، همراه با افزایش حجم طحال به دلیل نارسایی استروئیدی است. ترومبوسایتوپنیا شدید همراه با خون‌ریزی می‌تواند با ایمونوگلوبین یا آنتی D درمان شود.

**عفونت (سپسیس):** یک کشف تقریباً جهانی در بیماران مبتلا به سندرم سپسیس، ترومبوسایتوپنیا است. اصولاً این امر به تخریب پلاکت غیراختصاصی با ایمنی متوسط یا DIC نسبت داده شده است. یکی از مکانیسم‌ها، هموفاگوسیتوز پلاکت‌های ناشی از سیتوکین است. بیماران مبتلا به هموفاگوسیتوز، نرخ بالاتری از نارسایی سیستم چند اندامی و نسبت مرگ و میر بالاتری دارند. تصور می‌شود که سیتوکین‌های التهابی، مخصوصاً M-CSF، مسئول تحریک هموفاگوسیتوز باشد. از آنجا که هیچ درمان خاصی برای ترومبوسایتوپنیا وجود ندارد، نوع درمان فقط حمایتی است.

سه معرف عفونی، اریلیشیا، هانتا ویروس و لیتوسپیروز، با بیماری مولتی سیستم و ترومبوسایتوپنیا همراه است. هر دو اریلیشیا گرانولوستیک انسانی و اریلیشیا مونوسیتیک انسانی با ترومبوسایتوپنیا و

لنفوپنیای متوسط همراه هستند. بررسی اسمیر محیطی در ارلیشیا ممکن است ارگانیسم موجود در نوتروفیل‌ها یا مونوسیت‌ها را نشان دهد. هانتا ویروس با نارسایی تنفسی و ترومبوسایتوپنیا همراه است. کشفیات هموکسانتره، ترومبوسایتوپنیا، تعداد گلبول‌های سفید افزایش یافته و ایمونوبلاست‌های در گردش بیش از ۱۰ درصد، تقریباً در تشخیص هانتا ویروس در تنظیم بالینی نارسایی تنفسی می‌باشند. لیتوزپیروزیس همراه با تب و سردرد است- تزریق پیوسته می‌تواند یک سرنخ تشخیص باشد. آزمایشگاه‌ها یک افزایش تعداد گلبول سفید و تست‌های عملکرد بالای کبدی را نشان می‌دهند.

**داروها:** بسیاری از داروهای استفاده شده در طب مدرن، با ترومبوسایتوپنیا همراه شده‌اند (جدول ۷،۴). شایع‌ترین داروهای دخیل در ترومبوسایتوپنیا شامل هپارین، مسدود کننده‌های هیستامین ۲، آنتی‌بیوتیک‌ها (داروهای سولفا، بتالاکتام‌ها)، کینیدین و ضد التهاب‌های غیر استروئیدی هستند. با این حال، لیست داروهای دخیل در ترومبوسایتوپنیای ناشی از دارو، گسترده است و هر دارویی که در طی ۳ ماه گذشته شروع می‌شود، باید مشکوک در نظر گرفته شود.

ترومبوسایتوپنیای ناشی از دارو، در شروع بسیار شدید و ناگهانی است. معمولاً هنگامی که دارو از بدن شسته می‌شود، ترومبوسایتوپنیا برطرف می‌شود. ترومبوسایتوپنیای کینیدین با یک سندروم شبیه HUS همراه است، همانطور که در فصل ۱۲ شرح داده شده است.

درمان شامل متوقف کردن داروهاست. بیماران مبتلا به تعداد پلاکت‌های بسیار پایین، ممکن نیست به استروئیدها و تزریق ایمونوگلوبین پاسخ ندهند.

جدول ۷،۴ داروهای بسیار شایع دخیل در ترومبوسایتوپنیای ناشی از دارو

Anti GP IIb/IIIa agents Abciximab Eptifibatide Tirofiban
Antimicrobial Amphotericin B Linazolid Piperacillin Rifampin Sulfisoxazole Trimethoprim-sulfamethoxazole Vancomycin
Antiseizure Carbanzepine

Phenytoin
Valproic acid
H2-blockers
Cimetidine
Ranitidine
Nonsteroidal antiinflammatory agents
Ibuprofen
Naproxen
Acetaminophen
Amiodarone
Haloperidol
Heparin
Hydrochlorothiazide
Oxaliplatin
Quinidine
Quinine
Simvastatin

ترومبوسایتوپنیای شدید در ۰,۵ تا ۲ درصد بیماران که مهار کننده‌های GPIIb/IIIa خاص را دریافت می‌کنند، گزارش شده است. مکانیسم ترومبوسایتوپنیا، ناشناخته است اما گمان می‌رود به تغییرات ساختاری در GPIIb/IIIa ناشی از پیوند مهارکننده‌ها مربوط باشد. تجربه استفاده از آبسیمیکساب نشان داده است که تزریق ایمونوگلوبین مفید نیست. تزریق پلاکت‌ها منجر به یک افزایش سریع در شمار پلاکت می‌شود تا زمانی که دارو از بدن بیمار شسته شود.

پورپورا پس از تزریق: بیماران مبتلا به این بیماری اسرارآمیز، یک تا دو هفته بعد از دریافت فرآورده‌های خونی، شروع انفجاری شدید ترومبوسایتوپنیا خواهند داشت. PTP در بیماران رخ می‌دهد که فاقد آنتی ژن پلاکتی معمولی نظیر PL A1 هستند. به دلایل نامعلوم، قرار گرفتن در معرض آنتی ژن‌های ناشی از تزریق، منجر به نابودی پلاکت‌های خود بیمار می‌شود. برخلاف بیشتر ترومبوسایتوپنیاها، ایمنی، خون‌ریزی ممکن است در PTP شدید باشد. سرخ تشخیص، ترومبوسایتوپنیا در بیماری است که به تازگی یک گلبول قرمز یا فرآورده پلاکتی خون دریافت کرده است. درمان شامل استروئیدها می‌باشد. ایمونوگلوبین در موارد شدید مفید است. بیماران بسیار اندکی نیاز به پلاسمافرز دارند. ترومبوسایتوپنیای بیمار در چند ماه برطرف می‌شود. اگر بیماران دارای سابقه PTP نیاز به تزریق‌های بعدی داشتند، گلبول‌های قرمز باید شسته شوند و تنها پلاکت‌های منفی PLA1 باید داده شود.

ترومبوسایتوپنیای ناشی از هیپارین (HIT): هیپارین می‌تواند شامل یک شکل منحصر به فرد از ترومبوسایتوپنیای ایمنی باشد. متأسفانه برخی از این بیماران دچار ترومبوز شدید خواهند شد. در مورد HIT با جزئیات بیشتر در فصل ۲۲ بحث می‌شود. افزایش DIC غیر ایمنی مخرب: در فصل ۸ بحث می‌شود. میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک: در فصل ۱۲ بحث می‌شود.

## پلاکت‌های ناکارآمد

آزمایش دقیق عملکرد پلاکت نشان داده است که ناهنجاری‌های حاصله در عملکرد بسیار شایع است، اما علائم بالینی این ناهنجاری‌ها، بحث برانگیز است. در میان بسیاری از عوامل و بیماری‌هایی که منجر به اختلال در عملکرد پلاکت می‌شوند، تنها تعداد معدودی که در زیر به آنها پرداخته شده است، دارای اهمیت بالینی هستند.

**داروها:** داروهای متعددی نشان داده‌اند که مانع عملکرد پلاکت می‌شوند اما خون‌ریزی بالینی تنها در اثر تعداد معدودی ایجاد می‌شود. آنتی پلاکت‌هایی نظیر آسپرین، عاملی است که نشان دهنده همراهی آن با خطر بالای خون‌ریزی در آزمایش‌های بالینی می‌باشد. کتورولاس (تورادول) نیز با خون‌ریزی بالینی قابل توجهی همراه است. این، به ویژه در مصرف ترکیبی کتورولاک و هیپارین صادق است.

اختلال عملکرد پلاکت حاصله، در ابتدا با داروی کاربنیسیلین مشاهده شد، اما در استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های متعدد، به ویژه پنی‌سیلین‌های آنتی‌پسودوموناس اولیه گزارش شده است. تزریق دوزهای درمانی تیکارسیلین و کاربنی‌سیلین در افراد داوطلب طبیعی، زمان خون‌ریزی را تا روز سوم یا چهارم تجویز دارو به صورت مکرر افزایش خواهند داد. در برخی از بیماران، این طولانی شدن زمان خون‌ریزی تا دو هفته ادامه خواهد داشت. آنتی‌بیوتیک‌های ضد پسودونومال جدیدتر، به نظر اثرات ضد پلاکتی قابل توجهی نخواهند داشت.

**میلوما:** زمان خون‌ریزی افزایش یافته که نشان دهنده اختلال عملکرد پلاکت است، در بیماران که از میلوما رنج می‌برند، شرح داده شده است. عملکرد غیر طبیعی پلاکت از جمله کاهش تجمع، چسبندگی و فعالیت پروکواگولانت شرح داده شده است. این ممکن است به دلیل پوشانده شدن پلاکت با پروتئین غیر طبیعی باشد. یک خون‌ریزی شدید و به شدت کشنده به دلیل یک پاراپروتئین

## فصل هفتم: اختلالات خون‌ریزی دهنده اکتسابی ۹۷

با میل به گلیکوپروتئین پلاکت IIIa گزارش شده است. این نقص عملکرد پلاکت با داروی میلوما کاهش می‌یابد.

**گذرگاه قلبی - ریوی:** همانطور که در فصل ۱۰ بحث خواهد شد، محیط پیچیده گذرگاه قلبی ریوی ممکن است سبب تغییرات متعدد و عمیق در تمامی سطوح هموستاز شود. در کنار ترومبوسایتوپنیا، برخی بیماران دارای اختلال عملکرد عمیق پلاکت هستند. بیماران مبتلا به ترومبوسایتوپنیا بعد از پمپاژ، ممکن است نیاز به تزریق پلاکت متعدد برای متوقف کردن خون‌ریزی مویرگ‌ها داشته باشد و ممکن است نیاز به افزایش تعداد پلاکت‌ها تا بالای  $100,000/\mu L$  برای جبران نقص عملکرد پلاکت، داشته باشد.

**تشخیص و درمان:** بیماران مبتلا به مهار عملکرد پلاکت، خون‌ریزی "نوع پلاکتی" دارند: کبودی، تراوش مخاط و اپیناکسیس. تشخیص مهار پلاکتی یک موضوع بالینی مبتنی بر بیماری‌های اساسی بیمار و داروهایی است که آنها در حال مصرفشان هستند. زمان خون‌ریزی یا زمان PFA 100 تنها به طور متوسط مفید هستند. یک زمان خون‌ریزی طبیعی از اختلال عملکرد پلاکت به عنوان یک عامل خون‌ریزی جلوگیری می‌کند و یک زمان طولانی نشان دهنده نقص پلاکتی است. با این حال، یک زمان خون‌ریزی غیر طبیعی هرگز به عنوان عامل پیش‌بینی کننده، مشخص نشده است. سابقه بالینی خون‌ریزی قبلی، یک پیش‌بینی کننده بهتر برای عوارض خون‌ریزی در آینده است.

درمان مناسب خون‌ریزی شدید که به دلیل عملکرد غیرطبیعی پلاکت انجام می‌شود، تزریق پلاکت است. دسموپرسیون ممکن است عملکرد پلاکت را در تعدادی از اختلالات تقویت کند. با این حال، دسموپرسیون در بیماران مسن‌تر با ترومبوز همراه بوده و باید با احتیاط مصرف شود. افزایش هماتوکریت به بیش از ۳۰ درصد از طریق تزریق یا با استفاده از اریتروپویتین، نیز باعث بهبود هموستاز در اوره و شاید در سایر اختلالات شود. کری اپرسیپیتیت، زمان خون‌ریزی را در اورمی و نارسایی کبد، کوتاه خواهد کرد.

### نقص فاکتور انعقادی اکتسابی

نقص‌های حاصله از هموستاز ممکن است در ابتدا با طولانی شدن مقادیر عادی آزمایشگاهی انعقاد یا با خون‌ریزی جدی ناشی از حساسیت دارویی انجام می‌شود. غالباً DIC و بیماری کبدی با افزایش هر دوی PT و aPTT ایجاد می‌شود. اگر هیچ مدرکی از هر دو اختلال وجود نداشت، آزمایش‌های

بعدی لازم است. یک مخلوط ۵۰:۵۰ که تصحیح می‌شود، باعث حضور فاکتور کمبود می‌شود. مخلوطی که تصحیح نمی‌کند (حتی با افزودن فسفولیپیدها) به یک مهار کننده ویژه اشاره می‌کند. اولین مرحله در ارزیابی، بدست آوردن یک زمان پروترومبین (PT) و یک زمان ترومبوپلاستین نسبی فعال شده (aPTT) است. باید اطمینان حاصل کرد که نمونه از ورید جنبی بدست می‌آید. نمونه‌های کشیده شده از لوله‌های آغشته شده با هپارین، حتی با دستکاری دقیق برای جلوگیری از آلودگی، می‌تواند نتایج کاذب بالایی داشته باشد. سه نمونه از اختلال را می‌توان مشاهده کرد (جدول ۷،۵). مقادیر افزایش یافته ایزوله شده PT، نشان دهنده کمبود فاکتور ایزوله شده VII است. مقادیر افزایش یافته ایزوله شده aPTT معمولاً به دلیل آلودگی هپارین، مهار کننده‌های لویوس، نقایص ایزوله شده XI، IX، VIII یا مسیر تماس می‌باشد. پژوهش‌های ترکیبی می‌تواند اطلاعاتی برای محدود کردن لیست تشخیص‌های احتمالی فراهم کند (جدول ۷،۴). طولانی شدن هر دوی PT و aPTT حاکی از نقص‌های متعدد یا کمبود عوامل V، II و یا X می‌باشد. طولانی شدن PT و aPTT می‌تواند همچنین با سطح پایین فیبرینوژن ( $50 \text{ mg/dl}$ ) مشاهده شود.

جدول ۷،۵ تفسیر PT و aPTT افزایش یافته

<b>تنها PT افزایش یافته ...</b>
Factor VII defi ciency Congenital Acquired Vitamin K defi ciency Liver disease Factor VII Inhibitor Rarely in patients with modest decreases of factor V or X
<b>تنها PTT افزایش یافته ...</b>
Contact, factors XI, IX, VIII defi ciency Contact factor XI, IX, VIII specifi c factor inhibitor Heparin contamination Antiphospholipid antibodies
<b>هر دو افزایش یافته ...</b>
Factors X, V, or II defi ciency Factor X, V, or II inhibitor Improper anticoagulant ratio (Hematocrits $>60$ or $<15$ ) High doses of Heparin (elevation of aPTT greater relative to PT) Large Warfarin effect (elevation of PT greater relative to APTT) Low Fibrinogen ( $<80 \text{ mg/dl}$ )



## فصل هفتم: اختلالات خون‌ریزی دهنده اکتسابی ۹۹

بیماران مبتلا به خون‌ریزی بیش از ۶۰ درصد ممکن است به دلیل پلاسمای نامناسب، افزایش کاذب در PT و aPTT داشته باشند: نسبت ضد انعقاد خون در لوله آزمایش نمونه. آزمایش‌های انعقادی بعدی مبتنی بر PT و aPTT توصیه می‌شود تا کمبود را در صورتی که دلیل کمبود انعقاد با سابقه مشخص نباشد، بهتر تعریف کند. (یعنی بیماری شدید کبدی)

### کمبود ویتامین K

ویتامین K در سنتز فاکتورهای انعقادی II،VI،IX،C، پروتئین S و پروتئین Z بسیار مهم است. بیماران، ویتامین K را از منابع غذایی و از متابولیسم فلور روده دریافت می‌کنند. ویتامین K به عنوان یک فاکتور کمکی در گاما-کربوکسیلاسیون پروتئین‌های وابسته به ویتامین K استفاده می‌شود. گاما-کربوکسیلاسیون شامل اکسیداسیون ویتامین K است. ویتامین K در یک مرحله مسدود شده توسط وارفارین، بازیافت می‌شود. علیرغم اینکه ویتامین K یک ویتامین محلول در چربی است، منابع ذخیره ویتامین K در بدن کم هستند و نیاز روزانه به آن، ۱  $\mu\text{g}/\text{kg}$  است.

کمبود ویتامین K می‌تواند به طرز چشمگیری ایجاد شود. زمانی که منابع ذخیره بدن از ویتامین K خالی می‌شود، تولید پروتئین‌های وابسته به ویتامین K متوقف می‌شود و INR به سرعت تا سطوح بالا افزایش می‌یابد. این می‌تواند در بیمارانی با تغذیه نامناسب که به دلیل جراحی INR طولانی مدت دارند، مشاهده شود اما بعد از عمل، INR ۵۰ دارند.

تشخیص بیماری، زمانی که یک سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک طولانی مدت یا سوء تغذیه وجود داشته باشد، مشکوک است. همچنین باید به کمبود ویتامین K در یک فردی که قبلاً سالم بوده است، مشکوک بود، فردی که دارای INR افزایش یافته است که با مخلوط ۵۰:۵۰ اصلاح می‌شود. این یک بیان عادی از مصرف تصادفی یا کنترل شده وارفارین یا مصرف مرگ موش است.

درمان کمبود ویتامین K با جایگزینی ویتامین K می‌باشد. بیشتر بیماران به سرعت به ۱۰ میلی‌گرم خوراکی پاسخ می‌دهند. برای پاسخ سریع‌تر، ممکن است ۵ تا ۱۰ میلی‌گرم، برای بیش از ۱۵ دقیقه به صورت وریدی و حداقل ۶۰ دقیقه تجویز شود. با این حال، آنافیلاکسی با تزریق سریع ویتامین K گزارش شده است. از سوی دیگر، پلاسمای می‌تواند برای بیمار خون‌ریزی کننده، استفاده شود. حداقل ۳ تا ۴ واحد پلاسمای (۱۵ ml/kg) ممکن است لازم باشد تا اینکه ویتامین K تأثیر گذار باشد. برای خون‌ریزی خطرناک می‌توان ۴۰  $\mu\text{g}/\text{kg}$  از rVIIa را تجویز کرد.

## آنتی بیوتیک‌ها

آنتی بیوتیک‌ها می‌توانند متابولیسم ویتامین K را به دو روش تحت تأثیر قرار دهند. بیشتر آنتی بیوتیک‌ها با فعالیت باکتری‌های بی‌هوازی می‌توانند روده را استریل کنند و تولید میکروبی ویتامین K را از بین ببرند. سفالوسپرین‌های مشخصی که حاوی گروه متیلتیوتترازول N-(NMTT) هستند، می‌توانند آنزیم مرکب ردوکتاز ویتامین K را مهار کنند. این از بازیافت طبیعی ویتامین K ممانعت می‌کند. شایع‌ترین آنتی بیوتیک‌ها، شامل سفاماندول، سفوپرازون، سفوتتان، سفمنوکسیم و سفمترازول هستند. NMTT از آنتی بیوتیک آزاد می‌شود و با نیمه عمر ۲۴ تا ۳۶ ساعت گردش می‌کند. متابولیت NMTT می‌تواند در بیمارانی با نارسایی کلیوی انباشته شود. استفاده از ویتامین K پیشگیری کننده (۱۰ mg خوراکی در روز) با این آنتی بیوتیک‌ها، به طور چشم‌گیری میزان کمبود ویتامین K را کاهش می‌دهد. ویتامین K پیشگیری کننده باید برای هر بیماری که این آنتی بیوتیک‌ها را مصرف می‌کند، در نظر گرفته شود.

## سوء تغذیه

از آنجا که ذخایر ویتامین K ناپایدار هستند، بیمارانی با وضعیت تغذیه نامناسب، به کمبود ویتامین K دچار می‌شوند. این امر، به ویژه زمانی درست است که بیمار دارای مشکل صفراوی باشد یا داروهایی مصرف کند که با متابولیسم ویتامین K در تداخل باشند. استفاده زیاد از مکمل‌های غذایی و تغذیه تزریقی، کمبود ویتامین K مرتبط با سوء تغذیه را بسیار کاهش داده است.

## مرگ موش

وارفارین در سم‌های کشنده تجاری رودنتیسیست مرسوم به مرگ موش وجود داشته است. موش‌های خاصی (بنا بر حکایت‌هایی از شهر نیویورک) در برابر وارفارین مقاوم شدند. اکنون مرگ موش حاوی برودیفاکوم به عنوان قسمت اصلی رودنتیسیست است. برودیفاکوم‌ها می‌پیوندند و به طور برگشت‌ناپذیری بازیافت ویتامین K را مهار می‌کنند. علاوه بر این، آن شدیداً یک حلال چربی است و یک نیمه عمر طولانی دارد. بیمارانی که مرگ موش می‌خورند، دارای یک PT-INR ارتقاء یافته هستند که تنها به پلاسما یخ زده تازه یا به دوزهای پایین ویتامین K پاسخ‌گذا می‌دهد. تشخیص با اندازه‌گیری سطح برودیفاکوم ایجاد می‌شود. دوزهای بالای ویتامین K، ۲۵ تا ۵۰ میلی‌گرم و سه بار در روز، ممکن است ممکن است ماه‌ها برای درمان با برودیفاکوم جذبی مورد نیاز باشد.

## کمبود فاکتورهای اکتسابی خاص

کمبود آنتی پلاسمای آلفا ۲، به صورت بسیار شایع، در بیماران مبتلا به DIC و سرطان خون پرومیلوسیتیک حاد رخ می‌دهد. همانطور که در فصل ۲۷ بحث می‌شود، بیماران بسیار کمی با خون‌ریزی شدید و سطح پایین آنتی پلاسمین آلفا ۲، ممکن است از درمان آنتی فیبرینولیتیک سودی ببرند. موارد نادری از کمبود آنتی پلاسمین آلفای ۲ اکتسابی همراه با خون‌ریزی شدید در آمیلوئیدوز گزارش شده است.

کمبود مهارکننده فعال پلاسمینوژن -۱، به ندرت در آمیلوئیدوز گزارش شده است. تشخیص‌ها به دنبال یافتن یک زمان طولانی شکاف لخته یوگلوبولین و سطوح بسیار پایین PAI-1 هستند.

هایپوفیبرینوژنمی به طور بسیار شایع در بیماری‌های کبدی، به دنبال درمان ترومبولیتیک، در منعقدکننده‌های رقیق ناشی از تزریق زیاد و در DIC شدید، مشاهده می‌شود. بیماران معمولاً خون‌ریزی همراه با فیبرینوژن با سطوح پایین‌تر از ۱۰۰ mg/dl نشان می‌دهند. از آنجا که تشکیل لخته فیبرین، نقطه پایانی PT و PTT است، در بیمارانی با سطح فیبرینوژن پایین، به طور مصنوعی PT و aPTT افزایش داده می‌شود. درمان توسط کرایوپرسیپیتیت با یک افزایش پیش‌بینی شده در فیبرینوژن پلاسما با حداقل ۱۰۰ mg/dl پس از ده واحد می‌باشد.

دیسفیبرینوژنمی اغلب در بیماری کبدی مشاهده می‌شود. بیماران مبتلا به سرطان کبد نیز ممکن است دیسفیبرینوژنمی داشته باشند. فرض بر این است که اختلال عملکرد کبد منجر به گلیکوزیلاسیون غیرطبیعی فیبرینوژن شود که منجر به یک مولکول ناکارآمد می‌شود. وجود یک فیبرینوژن غیرطبیعی توسط یک زمان ترومبین غیرطبیعی، سطح ارتقاء یافته FDP با D دایمرهای نرمال، و تفاوت بین فعالیت فیبرینوژن و آنتی ژن ایجاد می‌شود. بسیاری از بیماران نیاز به درمان خاصی ندارند.

کمبود پروترومبین در دو وضعیت بالینی اتفاق می‌افتد، بیماری آنتی‌بادی ضد فسفولیپیدی و درمان ترومبین موضعی بحث شده با جزئیات زیر در مورد کمبود فاکتور V.

تقریباً ۵ درصد بیماران با مهارکننده‌های لوپوس، آنتی‌بادی‌هایی خواهند داشت که با پروترومبین واکنش نشان می‌دهند. آنتی‌بادی‌ها با مکان فعال واکنش نشان نمی‌دهند اما منجر به افزایش مصرف مولکول می‌شوند. ندرتاً این ممکن است به خون‌ریزی منجر شود.

بیمارانی با آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپیدی ممکن است به دو دلیل زمان پروترومبین افزایش یافته داشته باشند. یک دلیل این است که آنتی‌بادی ضد فسفولیپید با زمان پروترومبین واکنش متقابل نشان می‌دهد. دلیل دیگر ناشی از آنتی‌بادی‌های ضد پروترومبین است. مخلوط ۵۰:۵۰ تنها با آنتی‌بادی‌های ضد پروترومبین اصلاح می‌شود. به یاد داشته باشید که این آنتی‌بادی‌ها مهارکننده نیستند اما منجر به افزایش تخریب و کمبود فاکتور می‌شود.

درمان با آنتی‌بادی‌های ضد پروترومبین همراه با استروئیدها است. یک دوز مناسب پردنیزون ۶۰ میلی‌گرم در هر روز است. پروترومبین می‌تواند توسط تزریق فاکتور فراهم شود اما نیمه عمر به دلیل افزایش مصرف، کوتاه خواهد شد. بیشتر بیماران به سرعت به استروئیدها پاسخ می‌دهند.

### کمبود فاکتور V

مهار کننده‌های فاکتور V می‌تواند در بیماران بعد از مصرف ترومبین موضعی مشاهده می‌شود. چند هفته بعد از عمل جراحی، بیمار آنتی‌بادی‌هایی را برای ترومبین گاوی ایجاد می‌کند. بسیاری از بیماران یک آنتی‌بادی با فاکتور V گاوی نیز ایجاد می‌کنند که اغلب در ترومبین گاو نیز وجود دارد. این آنتی‌بادی به آسانی با فاکتور V انسانی واکنش متقابل نشان می‌دهد. به ندرت آنتی‌بادی‌هایی با ترومبین انسانی نیز مشاهده می‌شود.

بیماران ممکن است با خون‌ریزی شدید یا با یک مهارکننده شناسایی شده در غربالگری آزمایشگاهی معمول معرفی شوند. زمان ترومبین همیشه طولانی است زیرا با استفاده از ترومبین گاو انجام می‌گیرد. اگر آنتی‌بادی‌های فاکتور V موجود باشند، PT و aPTT نیز طولانی خواهد بود و به عنوان یک مهارکننده در مخلوط ۵۰:۵۰ عمل می‌کند. به دلیل وجود مهارکننده، سطوح عامل V کاهش می‌یابد.

بسیاری از بیماران با آنتی‌بادی فاکتور V، خون‌ریزی نمی‌کنند. یک دلیل ممکن است این باشد که فاکتور پلاکت V، داخل گرانول پلاکت آلفا، مقابل آنتی‌بادی‌های در حال گردش محافظت می‌شود. برای بیمار خون‌ریزی کننده، درمان با پلازما و پلاکت‌ها ممکن است استفاده شود. آنتی‌بادی‌ها در طی چندین هفته ناپدید می‌شوند. با ظهور روش‌های بهتر تصفیه و تکنولوژی نوترکیب، میزان بروز آن به طور چشم‌گیری کاهش می‌یابد.

کمبود فاکتور V اکتسابی با سندروم‌های میلوپرولیفراتیو نیز گزارش شده است. این بیماران یک نیمه عمر کاهش یافته از عامل V با تزریق پلازما را نشان می‌دهند.

## فصل هفتم: اختلالات خون‌ریزی دهنده اکتسابی ۱۰۳۷

کمبود فاکتور VII معمولاً با کمبود ویتامین K یا با بیماری کبدی مشاهده می‌شود. فاکتور VII کوتاه‌ترین نیمه عمر پروتئین‌های وابسته به ویتامین K را دارد و سطح آن با کاهش منابع ویتامین K کاهش می‌یابد. مهار کننده‌های نادر فاکتور VII گزارش شده است. به دلایل نامشخصی، سطح عامل VII در بیماری شدید پایین می‌آید که منجر به طولانی‌تر شدن INR می‌شود.

کمبود فاکتور VIII به دلیل آنتی‌بادی‌های فاکتور خاص، شایع‌ترین کمبود فاکتور اکتسابی است. این می‌تواند در هموفیلی (بحث شده در فصل ۴)، بیماری خودایمنی، بیماران مسن‌تر و پس از زایمان مشاهده شود.

بیمارانی با مهارکننده‌های فاکتور VIII اکتسابی، با خون‌ریزی پراکنده معرفی می‌شوند. برخلاف هموفیلی کلاسیک، این بیماران کبودی‌های بزرگی دارند که نواحی وسیعی از بدنشان را پوشانده است. بیمار می‌تواند از هر جایی خون‌ریزی کند اما مسیر گوارشی شایع‌تر است. مهارکننده‌های فاکتور VIII پس از زایمان می‌توانند چند هفته بعد از زایمان ظاهر شوند.

بیمارانی دارای aPTT بالایی هستند که مانند شرایط داشتن مهارکننده با مخلوط ۵۰:۵۰ رفتار کنند (بدون اصلاح). سطح فاکتور، یک فاکتور VIII کم را نشان می‌دهد. گاهی اوقات آزمایش بین یک فاکتور VIII مهارکننده خاص و مهار کننده لوپوس بی‌نتیجه است. سطح فاکتور VIII با رقیق شدن تست پلازما در بیماران دارنده مهارکننده لوپوس "افزایش" خواهد یافت اما نه با مهارکننده واقعی فاکتور VIII. همچنین، برای بیمارانی با مهارکننده لوپوس اتفاق نادری است که خون‌ریزی قابل توجهی داشته باشند. قدرت فاکتور VIII مهارکننده در "واحدهای بتسدا" گزارش شده است. به دلیل سینتیک پیچیده، این سطوح در فاکتور VIII مهارکننده اکتسابی، اغلب برای اندازه‌گیری و تفسیر دشوار است.

درمان دوطرفه است، با هدف اصلاح نقص هموستاتیک و بیرون راندن مهارکننده. درمان خاص برای اصلاح نقص هموستاتیک با جزئیات در فصل ۴ بررسی شده است.

برای مهارکننده‌های سطح بسیار پایین ( $BU > 5$ )، درمان به سمت تلاش برای غلبه بر مهارکننده هدایت می‌شود.

با مهارکننده‌های سطح بالا کنسانتره‌های پیچیده پروترومبین فعال شده در یک دوز ۷۵ واحد برکیلوگرم به اندازه ۲ بار در روز می‌تواند قابل استفاده باشد. خصوصاً در بیماران مسن‌تر، استفاده از این فرآورده‌ها ممکن است با ترومبوز پیچیده‌تر شود. VIIa نوترکیب به درمان انتخابی برای بیماران دارای بازدارنده تبدیل شده است. برای بیماران با خون‌ریزی، دوز مصرفی ۹۰  $\mu\text{g}/\text{kg}$  در هر ۲ تا ۳

ساعت یک بار است که تا زمانی که خون‌ریزی متوقف شود، تکرار می‌شود. برای بیمارانی که نیاز به عمل جراحی یا خون‌ریزی خطرناک دارند، rVIIa باید با کاهش دوز مصرفی به هر ۶ ساعت برای چندین روز بعد از ۲ الی ۳ روز موفقیت، هر ۲ تا ۳ ساعت یک بار درمان، "متوقف شود". در گذشته، فاکتور VIII گوشت خوک در خون‌ریزی بیمارانی با مهار کننده اکتسابی مفید بود و اکنون یک شکل نو ترکیب در حال توسعه است. دوز مصرفی اولیه ۱۰۰ تا ۱۵۰ واحد بر کیلوگرم VIII گوشت خوک است.

بیماران مبتلا به مهارکننده‌های فاکتور VIII باید سرکوب کننده‌های ایمنی را برای از بین بردن مهارکننده دریافت کنند. تا یک سوم بیماران ممکن است به طور موقت به گلوبولین ایمنی (۱ گرم در کیلوگرم بر روز برای ۲ روز) پاسخ دهند. با توجه به نرخ بالای شیوع بیماری، سرکوب سیستم ایمنی تهاجمی باید با پردنیزون ۶۰ mg/day به علاوه سیکلوفسفامید خوراکی ۱۰۰ mg/day شروع شود. این باید تا زمانی که سطح فاکتور افزایش یابد، ادامه یابد و غلظت کاهش می‌یابد. به طور فزاینده‌ای گزارش می‌شود که بیماران به درمان ریتوکسی مآب پاسخ می‌دهند (۳۷۵ mg/m<sup>2</sup> در هفته × ۴ یا ۱۰۰۰ میلی‌گرم × ۲ جدا شده به واسطه ۱۴) و استفاده اولیه از این معرف نیز نیاز به ملاحظه دارد.

کمبود فاکتور IX ندرتاً به عنوان یک آنتی‌بادی اکتسابی اتفاق می‌افتد. درمان خون‌ریزی با rVIIa می‌باشد. سرکوب سیستم ایمنی نیز نشان داده شده است.

کمبود فاکتور X در گزارش‌های موارد متعدد در مورد آمیلودوسیز توضیح داده شده است. به نظر می‌رسد که آمیلوئید به فاکتور X پیوندند. کمبود فاکتور X اکتسابی به نظر شایع‌تر است از درگیری طحال در بیماران. بیماران به درمان آنتی‌میلوما پاسخ داده‌اند. در بیماران مبتلا به بزرگ شدن طحال، خارج کردن طحال از بدن همراه با بهبود سطح فاکتور X خواهد بود. در بیماران جوان‌تر، پیوند مغز استخوان ممکن است گزینه‌ای باشد.

کمبود فاکتور XI به دلیل مهارکننده‌ها می‌تواند در بیماران مبتلا به خودایمنی - به ویژه لوپوس - مشاهده شود. این موارد به ندرت با خون‌ریزی همراه هستند.

کمبود فاکتور XIII به ندرت با داروهایی مانند ایزونیازید، فینتوئین یا مصرف پروکان آمید یا در بیماری التهاب روده مشاهده می‌شود. بیماران می‌توانند خون‌ریزی شدید با پارامترهای انعقادی طبیعی اما با سطح پایین فاکتور XIII داشته باشند. مانند سایر مهارکننده‌های اکتسابی، بیماران به سرکوب ایمنی پاسخ می‌دهند.

## بیماری فون ویلبراند اکتسابی

گزارش شده است که بیماری فون ویلبراند اکتسابی (VWD) در لنفوم‌ها، سندروم‌های میلوپرولیفراتیو، میلوما، گاموپاتی‌های مونوکلونال و با استفاده از داروهای معین رخ می‌دهد. کمبود پروتئین‌های فون ویلبراند اکتسابی (VWF) می‌تواند توسط چندین مکانیسم رخ دهد. یک روش با جذب پروتئین به سطح سلول بدخیم رخ می‌دهد. سلول‌های بدخیم در تومورهای لنفوم، میلوما و ویلمز می‌توانند GPIb را آشکار کنند. مکانیسم دیگر توسط آنتی‌بادی متصل به پروتئین صورت می‌گیرد.

شایع‌ترین آسیب ناشی از داروها، تجویز نشاسته هیدروکسی اتیل است. خون‌ریزی، به خصوص با استفاده طولانی از این عوامل یا با استفاده بیش از ۱٫۵ L در روز مشاهده می‌شود. سطح کاهش یافته VWF و عامل VIII مشاهده می‌شود، اما بسیاری از بیماران دارای نقص نوع ۲، مبتلا به از بین رفتن انتخابی مولتی مرهای VWF با وزن بالا هستند. سطوح بعد از متوقف شدن عامل، افزایش می‌یابد اما برخی بیماران ممکن است نیاز به عامل جایگزین داشته باشند اگر خون‌ریزی شدید وجود داشته باشد. ندرتاً، VWD با اسید والپروئیک و سیپروفلوکساسین گزارش شده است.

بیماران مبتلا به VWD اکتسابی می‌توانند به عنوان بیمار نوع ۱ (کاهش پروتئین) یا نوع ۲ (مولتیمرهای غیر طبیعی) معرفی شوند. تشخیص این بیماری از طریق فقدان سابقه خانوادگی یا شخصی از یک تمایل به خون‌ریزی پیشنهاد می‌شود. سطوح فاکتور VIII، فعالیت کمک فاکتور ریستوستین و آنتی ژن فون ویلبراند کاهش می‌یابد. سطح پلاکت VWF طبیعی است، که نشان دهنده تخلیه جریان گردشی VWF ناشی از پلازما است. ایمونوالکتروفورز متقاطع برای تمایز بیماری نوع ۱ از نوع ۲ استفاده می‌شود.

دسموپرسین در بسیاری بیماران مبتلا به نوع ۱ و ۲ اکتسابی مؤثر است. سازگار با تخریب آنتی‌بادی‌های متوسط، مقدار و بقاء اثر دسموپرسین، اغلب در VWD اکتسابی کاهش می‌یابد. این در برخی از بیماران مؤثر نیست. گزارش‌های اخیر حاکی از این است که گلوبین ایمنی با دوز بالا نیز در معکوس کردن VWD اکتسابی مؤثر است. برای بیمارانی که خون‌ریزی می‌کنند، دوز مصرفی بالای هیومیت - P با غربالگری مکرر سطح فاکتور VIII نشان داده شده است. برای بیماران مبتلا به مهار کننده بسیار قوی rVIIa ممکن است مفید باشد. در صورت وجود، درمان نئوپلاسم خونی نیز مفید است.





## فصل هشتم: انعقاد درون عروقی منتشره

انعقاد درون عروقی منتشره (DIC) ممکن است در بیماران مبتلا به انواع بیماری‌ها نمود پیدا شود. DIC می‌تواند با طیفی از یافته‌های آزمایشگاهی غیر طبیعی تا خون‌ریزی زیاد یا ترومبوز نمود یابد. DIC همواره نتیجه‌ای از فرآیند پاتولوژیک دیگر باشد و مسیر مشترک نهایی اختلال در انعقاد را نشان دهد.

### بیماری زایی (پاتوژنز)

DIC، جلوه بالینی فعال‌سازی نامناسب ترومبین (IIa) است (جدول ۱,۸). فعال‌سازی نامناسب ترومبین می‌تواند به دلیل مسائلی مانند عفونت (سپیس)، حاملگی و سایر مسائل باشد. فعال‌سازی ترومبین منجر به (۱) تبدیل فیبرینوژن به فیبرین (۲) فعال‌سازی پلاکت‌ها (و مصرف آنها)، (۳) فعال‌سازی فاکتورهای V و VIII، (۴) فعال‌سازی پروتئین C (و تخریب فاکتورهای Va و VIIIa)، (۵) فعال‌سازی سلول‌های اندوتلیال و (۶) فعال‌سازی فیبرینولیز می‌شود.

### تبدیل فیبرینوژن به فیبرین

تبدیل فیبرینوژن به فیبرین منجر به تشکیل مونومرهای فیبرین و تشکیل بیش از حد ترومبوز می‌شود. در بیشتر بیماران این ترومبواها، سریعاً توسط فیبرینولیز بیش از حد حل می‌شود. در شرایط مشخصی، به ویژه سرطان، ترومبوز بیش از حد اتفاق می‌افتد. در بیماران سرطانی، این اغلب یک ترومبوز وریدی عمیق است. بیماران بسیار کمی، به ویژه آنهایی که مبتلا به سرطان لوزالمعده هستند، ممکن است دارای DIC شدید همراه با ترومبوزهای متعدد وریدی و شریانی باشند. عفونت غشای درونی قلب غیر باکتریایی ترومبوتیک نیز در این بیماران می‌تواند دیده شود.

## فعال سازی پلاکت‌ها (و مصرف آنها)

ترومبین، قوی‌ترین فعال کننده فیزیولوژیکی پلاکت‌ها است، بنابراین در DIC افزایش فعال سازی پلاکت‌ها وجود دارد. این پلاکت‌های فعال شده همراه با ترومبوسایتوپنیای حاصله مصرف می‌شوند. اختلال پلاکتی نیز وجود دارد. پلاکت‌هایی که فعال شده‌اند و محتویات خود را منتشر کرده‌اند اما هنوز در گردش هستند، به عنوان پلاکت‌های "فرسوده" شناخته می‌شوند که دیگر کاربردی برای حمایت از انعقاد ندارند. فرآورده‌های تخریب فیبرین (FDP) در DIC می‌توانند همچنین به GPIIb/IIIa متصل شوند و از تجمع پلاکتی بیشتر جلوگیری کنند.

## فعال سازی فاکتورهای V, VIII, XI, XIII

فعال سازی این فاکتورها می‌تواند ترومبوز را تشدید کند اما به سرعت توسط آنتی ترومبین پاکازی می‌شود. این می‌تواند به تخلیه تمام عوامل لختگی پروترومبوتیک و آنتی ترومبین منجر شود. این می‌تواند به هر دوی اینها یعنی خون‌ریزی و ترومبوز منجر شود.

## فعال سازی پروتئین C

فعال سازی بیشتر پروتئین C، تخریب فاکتورهای Va و VIIIa را بیشتر می‌کند و نیز سبب کاهش سطح پروتئین C می‌شود.

## فعال سازی سلول‌های اندوتلیال

فعال سازی سلول‌های اندوتلیال، به ویژه در پوست، ممکن است منجر به ترومبوز و در برخی از بیماران، به ویژه آنهایی که مبتلا به مننژوکوکمی هستند، منجر به حصبه کامل شود. آسیب اندوتلیال سبب پایین آمدن ترومبومدولین می‌شود که از فعال سازی پروتئین C ممانعت می‌کند و منجر به کاهش سطح پروتئین C فعال شده می‌شود.

جدول ۸,۱ نتایج تولید بیش از حد ترومبین

1. Conversion of fibrinogen to fibrin → thrombosis and depletion of fibrinogen
2. Activation of platelets → thrombocytopenia
3. Activation of factors V, VIII, XI, XIII → thrombosis and depletion of coagulation factors
4. Activation of protein C → depletion of factors V and VIII and eventually protein C
5. Activation of endothelial cells → expression of tissue factor
6. Activation of fibrinolysis → lysis of thrombi and depletion of fibrinogen

## فعال سازی فیبرینولیز

فعال سازی فیبرینولیز منجر به تجزیه مونومرهای فیبرین، تشکیل ترومبی فیبرین و افزایش فیبرینوژن در حال گردش، می شود. در بیشتر بیماران مبتلا به DIC، پاسخ فیبرینولیتیک سریع است. به همین دلیل است که بیشتر بیماران مبتلا به DIC، همراه با خونریزی و زمان لخته شدن طولانی معرفی می شوند.

## علت شناسی (اتیولوژی)

در اصل، هر چیزی که منجر به یک تولید بیش از حد ترومبین شود، سبب ایجاد DIC خواهد شد. این تولید بیش از حد ترومبین، می تواند ناشی از تعداد بی شماری از شرایط بالینی باشد (جدول ۸,۲). چند مورد متداول در زیر ذکر می شود.

**عفونت** می تواند به چند طریق منجر به DIC شود. اندوتوکسین تولید شده توسط باکتریهای گرم منفی منجر به ابراز فاکتور بافت توسط هر دو عامل، سلول های اندوتلیال و مونوسیت ها، می شود. ارگانیسیم های مشخصی مانند ریکتسی و ویروس های خانواده تبخال می توانند مستقیماً سلول های اندوتلیال را عفونی کنند و منجر به ابراز فاکتور بافت شوند. افت فشارخون تولید شده توسط سپسیس می تواند منجر به ایسکمی بافت و ابراز عامل بافت شود.

**سرطان** ها، در درجه اول تومور آدنوکارسینوما، می تواند منجر به DIC شود. سلول های تومور عروقی بیشتر به عنوان ابرازکننده فاکتور بافت شناخته شده است. علاوه بر این، برخی سلول های تومور می توانند یک فعال کننده مستقیم فاکتور X را نمایان کنند ("پیش منعقدکننده سرطان"). در سرطان خون پرومیلوسیتیک حاد و با درجه کمتر در سایر انواع سرطان خون ها، فاکتور بافتی و سایر

آنزیم‌ها منجر به تولید ترومبین می‌شود. بیماران مبتلا به DIC در سرطان خون، دارای سندرم‌های خون‌ریزی شدید هستند. به دلایل مرموزی، بیشتر بیماران مبتلا DIC ناشی از سرطان، همراه با ترومبوز ظاهر می‌شوند. این ممکن است به دلیل وضعیت التهابی باشد که با سرطان همراه است یا ممکن است بخش منحصر به فردی از بیولوژی سرطان باشد.

DIC ناشی از موارد زایمان، نادر است اما می‌تواند کشنده باشد. DIC شدید یک نشانه از آمبولی آمنیوتیک مایع است. جنین مانده در رحم بعد از مرگ، در طی یک هفته منجر به DIC، به دلیل قرار گرفتن در معرض پلاسمای مادرانه در فرآورده‌های جنین لاغر شده، می‌شود.

جدول ۸،۲ اثرشناسی DIC

Adenocarcinomas
Amniotic fluid embolism
Burns
Intravascular hemolysis
Infections
Leukemia
Penetrating brain injury
Placental abruption
Retained fetal death in utero
Shock
Snake bites
Trauma

بیماران مبتلا به ترومای شدید اغلب دارای DIC هستند. نقایص انعقادی آنها به دلیل ترومای بافتی است اما می‌تواند توسط هایپوترمی و رقیق شدن به دلیل احیا توسط مایعات کریستالوئید، پیچیده‌تر شود. در برخی از آنها یک نوع منحصر به فرد از انعقاد خون بدیهی است - انعقاد خون ترومای حاد - که به دلیل فعال‌سازی بیش از حد پروتئین C است، منجر به کاهش فاکتورهای V و VIII به علاوه فیبرینولیز اضافی به دلیل پروتئین C فعال شده متصل به فعال کننده مهارکننده پلاسمینوژن ۱، می‌شود.

## آشکار سازی بالینی

بیماران مبتلا به DIC می‌توانند به یکی از چهار روش زیر آشکار سازی شوند (جدول ۸،۳).

## بدون علائم

بیماران می‌توانند با شواهد آزمایشگاهی حاکی از وجود DIC معرفی شوند در حالی که هیچ مشکل بالینی ندارند. این اغلب در بیماری سپسیس و سرطان مشاهده می‌شود. با این حال با پیشرفت بیشتر بیماری زمینه‌ای، این بیماران ممکن است به سرعت علائم نشان دهند.

## خون‌ریزی

بیشتر بیماران مبتلا به DIC، خون‌ریزی دارند. خون‌ریزی به دلیل یک ترکیب از فاکتور تخلیه، اختلال عملکرد پلاکت، ترومبوسایتوپنیا و فیبرینولیز شدید رخ می‌دهد. این بیماران ممکن است با خون‌ریزی پراکنده از محل IV، زخم‌های ناشی از جراحی و غیره معرفی شوند.

## ترومبوز

علی‌رغم فعال شدن عمومی فرآیند انعقاد، ترومبوز در بیشتر بیماران مبتلا به DIC غیر طبیعی است. استثنایها شامل بیماران سرطانی، بیماران مبتلا به تروما و بیماران مبتلا به موارد خاص زنان و زایمان می‌باشند. غالباً ترومبوزها، وریدی هستند اما ترومبوز شریانی نیز گزارش شده است.

جدول ۸,۳ آشکارسازی بالینی DIC

Asymptomatic—laboratory abnormalities only
Severe bleeding—especially from sites of minor trauma such as IV sites
Thrombosis
Purpura fulminans
Severe DIC
Microvascular thrombosis with area of skin ischemia/necrosis

## پورپورای فراگیر

DIC همراه با کبودی اندام متقارن و خوردگی پوست، در دو وضعیت مشاهده می‌شود. یکی، پورپورای فراگیر اولیه، که بیشتر مواقع بعد از یک عفونت ویروسی مشاهده می‌شود. در این بیماران، پورپورای فراگیر با یک ناحیه قرمز دردناک به طور شدیدی شروع می‌شود و به سرعت به یک ناحیه ایسکمیک سیاه تبدیل می‌شود. در این شرایط، کمبود پروتین S اکتسابی اغلب ایجاد می‌شود. در این بیماران، نشانه‌های آزمایشگاهی DIC خواهند داشت.

دومین، پورپورای فراگیری است که بیشتر مواقع با مننژوکوکمی همراه است اما می‌تواند در هر بیمار مبتلا به عفونت بیش از حد مشاهده شود. بیماران مبتلا به سندرم سپسیس پس از عمل جراحی برداشتن طحال، نیز در خطر هستند. در بیماران مبتلا به علائم بیماری سپسیس، ضایعات پوستی اغلب اندام‌ها را درگیر می‌کند و ممکن است منجر به قطع عضوی از بدن شوند.

## تشخیص

هیچ آزمایش واحدی برای تشخیص DIC وجود ندارد؛ فرد باید با آزمایش شرایط بالینی مطابقت داشته باشد (جدول ۸,۴).

جدول ۸,۴ آزمایش DIC

INR, aPTT, fibrinogen level: nonspecific
Protamine sulfate: detects circulating fibrin monomers. Specific but not sensitive
Ethanol gel: detects circulating fibrin monomers. Sensitive but not specific
Fibrin(ogen) degradation products
D-dimers (fibrin degradation product)

## تست غربالگری

INR و aPTT معمولاً در DIC شدید، افزایش می‌یابد اما ممکن است در اشکال مزمن طبیعی یا کوتاه شده، باشند. فرد ممکن است یک aPTT کوتاه شده را در DIC شدید حاد به دلیل مقادیر زیادی از II فعال شده و "گذرگاه فرعی" مسیر تماسی فاکتور X، مشاهده کند. aPTT به کوتاهی ۱۰ ثانیه در DIC حاد مشاهده شده است. شمار پلاکت‌ها معمولاً کاهش می‌یابد اما ممکن است در DIC مزمن طبیعی باشد. سرم فیبرینوزن در DIC حاد کاهش می‌یابد اما دوباره ممکن است در DIC مزمن در محدوده طبیعی باشد.

## تست‌های خاص

گروهی از آزمایش‌ها وجود دارد که به فرد اجازه می‌دهد که استنباط کند که غلظت‌های بسیار بالای غیر طبیعی IIa وجود دارند.

## آزمایش ژل اتانول و پروتامین

هر دوی این آزمایش‌های قدیمی‌تر، مونومرهای فیبرین در حال گردش را تشخیص می‌دهند. مونومرهای فیبرین در گردش زمانی مشاهده می‌شوند که IIa روی فیبرینوژن عمل می‌کند. معمولاً مونومر با لخته فیبرین ترکیب می‌شود اما زمانی که IIa بسیار زیاد باشد، این مونومرها می‌توانند گردش کنند. ردیابی مونومر فیبرین در حال گردش به این معنی است که IIa بسیار زیادی وجود دارد و نیز، DIC وجود دارد.

## فرآورده‌های ناشی از کاهش فیبرین

پلاسمین روی مولکول فیبرین/فیبرینوژن عمل می‌کند تا مولکول را در مکان‌های خاصی بشکافد. سطح فرآورده‌های حاصل از کاهش در شرایط ناشی از افزایش تخریب فیبرین/فیبرینوژن، افزایش می‌یابد (DIC، فیبرینولیز). FDP معمولاً در بیماری‌های کبدی و کلیوی به طور متوسط به دلیل کاهش انتشار، افزایش می‌یابد.

## D – دایمرها

زمانی که مونومرهای فیبرین برای تشکیل یک ترومبوز به هم می‌پیوندند، فاکتور XIII برای پیوند دادن دامنه‌های "D" به یکدیگر عمل می‌کند. این پیوند در برابر پلاسمین مقاوم است و بنابراین این قطعه کاهش یافته به عنوان "D – دایمر" شناخته می‌شود. سطح بالای D-دایمر نشان می‌دهد که (۱) IIa روی فیبرینوژن عمل می‌کند تا یک مونومر فیبرین، که به مونومر فیبرین دیگری متصل شده، را تشکیل دهد و (۲) این ترومبوز توسط پلاسمین شکافته می‌شود.

## سایر آزمایش‌ها که گاهی مفید هستند، عبارتند از:

آزمایش زمان ترومبین (TT) با افزودن IIa به پلاسمای انجام می‌شود. زمان ترومبین در موارد زیر افزایش می‌یابد: (۱) DIC (تداخل FDP با پلیمریزاسیون)، (۲) حضور سطح پایین فیبرینوژن، (۳) دیس فیبرینوژنمیا، و (۴) حضور هپارین (بسیار حساس).

زمان رپتلاز (Reptilas time) همانند زمان ترومبین است اما با زهر ماری انجام می‌شود که نسبت به هپارین حساس نیست. زمان رپتلاز در همان شرایطی افزایش می‌یابد که زمان ترومبین افزایش

می‌یابد با این تفاوت که هپارین حضور ندارد. زمان ترومبین و رپتلاز در ارزیابی دیسفیبرینوژنمیا مفید هستند.

**F 1.2: F 1.2** یک پپتید کوچک است که زمانی ایجاد می‌شود که پروترومبین به ترومبین تبدیل می‌شود. بنابراین سطوح بالای F 1.2 در DIC یافت می‌شود اما می‌توان آن را در سایر اختلالات ترومبوتیک مشاهده کرد. این آزمایش هنوز ارزش بالینی محدودی دارد.

سطح آنتی ترومبین در DIC کاهش می‌یابد و می‌تواند به تشخیص موارد متعدد کمک کند. همچنین میزان ترومبوز حاد وریدی و بیماری شدید کبدی می‌تواند کم باشد.

## درمان

بهترین روش درمان DIC، درمان بیماری زمینه‌ای است. با این حال، در صورتی که تخلیه رخ دهد و خون‌ریزی به دنبا داشته باشد، باید فاکتورها را جایگزین کرد (جدول ۸،۵). دستورالعمل‌های عمومی برای جایگزینی عبارتند از:

- پروتایم  $< 2.0$  INR و  $< 15$  aPTT غیر طبیعی – تزریق ۲ تا ۴ واحد از FFP
- پلاکت‌ها  $> 50,000/\mu\text{L}$  – تجویز یک واحد کنسانتره پلاکت یا یک واحد پلاکت فرزیس به ازای ۱۰ کیلوگرم وزن بدن
- فیبرینوژن  $> 150$  mg/dl – تجویز ۱۰ واحد کرایوپرسیپیت
- هپارین – تجویز تنها اگر بیمار دچار ترومبوز شود.

جدول ۸،۵ درمان DIC

Follow INR, aPTT, platelets, and fibrinogen
Protine $> 2.0$ and aPTT abnormal—infuse 2–4 units of FFP
Platelets $< 50,000/\mu\text{L}$ —give six platelet concentrates
Fibrinogen $< 150$ mg/dl—give 10 units of cryoprecipitate
Heparin—give only if the patient is having thrombosis

جایگزینی پلاسما برای اصلاح کمبودهای فاکتورهای متعدد لازم است. نگرانی گذشته درباره "تغذیه آتش" از نظر بالینی معتبر نیست. باید تلاش کرد تا aPTT را تا کمتر از ۱،۵ برابر، به حد طبیعی رساند. حفظ میزان فیبرینوژن در بیش از ۱۵۰ mg/dl نیز مهم است.

همانطور که در بالا ذکر شد، پلاکت‌ها در DIC، هم کم و هم ناکارآمد هستند. بر این اساس، یک هدف بالاتری برای جبران میزان پلاکت لازم است.



## فصل هشتم: انعقاد درون عروقی منتشره ۱۱۵

درمان با هپارین برای بیمار مبتلا به ترومبوز تدارک دیده شده است. مصرف آن در بیماران مبتلا به لوسمی پرومیلوسیتیک حاد هنوز جای بحث دارد. به دلیل اختلالات فاکتورهای انعقادی، باید از میزان هپارین تبعیت کرد یا از هپارین با وزن مولکولی پایین به جای دنبال کردن aPTT، استفاده کرد. تکیه بر aPTT برای دنبال کردن هپارین درمانی، ممکن است منجر به درمان دارویی کم یا زیاد بیمار شود.

درمان حصبه فراگیر بحث برانگیز است. حصبه فراگیر اولیه، مخصوصاً حصبه‌ای که با کمبود پروتئین S خودایمنی پس از واریس مشاهده می‌شود، به تزریق پلاسما برای نگه داشتن میزان پروتئین S به بیش از ۲۵٪، پاسخ داده است. پیشینه‌ها در این بیماران حاکی از پاسخ به گلوبین ایمنی (۱ mg/kg) دوبار در روز) یا به استروئیدها می‌باشد. گزارش شده است که هپارین، DIC و میزان نکروز را کنترل می‌کند. یک دوز آغازین معقول در این بیماران، ۵ تا ۸ واحد بر کیلوگرم در ساعت است.

بیماران بسیار مریض مبتلا به حصبه فراگیر ثانویه، با قطره پلاسما، پلاسما فرزیس و اولترافیلتراسیون مداوم پلاسما تحت درمان قرار می‌گیرند. به درمان با هپارین به تنهایی، برای بهبود بقاء بیمار اشاره نشده است. به جایگزینی ضد انعقاد کننده‌های طبیعی مانند پروتئین C و آنتی ترومبین III به عنوان داروی حصبه فراگیر توجه زیادی شده است. آزمایش‌های تصادفی متعدد، نتایج منفی برای استفاده از آنتی ترومبین III را نشان داده است. آزمایشات با استفاده از کنسانتره‌های پروتئین C امید بیشتری در کنترل انعقاد خون ناشی از حصبه نشان داده است.



## فصل نهم: بیماری کبدی و کلیوی

### بیماری کبدی

در حالی که سال‌ها پذیرفته شده است که بیماران مبتلا به بیماری کبدی در خطر خون‌ریزی هستند، اخیراً به این نکته پی برده‌اند که برای بسیاری از بیماران این خطر بیش از حد می‌باشد و اینکه ترومبوز نیز به طور متناقضی ممکن است در معرض خطر باشد. بیشتر خون‌ریزی در بیماران کبدی، به دلایل مکانیکی مانند پارگی واریس به جای انعقاد زمینه‌ای، می‌باشد. به علاوه، آزمایش‌های کلاسیک انعقاد در بسیاری از بیماران نتوانسته است به طور کامل ظرفیت هموستاز آن‌ها را برآورد کند.

### روند پیدایش نقص‌ها (پاتوژنز نقص‌ها)

بیماران مبتلا به بیماری کبدی شدید، نقایص انعقادی متعددی دارند که می‌تواند آن‌ها را در معرض خطر خون‌ریزی قرار دهد (جدول ۹،۱).

این نقایص به دلایل زیر هستند:

۱. کاهش سنتز فاکتور انعقادی – تقریباً تمام فاکتورهای انعقادی مهم و مهارکننده‌های آنها در کبد سنتز می‌شوند. موارد استثنا، فاکتور VIII و فاکتور فون ویلبراند هستند. قسمت زیادی از فاکتور VIII در کبد سنتز می‌شود، اما در نارسایی کبد، سطح پلازما اغلب به دلیل آزاد شدن از منابع ذخیره اندوتلیال، افزایش می‌یابد.
۲. ترومبوسایتوپنیا – قبلاً اینگونه تصور می‌شد که فشار خون بالا که اغلب با بیماری کبدی همراه است منجر به تجزیه پلاکت می‌شود. با این حال، اکنون درک شده است که کبد محل اصلی تولید ترومبوپوئتین است و اینکه تولید در حین بیماری کبدی کاهش می‌یابد.

و منجر به تولید پلاکت کمتر می‌شود. این روشن می‌سازد که چرا خارج کردن طحال یا فرآیندهای شانت گذاشتن (لوله گذاری) اغلب شمار پلاکت‌ها در بیماران مبتلا به بیماری کبدی را بهبود نمی‌دهند. علاوه بر این، به نظر می‌رسد که بیماران مبتلا به هیپاتیت C ریسک بالاتری در مورد ترومبوسایتوپنیای ایمنی دارند و ممکن است تعداد پلاکت بسیار کمتری داشته باشند.

۳. اختلال عملکرد پلاکت – این بنا به دلایل مختلفی می‌باشد. کاهش پاکسازی فرآورده‌های تخریب فیبرین و پلاسمین، منجر به اختلال عملکرد پلاکت می‌شود. فرآورده‌های تخریب فیبرین می‌توانند پیوند یابند و GPIIb/IIIa را مهار کنند. پلاسمین، گیرنده‌های پلاکتی را تخریب می‌کند. همچنین در بیماران مبتلا به بیماری کبدی، یک افزایش بدخیم در زمان خون‌ریزی پیدا شده است. گمان می‌رود که افزایش سطح اکسید نیتریک ممکن است منجر به مهار پلاکت شود. اغلب زمان خون‌ریزی طولانی می‌شود اما در بیمار شواهدی دال بر افزایش خون‌ریزی نیست. در ارزیابی زمان خون‌ریزی طولانی شده‌ی باید به دقت درباره خون‌ریزی بیش از حد همراه با ترومای خفیف سؤال شود. باز هم، سابقه خون‌ریزی برای خون‌ریزی‌های آینده بسیار قابل پیش‌بینی تر از زمان خون‌ریزی است.

۴. افزایش استفاده از فاکتور – بیماران مبتلا به بیماری کبدی به نظر یک مصرف افزایشی از فاکتورهای لخته کردن دارند. این به دلیل پاکسازی تاخیری آنزیم‌های فعال شده است و منجر به افزایش انعقاد می‌شود. این بیماران همچنین بسیار مستعد خون‌ریزی خفیف و عمده هستند که منجر به افزایش مصرف فاکتورها می‌شود.

۵. فیبرینولیز اولیه – بیماری کبدی شایع‌ترین سبب فیبرینولیز اولیه است. این امر به دلیل کاهش محصول کبدی مهار کننده فیبرینولیتیک و تأخیر در پاکسازی پلاسمین رخ می‌دهد. همچنین داده‌هایی وجود دارد که نشان می‌دهد که سطح TAFI (مهارکننده فیبرینولیز قابل فعال‌سازی ترومبین) در بیماران مبتلا به بیماری کبدی پایین است. شواهد فیبرینولیز افزایش یافته می‌تواند در ۳۰ درصد بیماران مبتلا به بیماری کبدی مرحله آخر، یافت شود. فیبرینولیز با اندازه‌گیری زمان شکاف لخته یوگلوبین ارزیابی می‌شود. مقادیر کمتر از ۶۰ دقیقه (حالت طبیعی بیش از ۶۰ دقیقه است) یک وضعیت فیبرینولیتیک را نشان می‌دهد. خون‌ریزی همراه با فیبرینولیز، یک خون‌ریزی پراکنده از مکان‌های متعدد یا تراوش مداوم از محل‌های جراحی یا بریدگی‌های جزئی می‌باشد.

## فصل نهم: بیماری کبدی و کلیوی ۱۱۹

با این حال نقص‌های "ضد انعقادی" می‌تواند توسط "پروکواگولانت‌ها" متعادل شود. سطح ضد انعقاد کننده‌های طبیعی - پروتئین C، پروتئین S و آنتی ترومبین نیز به دلیل فقدان سنتز کاهش می‌یابد. اندازه‌گیری دقیق پتانسیل انعقادی نظیر سنجش تولید ترومبین یا ترومبولاستوگرافی، نشان دهنده انعقاد محفوظ در بیماران مبتلا به بیماری کبدی، علی‌رغم تست‌های غربالگری غیرطبیعی هموستاز است. علاوه بر این، بیماران مبتلا به بیماری کبدی در معرض افزایش خطر ابتلا به ترومبوز هستند - هم به دلیل افزایش زمان ماندن در بیمارستان و هم بیماری، اما شاید در برخی از بیماران نیز از بین رفتن ضد منعقدکننده‌ها، آن‌ها را به سمت انعقاد پذیری بیش از حد بکشاند.

جدول ۹,۱ نقص‌های انعقادی در بیماری کبدی

Decreased synthesis of coagulation factors
Increased consumption of coagulation factors
Thrombocytopenia
Platelet function defects
Increased fibrinolysis

### ارزیابی و درمان نقص‌های انعقادی در بیماری کبدی

یادآوری این نکته حائز اهمیت است که علی‌رغم پژوهش‌های آزمایشگاهی غیرطبیعی، شایع‌ترین دلیل خون‌ریزی در بیماری کبدی، یک نقص مکانیکی (منفذ در رگ) است. بنابراین ارزیابی در بیماران مبتلا به خون‌ریزی شدید باید با هدف شناسایی محل‌های خون‌ریزی انجام شود. بسیاری از بیماران به دلیل خون‌ریزی واریس یا زخم معده، دچار خون‌ریزی چشمگیر دستگاه گوارشی می‌شوند. در این شرایط، جایگزینی فاکتورهای انعقادی نقش "درمان جانبی" را برای درمان قطعی فراهم می‌کند. به جز نقایص انعقادی مشخصی (ترومبوسایتوپنیا، فیبرینولیز)، اصلاح نقص‌های انعقادی خفیف تا متوسط در بیماری با خون‌ریزی شدید مهم نیست و اصلاح نقص‌های انعقادی شدید غیر ممکن است.

یک غربالگری اولیه از بیماری که خون‌ریزی دارد، باید شامل هماتوکریت، شمار پلاکت، INR/aPTT، فیبرینوژن، D-دایمر و زمان شکاف لخته یوگلوبولین باشد (جدول ۹,۲). از آنجا که DIC معمولاً می‌تواند بیماری کبدی را پیچیده کند، ارزیابی برای DIC باید روی بیماران ناپایدار مبتلا به بیماری کبدی انجام شود.

جدول ۹,۲ ارزیابی بیماران مبتلا به بیماری کبدی که دچار خونریزی هستند

INR
aPTT
Platelet count
Fibrinogen level
Euglobulin clot lysis time
D- dimer

در بیماران دچار خونریزی سریع، "پنج مورد" (HCT، INR، aPTT، فیبرینوژن پلاکت‌ها) باید برای هدایت کردن روند درمانی، هر چند ساعت یک بار چک شود (جدول ۹,۳). اهداف درمانی ایده آل باید به صورت زیر باشند:

- تجویز زمان پروترومبین  $\text{INR} < 2,0$  و aPTT غیرطبیعی - ۲ واحد FFP
- تجویز پلاکتها  $> 50,000$  - شش کنسانتره پلاکت یا یک واحد پلاکت فریز
- تجویز فیبرینوژن  $> 150 \text{ mg/dl}$  - ده واحد کرایوپرسیپیت
- تجویز هماتوکریت  $> 21\%$  - گلبول‌های قرمز فشرده شده

با این حال، پایین آوردن پروتئین در بیماران مبتلا به بیماری شدید کبدی به دلیل نیمه عمر کوتاه فاکتور VII و حداقل تغییراتی که با FFP حاصل می‌شود، اغلب دشوار است (افزایش ۵ درصد در واحد از FFP برای کلیه فاکتورهای لخته کننده).

در نتیجه، درمان نباید با هدف اصلاح کامل مقادیر آزمایشگاهی غیر طبیعی صورت گیرد. تلاش‌های زیاده از حد برای اصلاح کلی مقدار ۲-۳  $\text{INR}$  قابل حصول نیست و منجر به اضافه بار خواهد شد. همچنین، افزایش حجم پلاسما ممکن است فشارهای سیاهرگی را افزایش دهد، در نتیجه سبب افزایش خطر خونریزی بیشتر خواهد شد. حفظ شمار پلاکت‌ها بالای  $50,000/\mu\text{L}$  و فیبرینوژن بزرگ‌تر از  $150 \text{ mg/dl}$  مهم‌تر از اصلاح زمان پروترومبین است.

فیبرینولیز غیر طبیعی یک دلیل غالباً نادیده گرفته شده خونریزی در بیماران مبتلا به بیماری کبدی است. خونریزی در این بیماران تمایل دارد که با انتشار ترشحات ناشی از ترومای خفیف مشخص شود. اغلب این بیماران به طور کاملاً بیهوده توسط مقادیر زیادی از پلاسمای یخ زده تازه تحت درمان قرار می‌گیرند قبل از اینکه نقص فیبرینوژن کشف شود. تشخیص توسط آشکار سازی زمان کوتاه شده شکاف لخته یوگلوبولین، انجام می‌شود. در بیمارانی که در حال خونریزی ناشی از فیبرینولیز

## فصل نهم: بیماری کبدی و کلیوی ۱۲۱

هستند، آزمایش درمان با آنتی فیبرینولیتیک ضروری است (جدول ۹,۳). بیمار باید از نظر DIC و خونریزی قابل توجه از مجاری ادراری غربالگری شود.

یک زمینه تحقیق اخیر، استفاده از rVIIa برای بیماران مبتلا به بیماری کبدی می باشد. پژوهش‌ها نشان دهنده کوتاه شدن INR است که به نظر در دستیابی به هموستاز قبل از عملیات، مؤثر می باشد. الگوی مصرف مورد مطالعه می باشد، اما دوز مصرفی ۲۰-۴۰  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ممکن است در بیماران مبتلا به انعقاد شدید، در جلوگیری از خونریزی قبل از جراحی مؤثر باشد، اما داده‌های خوبی لازم است. استفاده از کنسانتره‌های پیچیده پروترومبین در گذشته به دلیل خطر ابتلا به ترومبوز منع مصرف داشت اما داده‌های اولیه با محصولات "متعادل" جدیدتر (شامل پروتئین C و S) نشان داد که آنها ممکن است نقشی در بیماری بیماران مبتلا به انعقاد شدید داشته باشند - تحقیقات بیشتر باز هم لازم است.

جدول ۹,۳ درمان نقص‌های انعقادی توام با خونریزی در بیماری کبدی

• Protime > INR 2.0 and aPTT abnormal-FFP
• Platelets <50-75 k-platelet concentrates
• Fibrinogen <150 mg/dl-10 units of cryoprecipitate
• Hematocrit <21 %-packed red cells
Antifibrinolytics
Epsilon-aminocaproic acid (EACA)
Bolus—4-5 g given over 1 h followed by a continuous infusion of 1 g/h for 8 h
Oral dosing—4 g every 4 h
Tranexamic acid
IV—10 mg/kg IV bolus followed by 10 mg/kg IV every 6-8 h
Oral dosing—25 mg/kg every 6-8 h

## آماده سازی برای جراحی

بیماران مبتلا به بیماری کبدی اغلب نیاز به اقدامات جراحی دارند. غربالگری آزمایشگاهی قبل از جراحی باید شامل هماتوکریت، تعداد پلاکت، INR/aPTT، فیبرینوژن، D-دایمر و زمان شکاف لخته یوگلوبولین باشد. خون بیماران مبتلا به فیبرینولیز جبران شده ممکن است در طول اقدامات جراحی به سرعت از فیبرین تخلیه شود. قبل از عمل، تعداد پلاکت باید به بیش از  $50,000/\mu\text{L}$  و فیبرینوژن به بیش از  $150\text{ mg}/\text{dl}$  افزایش یابد. پلاسما می تواند برای پایین آوردن INR/aPTT استفاده شود اما غالباً تنها به یک کاهش اندک منجر خواهد شد. در بیماران مبتلا به بیماری شدید میسر نیست که برای پایین آوردن INR به زیر ۲,۰ تلاش کرد. به یاد بیاورید که یک افزایش ایزوله شده INR نشانگر

کمبود فاکتور VII می‌باشد و با افزایش خطر خون‌ریزی همراه نیست. در صورت امکان، ترومبولاستوگرافی می‌تواند اطلاعات بهتری درباره وضعیت هموستاتیک بیمار ارائه دهد. بیمار باید در طول عمل و جایگزین شدن شدید فیبرینوژن و پلاکت‌ها، به دقت کنترل شود.

## پیوند کبد

ظهور پیوند کبد به میزان قابل توجهی بر بقای بیماران مبتلا به بیماری شدید کبدی تأثیر گذاشته است. بیماران ممکن است در طی عمل نیاز به مقادیر زیادی خون داشته باشند. در کل نیاز به بیش از ۱۰۰ واحد گلوبول قرمز و پلاسما در این بیماران، غیرعادی نیست. قبل از اینکه پیوند کبد مد نظر باشد، وضعیت انعقاد پایه‌ای، باید مشخص شود. با این حال، نقص‌های انعقاد پایه‌ای، پیش‌بینی کننده خون‌ریزی در اثر جراحی نیست. ویژگی‌های قابل استفاده مشخص، بیشتر پیش‌بینی کننده خون‌ریزی هستند. بیمارانی که قبلاً عمل جراحی شکمی انجام داده‌اند، اغلب نیاز به برش وسیع محل عمل شده دارند و نیاز به پشتیبانی با خون بسیار زیاد خواهند داشت. زمان طولانی بدون کبد بودن در حین جراحی پیوند کبد نیاز به بررسی مکرر وضعیت انعقاد و کنترل فراورده‌های جایگزین دارد. باید پیش‌بینی کرد که زمانی که گیره‌ها آزاد می‌شوند تا به خون اجازه جاری شدن به کبد جدید دهند، شروع فیبرینولیز رخ خواهد داد یا نه. در برخی بیماران یک مهارکننده هپارین مانند نیز آزاد می‌شود. انعقادی که در طول این مدت اتفاق می‌افتد، بسیار چالش برانگیز است. در بیماران مبتلا به خون‌ریزی بسیار شدید، باید زمان شکاف لخته یوگلوبولین سنجیده شود. فیبرینولیز شدید باید با داروی آنتی فیبرینولیتیک درمان شود تا زمانی که بیمار به پایداری رسد. اگر بدن پیوند کبد جدید را بپذیرد، نقایص انعقادی به سرعت برطرف خواهد شد.

## اورمی (وجود اوره در خون)

بیماران مبتلا به بیماری کلیوی می‌توانند هم خون‌ریزی و هم تمایل به ترومبوتیک داشته باشند. عوارض ترومبوتیک بیماری کلیوی در حالت‌های اکتسابی انعقاد بیش از حد مورد بحث قرار گرفته‌اند (فصل ۱۸). بیماران مبتلا به اورمی ممکن است خون‌ریزی خودبخودی داشته باشند یا ممکن است در خطر خون‌ریزی در حین جراحی داشته باشند. قبل از شروع درمان کلیوی جایگزین، خون‌ریزی یک عارضه شایع بیماری اورمی است. خون‌ریزی کشنده شایع نیست، اما در بیماران دیالیزی خون‌ریزی دستگاه گوارشی بسیار شایع و هماتوم سابدورال وجود دارد. بیماران مبتلا به بیماری



## فصل نهم: بیماری کبدی و کلیوی ۱۲۳

کلیوی مرحله نهایی ضایعات اساسی دستگاه گوارش بسیار شایع مانند آنژیودیسیپلازیا و التهاب معده، که ممکن است خونریزی کند، دارند.

### پاتوژنز (بیماری زایی)

به نظر می‌رسد نقص در اورمی، نقص عملکرد پلاکت باشد. زمان خونریزی و PFA 100 معمولاً طولانی می‌شود. سطح فاکتور فون ویلبراند همیشه طبیعی یا بیشتر از حد طبیعی است. یکی از موارد تعیین کننده زمان خونریزی طولانی، هماتوکریت است. ناهنجاری‌های چسبندگی پلاکت و تجمع آن، هر دو مشاهده می‌شود. آزمایش قدیمی شیشه نگهداری مهره که چسبندگی پلاکت را با دانه‌های شیشه‌ای اندازه می‌گرفت، در بیماران مبتلا به اورمی، طولانی می‌شود. پژوهش‌های مربوط به تجمع پلاکت، نقص‌هایی در تجمع با ADP و اپی نفرین را آشکار می‌سازد. بیماران مبتلا به هماتوکریت زیر ۳۰ درصد، به طور قابل توجهی زمان خونریزی طولانی دارند. گمان می‌رود که با هماتوکریت کم، گلبول‌های قرمز به صورت چند لایه جریان دارند و قادر به "هل دادن" پلاکت‌ها به درون دیواره رگ‌ها نیستند. به نظر می‌رسد که فاکتورهای انعقاد خون تحت تأثیر قرار نمی‌گیرند و INR/aPTT طولانی‌تر نمی‌شوند، مگر اینکه مشکلات دیگری وجود داشته باشد.

### ارزیابی

بیماران اورمی که خونریزی می‌کنند، باید INR/aPTT و شمارش تعداد پلاکت انجام شده داشته باشند. بیماران مبتلا به اورمی مستعد کمبود ویتامین K هستند، بنابراین تخمین زمان پروترومبین مهم است. نیمه عمر هپارین با وزن مولکولی کم و تجزیه ناپذیر، در نارسایی کلیوی طولانی می‌شود. بیماران یک مقدار کوچکی از هپارین را با دیالیز دریافت خواهند کرد و بیماران نادری اثر ضد انعقادی طولانی مدت خواهند داشت. هپارین‌هایی با وزن مولکولی کم در کلیه‌ها پاکسازی می‌شوند و اگر دوز مصرفی تنظیم نشود، سطوح می‌توانند به سطوح فوق طبیعی افزایش یابند. زمان خونریزی در بیماری کلیوی طولانی می‌شود. متأسفانه بین طولانی شدن زمان خونریزی و خونریزی واقعی، خصوصاً در زمان عمل، ارتباط بسیار کمی وجود دارد.

## درمان

بیمارانی که دچار اورمی شدید هستند و خونریزی می کنند، ممکن است به دیالیز شدید پاسخ دهند (جدول ۹،۴). اگر بیمار دچار خونریزی خطرناک باشد، باید از استفاده از داروی ضد انعقادی هپارین اجتناب شود.

تزریق کرایوپرسیپیت نیز برای اصلاح نقص خونریزی، مشاهده شده است. مکانیسم این عمل ناشناخته است. ۱۰ واحد در هر ۱۲ ساعت، زمان خونریزی را اصلاح خواهد کرد. استفاده زیاد از کرایوپرسیپیت، فیبرینوژن پلاسما را تا سطح بالایی افزایش خواهد داد که از نظر تئوری می تواند باعث ترومبوز شود. همچنین، اثر کرایوپرسیپیت پایدار نیست و ممکن است در متوقف کردن خونریزی ناشی از اورمی ناموفق عمل کند.

جدول ۹،۴ درمان خونریزی ناشی از اورمی

Acute Aggressive dialysis Cryoprecipitate 10 units Desmopressin 0.3 µg/kg
Long term Estrogen 0.6 mg/kg for 5 days Erythropoietin to raise hematocrit over 30 %

نشان داده شده است که دسموپرسین در بیماران مبتلا به اورمی مؤثر است و منجر به زمان خونریزی کوتاه تر به مدت حداقل ۴ ساعت می شود. دلیل اینکه DDAVP در اورمی جواب می دهد، ناشناخته است. از آنجا که سطح فاکتور VIII و پروتئین فون ویلبراند در اورمی پیش از این بالا رفته است، به نظر افزایش این پروتئین ها یک مکانیسم نیست. حدس زده می شود که تأثیر DDAVP یا از طریق اثر ترویج تجمع پلاکتی یا از طریق افزایش سطح عملکردی پروتئین فون ویلبراند می باشد.

تزریق استروژن های در هم آمیخته، زمان خونریزی را کوتاه خواهند کرد. دوز مصرفی ۰،۶ mg/kg در روز به مدت ۵ روز به صورت داخل وریدی می باشد. مکانیسم دقیق ناشناخته است اما یکپارچگی عروق بهبود یافته مطرح شده است. یکی از مزایای استروژن ها این است که به نظر این اثر طولانی مدت است و می تواند تا دو هفته بعد از تزریق پایدار باشد.

## فصل نهم: بیماری کبدی و کلیوی ۱۲۵

بالا رفتن سطح هماتوکریت به بیش از ۳۰٪، زمان خون‌ریزی را کوتاه خواهد کرد. این می‌تواند یا به صورت حاد توسط انتقال خون و یا به صورت مزمن با استفاده از اریتروپویتین انجام شود. حدس زده می‌شود که افزایش توده گلبول‌های قرمز، عکس‌العمل متقابل دیواره پلاکتی-عروقی را افزایش خواهد داد. به منظور هموستاز، هماتوکریت هدف با استفاده از اریتروپویتین باید بیش از ۳۰ درصد باشد.



## فصل دهم: دستگاه‌های کمک بطنی و بای پس قلبی

سالانه بیش از ۱۰۰۰۰۰ بیمار تحت عمل جراحی بای پس قلبی ریوی قرار می‌گیرند. بیماران مراجعه کننده جهت عمل جراحی قلب ممکن است نقایص خونریزی پیشین داشته باشند یا ممکن است در حین عمل یا بعد از آن نقص‌های شدید ایجاد شود. به طور فزاینده‌ای، طی دهه گذشته بیشتر بیماران از به کار گذاشتن دستگاه‌های کمک بطنی (VADs) یا به عنوان پلی برای پیوند قلب یا دائماً برای بهبود عملکرد قلب، بهره برده‌اند.

### نقص‌های انعقادی قبل از عمل

#### ضد انعقاد

بسیاری از بیمارانی که برای جراحی مراجعه می‌کنند، غالباً در مورد بیماری زمینه‌ای قلبی، از پیش دارای خواص ضد انعقادی هستند (جدول ۱، ۱۰). در صورت نیاز، عکس العمل سریع وارفارین (۴ تا ۶ ساعت) می‌تواند با استفاده از ویتامین K، که به مقدار ۵ میلی‌گرم به مدت بیش از یک ساعت به صورت وریدی تزریق می‌شود، حاصل می‌شود. متناوباً، پلاسمای یخ زده تازه می‌تواند برای آماده سازی دستگاه بای پس قلب یا کنسانتره‌های ترکیبی پروترومبین تجویز شده، مورد استفاده قرار گیرد. اگر از نظر بالینی امکان پذیر باشد، بیماران باید مصرف وارفارین را یک هفته قبل از عمل متوقف کنند. یک دوز درمانی از هپارین با وزن مولکولی کم می‌تواند به عنوان ضد انعقاد در بیمارانی با خطر خونریزی بالا استفاده شود. آخرین دوز مصرفی هپارین باید شب قبل از عمل تجویز شود.

## بیماری قلبی مادرزادی (ارثی)

بیماران مبتلا به بیماری قلبی مادرزادی، چندین نقص انعقادی بالقوه دارند. بیماران مبتلا به بیماری قلبی سیانوتیک و هماتوکریت بالا، به دلیل تغییر نسبت پلازما به ضد منعقد کننده‌ها، افزایش کاذب INR/PTT را خواهند داشت. این در هماتوکریت بیش از ۶۰٪ اتفاق می‌افتد. قبل از اینکه آزمایشی انجام شود، انعقاد آزمایشگاهی باید مورد توجه قرار گیرد. آزمایشگاه می‌تواند یک لوله مخصوص با مقدار مناسب ماده ضد انعقادی را برای هماتوکریت بیمار مهیا کند.

بسیاری از بیماران مبتلا به بیماری قلبی مادرزادی، تمایل به خون‌ریزی دارند که همراه با یک زمان خون‌ریزی طولانی، اما بدون هیچ ناهنجاری پلاکتی آشکار، می‌باشد. علت این نقص ناشناخته است، اما بیماران بسیار اندکی ممکن است خون‌ریزی شدید همراه با جراحی یا سایر اقدامات پزشکی داشته باشند. اگر بیماران به دسموپرسین پاسخگو باشند، این ماده می‌تواند قبل از عمل تجویز شود.

بیماران مبتلا به فشار خون ریوی شدید می‌توانند به بیماری فون ویلبراند نوع ۲ اکتسابی مبتلا شوند. این ممکن است به دلیل نابودی مولتی مرهایی با وزن مولکولی بالا توسط اندوتلیوم ریوی آسیب دیده باشد. بیماران مبتلا همچنان می‌توانند ترومبوسیتوپنی مشخص داشته باشند. این بیماران می‌توانند تمایل به خون‌ریزی شدید داشته باشند. بیماران مبتلا به فشار خون ریوی و خون‌ریزی باید خون‌گیری شوند تا هماتوکریت تا سطح پایینتر از ۶۵٪ کاهش یابد. این کاهش هماتوکریت می‌تواند تعداد پلاکت را افزایش داده و شدت بیماری فون ویلبراند را کاهش دهد.

جدول ۱۰،۱ مدیریت بیمار در حالت ضد انعقادی خون

Warfarin
Elective procedures
Stop warfarin 5 days before procedure
Start enoxaparin 1 mg/kg every 12 h
Give last dose last dose morning before (24 h before) surgery and no further doses
Check PT-INR/aPTT morning of surgery
Emergency procedures
Stop warfarin
Give 5 mg slow intravenous push of warfarin if INR greater than 2.0
If INR still elevated before surgery use 2–4 units of FFP as pump prime
Direct oral anticoagulants
Apixaban: Hold 24 h; 48 h if significant renal disease
Dabigatran: Hold 24 h; 48–72 h if significant renal disease
Rivaroxaban: hold 24 h; 48 h if significant renal disease

## بای پس قلبی ریوی

بای پس قلبی منجر به نقص‌های مشخص بسیار پیچیده و ضعیف در تمامی جنبه‌های هموستاز می‌شود (جدول ۱۰،۲). جریان خون روی سطوح مصنوعی منجر به فعال شدن سیستم انعقادی تماسی می‌شود و منجر به فعال شدن فاکتور XIa و فعال شدن کینین می‌شود. فعال شدن مسیر تماسی نیز یک فعال کننده قوی سیستم فیبرینولیتیک است. محل ارتباطی فعال سازی مسیر تماسی اخیراً توسط تداوم نقص‌های انعقادی در بیماران مبتلا به کمبود مسیرهای تماسی تحت بای پس به چالش کشیده شده است.

جدول ۱۰،۲ نقص‌های انعقادی مرتبط با جراحی بای پس قلبی ریوی

1. Activation of contact pathway
2. Activation of fibrinolysis
3. Activation of tissue factor pathway
4. Activation of platelets
5. Platelet function defects

مسیر فاکتور بافتی نیز در طول بای پس فعال می‌شود. فعال سازی مونوسیت‌ها همراه با ابراز فاکتور بافتی مشاهده می‌شود. پاسخ التهابی به جراحی و بای پس نیز ممکن است منجر به ابراز فاکتور بافتی اندوتلیال شود. این ابراز فاکتور بافتی، علی رغم مقادیر زیاد هیپارین تجویز شده در طول بای پس، منجر به تولید مداوم ترومبین در حین عمل جراحی می‌شود.

پلاکت‌ها می‌توانند توسط تماس با سطوح مصنوعی در دستگاه بای پس فعال شوند. فعال سازی بیش از حد پلاکت‌ها، گرانول‌های آنها را تخلیه می‌کند و منجر به گردش "پلاکت‌های طحال" می‌شود. عملکرد پلاکت نیز توسط گیرنده‌های اصلی، GPIb و IIb/IIIa مهار می‌شود. این امر تا حدودی به دلیل تقسیم پلاکت GPIIb/IIIa توسط آنزیم‌های پروتئولیتیک فعال شده و تا حدودی اتصال گیرنده GPIb به سطح مصنوعی می‌باشد.

در پایان فعال سازی سیستم فیبرینولیتیک وجود دارد. فعال سازی فیبرینولیتیک هم از طریق مسیر تماسی و هم با آزادسازی اندوتلیال tPA به دلیل استرس جراحی و هایپوترمی انجام می‌شود.

مقادیر زیادی از هیپارین در دستگاه بای پس جهت جلوگیری از ترومبوز صافی‌ها به کار می‌رود. میزان هیپارین می‌تواند به اندازه سطح آنتی Xa به مقدار ۳-۷ IU/ml افزایش یابد. این دوز بالا در پایان جراحی برای جلوگیری از خون‌ریزی، نیاز به معکوس شدن دارد. از آنجا که پروتامین نسبت به هیپارین

نیمه عمر کوتاه‌تری دارد، بیماران به ندرت ممکن است "هیپارین معکوس شده" را تجربه کنند. دوزهای بالای پروتامین می‌تواند منجر به نقص‌های انعقادی یا مهار عملکرد پلاکت شوند. بزرگی تمایل به خون‌ریزی به زمانی که عمل جراحی طول می‌کشد و "کارکرد پمپ" طولانی مدت، مربوط است. برش‌های پیچیده مانند آنهایی که در طول پیوند ریه یا جراحی‌های تکرار شونده قلب وجود دارند، منجر به خون‌ریزی مضاعف می‌شود.

## پیشگیری و درمان

نشان داده شده است که استفاده پیشگیرانه از پلاکت‌ها یا پلازما قبل از عمل جراحی مگر در چند مورد معین مؤثر نیست. بیماران مبتلا به ترومبوسایتوپنیا یا اختلال عملکرد پلاکت ممکن است از انتقال خون قبل از جراحی برای بهبود عملکرد پلاکت بهره‌مند شوند.

استفاده از دسموپرسین همچنان جای بحث دارد. پژوهش‌های اولیه نشان دادند که خون‌ریزی در جراحی بای پس قلبی می‌تواند کاهش یابد. بیشتر پژوهش‌های اخیر این آزمایش‌های اولیه را تأیید نکرده‌اند. در بیماران مبتلا به کم خونی قابل توجه، استفاده از دسموپرسین قبل از جراحی ممکن است به کاهش خون‌ریزی کمک کند.

جراحی بای پس، فعال‌سازی غیر اختصاصی بسیاری از آنزیم‌ها، خصوصاً آنهایی که از سیستم فیبرینولیتیک ترشح می‌شوند، را ایجاد می‌کند. بنابراین، استفاده از مهارکننده‌های سیستم فیبرینولیتیک مورد حمایت قرار گرفته است. آپروتینین بسیار مورد بررسی قرار گرفت اما به دلیل عوارضی که داشت، از بازار حذف شد، اما هم اسید ترانگزامیک و هم اسید اِپسیلون آمینوکاپروئیک به طور گسترده‌ای برای حفظ خون در طول عمل جراحی، مورد استفاده قرار می‌گیرند.

## نحوه رفتار با بیمار دچار خون‌ریزی بای پس

اگر بیمار هنوز در اتاق عمل است و شروع به خون‌ریزی از مویرگ‌ها می‌کند، باید یک پانل کامل از آزمایش انعقادی شامل شمار پلاکت‌ها، INR، PTT، و فیبرینوژن بررسی شود (جدول ۳، ۱۰). بیمارانی که چندین بار انتقال خون از نوع نجات دهنده سلول یا گلبول قرمز فشرده شده داشته‌اند، ممکن است نقص‌های انعقاد رقیق کننده داشته باشند که نیاز به جایگزینی با هیپارین و کرایوپرسیپیت داشته باشند. در بیمار دچار خون‌ریزی که هنوز به دستگاه بای پس متصل است، به تزریق دسموپرسین اشاره شده است. با توجه به نقص پلاکتی، اگر INR/aPTT در سطح طبیعی



## فصل دهم: دستگاه‌های کمک بطنی و بای پس قلبی ۱۳۱

باشد و بیمار همچنان خون‌ریزی کند، تزریق پلاکت‌ها تأیید شده است، حتی در شرایطی که شمار پلاکت‌ها بالای ۱۰۰۰۰۰  $\mu\text{L}$  باشد.

در صورت بروز خون‌ریزی بعد از عمل، آزمایش‌های انعقادی باید انجام شود و هموستاز جراحی حاصل شود. دوباره باید به INR/PTT و سطح فیبرینوژن توجه کرد. بیماران اغلب به تزریق تجربی پلاکت‌ها پاسخ می‌دهند. در شرایط بلافاصله بعد از عمل، زمان ترومبین باید بررسی شود تا مطمئن شد که بیمار بازگشت مجدد هیپارین ندارد.

برای ممانعت از خون‌ریزی در این اقدامات، انواع روش‌های گوناگون پیشنهاد شده است. اگر INR در سطح بالا باقی بماند، از کنسانتره‌های ترکیبی پروترومبین با دوز پایین با غلظت ۱۰۰۰ واحد استفاده می‌شود. اگر خون‌ریزی ادامه یابد، rVIIa با دوز پایین به میزان ۳۰  $\mu\text{g}/\text{kg}$  می‌تواند مورد امتحان قرار گیرد. برخی گروه‌ها از کنسانتره ترکیبی پروترومبین فعال شده با دوز پایین به میزان ۲۰۰۰ واحد برای خون‌ریزی‌های مجدد، استفاده می‌کنند.

جدول ۱۰,۳ نحوه رفتار با بیمار دچار خون‌ریزی ناشی از عمل قلب

<p>Bleeding and still in operating room ...            Check PT-INR, aPTT, fibrinogen, and platelet count            Replace any deficits            If still bleeding administer desmopressin 0.3 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math>            If still bleeding administer one platelet transfusion            If still bleeding check euglobulin clot lysis time and if prolonged administer antifibrinolytic agent</p>
<p>Bleeding postoperatively ...            Assess surgical sites            Check PT-INR, aPTT, fibrinogen, and platelet count            Replace any deficits            If still bleeding check thrombin time—if elevated give 50 mg protamine            If still bleeding administer one platelet transfusion            If still bleeding check euglobulin clot lysis time and if prolonged administer antifibrinolytic agent            If still bleeding and INR is elevated—1,000 units of prothrombin complex concentrates            If still bleeding either 30 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> of rVIIa or 2,000 units of activated prothrombin complex concentrates</p>

## دستگاه‌های کمک بطنی

VADها اغلب یا به عنوان "پل" پیوند یا به عنوان جایگزین طولانی مدت قلب مورد استفاده قرار می‌گیرند. دستگاه‌های اولیه نیاز به ضد انعقاد‌های بسیار زیادی داشتند و منجر به نرخ بالای ترومبوز و خون‌ریزی می‌شدند. دستگاه‌های جدیدتر از جریان مداوم استفاده می‌کنند و به نظر می‌رسد کمتر ترومبوژنیک باشند اما هنوز نیاز به ضد انعقادها دارند. اکثر دستگاه‌ها ترکیبی از آسپرین به میزان ۸۱ میلی‌گرم در روز و وارفارین اسفاده می‌کنند با این هدف که به INR ۲٫۵-۱٫۵ برسند. ترومبوز پمپ می‌تواند به صورت بسیار شایع در ۶ ماه اول رخ دهد و توسط افزایش LDH پیش‌بینی می‌شود- شاید بازگشت گلبول‌های قرمز توسط تلاطم ایجاد شده در پمپ با ترومبوز مختل شود. ترومبوز یا با پیوند، جایگزینی دستگاه، و یا با ترومبولیتیک درمانی، درمان می‌شود. با استفاده طولانی مدت از VAD، افزایش خون‌ریزی قابل مشاهده است. پمپ منجر به از دست رفتن مولتی مرهای فون ویلبراند با وزن مولکولی بالا می‌شود که خود منجر به بیماری فون ویلبراند اکتسابی نوع ۲ (vWD) می‌شود. بیماران مبتلا به جریان مداوم پمپ، مستعد ابتلا به ناهنجاری‌های شریانی وریدی هستند. ترکیبی از فقدان عامل فون ویلبراند، آسپرین و AVMها می‌تواند منجر به درمان دستگاه گوارشی شود. همچنین بیماران مبتلا به VAD که نیاز به جراحی دارند، ممکن است خون‌ریزی شدید ناشی از جراحی داشته باشند.

تشخیص vWD اکتسابی می‌تواند دشوار باشد زمانی که سطح و فعالیت پروتئین فون ویلبراند و نیز فاکتور VIII تمایل به افزایش داشته باشد. سنجش عملکرد پلاکت به دلیل اینکه یک سرنخ تشخیصی است، بالا نشان داده می‌شود و یک سنجش مولتی مر غیرطبیعی قابل تشخیص است. برای اقدامات مهم یا خون‌ریزی، بیماران برای جلوگیری یا توقف خون‌ریزی، نیاز به جایگزینی با Humate-P دارند.

## موقعیت‌های ویژه

### ترومبوسیتوپنیای ناشی از هپارین

ترومبوسیتوپنیای ناشی از هپارین (HIT) در بیمارانی که جراحی قلب خواهند شد، شایع است (جدول ۱۰،۴).

## فصل دهم: دستگاه‌های کمک بطنی و بای پس قلبی ۱۳۳

جدول ۱۰,۴ مواد ضد انعقادی گوناگون برای بیماران مبتلا به HIT

Argatroban Bolus 0.1 µg/kg Infusion of 5–10 µg/kg/min to keep ACT between 300 and 400 s
Bivalirudin Bolus: 1 mg/kg bolus with a 50 mg bolus added to the priming Infusion of 1.75–2.5 mg/kg/h to keep ACT > 250

از آنجا که ضد منعقد کننده‌ها برای گذر از بای پس ضروری است، وجود HIT می‌تواند یک چالش باشد. یکی از راهکارها این است که تا زمانی که مقدار آنتی‌بادی HIT کاهش یابد تا به اندازه کافی غیر قابل شناسایی شود، صبر کنید. این پاکسازی آنتی‌بادی HIT ممکن است چند هفته به طول انجامد. زمانی که سنجش تجمع پلاکتی یا آزمایش آزاد سازی سروتونین منفی باشد، بیمار می‌تواند در چند ساعت مورد نیاز برای جراحی مجدداً در معرض هپارین قرار گیرد. از این فرصت پیش آمده می‌توان برای بای پس استفاده کرد. اگر جراحی فوری نیاز باشد، به جایگزین‌های هپارین نیاز است. بیشترین تجربیات مربوط به بیوالیردین است که معمولاً با مقدار ۱ mg/kg و تزریق با سرعت ۱,۷۵–۲,۵ mg/kg/h برای حفظ  $ACT < 300$  s انجام می‌شود. همچنین گزارش شده است که آرگاتروبان در بیماران مبتلا به HIT که به جراحی بای پس نیاز دارند، مؤثر است. یک دوز مصرفی توصیه شده کارآمد، به مقدار ۰,۱ mg/kg به دنبال تزریق ۱۰–۵ µg/kg/min برای حفظ ACT بین ۳۰۰ تا ۴۰۰ ثانیه می‌باشد.

### دوباره انجام دادن

بیمارانی که برای یک عمل جراحی دوباره قلب اقدام می‌کنند، در معرض خطر زیاد خون‌ریزی قابل توجهی هستند. این بیماران نیاز به برش مرکبی از لایه‌های بافت دارند و خون بیشتری را از دست خواهند داد. آن‌ها "دور پمپ" طولانی‌ترو وقوع بیشتر نقص‌های انعقادی ناشی از بای پس، خواهند داشت. تمامی این بیماران باید داروی آنتی فیبرینولیتیک برای کمک به جلوگیری از فقدان خون دریافت کنند.



## فصل یازدهم: ترومبوسایتوپنیای ایمنی

ترومبوسایتوپنیای ایمنی (ITP) یک بیماری شایع است که حدود ۱ در ۲۰۰۰۰ نفر را درگیر می‌کند. این بخش به معرفی ITP، تشخیص و بررسی گزینه‌های درمانی می‌پردازد. در نهایت ITP از نظر شرایط بالینی خاص مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

### بیماری زایی و همه گیر شناسی (پاتوژنز و اپیدمیولوژی)

ITP به دلیل آنتی‌بادی‌هایی که به سطح پروتئین‌های پلاکت می‌پیوندند، غالباً متمایل به گیرنده پلاکتی GP IIb/IIIa، می‌باشد. این پلاکت‌های پوشیده با آنتی‌بادی‌ها سپس به گیرنده‌های FC در ماکروفاژها می‌پیوندند و از گردش خون حذف می‌شوند. اتفاق اولیه در ITP ناشناخته است. فرض بر این است که بیمار به یک عفونت باکتریایی یا ویروسی توسط تولید آنتی‌بادی‌هایی که واکنش متقابل با گیرنده‌های پلاکتی دارند، پاسخ می‌دهد. قرارگیری مداوم در معرض پلاکت‌ها، پاسخ ایمنی را پایدار و دائمی می‌کند. ITP که در دوران کودکی رخ می‌دهد، به نظر یک پاسخ حاد به عفونت ویروسی می‌باشد و معمولاً بر طرف می‌شود. ITP در بزرگسالان ممکن است در هر گروه سنی رخ دهد اما به طور خاص در زنان جوان مشاهده می‌شود.

اگرچه تصور می‌شده است که در بزرگسالان بیشتر بیمارانی که به ITP مبتلا شده‌اند، یک دوره مزمن را پشت سر گذاشته‌اند، اما مطالعات اخیر نشان می‌دهند که ۳۰ تا ۵۰ درصد بیماران ممکن است با استروئیدها معالجه شوند. علاوه بر این، حدس زده می‌شود حتی اگر بیماران ترومبوسایتوپنیای متوسط داشته باشند که برای مدتی تعداد آنها بالای  $30,000/\mu\text{L}$  باشد، هیچ درمانی نیاز نیست.

## علائم

حضور ITP می‌تواند در بیمار علامت داری که پلاکت‌های کم در مقدار خون معمولی به دلیل خون‌ریزی شدید دارد، وجود داشته باشد. معمولاً بیماران در ابتدا با یک کبودی معرفی می‌شوند - کبودی کوچک حدود یک میلی متر در ساق پا. کبودی تنها در ترومبوسایتوپنیای واقعی دیده می‌شود. بیماران همچنین متوجه کبودی‌های مکرر و خون‌ریزی از لثه می‌شوند. بیماران با تعداد پلاکت بسیار کم، "حصبه عام خیس" (ناول پر خون در فضای حفره دهان) را ملاحظه می‌کنند. خون‌ریزی کشنده، یک علامت بسیار غیر عادی است مگر اینکه مشکلات دیگری (تروما، زخم معده) وجود داشته باشند. معاینه جسمانی، تنها زمانی مورد توجه است که لکه‌های خون‌ریزی مانند کبودی وجود داشته باشد. وجود بیماری بزرگ شدن غیرعادی طحال یا بیماری غدد لنفاوی به شدت در برابر تشخیص ITP مقاوم هستند.

## تشخیص

تعداد بسیار کم پلاکت‌ها با یک اسمیر خون طبیعی و در غیر این صورت در بیمار سالم، راه تشخیص ITP است. فرد باید بیمار را درباره مصرف دارو (ترومبوسایتوپنیای ناشی از دارو)، مخصوصاً درباره داروهای بدون نسخه، گیاهان دارویی طبیعی، یا داروهای تفریحی، به دقت مورد سؤال قرار دهد. هیچ تست آزمایشگاهی وجود ندارد که ITP را کنترل کند؛ بلکه این یک تشخیص محرومیت است. اسمیر خون باید به دقت برای شواهد حضور کم خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک (شیستوسیت)، بیماری مغز استخوان (ترکیدن یا پارگی سلول‌ها) یا هر گونه شواهد دیگری از یک بیماری مغز استخوان اولیه آزمایش شود. در ITP، پلاکت‌ها می‌توانند بزرگتر از حد نرمال باشند، اما یافتن برخی پلاکت‌ها در سائز گلبول‌های قرمز باید مورد ترومبوسایتوپنیای مادرزادی را افزایش دهد. باید شبهه - ترومبوسایتوپنیای را که تجمع پلاکت‌ها به دلیل عکس العمل به ضد انعقاد EDTA در لوله است، و از نظر بالینی بدون ضرر است را حذف کرد.

با توجه به اینکه این آزمایش فاقد حساسیت و استثنای می‌باشد، هیچ نقشی برای سنجش آنتی‌بادی آنتی پلاکت وجود ندارد. در یک بیمار بدون علائم یا سابقه بیماری خود ایمنی، آزمایش تجربی برای بیماری خودایمنی توصیه نمی‌شود. بیمارانی که مبتلا به ITP هستند باید هم برای HIV و هم

## فصل یازدهم: ترومبوسایتوپنای ایمنی ۱۳۷

هیپاتیت C آزمایش دهند. این‌ها شایع‌ترین علل ویروسی ITP ثانویه هستند که هر دو دارای پیامدهای درمانی و پیش‌بینی اثرات بیماری می‌باشند.

نقش معاینه مغز استخوان بحث برانگیز است. بیماران مبتلا به وجود کلاسیک ITP (زنان جوان، اسمیر طبیعی خون) نیازی به آزمایش مغز استخوان قبل از شروع درمان ندارند. بیمارانی که به درمان اولیه پاسخ نمی‌دهند یا آنهایی که ناهنجاری‌های دیگر خونی دارند، باید آسپیراسیون مغز استخوان داشته باشند. وجود نادر ترومبوسایتوپنای مگاکاریوسیتیک می‌تواند با یک تصویر بالینی مشابه با ITP معرفی شود، اما به استروئیدها پاسخ نخواهد داد. آسپیراسیون مغز استخوان، عدم وجود مگاکاریوسیت‌ها را در این حالت آشکار می‌سازد. با این حال، بسیار نادر است که بیماری خون شناختی دیگری در بیماران مبتلا به وجود بالینی کلاسیک ITP، تشخیص داده شود.

در آینده، اندازه‌گیری ترومبوپویتین (TPO) و پلاکت‌های مشبک ممکن است سرنخ‌هایی برای تشخیص مهیا کند. بیماران مبتلا به ITP به طور متناقضی سطوح ترومبوپویتین ارتقاء یافته نرمال یا متوسط دارند. یافتن سطح ترومبوپویتین افزایش یافته به طور چشمگیر، منجر به سوالاتی درباره تشخیص بیماری می‌شود. فرد همچنین می‌تواند "پلاکت‌های مشبک" (که شکاف پلاکتی نابالغ نیز نامیده می‌شود) را که مشابه رتیکولوسیت‌های گلبول‌های قرمز هستند، اندازه‌گیری کند. بیماران مبتلا به ITP (یا هر اختلال تخریب پلاکت) سطح بالای از پلاکت‌های مشبک خواهند داشت. این آزمایش‌ها برای آزمایش معمولی توصیه نمی‌شود اما ممکن است در مواد دشوار، مفید باشد.

## درمان

درمان در ITP ممکن است توسط علائم خون‌ریزی بیمار نه توسط تبعیت کورکورانه از تعداد اندازه‌گیری شده بیمار هدایت شود، زیرا بیماران ترومبوسایتوپنای خود را به خوبی تحمل می‌کنند (جدول ۱۱،۱). غیر عادی است که در صورت عدم حضور ضایعات مکانیکی، خون‌ریزی کشنده با تعداد پلاکت‌های بیش از  $50,000/\mu\text{L}$  داشت. بیماران بسیار کمی، آنتی‌بادی‌هایی دارند که با عملکرد پلاکت تداخل می‌کند و این بیماران می‌توانند خون‌ریزی عمیق با تنها تعداد پلاکت‌های به طور متوسط پایینی، داشته باشند. یک مقدار پیشنهادی برای بیماران تازه تشخیص داده شده،  $20,000/\mu\text{L}$  می‌باشد اما نیاز به راهنمایی شدن توسط حضور بالینی دارند.

جدول ۱۱،۱ درمان حاد ITP

Dexamethasone 40 mg/day × 4 days; repeat every 14 days for a total of 4 cycle
For bleeding patients or counts below 5–10,000/ $\mu$ L Immune globulin 1 g/kg IV or Anti-d (WinRho) 75 $\mu$ g/kg once
Refractory patients Immune globulin 1 g/kg continuous infusion over 24 h and continuous infusion platelets (one plateletpheresis unit/6 h or one platelet concentrate/hour)

### درمان اولیه

درمان اصلی ITP با دگزامتازون به میزان ۴۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۴ روز است. این امر یک افزایش بسیار سریع در شمار پلاکت‌ها را نسبت به پردنیزون با چندین شاخه یگانه تهییج می‌کند، که نشان دهنده میزان بالای پاسخ و بهبودی است. یک روش تهاجمی مانند یک چهار زمانه، هر ۱۴ روز ۴ بار در پژوهش‌هایی با نرخ بالای پاسخ دهی استفاده شده است.

برای القاء سریع یک پاسخ، دو گزینه وجود دارد. دوزهای واحدی گلوبولین ایمنی داخل وریدی (IVIg) به میزان ۱ گرم بر کیلوگرم یک بار یا آنتی‌بادی ضد D داخل وریدی به میزان ۵۰-۷۵  $\mu$ g/kg می‌تواند پاسخی در بیش از ۸۰ درصد بیماران در ۲۴ الی ۴۸ ساعت ایجاد کند. IVIg اشکالتی دارد، از جمله ایجاد مننژیت آسپتیک و ترومبوز. مصرف داروی آنتی-D - به بیمارانی با Rh مثبت محدود می‌شود که عمل جراحی برداشتن طحال را نداشته‌اند. این نباید در بیمارانی که برای ترس از تحریک همولیز بیشتر، Coombs مثبت می‌باشند، استفاده شود. ندرتاً گزارش شده است که آنتی-D سبب سندرم همولیتیک شدید DIC می‌شود که منجر به ایجاد محدودیت در استفاده توسط بیماران مشاوره شده برای ۴ تا ۸ ساعت پس از تزریق است.

برای بیمارانی که دچار ترومبوسایتوپنیای شدید هستند و به گزینه اول پاسخ نمی‌دهند، گزینه تزریق مداوم پلاکت‌ها (یک واحد بیش از ۶ ساعت) و IVIg به میزان ۱ g/kg به مدت ۲۴ ساعت برای افزایش شمار پلاکت وجود دارد.

بیماران مبتلا به ترومبوسایتوپنیای شدید که بعد از استروئیدها به حال اولیه باز می‌گردند، چندین گزینه برای مدیریت بیشتر دارند که در زیر بحث می‌شود. برخی بیماران ممکن است تنها نیاز به چندین دوره از دوزهای مکرر آنتی-D یا IVIg داشته باشند که می‌تواند به طور گذرا تعداد پلاکت‌ها را به اندازه زیادی برای ماه‌های بسیار افزایش دهد. برای این بیماران که به درمان‌های اولیه



## فصل یازدهم: ترومبوسایتوپنای ایمنی ۱۳۹

ITP پاسخ نمی‌دهند، گزینه‌های مختلفی وجود دارد. این می‌تواند به چندین گروه وسیع تقسیم شود - داروهای درمان کننده، آگونیست‌های ترومبوپویتین و روش‌های درمانی پیش از تولد.

### گزینه‌های درمانی برای آستروئید

#### بیماران مقاوم

#### برداشتنطحال

در بیماران مبتلا به ترومبوسایتوپنای شدید که پاسخ نمی‌دهند یا آنهایی که با دوزهای پایین پردنیزون به حالت اولیه باز می‌گردند، برداشتنطحال باید به شدت مورد توجه قرار گیرد (جدول ۱۱،۲).

جدول ۱۱،۲ گزینه‌های درمانی در عدم موفقیت در عمل جراحی برداشتنطحال

Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> weekly × 4
TPO-mimetics
Azathioprine 125 mg/day
Cyclophosphamide 1 g/m <sup>2</sup> repeated every 28 days
Danazol 200 mg/qid +/- azathioprine
Mycophenolate 1,000 mg BID
Vincristine 1.4 mg/m <sup>2</sup> IV weekly

عمل جراحی برداشتنطحال یک پاسخ خوب در ۶۰ تا ۷۰ درصد بیماران ایجاد می‌کند و در بیشتر بیماران دوام دارد. برداشتنطحال، خطر جراحی کوتاه مدت و خطر مادام‌العمر افزایش حساسیت به سپسیس بیش از حد را دارد، که در زیر مورد بحث قرار می‌گیرد. با این حال، میزان مطلق این خطرات، کم است و اغلب کم‌تر از ادامه درمان با پردنیزون یا درمان با سایتوتوکسید است.

زمان برداشتنطحال به حضور بیمار بستگی دارد. بیشتر بیماران باید یک دوره درمانی ۶ ماهه از استروئیدها یا سایر داروها داشته باشند پیش از اینکه اقدام به برداشتنطحال شود. با این حال، بیمارانی که با وجود درمان‌های اولیه، ترومبوسایتوپنای شدید همراه با پلاکت خون پایین دارند یا آنهایی که از عوارض جانبی غیر قابل تحمل ناشی از درمان رنج می‌برند، باید خیلی زود برای عمل جراحی برداشتنطحال مورد نظر قرار گیرند.

خطر سپسیس بیش از حد توسط شاخص‌هایی برای عمل برداشتنطحال تغییر می‌کند اما به نظر حدود ۱ درصد یا کمتر می‌باشد. استفاده از واکسن پنوموکوکال و شناخت این سندروم به کاهش

خطر کمک کرده است. بیماران بدون طحال نیاز به مشاوره درباره خطر عفونت‌های بیش از حد دارند و باید برای جلوگیری از مننژیت، ذات‌الریه و آنفولانزای هموفیلی واکسینه شوند و علاوه بر آن دستبند ID به دست کنند.

### داروی ریتوکسی ماب

نشان داده شده است که ریتوکسی ماب در ITP بسیار فعال می‌باشد. بیشتر پژوهش‌ها، از دوز استاندارد به میزان  $375 \text{ mg/m}^2$  در هفته به مدت ۴ هفته استفاده می‌کنند اما بسیاری از محققان از دوز "سرکوب سیستم ایمنی" به میزان  $1000 \text{ mg}$  دو بار به طور جداگانه در ۱۴ روز استفاده می‌کنند. زمان پاسخ ممکن است در بیماران متفاوت باشد، یا پاسخ سریع نشان دهند یا ممکن است ۱۲ هفته طول بکشد که تعداد آنها بالاتر رود- زمان متوسط پاسخ دهی، ۶ هفته است. به طور کلی نرخ پاسخگویی ریتوکسی ماب حدود ۶۰ درصد است اما تنها حدود ۲۰ درصد بیماران در بهبودی طولانی مدت باقی خواهند ماند. بیمار می‌تواند اغلب با دوزهای بیشتر ریتوکسی ماب به بهبودی مجدد باز گردد. هنوز هیچ مدرکی وجود ندارد که درمان "نگهداری کننده" یا کنترل سلول‌های CD19/CD20 بتواند در آینده به دوره زمانی بهبودی کمک کند.

اگرچه "شیمی درمانی" نیست، اما ریتوکسی ماب بدون خطر هم نمی‌باشد. بسیاری از بیماران می‌توانند دچار حساسیت به تزریق شوند و این می‌تواند در ۱ تا ۲ درصد بیماران شدید باشد. در متا آنالیز، میزان واکنش کشنده ۲,۹ درصد بود. بیماران مبتلا به عفونت مزمن هیپاتیت B می‌توانند با ریتوکسی ماب، مجدداً فعال شوند. در نهایت، عارضه بسیار نادر اما ویران کننده لکونانسفالوپاتی چند کانونی پیش رونده گزارش شده است.

### ترومبوپویتین: شبیه سازی شده

علی‌رغم پلاکت‌های کم، پژوهش‌ها تولید پلاکت کم را در ITP نشان داده‌اند. نشان داده شده است که با وجود تعداد پلاکت بسیار کم در جریان خون، سطح رشد پلاکت فاکتور ترومبوپویتین افزایش نمی‌یابد. اخیراً دو TPO شبیه سازی شده برای استفاده در بیماران مبتلا به ITP تأیید شده است.

## رومیپلوستیم

رومیپلوستیم یک "پیتی بادی" است - یک ترکیب از یک پیتید که به گیرنده TPO و دمنین Fc می پیوندد و تهییج می شود تا نیمه عمر خود را طولانی تر کند. این دارو با دوز آغازین ۳  $\mu\text{g}/\text{kg}$  به طور هفتگی و به صورت زیر جلدی تجویز می شود. استفاده از این دارو در بیماران مبتلا به ITP، نرخ پاسخ ۸۰ تا ۸۸ درصدی را نشان می دهد که بیشتر بیماران پاسخ مداوم دارند.

مهم ترین عارضه جانبی این دارو که در آزمایش های بالینی دیده شده است، تشکیل رتیکولین مغز استخوان در حدوداً ۵ درصد بیماران می باشد که به نظر می رسد با قطع مصرف دارو، به حالت اول باز می گردد.

## الترومبوپاگ

یک عامل قابل دسترس دیگر TPO، الترومبوپاگ است. این یک ماده خوراکی است که گیرنده TPO را توسط پیوند به دامنه موجود در غشای سلولی و فعال کردن آن، تحریک می کند. دارو به صورت خوراکی به میزان اولیه ۵۰ میلی گرم در روز (۲۵ میلی گرم برای بیماران با اجداد آسیایی یا بیماران مبتلا به بیماری کبدی) شروع می شود و می تواند تا ۷۵ میلی گرم در روز تجویز شود. دارو باید با معده خالی مصرف شود. همچنین نشان داده شده است که این دارو یک داروی مؤثر برای ITP بالینی با نرخ پاسخ دهی مشابه به داروی رومیپلوستیم می باشد. این دارو همراه با رومیپلوستیم خطر ابتلا به فیبروز مغزی را دارد. عارضه جانبی منحصر به فرد این دارو، ۳ تا ۷ درصد افزایش تست عملکرد کبدی است که در آزمایش های بالینی مشاهده می شود که به نظر می رسد در بیشتر بیماران برطرف شدنی است اما آزمایش های عملکرد کبدی در بیماران که الترومبوپاگ دریافت می کنند، نیاز به کنترل دارد.

## استفاده بالینی از TPO-Mimetics

واضح ترین علامت استفاده از شبه TPOها در بیماران است که چندین روش درمانی در مورد آنها شکست خورده است و علائم یا دوزهای غیر قابل تحملی از سایر داروها مانند پردنیزون در آنها باقی مانده است. مزایای بارز این دارو، ایمنی نسبی آنها و نرخ بالای موفقیت آنها است. عیب اصلی، نیاز به درمان مداوم است زیرا پلاکتها بلافاصله بعد از توقف استفاده از این مواد، به حالت اولیه بر می گردند. در حال حاضر هیچ علامت مشخصی برای برتری یک دارو نسبت به دیگری وجود ندارد.

## گزینه‌های دیگر

در متن گزینه‌های بی‌شماری برای درمان ITP وجود دارد- بیشتر این موارد سنتی هستند و برای تعداد کمی از بیماران ثبت شده است، و گاهی اوقات شامل بیماران مبتلا به ترومبوسایتوپنیای خفیف می‌شود، اما اینها می‌توانند در بیمارانی که روش‌های درمانی استاندارد در آنها جواب نداده است و خون‌ریزی دارند، امتحان شود. موادی با بیشترین داده‌ها عبارتند از:

داناژول ۲۰۰ میلی گرم، ۴ بار در روز، که تصور می‌شود گیرنده ماکروفاژ FC را در سطح پایین تنظیم می‌کند. شروع عمل ممکن است به تأخیر بیافتد و یک دوره درمانی آزمایش حاکثر ۴ تا ۶ ماهه توصیه می‌شود. داناژول در سندرم آنتی‌بادی آنتی فسفولیپیدی در بیماران مبتلا به ITP بسیار مؤثر است و ممکن است در زنان قبل از شروع دوره یائسگی موثرتر باشد. زمانی که یک پاسخ مشاهده می‌شود، داناژول باید به مدت ۶ ماه ادامه یابد و سپس باید تلاش شود تا معلوم شود که آیا ماده می‌تواند متوقف شود یا نه.

وینکریستین به میزان ۱,۴ میلی گرم بر متر مربع به طور هفتگی یک نرخ پاسخ کمی دارد اما اگر پاسخی اتفاق بیافتد، درمان به سرعت در عرض ۲ هفته رخ می‌دهد. بنابراین، نیازی به یک آزمایش طولانی با استفاده از وینکریستین نیست؛ اگر در چند هفته هیچ افزایش پلاکتی دیده نشود، دارو باید متوقف شود.

آزاتیوپرین به میزان ۱۵۰ میلی گرم در روز، مانند داناژول، یک پاسخ تاخیری را نشان می‌دهد و نیاز به چندین ماه برای ارزیابی پاسخ دارد. اخیراً گزارش شده است که میکروفنولات مربوط به ماده به میزان ۱۰۰۰ میلی گرم نیز در ITP مؤثر است.

گزارش شده است که سیکلوفسفامید به میزان ۱ g/m<sup>2</sup> IV هر ۲۸ روز یک بار نرخ پاسخ بالایی تا ۴۰ درصد دارد. اگرچه بسیار تهاجمی تلقی می‌شود، اما این یک دوز استاندارد سرکوب کننده سیستم ایمنی است و باید در بیمارانی با تعداد بسیار کم مورد ملاحظه قرار گیرد. بیمارانی که به معرف منفرد سیکلوفسفامید پاسخ نداده‌اند، ممکن است به شیمی درمانی چند ماده‌ای با موادی نظیر اتوپوزید و وینکریستین به علاوه سیکلوفسفامید پاسخ دهند.

## یک رویکرد عملی به بیمار مقاوم

یک رویکرد این است که بیماران را به دو دسته خون‌ریزی کننده و غیر خون‌ریزی کننده تقسیم می‌کند. خون‌ریزی کننده‌ها یا تعداد پلاکت بسیار کمی دارند (زیر ۵۰۰۰/μL) یا در گذشته

## فصل یازدهم: ترومبوسایتوپنای ایمنی ۱۴۳۷

خونریزی قابل توجهی داشته‌اند. افراد غیر خونریزی کننده تعداد پلاکت بالای  $5000/\mu\text{L}$  دارند و هیچ سابقه خونریزی شدیدی ندارند.

خونریزی کننده‌هایی که عمل جراحی برداشتن طحال را شکست داده‌اند، باید در ابتدا با ریتوکسی ماب شروع کنند زیرا سمی نیست و تنها روش درمانی "درمان کننده" است. بیمارانی که در استفاده از ریتوکسی ماب شکست خورده‌اند، باید TPO Mimetics را امتحان کنند. بیمارانی که در استفاده از تمام اینها شکست می‌خورند و هنوز هم با خونریزی شدید مواجه هستند باید تحت درمان تهاجمی همراه با سرکوب سیستم ایمنی قرار گیرند. یک رویکردی که در نظر گرفته می‌شود بولوس سیکلوفسفامید است. اگر این موفق نبود، پس فرد می‌تواند ترکیب آزاتیوپرین به علاوه دانازول را به کار ببرد. از آنجا که ممکن است ۴ تا ۶ ماه طول بکشد که این ترکیب جواب دهد، این بیماران ممکن است نیاز به درمانهای مکرر IVIG برای حفظ تعداد پلاکت سالم داشته باشند.

افرادی که خونریزی نمی‌کنند باید توسط ریتوکسی ماب یا TPO Mimetics مورد آزمایش قرار گیرند. قبل از اینکه این روش‌های درمانی در نظر گرفته شود، خطر دارو باید در برابر خطر ترومبوسایتوپنیا اندازه‌گیری شود. مرگ و میر ناشی از ITP نسبتاً کم است (۵ درصد) و به بیماران مبتلا به بیماری شدید محدود می‌شود. بیمارانی مبتلا به ترومبوسایتوپنیا متوسط و بدون خونریزی با مدیریت محافظه کارانه بهتر جواب می‌دهند. با توجه به خطرات طولانی مدت این روش درمانی، توجیه کمی برای استفاده از درمان مداوم استروئیدی در این گروه از بیماران وجود دارد.

## شرایط خاص

### جراحی

بیماران مبتلا به ITP که برای برداشتن طحال یا به دلایل دیگر نیاز به جراحی دارند، باید تعداد پلاکت‌های آنها قبل از جراحی به سطح بالای  $30000-20000/\mu\text{L}$  افزایش یابد. بیشتر بیماران مبتلا به ITP عملکرد پلاکت را افزایش داده‌اند و با این تعداد پلاکت، خونریزی بیش از نخواهند داشت. در بیمارانی با تعداد پلاکت کمتر از این سطح، تزریق گلوبولین ایمنی یا آنتی - D ممکن است به سرعت تعداد پلاکت را افزایش دهد. اگر جراحی انتخابی باشد، استفاده کوتاه مدت از آگونیست‌های TPO برای افزایش تعداد می‌تواند در نظر گرفته شود.

## بارداری

تا ۱۰ درصد زنان باردار طی دوران بارداری تعداد پلاکت‌های کمی را ایجاد خواهند کرد. شایع‌ترین دلیل آن، "ترومبوسایتوپنیای بارداری" است. این یک اغراق از کاهش تعداد پلاکت‌های مشاهده شده در زنان باردار است. این تعداد ممکن است به زیر  $50000 \mu\text{L}$  در زمان زایمان برسد. هیچ درمانی لازم نیست زیرا جنین تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد و در مادر احتمال افزایش خطر خون‌ریزی وجود ندارد. عوارض بارداری مانند سندرم HELP و میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک نیز با تعداد کم پلاکت وجود دارد اما اینها می‌توانند توسط سابقه فرد قابل تشخیص باشند.

زنان مبتلا به ITP می‌توانند در دوران بارداری به این بیماری مبتلا شوند و یا وخیم‌تر شدن علائم را تجربه کنند. تعداد اغلب در طول سه ماه اول به طور چشمگیری کاهش می‌یابد. مدیریت اولیه با دوزهای پایین پردنیزون برای نگه داشتن تعداد پلاکت‌ها بالای  $10000 \mu\text{L}$  باید محافظه کارانه باشد. ایمنوگلوبولین نیز مؤثر است اما گزارشات بسیار کمی از ورم ریوی وجود دارد. به ندرت بیمارانی که مقاوم هستند، نیاز به برداشتن طحال دارند که ممکن است به طور مطلق در سه ماهه دوم بارداری انجام شود. برای زایمان، تعداد پلاکت باید بزرگتر از  $30000 \mu\text{L}$  و برای یک بی‌حسی بزرگتر از  $50000 \mu\text{L}$  باشد.

بیشتر مباحثه‌ها بر مدیریت زایمان تمرکز دارند. در گذشته، این ترس وجود داشت که ترومبوسایتوپنیای جنین می‌تواند منجر به خون‌ریزی داخل جمجمه شود و عمل جراحی سزارین همیشه توصیه می‌شد. اکنون به نظر می‌رسد که بیشتر موارد خون‌ریزی داخل جمجمه به دلیل ترومبوسایتوپنیای آلوایمون باشد و نه به دلیل ITP. علاوه بر این، بدترین حالت تعداد پلاکت‌های نوزاد در زمان تولد نیست بلکه چند روز پس از آن است.

به نظر می‌رسد که امن‌ترین دوره با زایمان طبیعی یا سزارین توسط شاخص‌های زایمان ادامه می‌یابد و سپس بلافاصله تعداد پلاکت نوزاد را چک می‌کند. اگر تعداد پلاکت در نوزادان پایین باشد، ایمنوگلوبولین باعث افزایش تعداد خواهد شد. از آنجا که ترومبوسایتوپنیای نوزادی به دلیل انتقال آنتی‌بادی غیرفعال مادر می‌باشد، تخریب پلاکت در ۴ تا ۶ هفته از بین می‌رود.

## بیماران کودک

چندین تفاوت مشخص در بیماری ITP کودکان وجود دارد. بیشتر بیماران طی هفته‌ها تنها با انتقال به وضعیت ITP مزمن درمان می‌شوند (۵ تا ۱۰ درصد). میزان خون‌ریزی جدی در مقایسه با میزان

خونریزی داخل جمجمه ۰,۱ تا ۰,۵ در صد کمتر است. برای بیشتر بیماران بدون هیچ خونریزی یا با خونریزی خفیف، فقط انتظار مدیریت وجود دارد زیرا خطرات درمانی بیشتر از میزان خونریزی است. برای بیماران مبتلا به خونریزی استفاده از IVIG، آنتی - D یا یک دوره کوتاه استروئیدها می تواند مورد استفاده قرار گیرد. با توجه به خطر زیاد شدن سپسیس، برداشتن طحال اغلب تا زمانی که امکان دارد به تعویق می افتد. به دلیل نگرانی از استفاده موادی مانند سیکلوفسفامید یا آزاتیوپرین در کودکان، استفاده از ریتوکسی ماب در حال افزایش است. پژوهش هایی برای بررسی استفاده از TPO-Mimetic در مورد کودکان شروع شده است.

## سندرم اوانز

سندرم اوانز در ترکیب کم خونی همولیتیک خودایمنی (AIHA) و ITP تعریف شده است. این سایتوپنی ها می توانند همزمان یا به طور متوالی ارائه شود. بیماران مبتلا به سندرم اوانز که یک فرآیند بیماری بسیار شدیدتری دارند، بیشتر در معرض خونریزی هستند، و درمان آن دشوارتر است اما نادر بودن این سندرم سبب می شود که به سختی کمیت آن سنجیده شود.

علائم بالینی کلاسیک سندرم اوانز، کم خونی شدید و ترومبوسایتوپنیا می باشد. کودکان مبتلا به سندرم اوانز اغلب نقص ایمنی پیچیده ای مانند سندرم لنفوپرولیفرازی خودایمنی دارند. در بزرگسالان، سندرم اوانز بیشتر مواقع سایر بیماری های خودایمنی مانند لوپوس را پیچیده می کنند. گزارش های فزاینده ای در مورد سندرم اوانز به عنوان عارضه لنفوم سلول T وجود دارد. اغلب، بیماری خودایمنی می تواند تشخیص لنفوم را ماه ها یا حتی سال ها زودتر آشکار کند.

از نظر تئوری، روش تشخیص به طور مستقیم توسط نشان دادن کم خونی همولیتیک مثبت Coombs در تنظیم تشخیص بالینی ترومبوسایتوپنیا ایمنی است. اسمیر خون، اسفیروسیت ها و تعداد پلاکت های کاهش یافته را نشان می دهد. وجود اشکال غیر طبیعی گلبول های قرمز دیگر باید عمل تشخیص متناوب را افزایش دهد.

مشخص نیست که فرد باید تا چه حد جدی سایر بیماری های زمینه ای را جستجو کند. بسیاری از بیماران از قبل تشخیص بیماری خود ایمنی اساسی را خواهند داشت. وجود لنفادنوپاتی باید نگرانی برای لنفوم را افزایش دهد.

درمان اولیه، دوز بالای استروئیدها است (۲ میلی گرم بر کیلوگرم در روز). در صورت وجود ترومبوسایتوپنیا شدید، باید ایمونوگلوبولین داخل وریدی اضافه شود. بیمارانی که نمی توانند

پردنیزون را کنار بگذارند یا بعد از پردنیزون به حالت اولیه بر می‌گردند، باید عمل جراحی برداشت طحال را انجام دهند اگر چه این بیماران در معرض خطر بالاتری از نظر برگشت به حالت اولیه قرار دارند. به طور فزاینده‌ای، ریتوکسی‌مب با موفقیت استفاده می‌شود. برای بیمارانی که داروی سیرولیموس را با دوز ۲ تا ۳ میلی‌گرم بر مترمربع در روز به منظور از بین بردن ۴ تا ۱۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر گزارش کرده‌اند، مؤثر است.



## فصل دوازدهم: میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک (TTP/HUS)

میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک (TM)، یک گروه از بیماری‌ها هستند که ویژگی‌های انسداد مویرگ‌ها، ترومبوسایتوپنیا و کم خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک را به اشتراک می‌گذارند. آنچه در این بیماری‌ها شایع است، یک حضور چشم گیر و اغلب بیماری بسیار شدید است. اگرچه این بیماری‌ها برخی خصوصیات مشترک را به اشتراک می‌گذارند، روند و پیش‌بینی بیماری ممکن است متفاوت باشد.

### طبقه‌بندی

از آنجا که آسیب شناسی زمینه‌ای و بیماری شناسی بسیاری از TM‌ها ناشناخته است، هر جدول طبقه‌بندی کاملاً صحیح نیست (جدول ۱۲,۱). علاوه بر این، بسیاری از نشانه‌ها و علائم TM اشتراک دارند، به خصوص پورپورای ترومبوسایتوپنیای ترومبوتیک (TTP) و سندرم همولیتیک – اورمیک (HUS). با این حال، چندین سندرم کلاسیک، وضعیتی مانند TTP معمولی و HUS معمولی دارند. بارداری با یک TM منحصر به فرد، معروف به سندرم HELLP همراه است که شامل کم خونی همولیتیک، تست‌های عملکرد کبدی ارتقاء یافته و پلاکت‌های کم می‌باشد. حضور بارز TTP و HUS همچنین ممکن است در دوران بارداری و دوره پس از زایمان رخ دهد. در نهایت، برخی داروها همراه با سندرم شبه HUS هستند. این فصل به تفصیل درباره TTP بحث خواهد کرد و آن را با سایر سندرم‌ها مقایسه می‌کند.

جدول ۱۲,۱ طبقه‌بندی میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک

TTP ... Classic TTP Relapsing TTP Chronic TTP
HUS ... Typical HUS Atypical HUS
Pregnancy-related HUS ... Pregnancy-related TTP HELLP syndrome Postpartum HUS
Therapy-related HUS ... Calcineurin HUS Bone marrow transplant HUS Drug-related HUS

## پورپورای ترومبوسایتوپنیای ترومبوتیک کلاسیک

### معرفی بالینی

بسیاری از بیماران مبتلا به TTP در ابتدا یک علامت اولیه شبیه آنفولانزا یا اسهال دارند. بیماران می‌توانند با شرایط مختلفی از ضعف عمومی گرفته تا مرگ ناگهانی معرفی شوند. این بیماری می‌تواند در هر سنی بروز کند، اگرچه سن غالب بین ۲۰ تا ۴۰ سالگی است. زنان بیشتر از مردان، به نسبت ۲ به ۱، مبتلا می‌شوند.

گزارش مستندی از علائم ۵ گانه شامل تب، تغییر وضعیت روانی، نارسایی کلیوی، ترومبوسایتوپنیا، و کم خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک در کمتر از ۵۰ درصد بیماران مشاهده می‌شود (جدول ۱۲,۲). همان طور که در زیر توضیح داده شده است، این علائم ۵ گانه می‌توانند از خفیف تا شدید متغیر باشند.

جدول ۱۲,۲ پورپورای ترومبوسایتوپنیای ترومبوتیک: علائم ۵ گانه

Microangiopathic hemolytic anemia
Thrombocytopenia
Renal insufficiency
Fever
Mental status changes

## اختلالات عصبی

درگیری عصبی از گیجی خفیف تا سندرم سکته مغزی متغیر است. بیشتر بیماران مبتلا به TTP درگیری عصبی خواهند داشت، اگرچه در موارد خفیف این علائم باید با سؤال کردن مستقیم از بیمار، استنباط شود. بیماران از خستگی، گیجی و سردرد شکایت می‌کنند. تشنج، شایع است و ممکن است مکرر اتفاق بیافتد. بیمار همچنین می‌تواند نقص‌های عصبی متمرکز گذرا را نشان دهد که ممکن است طی چند ساعت کم و زیاد شود. MRI می‌تواند لوکوانسفالوپاتی پس سری برگشت پذیر را نشان دهد.

## هماتولوژیک (خون شناسی)

معیارهای تشخیص TTP و سایر TMها به شکل خون بستگی دارد. طبق تعریف، بیماران دچار ترومبوسایتوپنیا هستند. این به دلیل تجمع خود بخودی پلاکت‌ها و رسوب آنها در سطوح اندوتلیال آسیب دیده می‌باشد. تعداد پلاکت‌ها ممکن است از  $80,000/\mu\text{L}$  در موارد خفیف TTP تا کمتر از  $10,000/\mu\text{L}$  در موارد شدید تغییر کند. میانگین تعداد پلاکت‌ها  $20,000/\mu\text{L}$  است. در موارد خفیف TTP، ترومبوسایتوپنیا، به طور اشتباهی به سایر دلایل بیماری نسبت داده می‌شود و تشخیص به تأخیر می‌افتد. عملکرد پلاکت به دلیل فعال‌سازی مداوم پلاکت‌ها دچار آسیب می‌شود؛ این منجر به مفهوم "پلاکت‌های خسته" می‌شود. اگرچه تعداد به ظاهر کافی پلاکت‌ها در جریان خون وجود دارد، اما آنها قادر به حمایت از هموستاز (متوقف کردن جریان خون) نیستند. بنابراین، خون‌ریزی بالینی اغلب با تعداد پلاکت‌هایی که به طور چشم‌گیری کاهش نمی‌یابد، وجود دارد.

هماتوکریت در TTP به دلیل همولیز (کاهش گلبول‌های قرمز) کم است. بیماران تحت آزمایش بالینی شامل تعداد رتیکولوسیت‌ها با همولیز بالا، LDH و بیلی روبین غیر مستقیم با هاپتوگلوبین پایین، قرار خواهند گرفت. آزمایش آنتی‌بادی مستقیم (Coombs) منفی خواهد بود. بررسی اسمیر محیطی برای کم خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک قابل تشخیص است. اسمیر ذرات گلبول قرمز باید به دقت مورد آزمایش قرار گیرد. اغلب در بیماران بسیار مریض، ذرات شیسیتوسیت نادری وجود دارد، اما در TTP و سایر TMها، حداقل یک ذره گلبول قرمز در هر میدان زمینه‌ای با قدرت بالا وجود دارد. وجود کم خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک، امر لازم برای تشخیص هر TM است. LDH به طور چشمگیری، اغلب دو تا ۴ برابر مقدار طبیعی، افزایش می‌یابد. منبع LDH تنها سلول‌های

قرمز شکافته شده نیست. در مقیاس کسری، LDH به نسبت ۵ و ۴ افزایش می‌یابد، که نشان‌دهنده آسیب‌های زیادی به گلبول‌های قرمز است. در غیر اینصورت، وضعیت انعقادی بیمار می‌تواند عادی باشد. نشانگرهای DIC مانند FDP و D – دایمرها ممکن است وجود نداشته باشند و یا تنها در مقادیر کم (یعنی ۱ تا ۲ نانوگرم در دسی لیتر) وجود داشته باشند.

## کلیوی

بیماران مبتلا به TTP با ناتوانی کلیوی و برخلاف HUS به ندرت با نارسایی کلیوی، معرفی می‌شوند. کراتینین معمولاً فقط به میزان خفیف تا متوسط افزایش می‌یابد. اغلب آزمایش ادرار نشان‌دهنده هموگلوبینوریا و پروتئینوریای خفیف خواهد بود.

## گوارشی

بیماران می‌توانند با عدم تحرک و مردن بافت موضعی روده بزرگ ناشی از عدم خون‌رسانی معرفی می‌شوند. التهاب لوزالمعده به دلیل انسداد مویرگ‌ها یا انسداد خون‌رسانی به روده کوچک نیز ممکن است مشاهده شود.

## ریوی

اگرچه به طور کلی توصیف نشده است، بیماران ممکن است با تراوش ریوی و نارسایی تنفسی همراه باشند.

## قلبی

اغلب، بیماران نشانه‌هایی از عدم خون‌رسانی قلبی مانند آریتمی به دلیل میکروارگاناسم‌های میوکاردی، دارند. بسیاری از بیماران که به خاطر TTP می‌میرند، مرگ ناگهانی نشان می‌دهند که ایسکمی قلبی یا انفارکتوس ممکن است نقش برجسته‌ای در این موارد کشته‌بازی کند.

## بیماری زایی (پاتوژنز)

دلیل کنونی به خاطر تجمع خودبخودی پلاکت‌های تولید شده توسط فاکتور فون ویلبراند، تخمین زده می‌شود. زمانیکه فاکتور فون ویلبراند برای اولین بار سنتز می‌شود، پلیمر بسیار بزرگی است

(فاکتور بسیار بزرگ فون ویلبراند) که می‌تواند سبب تجمع خودبخودی پلاکت‌ها بدون اتصال اولیه به کلاژن شود. این اشکال بسیار بزرگ توسط پروتئاز – ADAMTS13- به وزن مولکولی کمتر از ۲۰ میلیون، کاهش داده می‌شوند. مولتی مرهای بسیار بزرگ فون ویلبراند در بیماران مبتلا به TTP یافت می‌شوند و بیشتر بیماران مبتلا به TTP کلاسیک آنتی‌بادی‌هایی دارند که مستقیماً ضد ADAMTS13 هستند. این امر با این نکته مطابقت دارد که TTP بیشتر مواقع در زنان جوان، در بیمارانی که از لوپوس رنج می‌برند، اتفاق می‌افتد و ممکن است مکرر باشد و به درمان سرکوب کننده سیستم ایمنی پاسخ دهد. با این حال، به نظر می‌رسد که اقلیت بیماران مبتلا به TTP کلاسیک، میزان طبیعی ADAMTS13 دارند، بنابراین عوامل دیگری باید در تحریک تجمع پلاکتی در این بیماران نقش داشته باشد.

## تشخیص‌های جدا از هم

با توجه به تنوع نشانه‌های غیر اختصاصی مرتبط با TTP، یک تشخیص دقیق ممکن است سخت باشد. همانطور که گفته شد، علائم پنجگانه کلاسیک در کمتر از ۵۰ درصد بیماران وجود دارد. به بیمارانی که به نظر در ابتدای بیماری هستند، اغلب رنج متنوعی از تشخیص‌ها از رده افرادی که الکل ترک کرده‌اند تا آنهایی که سندرم شوک سپتیک دارند، ارائه می‌شود. از آنجا که TTP ممکن است در بیماران مبتلا به لوپوس مشاهده شود، سردرگمی بین این دو روش تشخیص وجود دارد. یک گزارش حاکی از این است که ۲۴ درصد بیماران که به دلیل لوپوس مغزی می‌میرند، علائم پاتولوژیک TTP دارند. TTP همیشه باید مد نظر باشد، به ویژه در بیماران جوانی که به طور غیر منتظره‌ای دچار یک بیماری چند وجهی شدید می‌شوند. TTP یک اختلال قابل درمان است. بررسی اسمیر در هر بیماری، حتی با ترومبوسایتوپنیای خفیف ضروری است تا امکان وجود شیتوسیت‌ها مورد ارزیابی قرار گیرد. آزمایش ADAMTS13 مفید است اما درمان نباید به خاطر انتظار برای نتایج آزمایش، به تأخیر بیافتد. سطوح بسیار پایین ( $> 5\%$ )، علامت تشخیص TTP هستند. با این حال، می‌توان سطوح پایین (۵۰-۵٪) را در هر بیمار ناخوش احوالی دید.

## درمان

TTP درمان نشده، به سرعت کشنده است. میزان مرگ و میر در دوره قبل از تبادل پلاسما در رنج ۹۵ تا ۱۰۰ درصد بود. اخیراً، درمان از طریق تبادل پلاسما، اساس درمان TTP است و مرگ و میر

را به کمتر از ۲۰ درصد کاهش می‌دهد. با این حال، علی‌رغم درمان کافی، بیماران اغلب یا بر اثر بیماری مقاوم یا به طور ناگهانی در طی دوره اولیه درمان، می‌میرند (جدول ۱۲,۳).

**استروئیدها** در دوزهای ۶۰ میلی‌گرم در روز به طور وریدی از پردنیزون معمولاً تجویز می‌شود. این باید تا زمانی که بیمار کاملاً بهبود یابد، ادامه پیدا کند. موارد بسیار خفیف TTP (بدون علائم عصبی) ممکن است توسط پردنیزون به تنهایی، با استفاده از تبادل پلاسما در زمان بروز اولین نشانه‌های پیشرفت بیماری، درمان شود.

**تزریق پلاسما**، شاید به دلیل تجدید ذخیره ADMATS13 مفید باشد. به نظر می‌رسد که تبادل پلاسما نسبت به تزریق پلاسمای ساده برتری داشته باشد. این ممکن است به دلیل توانایی تبادل پلاسما در انتقال حجم بسیار بزرگی از پلاسمای یخ زده تازه باشد. در بیمارانی که پلاسما نمی‌تواند بسیار سریع مبادله شود، تزریق پلاسما باید در دوز مصرفی ۱ واحد در هر ۴ ساعت، شروع شود.

**تبادل پلاسما** یک نتیجه برتر را در مقایسه با کاربرد انتقال پلاسما نشان داد. بیماران مبتلا به تمامی موارد خفیف TTP باید ۱,۵ برابر حجم پلاسما، تبادل پلاسما را به مدت حداقل ۵ روز دریافت کنند. تبادل پلاسما باید روزانه، تا زمانی که LDH به حد طبیعی برسد، ادامه یابد. بیمارانی که به طور یک در میان تبادل را شروع کرده‌اند، باید مصرف را متوقف کنند. اگر تعداد پلاکت‌ها کاهش یابد و یا LDH افزایش یابد، تبادل روزانه باید دوباره برقرار شود. از آنجا که تعداد پلاکت‌ها می‌تواند با عامل مؤثر خارجی تحت تأثیر قرار بگیرد، LDH تمایل دارد که نشانه قابل اطمینان تری از فعالیت بیماری باشد.

**تزریق پلاکت‌ها** در بیماران مبتلا به TTP منع مصرف دارد. انتقال پلاکت‌ها گاهی منجر به وخامت حال بالینی بیمار می‌شود. بعد از انتقال پلاکت، بیماران می‌توانند دچار نارسایی تنفسی یا تشنج شوند. انتقال پلاکت باید به شرایط واقعاً کشنده مانند خون‌ریزی داخل جمجمه، محدود شود. در بیشتر بیماران مبتلا به TTP، توجه بسیار کمی برای انتقال پلاکت وجود دارد. در بیماران مبتلا به ترومبوسایتوپنیای شدید، تعیین خط تبادل پلاسما باید توسط یک فرد باتجربه انجام شود. نشان داده شده است که این روش تعیین خط در بیماران مبتلا به نقص انعقادی، امن می‌باشد.

## فصل دوازدهم: میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک (TTP/HUS) ۱۵۳

جدول ۱۲,۳ TTP: درمان

Prednisone 60–120 mg/day
1.5 plasma volume plasma exchange, using plasma as replacement fluid

### بیماران مقاوم

بیماران مبتلا به TTP در پاسخشان به تبادل پلاسما متفاوت هستند. بیماران مبتلا به بیماری مقاوم می‌توانند با دو الگوی کلی معرفی شوند: بیماری که به آرامی پاسخ می‌دهد یا بیماری که به سرعت پاسخ می‌دهد اما با نیاز به تبادل روزانه پلاسما، ادامه می‌دهد یا بیماری که در حین تبادل، حالش رو به وخامت می‌گذارد (جدول ۱۲,۴).

**پاسخ دهنده‌های آهسته** اغلب فقط نیاز به صبر دارند. برخی بیماران قبل از اینکه بهبود یابند، برای تبادل به چندین هفته زمان نیاز دارند. در بیماران مبتلا به بیماری فعال اما پایدار، شواهد مستند دال بر اثر بخشی تزریق وینکریستین (۱ mg/m<sup>2</sup> IV ۲ میلی‌گرم در روز اول و سپس ۱ میلی‌گرم در روزهای ۴، ۷ و ۱۰) یا ریتوکسی ماب (به میزان ۳۷۵ mg/m<sup>2</sup> هر هفته به مدت ۴ هفته) وجود دارد. بیماران باید برای دلایل دیگری ترومبوسایتوپنیا مانند ترومبوسایتوپنیا ناشی از هپارین، کمبود فولات، یا ترومبوسایتوپنیا به دلیل داروهای دیگری مانند آنتی‌بیوتیک‌ها مورد ارزیابی قرار گیرند.

**بیمارانی که رو به وخامت می‌گذارند** در حالی که تحت درمان هستند، خوشبختانه تعدادشان بسیار کم است اما چالش‌های دشواری وجود دارد. در یک بیمار مبتلا به TTP که رو به وخامت است، باید اطمینان حاصل کرد که بیمار سندرم دیگری مانند التهاب رگ یا عفونت ندارد. این فرایندها ممکن است با میکروآنژیوپاتی و نارسایی چند سیستمی وجود داشته باشند. یک مانوری که ممکن است در بیمار رو به وخامت مفید باشد، افزایش تبادل یک حجم، به اندازه دو بار در روز است. ممکن است به استفاده از وینکریستین یا ریتوکسی ماب اشاره شود. اگرچه از عمل برداشتن طحال، دفاع شده است، اما در بیماران مبتلا به TTP به شدت خطرناک است. عمل برداشتن طحال باید تنها به عنوان یک اقدام بسیار بد در نظر گرفته شود.

جدول ۱۲,۴ گزینه‌های مورد بررسی برای بیماران مقاوم

Cryo-poor plasma
Twice daily one plasma volume plasma exchange
Vincristine 1.4 mg/m <sup>2</sup> day 1 and then 1 mg days 4, 7, and 10
Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> weekly × 4 therapy for refractory TTP

## پیشگیری از بازگشت دوباره

دو گروه از بیماران مبتلا به TTP در خطر بازگشت دوباره هستند. ۲۰ تا ۳۰ درصد بیماران مبتلا به TTP خودبه خودی، بازگشت خواهند داشت. مشخص شده است که بیشتر این بیماران دارای آنتی‌بادی‌های دقیقاً ضد ADAMT13 هستند. به نظر می‌رسد استفاده از ریتوکسی‌مب در این بیماران به طور چشم‌گیری نرخ بازگشت را کاهش می‌دهد. به نظر می‌رسد که گروه دیگری از بیماران TTP مادرزادی دارند. یک ویژگی سوپرایزکننده این است که اولین حمله TTP ممکن نیست تا بزرگسالی اتفاق بیفتد. این بیماران ADAMTS13 بسیار پایین ( $> 0.5$ ٪) دارند اما آنتی‌بادی مهارکننده ندارند. بیماران مبتلا به TTP مادرزادی، نیاز به تزریق پلازما (معمولاً ۲ واحد FFP هر ۲ تا ۴ هفته یکبار) برای جلوگیری از بازگشت، دارند. ADAMTS13 نو ترکیب، در حال گسترش است و باید برای این بیماران مفید باشد.

## نقش ریتوکسی‌مب در TTP

درباره نقش ریتوکسی‌مب در TTP، اختلاف نظرهای زیادی وجود دارد. یک روش معقول، استفاده از آن در بیمارانی با آنتی‌بادی‌های مهارکننده برای ADAMTS13 خواهد بود زیرا به نظر می‌رسد که شیوع بازگشت را کاهش می‌دهد و ممکن است پاسخ به تبادل پلازما را سرعت بخشد.

## نقش سطوح ADAMTS13

خون باید بلافاصله با شروع تبادل پلازما برای سطوح ADAMTS13، ارسال شود. سه الگو در این زمینه وجود خواهد داشت:

- سطوح بسیار پایین ( $> 0.5$ ٪)، مهارکننده مثبت: TTP کلاسیک، خودایمنی و افزودن ریتوکسی‌مب در نظر گرفته می‌شود
- سطوح بسیار پایین ( $> 0.5$ ٪)، بدون مهارکننده: TTP مادرزادی، باری جلوگیری از بازگشت نیاز به تزریق طولانی مدت پلازما خواهد بود
- سطوح پایین نیستند ( $< 0.5$ ٪)، مهار کننده مثبت: می‌تواند TTP باشد، در نظر گرفتن تشخیص‌های دیگر یا HUS غیر عادی



## سندرم اورمی همولیتیک

HUS به عنوان یک سندرم جداگانه در سال ۱۹۵۴ شناخته شده است. این مجموعی از گروه سه گانه، نارسایی کلیوی، کم خونی میکروآنژیوپاتیک و ترومبوسایتوپنیا می باشد. دو شکل اصلی شناخته شده اند، یک شکل "معمولی" که در کودکان خردسال مبتلا به اسهال دیده می شود و یک شکل "غیر عادی".

### HUS عادی

HUS عادی (که به آن HUS D+ نیز گفته می شود) معمولاً در بچه های زیر ۴ سال مشاهده می شود اما ممکن است در هر سنی رخ دهد. اغلب نشانه های از اسهال عفونی، معمولاً با خون، وجود دارد. بیماران به دلیل نشانه های نارسایی کلیوی به پزشک مراجعه می کنند. در HUS، ترومبوسایتوپنیا می تواند خفیف و در محدوده  $50000 \mu L$  باشد. درگیری کلیوی مضاعف در HUS معمولی شایع است. درگیری عصبی می تواند در ۴۰ درصد بیماران تشنجی، از ویژگی های برجسته آن است. آزمایش های عملکرد کبالی کبد در ۴۰ درصد بیماران مشاهده می شود و ۱۰ درصد بیماران مبتلا به عفونت پانکراس هستند. بیماران مبتلا به HUS کلاسیک به درمان محافظه کارانه و درمان جایگزینی کلیه پاسخ می دهند. متأسفانه، اگرچه بیشتر بیماران از نظر عملکرد کلیوی بهبود می یابند، اما بیشتر بیماران دچار آسیب کلیوی بلند مدت می شوند. اخیراً برای بیشتر بیماران، هیچ الگویی برای تبادل پلازما حتی با بیماری شدید وجود ندارد. بیماران مراجعه کننده باید مدفوعشان را برای آزمایش سم شیگا و موارد گزارش شده به بخش بهداشت، مورد آزمایش قرار دهند زیرا این موارد ممکن است شیوع گسترده ای از اشرشیاکولی اینترهموراژیک باشد.

### HUS غیر عادی

HUS غیر عادی یک HUS مربوط به منبع عفونی نیست. بیماران به یک HUS خودبخودی معرفی می شوند و بیماری تصاعدی خواهند داشت که منجر به نارسایی کلیوی علی رغم تبادل پلازما می شود. در بسیاری از بیماران نقص هایی در مهارکننده مکمل پیدا می شود که به نظر می رسد منجر به فعال سازی مکمل و آسیب کلیوی می شود. پیوند کلیه در برخی بیماران منجر به بازگشت دوباره HUS می شود. اکولیزومب مسدود کننده C5a، در حفظ و بازگشت عملکرد کلیوی در این بیماران بسیار مؤثر است و باید به محض اینکه HUS غیر عادی تشخیص داده می شود با دوز مصرفی ۹۰۰

میلی گرم در هفته شروع شود و سپس ۱۲۰۰ میلی گرم هر دو هفته یکبار تکرار شود. نقص آزمایش نقص های مکمل، بحث برانگیز است، زیرا بسیاری می توانند تنها با غربالگری ژنتیکی یافت شوند و حتی کسانی که آزمایش نقص برای آنها منفی است به درمان پاسخ می دهند. یک پژوهش آزمایشگاهی در جدول ۱۲،۵ آورده شده است.

جدول ۱۲،۵ پژوهش آزمایشگاهی TTP/HUS

Laboratories to obtain before plasma exchange ADAMTS13 activity and inhibitor Complement C3 level
If suspicious of aHUS Complement C3 Complement Factor B Complement Factor H Complement Factor I Membrane cofactor protein (MCP)

نکته: اینها بسیار شایع هستند- نقص های نادرتری گزارش شده اند و تا ۳۰ درصد بیماران مبتلا به aHUS نقص قابل ملاحظه ای نخواهند داشت

### TTP مربوط به بارداری

TTP ممکن است در هر زمانی در دوران بارداری اتفاق بیافتد، که اغلب منجر به سردرگمی در تشخیص به سبب وجود همپوشانی بالینی بین TTP و سندرم HELLP می شود.

به نظر می رسد یک حضور منحصر به فرد از TTP که در سه ماهه دوم در هفته های ۲۰ تا ۲۲ رخ می دهد، وجود داشته باشد. اگر مادر زنده بماند، جنین با هیچ شواهدی از ترومبوسایتوپنیا یا انفارکتوس همراه نخواهد بود. به نظر می رسد که بارداری TTP را تقویت می کند زیرا TTP با خاتمه بارداری برطرف می شود و می تواند با بارداری بعدی دوباره ایجاد شود. درمان شامل خاتمه بارداری یا تلاش برای حمایت از بیمار با تبادل پلاسما تا زمان زایمان است. تا ۳۰ درصد از بیماران با بارداری های بعدی بازگشت دوباره دارند، بنابراین، این اطلاعات باید در برنامه ریزی برای بارداری های بعدی در نظر گرفته شود.

## سندرم HELLP

آقای وینستن، سندرم اختصاری HELLP را برای توصیف یک نوع از عارضه بارداری به نام پره اکلامپسی معرفی کرد. سندرم اختصاری HELLP (H از همولیز، E از افزایش یافته، L از آزمایش کبدی و L از کم، P از پلاکت‌ها) یک نوع پره اکلامپسی را توصیف می‌کند. سندرم HELLP بعد از ۲۸ هفته از حاملگی در یک فردی که از پره اکلامپسی رنج می‌برد، اتفاق می‌افتد. اولین علامت این سندرم، کاهش تعداد پلاکت به دنبال یک آزمایش عملکرد غیر عادی کبد است. نشانه‌های همولیز همراه با شیبستوسیت‌های فراوان در نمونه بافت و یک LDH بالا وجود دارد. HELLP می‌تواند با نارسایی کبدی تبدیل شود و همچنین مرگ و میر ناشی از پارگی کبدی نیز گزارش شده است. برخلاف TTP، درگیری جنین در سندرم HELLP وجود دارد که در ۳۰ درصد موارد هم ترومبوسایتوپنیای جنینی گزارش شده است. در موارد شدید، D-دایمرهای افزایش یافته سازگار با DIC نیز یافت می‌شود. زایمان کودک در بیشتر مواقع منجر به قطع سندرم HELLP می‌شود اما موارد مقاوم به تزریق دگزامتازون و تبادل پلاسما نیاز خواهند داشت. بیماران باید ۱ تا ۲ روز بعد از زایمان مورد معاینه دقیق قرار گیرند زیرا گزارش خونی می‌تواند به طور موقت قبل از بهبودی وخیم‌تر شود. یک نوع شدید سندرم HELLP در بیماران مبتلا به بیماری آنتی‌بادی ضد فسفولیپیدی مشاهده می‌شود که ممکن است در هفته‌های ۲۰ تا ۲۴ با سندرم HELLP معرفی شوند. این بیماران ممکن است ترومبوز مداوم مقاوم به هیپارین داشته باشند و ممکن است نیاز به خاتمه بارداری برای متوقف کردن این فرآیند باشد.

## HUS پس از زایمان

یک عارضه غیر عادی بارداری، سندرم HUS است که تا ۲۸ روز پس از زایمان مشاهده می‌شود. این شکل از HUS اکنون به عنوان شکلی از HUS غیر عادی شناخته می‌شود و درمان با اکولیزومب باید پس از اینکه TTP برطرف شد، شروع شود.

## HUS مربوط به دارو

TMها معمولاً در بیمارانی که مقداری دارو دریافت می‌کنند، مشاهده می‌شود. این TMها می‌توانند از شاخص‌های تنظیم دارو تا یک اختلال کشنده بسیار سریع، تغییر کنند.

## HUS مهار کننده کلسینرین

اولین مورد از TM همراه با CSA بلافاصله بعد از معرفی آن، گزارش شد. معمولاً، آن پس از اینکه یک مهار کننده کلسینرین با کاهش تعداد پلاکت، کاهش نرخ هماتوکریت و افزایش LDH آشکار می‌شود، شروع می‌شود. برخی موارد کشنده بوده‌اند. با این حال، TM اغلب با کاهش دوز مصرفی داروی مشکل ساز یا تغییر به یک ماده دیگر، برطرف می‌شود. به نظر می‌رسد علت آن، آسیب کلیوی یا اندوتلیال مستقیم تولید شده توسط این داروها می‌باشد. ترومبوسایتوپنیا و میکروآنژیوپاتی ممکن است تنها آسیب عروقی را منعکس کنند.

## TM پیوند مغز استخوان

TTP/HUS می‌تواند هم پیوند مغز استخوان اتولوگ و هم آلوتنیک را پیچیده کند. این دایره شیوع به طور گسترده‌ای بسته به معیارهای مورد استفاده برای تشخیص TTP/HUS دارد اما برای پیوند مغز استخوان آلوتنیک ۱۵ درصد و برای اتولوگ ۵ درصد می‌باشد. چندین نوع TTP/HUS در پیوند مغز استخوان شناخته می‌شوند. یک نوع "یک کامل کننده چند عضوی" است که در اوایل (۲۰ تا ۶۰ روز اول) رخ می‌دهد، درگیری سیستم‌های چند عضوی است و اغلب کشنده است. این همچنین با عفونت CMV شدیدی همراه است. نوع دیگر TTP/HUS مشابه با مهار کننده کلسینرین HUS است. نوع سوم "TTP/HUS شرطی سازی شده" است که ۶ ماه یا بیشتر بعد از رادیوگرافی بدن رخ می‌دهد و همراه با درگیری اولیه کلیوی است. در نهایت، بیماران مبتلا به عفونت CMV با یک سندرم TTP/HUS مربوط به عفونت عروقی ناشی از CMV معرفی می‌شوند. شناخت علت TTP مربوط به پیوند مغز استخوان به نظر متفاوت از TTP "کلاسیک" است. تغییرات فاکتور فون ویلبراند ناشی از شکاف آنزیم پروتئاز، در TTP مربوط به BMT یافت نشده است. به نظر می‌رسد این دلالت بر آسیب عروقی مرتبط با دارو باشد. داروی TTP/HUS پیوند مغز استخوان، نامعلوم است. بیماران باید دوز مصرفی مهار کننده کلسینرین را کاهش دهند. اگرچه تبادل پلاسما اغلب امتحان می‌شود، ولی بیماران مبتلا به TTP/HUS کامل یا شرطی، اغلب پاسخی به درمان نمی‌دهند.

## TM مربوط به داروها

TM به صورت بسیار شایع همراه با داروی آنتی نئوپلاستیک عامل میتومايسين C، با انتشار ۱۰ درصدی زمانی که دوز مصرفی بیش از ۶۰ میلی گرم باشد، مشاهده می‌شود. شروع آهسته‌ای دارد و

## فصل دوازدهم: میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک (TTP/HUS) ۱۵۹

اولین نشانه آن کاهش تعداد پلاکت‌ها ماه‌ها بعد از قطع درمان است. این به دنبال خود، یک دوره شدید نارسایی کلیوی و مرگ به همراه دارد. در حال حاضر، شایع‌ترین داروی آنتی‌نئوپلاستیک که سبب ایجاد TM می‌شود، ژمسیتابین است. همانند میتومایسین، در ظاهر سندرم TM ناشی از ژمسیتابین می‌تواند به تأخیر بیافتد و می‌تواند کشنده باشد. فشار خون بالای شدید اغلب صورت بالینی TM را پیش‌بینی می‌کند. استفاده از تبادل پلاسما جای بحث دارد اما داده‌های فزاینده‌ای وجود دارد که دوره کوتاه استفاده از داروی اکولیزومب ممکن است مفید باشد. مهار کننده VEGF مانند بواسیزومب و سونیتینیب نیز می‌توانند در ارتباط با TM استفاده شوند. از آنجا که سرطان پیشرفته به خودی خود می‌تواند با سندرم شبه TTP همراه باشد، ممکن است ترومبوسایتوپنیا و همولیز به دلیل سرطان ایجاد شود و نه به دلیل مواد درمانی سرطان.

اگرچه TMها با داروهای آنتی‌نئوپلاستیک مانند کاربوپلاتین و ژمسیتابین گزارش شده است، جدیدترین کلاس دارویی که در حال حاضر در گزارش‌های خاص اشاره می‌شود، داروی تینوپایریدین‌ها هستند: تیکلوپیدین، کلوپیدوگرل و پرازوگرل. انتشار TTP همراه با تیکلوپیدین ممکن است به نسبت ۱ در ۱۶۰۰ باشد در حالی که شیوع آن با داروی کلوپیدوگرل بسیار کمتر - ۰,۰۰۰۱ درصد - می‌باشد اما از آنجا که به طور بسیار زیادی تجویز می‌شود، دومین علت بسیار شایع TM ناشی از دارو می‌باشد. مواردی نیز با جدیدترین عامل، یعنی پراسوگرل، گزارش شده است اما انتشار آن ناشناخته است. تقریباً تمامی موارد کلوپیدوگرل - و پراسوگرل - تحریک کننده TM در عرض دو هفته از شروع مصرف دارو، رخ می‌دهد. برخلاف تیکلوپیدین TM که در آن سطح بسیار پایینی از ADAMTS13 یافت می‌شود، سطوح TMهای ناشی از کلوپیدوگرل و پراسوگرل نرمال هستند. تمامی بیماران مبتلا به تینوپایریدین TM باید تبادل پلاسما دریافت کنند زیرا به نظر می‌آید که این امر در کنترل فرآیند مؤثر است.



## فصل سیزدهم: فرآورده‌های غیرخونی برای اختلالات خون‌ریزی

چندین مواد مشتق شده از غیر پلاسمایی‌ها، برای درمان اختلالات خون‌ریزی وجود دارند (جدول ۱۳،۱). تمامی این مواد کیفیت‌های مشترکی از جمله نسبتاً غیر خاص بودن و عوارض بالقوه تهدید کننده زندگی را به اشتراک می‌گذارند.

جدول ۱۳،۱ فرآورده‌های غیر خونی برای اختلالات خون‌ریزی

Desmopressin
IV: 0.3 µg/kg over 30 min
Nasal: over 50 kg—one squirt of 150 µg in each nostril Under 50 kg—one squirt of 150 µg total
Aminocaproic acid
IV: 5 g bolus, then 500–1,000 mg/h
Oral: 5 g bolus, then 2 g every 2 h
Tranexamic acid
IV: 10 mg/kg every 6–8 h
Trauma: 1 g load and 1 g over 8 h
Oral: 25 mg/kg every 6–8 h
Conjugated estrogens
0.6 mg/kg IV for 5 days

### دسموپرسین

دسموپرسین (DDAVP) یک شبیه سازی مصنوعی از هورمون ضد ادراری است. تجویز دسموپرسین در افراد داوطلب نرمال، هم سطح فاکتور VIII و هم پروتئین‌های فون ویلبراند را چندین برابر افزایش می‌دهد. در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور VIII خفیف، دسموپرسین می‌تواند دو تا سه برابر سطوح را بالا ببرد. سطح به دست آمده عامل VIII ممکن است برای جراحی‌های جزئی و اقدامات دندان

پزشکی از هموستاز حمایت کند. در بیماری فون ویلبراند، پاسخ بستگی به نوع بیماری دارد. بیشتر بیماران نوع ۱ و برخی از بیماران نوع 2A، به دسموپرسین پاسخ قدرتمندی خواهند داشت. در بیماران نوع 2B و بیماران شبه فون ویلبراند ممکن است ترومبوسایتوپنیای شدید در اثر دسموپرسین ایجاد شود. گزارش شده است که بیماران مبتلا به کمبود فاکتور XI نیز گاهی به دسموپرسین پاسخ داده‌اند.

دلیل تجویز دسموپرسینی که منجر به چنین افزایشی در فاکتور VIII می‌شود، نامعلوم است. مصرف مستقیم دسموپرسین توسط سلول‌های اندوتلیال، منجر به آزادسازی پروتئین فون ویلبراند نمی‌شود، و دلالت بر وجود یک پیام رسان ثانویه یا برخی تاثیرات غیرمستقیم دیگر دارد.

دسموپرسین، همچنین در بیماران مبتلا به برخی اختلالات خون‌ریزی مادرزادی، مفید است. بیماران مبتلا به اختلالات پلاکتی ارثی ممکن است به دسموپرسین پاسخ دهند. در نهایت، تقریباً نصف بیماران مبتلا به خون‌ریزی و زمان خون‌ریزی طولانی بدون هیچ نقص قابل تشخیصی، به دسموپرسین پاسخ خواهند داد.

بیماران مبتلا به اورمی نیز کوتاه شدن زمان خون‌ریزی را با مصرف دسموپرسین نشان خواهند داد. این ممکن است به دلیل افزایش عامل فون ویلبراند اخیراً آزاد شده باشد.

بیماران مبتلا به اختلالات خون‌ریزی ارثی باید به منظور پاسخشان به دسموپرسین مورد آزمایش قرار گیرند. بیماران مبتلا به کمبود عامل VIII، باید سطح فاکتور VIII را قبل و ۴۵ دقیقه بعد از پایان تزریق مد نظر گیرند. بیماران مبتلا به بیماری فون ویلبراند باید یک جدول فون ویلبراند و قبل و بعد از یک PFA-100 اجرا شده را داشته باشند. بیماران مبتلا به اختلال عملکرد پلاکتی باید فقط PFA-100 یا سایر آزمایش‌های اجرا شده عملکرد پلاکت را داشته باشند.

دسموپرسین به دو شکل در دسترس است. شکل داخل وریدی با دوز مصرفی ۰,۳  $\mu\text{g}/\text{kg}$  مخلوط با محلول نمکی نرمال و تزریق در طی ۱۵ تا ۳۰ دقیقه. ۴۵ دقیقه بعد از تزریق طول می‌کشد تا به اثر هموستاز کامل برسد. شکل اسپری دسموپرسین (استیمات) نیز در دسترس است. هر سرنگ حاوی ۱۵۰  $\mu\text{g}$  دسموپرسین است. دوز مصرفی برای بیماران بالای ۵۰ کیلوگرم، یک سرنگ در هر سوراخ بینی و برای افراد زیر ۵۰ کیلوگرم، در کل یک سرنگ است. بیمارانی که استیمیت مصرف می‌کنند، باید به طرز مصرف صحیح آن وارد باشند تا دارو را به طور درستی به کار ببرند. همچنین لازم است که به بیماران واقعاً استیمیت داده شود و از تجویز دسموپرسین خودداری شود. دسموپرسین عمومی برای شب ادراری و نه برای VWD، تجویز می‌شود و حاوی دوز ناکافی است.



## فصل سیزدهم: فرآورده‌های غیرخونی برای اختلالات خون‌ریزی ۱۶۳

از آنجا که دسموپرسین یک ماده شبیه سازی شده از هورمون ضد ادراری است، احتباس آب مهم‌ترین اثر جانبی آن می‌باشد. برای اکثر بیمارانی که گاه گاهی از دارو استفاده می‌کنند، این یک مشکل محسوب نمی‌شود. با این حال، در بیمارانی که جراحی کرده‌اند و سرم داخل وریدی و دسموپرسین دریافت می‌کنند، ممکن است هایپوناترمی ایجاد شود. بیمارانی که جراحی کرده‌اند و سایر بیمارانی که نمی‌توانند مصرف مایعات را کنترل کنند، باید سرم سدیم و کنترل ادرار خروجی داشته باشند.

گزارش‌های نادری از بیماران مبتلا به بیماری عروقی پیشین که دسموپرسین دریافت کرده و سپس دچار ترومبوز شده‌اند، دریافت شده است. هنوز واضح نیست که دسموپرسین، چه خطراتی برای بیماران مبتلا به بیماری عروقی جدی، ایجاد می‌کند.

### اسید آمینوکاپروئیک و اسید ترانکزامیک

عملکرد اسید آمینوکاپروئیک و اسید ترانکزامیک به عنوان مواد آنتی فیبرینولیتیک از طریق مانع شدن پیوند پلاسمین به فیبرینوژن می‌باشد. این مواد در سه موقعیت مفید هستند. یک موقعیت، هنگام وجود فیبرینولیز بیش از حد است. چنین چیزی بیشتر مواقع در بیماری کبدی رخ می‌دهد اما به ندرت ممکن است آمیلوئیدوز یا نقایص مادرزادی نادر را پیچیده‌تر کند. مواد آنتی فیبرینولیتیک نیز به عنوان درمان کمکی در زمینه اقدامات مربوط به دهان و دندان در بیماران مبتلا به خون‌ریزی، مفید هستند. در نهایت، در بیماران مبتلا به ترومبوساتوپنیای شدید، استفاده از مواد آنتی فیبرینولیتیک ممکن است خون‌ریزی را کاهش دهد.

اخیراً علاقه رو به افزایشی در استفاده از اسید ترانکزامیک در زمینه تروما و بیماران جراحی شده، وجود دارد. آزمایش CRASH-2 یک کاهش در نرخ مرگ و میر را با استفاده زود هنگام از اسید ترانکزامیک ( $h > 3$ ) در بیماران مبتلا به خون‌ریزی قابل توجه، نشان داد. این یافته‌ها، مطابق با داده‌های بیمارستان نظامی است. همچنین داده‌های افزایش یافته‌ای وجود دارند که استفاده پیشگیری کننده از اسید ترانکزامیک را قبل از جراحی‌هایی با خطر از دست دادن خون زیاد (مانند ستون فقرات، ارتوپدی) برای کاهش خون‌ریزی مؤثر نشان می‌دهند. استفاده اخیر از اسید ترانکزامیک باید در بیماران مبتلا به تروما با خون‌ریزی‌های شدید در نظر گرفته شود، مخصوصاً اگر آنها نشانه‌هایی از فیبرینولیز شدید داشته باشند.

خطر عمده مرتبط با این داروها، این واقعیت است که آنها ترومبا را تقویت کرده و از شکاف ترومبا جلوگیری می‌کنند. در مناطق خون‌ریزی محدود مانند خون‌ریزی مجاری ادراری، استفاده از مواد آنتی فیبرینولیتیک ممکن است منجر به انسداد شود. در صورت وجود DIC هنگامی که فیبرینولیز یک فرآیند ثانویه است، استفاده از مواد آنتی فیبرینولیتیک ممکن است، ترومبوزهای شدیدی ایجاد کند. استفاده طولانی مدت از اسید آمینوکاپروئیک، با افزایش بیماری میوپاتی عمومی همراه خواهد بود.

دوز مصرفی اسید آمینوکاپروئیک، به میزان ۵ گرم بیش از یک ساعت و به دنبال آن تزریق مداوم ۱ گرم در ساعت است. رژیم‌های خوراکی متغیر است. یک روش، استفاده از ۵ گرم داروی خوراکی و سپس تجویز ۲ گرم در هر ۲ ساعت بلافاصله بعد از یک روند خوراکی برای روز اول است و برای ۲ روز بعدی باید به مقدار ۴ گرم در هر ۴ ساعت برگردد.

دوز مصرفی اسید ترانکزامیک، ۱۰ mg/kg IV و به دنبال آن یا ۱۰ mg/kg IV در هر ۶ الی ۸ ساعت و یا ۲۵ mg/kg در هر ۶ الی ۸ ساعت به صورت خوراکی می‌باشد. دوز خوراکی اسید ترانکزامیک، آن را برای جراحی دهان و سایر عملیات جزئی، مفید می‌سازد. در ایالات متحده دوز مصرفی ۱۳۰۰ میلی‌گرم (دو قرص ۶۵۰ میلی‌گرمی) سه بار در روز برای درمان پریودهای شدید (قاعدگی) تجویز می‌شود. برای بیماران دیالیزی یا مبتلا به چندین بیماری کلیوی، دوز مصرفی باید به نصف کاهش یابد.

## آپروتینین

آپروتینین یک مهارکننده پروتئاز غیر اختصاصی است که آنزیم‌های فیبرینولیتیک و نیز تعدادی از آنزیم‌های دیگر را هم مهار می‌کند. مشاهده شده است که آپروتینین در عمل جراحی قلب، باعث کاهش مصرف فرآورده‌های خونی می‌شود اما به دلیل افزایش خطر ترومبوز، از بازار خارج شده است.

## استروژن‌های در هم آمیخته

گزارش شده است که با دوزهای بالایی از استروژن‌های در هم آمیخته، خون‌ریزی در بیماران مبتلا به اورمی بهبود می‌یابد. دوز مصرفی، ۰٫۶ mg/kg در روز به مدت ۵ روز به صورت داخل وریدی و یا خوراکی می‌باشد. اثر هموستاتیک استروژن‌ها می‌تواند تا دو هفته ادامه یابد. دلیل اینکه استروژن‌ها در کاهش خون‌ریزی اورمیک نقش موثری دارند، ناشناخته است.

## VIIA نوترکیب (rVIIA)

اگرچه در ابتدا از rVIIA در بیماران هموفیلی دارنده مهارکننده استفاده می‌شد، اما گزارش‌های زیادی مبنی بر استفاده از آن در تمایل به خون‌ریزی‌های مختلط وجود دارد (جدول ۱۳،۲). بیشترین استفاده دائمی از این ماده در بیماران هموفیلی دارنده مهارکننده‌ها، مهارکننده‌های فاکتور اکتسابی، کمبود فاکتورهای VI و XI، به علاوه ترومبوسایتوپنیای گلانزمان می‌باشد. بحث برانگیزترین موضوع، استفاده آن در نقص‌های انعقادی اکتسابی در بیماران مبتلا به تروما، بیماران مبتلا به بیماری‌های کبدی، بیماران خون‌ریزی کننده‌ای که به دلیل مصرف ضد انعقادهای جدید مانند دابیگاتران خونشان منعقد نمی‌شود، و مصرف بیش از حد وارفارین است. بسیاری از این داده‌ها در گزارش‌های مکرر و جداگانه وجود دارد- مقدار واقعی rVIIA در این داده‌ها نامشخص است. در این زمان با استناد بر این داده‌ها، دوز مصرفی پایین (۲۰ تا ۴۰ میکروگرم بر کیلوگرم) قبل از هر گونه اقداماتی در بیماران کبدی مبتلا به نقص‌های انعقادی غیر قابل اصلاح و بیمارانی با خون‌ریزی کشنده که فونداپارینوکس مصرف می‌کنند، توصیه می‌شود. برای ارگان‌هایی که به کنسانتره‌های پیچیده پروترومبین دسترسی ندارند، rVIIA ممکن است یک انتخاب برای بیماران خون‌ریزی کننده‌ای باشد که داروهای ضد انعقادی خوراکی مصرف می‌کنند.

جدول ۱۳،۲ کاربردهای اخیر rVIIA

Factor VIII inhibitors
Factor IX inhibitors
Factor XI deficiency
Factor VII deficiency
Glanzmann thrombasthenia
Severe liver disease
Reversal of fondaparinux



## فصل چهاردهم: درمان با انتقال خون و انتقال خون حجیم

بسیاری از بیماران مبتلا به اختلالات خون‌ریزی به انتقال فرآورده‌های خونی نیاز خواهند داشت. این فصل، استفاده از فرآورده‌های خونی برای هموستاز را خلاصه بیان کرده است. همچنین در این فصل درباره هنر مدیریت انتقال خون در حجم بسیار بالا نیز بحث می‌شود.

### پلاکت‌ها

#### شرح

یک واحد پلاکت اهدا کننده تصادفی از یک واحد خون اهداکننده مشتق می‌شود (جدول ۱۴,۱). فرآورده‌های پلاکتی فریزیس اهداکننده منفرد از یک اهداکننده نرمال تحت پلاکت فریز گرفته می‌شود. یک واحد پلاکت فریز، معادل ۵ تا ۶ کنسانتره پلاکتی است. پلاکت فریزیس‌ها، مزیت قرار گرفتن در معرض تنها یک اهداکننده خون را ارائه می‌دهند. یک واحد پلاکت اهداکننده تصادفی می‌تواند تعداد پلاکت‌ها را  $7000-5 \mu\text{L}$  افزایش دهد. پلاکت‌ها در حین ذخیره بودن به طور خفیفی "خراش دار" هستند و ۴ ساعت طول می‌کشد تا پلاکت انتقال داده شده به طور کامل در جریان خون عمل کنند. یک منبع از ۵ کنسانتره پلاکت حاوی پلاسمای کافی برای برابری با یک واحد پلاسمای یخ زده تازه است (FFP) (تمامی عوامل انعقادی بجز V و VIII ناپایدار). پلاکت‌های تطبیق یافته با HLA، واحدهای فریزی اهداکننده منفرد هستند که از یک اهداکننده تطبیق یافته با HLA ناشی می‌شوند. این فرآورده تنها باید زمانی سفارش داده شود که شواهدی از آنتی‌بادی‌های HLA در گیرنده وجود داشته باشد. اگر پاسخ به انتقال پلاکت ضعیف باشد، همیشه تعداد پلاکت‌ها را ۱۵ دقیقه بعد از انتقال پلاکت باید کنترل کرد. تعداد پلاکت‌های کم در این ۱۵ دقیقه ممکن است

نشانه‌گر آنتی‌بادی‌های HLA باشد. تعداد پلاکت قابل قبول در این ۱۵ دقیقه، اما تعداد کم در ۲۴ ساعت، بیشتر دلالت بر افزایش مصرف آن دارد - تب، سپسیس، داروها و غیره. آنچه گفته شد، نشانه‌ای برای پلاکت‌های تطبیق یافته با HLA نمی‌باشد.

جدول ۱۴،۱ فرآورده‌های پلاکتی

Platelet concentrates One donor Dose: Adult 5-6 units, children 1 unit per 10 kg of body weight
Plateletpheresis platelet product One donor Dose: one per adult patient
HLA-matched platelets One donor matched for 1-4 class I HLA antigens Dose: one per adult patient

### نشانه‌ها

خطر خون‌ریزی شدید خودبخودی، تنها زمانی که تعداد پلاکت‌ها زیر  $5000 \mu\text{L}$  است، افزایش می‌یابد. خطر خون‌ریزی داخل مجسمه تنها زمانی که تعداد پلاکت‌ها زیر  $1000 \mu\text{L}$  است، بسیار زیاد است (۰،۷۶ درصد در روز). پژوهش Gmur، نرخ خون‌ریزی عمده به میزان فقط ۰،۰۷ درصد در روز را نشان داد، زمانی که تعداد پلاکت‌ها  $20000-10000 \mu\text{L}$  بودند. زمانی که تعداد پلاکت‌ها کمتر از  $10000 \mu\text{L}$  بودند، خطر خون‌ریزی زیاد به ۱،۹ درصد در روز افزایش یافت. بیماران مبتلا به ترومبوسایتوپنی خودایمنی مزمن می‌توانند تعداد پلاکت‌ها را در محدوده  $10000-5000 \mu\text{L}$  برای سال‌ها تحمل کنند.

در حال حاضر، داده‌های قابل توجهی از آزمایش‌های تصادفی نشان می‌دهند که برای بیماران که تومور دارند، انتقال پلاکت‌ها زمانی که تعداد پلاکت‌های ناشتا کمتر از  $10000 \mu\text{L}$  باشد، برای جلوگیری از خون‌ریزی ترومبوسایتوپنیا کافی است.

هنگام دادن پلاکت به بیماران، باید "فرآورده پلاکت فریزیس اهداکننده منفرد" تأمین شود. اگرچه این محصول همیشه در دسترس نیست، اما استفاده از آن، بیمار را در معرض یک اهداکننده قرار می‌دهد، به جای اینکه در معرض ۶ تا ۸ اهداکننده باشد. بهتر است پلاکت‌های لوکوئید شده، داده شود تا خطر پاسخ ایمنی به آنتی ژن‌های خارجی (آلوایمونیزیشن) کاهش یابد. دوز مصرفی واحدهای اهداکننده تصادفی، ۵ تا ۶ واحد در یک بیمار بزرگسال، یا ۱ واحد بر ۱۰ کیلوگرم در کودکان است.

## فصل چهاردهم: درمان با انتقال خون و انتقال خون حجیم ۱۶۹

در بیمارانی که دائماً خون‌ریزی دارند یا آنهایی که DIC دارند، فرد باید انتقال پلاکت بزرگتر از  $10000/\mu\text{L}$  را در نظر بگیرد. تعداد پلاکت به اندازه  $50000/\mu\text{L}$  توصیه می‌شود زیرا برخی داده‌ها وجود دارند - حداقل برای انتقال حجیم - که می‌گویند اینکار خون‌ریزی از مویرگ‌ها را متوقف می‌کند.

تزریق پلاکت برای بیماران ترومبوسایتوپنیای پایدار با تعداد پلاکت بالای  $10000/\mu\text{L}$  نشان داده نشده است. همچنین، انتقال پلاکت‌ها ممکن است منجر به عوارضی در بیماران TTP شود.

### ایمنی در برابر آنتی ژن‌های خارجی (آلویمونیزاسیون) پلاکت‌ها

بیمارانی که در معرض سلول‌های خونی با انواع گوناگون HLA قرار دارند، آنتی‌بادی‌هایی را برای آنتی ژن‌های HLA ایجاد می‌کنند. این در بیمارانی که انتقال خون قبلی دریافت کرده‌اند که لکودپلتید (حذف گلبول‌های سفید خون) نشده بود، یا در بیمارانی که باردار بودند، بسیار شایع است. از آنجا که پلاکت‌ها، آنتی ژن‌های نوع ۱ HLA را حمل می‌کنند، به سرعت توسط آنتی‌بادی‌های HLA از بین خواهند رفت. سابقه نشان داده است که تقریباً ۹۰ درصد بیمارانی که به دلیل کم‌خونی آپلاستیک یا میلودیپلازی تزریق روی آنها صورت گرفته، با HLA واکنش داده‌اند. میزان ایمنی سازی HLA در بیمارانی که شیمی درمانی می‌شوند، کمتر است. در متون قدیمی‌تر، این شیوع به میزان ۶۰ تا ۹۰ درصد گزارش شده است اما در پژوهش‌های اخیر کمتر است. بیمارانی که آنتی‌بادی‌های HLA ایجاد کرده‌اند، معمولاً پاسخ بهتری به پلاکت‌های تطبیق شده برای آنتی ژن‌های HLA می‌دهند. متأسفانه، برخی از بیماران یا HLA نوع نادر دارند یا آنقدر ایمنی سازس شده‌اند که به هر انتقال پلاکتی پاسخ نمی‌دهند.

اهمیت آلویمونیزاسیون بر دو مفهوم متمرکز می‌شود - شناسایی و اجتناب. بیمارانی که آنتی‌بادی‌های HLA دارند، در افزایش فوری تعداد پلاکت‌ها با پروسه انتقال خون، ناموفق عمل می‌کنند. اگر هیچ افزایشی در تعداد پلاکت‌ها در عرض ۱۵ دقیقه بعد از انتقال خون نباشد، فرد می‌تواند مورد آزمایش آنتی‌بادی‌های آنتی-HLA قرار گیرد. با این حال، برخی بیمارانی آنتی‌بادی‌هایی با خصوصیات ویژه بر ضد پروتئین‌های خاص پلاکت‌ها و نه آنتی ژن‌های HLA، دارند. بیمارانی با این نوع آنتی‌بادی‌ها، به پلاکت‌های همسان HLA پاسخ نخواهند داد. بیمارانی که قصد پیوند مغز استخوان یا شیمی درمانی بسیار شدید دارند، آن‌هایی که باردار بوده‌اند و یا آنهایی که قبلاً مورد انتقال خون قرار گرفته‌اند، باید برای آنتی‌بادی‌های ضد HLA، مورد ارزیابی قرار گیرند. این اجازه به

برنامه‌ریزی جهت نیازمندی‌های انتقال، می‌دهد. واضح است که گلبول‌های سفید منتقل شده، مسئول شروع پاسخ ضد HLA هستند. آزمایش‌ها نشان داده‌اند که فرآورده‌های خونی که گلبول سفیدشان حذف شده، بروز آلوایمونیزاسیون را کاهش می‌دهند و این فرآورده‌ها باید برای بیمارانی استفاده شود که انتظار می‌رود نیاز به انتقال خون مداوم دارند. با توجه به مزایای دیگر حذف گلبول‌های سفید از خون - کاهش عکس‌العمل، به طور بالقوه سرکوب سیستم ایمنی کمتر و انتقال CMV کمتر - بسیاری از مراکز خونی فقط چنین فرآورده‌هایی را ارائه می‌دهند.

### مدیریت بیماران مقاوم به پلاکت

بیمارانی که به انتقال پلاکت مقاوم هستند، یک مشکل بالینی دشوار را نشان می‌دهند (جدول ۱۴،۲). اگر ثابت شود که بیماران آنتی‌بادی‌های HLA دارند، فرد می‌تواند پلاکت‌های همسان HLA تزریق کند. متأسفانه، تزریق پلاکت در ۲۰ تا ۷۰ درصد این بیماران جواب نمی‌دهد. پلاکت‌های همسان HLA برای هر جایی، از ۱ تا ۴ مکان HLA تطبیق داده می‌شود. برخی مکان‌ها برای تطبیق دشوار هستند، بنابراین تطبیق‌ها ممکن است در دسترس نباشند. به همان تعداد، ۲۵ درصد بیماران آنتی‌بادی‌های آنتی پلاکت دارند که در آن فرآورده‌های همسان HLA، ناکارآمد خواهند بود. برای یافتن واحدهای سازگار با این بیماران، می‌توان پلاکت تطبیق متقابل را اجرا کرد، اما این ممکن است همیشه موفقیت‌آمیز نباشد. در بیمارانی که نسبت به انتقال پلاکت کاملاً مقاوم هستند، داروهایی به عنوان شناسایی اثرات آنتی‌بادی‌های آنتی پلاکتی در نظر می‌گیرند (مخصوصاً وانکومايسين). استفاده از مواد آنتی فیبرینولیتیک مانند اسید آمینوکاپروئیک یا اسید ترانکزامیک بسیار کم، ممکن است شیوع خون‌ریزی را کاهش دهند.

جدول ۱۴،۲ ارزیابی و مدیریت آلوایمونیزاسیون پلاکت

1. Check platelet count 15 min after platelet transfusion
2. If rise in platelet count is less than 5,000/ $\mu$ L, check for HLA antibodies
3. Administer HLA-matched platelets and evaluate for response
4. If three HLA-matched platelet transfusions are ineffective, stop giving
5. In completely refractory patients
(a) Evaluate for other causes of thrombocytopenia (HIT, drugs)
(b) Give 1 unit of platelets/day
(c) Consider antifibrinolytic therapy
• Epsilon aminocaproic acid 1 g/h iv, or
• Tranexamic acid 10 mg/kg every 8 h



## پلاسمای منجمد تازه

### توصیف

پلاسمای منجمد تازه، از یک واحد خون کامل اهدا شده، گرفته می‌شود. متوسط حجم FFP، ۲۲۵ میلی لیتر است. یک واحد FFP می‌تواند به طور متوسط در بیماران، سطح عامل انعقادی را تا ۵ الی ۷ درصد و فیبرینوژن را تا ۱۳ میلی گرم در دسی لیتر افزایش دهد. حدود ۲۰ دقیقه طول می‌کشد که FFP ذوب شود.

### نشانه‌ها

FFP فقط باید زمانی به کار برده شود که نقص انعقادی مستندی وجود داشته باشد که بتواند با یک مقدار معقولی از FFP اصلاح شود. برای بیماری که به دلیل مصرف بیش از حد وارفارین، در حال خون‌ریزی است و یا نیاز فوری به جراحی دارد، مفید است. در غیر این صورت، اگر نیاز به بازگشت باشد، باید ویتامین K استفاده شود یا در صورت نیاز مبرم از کنسانتره‌های پیچیده پروترومبین فوری استفاده شود. DIC همراه با خون‌ریزی، نشانه دیگری برای FFP است. FFP همراه با تبادل پلازما در پورپورای ترومبوسایتوپنیای ترومبوتیک، استفاده می‌شود. FFP ممکن است در بیماران دچار خون‌ریزی مبتلا به بیماری کبدی و نقص‌های انعقادی مفید باشد، اگرچه بیشتر خون‌ریزی‌ها در این گروه از بیماران به دلیل موارد "مکانیکی" است (مثلاً، منفذ در واریس). از آنجا که FFP حاوی پروتئین‌های ضدانعقادی C و S و نیز آنتی ترومبین III است، از آن برای تأمین این عوامل ضدانعقادی برای بیماران دچار کمبود که می‌خواهند جراحی کنند، استفاده می‌شود.

FFP برای بیشتر اهدافی که معمولاً مورد استفاده است، نشان داده نشده است. به نظر می‌رسد FFP اغلب به عنوان یک "چسب عالی" برای هر نوع خون‌ریزی یا هر نوع ناهنجاری در آزمایش انعقاد تصور می‌شود (برای مثال، PT تاحدودی طولانی شده). استفاده از FFP برای نشانه‌های ذکر شده در بالا، هم هدر دادن فرآورده و هم یک پیشنهاد غیرلازم برای بیمار مبتلا به بیماری ویروسی است. یک نمونه از کاربرد نامناسب، استفاده در بیماری با وضعیت پایدار مبتلا به بیماری کبدی که در مرحله پایانی بیماری است و مبتلا به انعقاد خون است. با فرض اینکه فاکتور VII، ۲۵ درصد از مقدار نرمال باشد، بیش از ۶ واحد FFP (۱،۲ لیتر) لازم است تا آن را به اندازه ۷۵ درصد ارتقاء دهد. از آنجا که نیمه عمر عامل VII، تنها ۷ ساعت است، نگهداری فاکتور VII بیش از ۵۰ درصد، در هر ۶ ساعت

نیاز به ۶ واحد FFP دارد. این تقریباً معادل ۵ لیتر FFP در هر روز است. برای نگه داشتن سطح فاکتور VII بالاتر از ۱۰۰ درصد، به ۱۸ واحد FFP در هر ۶ ساعت یکبار (۱۵ لیتر در روز) نیاز است.

## کرایوپرسیپیت

### شرح

کرایوپرسیپیت از یک واحد پلاسمای منجمد تازه که در دمای ۴ درجه سانتی گراد ذوب می‌شود، به دست می‌آید. رسوب با ۱۰ میلی لیتر نمک یا FFP دوباره تعلیق می‌شود و به منظور ذخیره سازی، منجمد می‌گردد. یک واحد حاوی حداقل ۱۵۰ میلی گرم فیبرینوژن و ۸۰ واحد فاکتور VIII، همراه با فاکتور فون ویلبراند و فاکتور XIII می‌باشد (جدول ۱۴،۳). کرایوپرسیپیت نیاز به ۲۰ دقیقه زمان برای ذوب شدن دارد.

جدول ۱۴،۳ ترکیبات موجود در کرایوپرسیپیت

ADAMTS-13
Factor VIII
Factor XIII
Fibrinogen
Von Willebrand factor

### علائم

کرایوپرسیپیت برای افزایش سریع سطح فیبرینوژن در بیماران مبتلا به DIC یا بیمارانی با تزریق بسیار بالا مفید است و باعث ایجاد همودیلوتین می‌شود. این روش درمانی خط سوم در درمان بیماری فون ویلبراند است و دومین روش درمانی در بیمارانی با انواع دیگر بیماری فون ویلبراند می‌باشد. اخیراً هیومیت - P فرآورده جایگزین مناسب برای بیماری فون ویلبراند است. کرایوپرسیپیت می‌تواند به عنوان منبع فاکتور VIII برای هموفیلی‌ها استفاده شود، اما فرآورده مناسب‌تر برای این بیماران فرآورده‌های نو ترکیب فاکتور VIII می‌باشد. کرایوپرسیپیت می‌تواند برای کاهش زمان خون‌ریزی بیماران اورمی استفاده کرد، اما نتایج برای این نشانه متغیر هستند.

## تصحیح نقص‌ها قبل از هر اقدامی در بیماران مبتلا به بیماری کبدی و سایر حالت‌های انعقاد خون

سؤالات اغلب با توجه به نیاز به تجویز FFP یا پلاکت به بیمار قبل از اقدامات برای اصلاح ناهنجاری‌های انعقادی، ایجاد می‌شوند. این در چندین گروه از بیماران بررسی شده است. در بیماران مبتلا به بیماری کبدی، آن‌هایی که تحت پاراسنتز یا توراسنتز توسط INRها به میزان حداکثر ۳٫۸ و تعداد پلاکت‌هایی کمتر از  $50,000/\mu\text{L}$  می‌باشند، هیچ روند افزایشی در خون‌ریزی ندارند. یک پژوهش - با توجه به آزمایشات گذشته - درباره بیماران با پیوند کبد مبتلا به انعقاد خون، با وجود تلاش برای اصلاح انعقاد هیچ عارضه خون‌ریزی نشان داده نشد. داده‌های موسسه ما حاکی از این است که اگر خطوط توسط اپراتورهای باتجربه‌ای که بیش از ۵۰ خط را مکان‌سازی کرده‌اند، جایگزین شوند شیوع خون‌ریزی با طبقه‌بندی بیماران دارای نقص‌های انعقادی کمتر می‌شود.

در صورتی که یک اقدام، اورژانسی باشد، فردی با بیشترین تجربه باید این اقدام را عملی کند. اگر زمان اجازه دهد، نقص‌های انعقادی که به راحتی اصلاح می‌شوند، نظیر ترومبوسایتوپنیا، باید اصلاح شود. با این حال، فاکتورهای انعقادی، مهارت‌های ضعیف عملیاتی را جبران نخواهند کرد.

دستورالعمل‌های پیشنهاد شده:

فیبرینوژن:  $150 < \text{mg/dl}$

INR:  $1.08 <$  عملیات اصلی

پلاکت‌ها:  $20,000/\mu\text{L}$  اقدامات جزئی (شامل جایگزینی خط)،  $50,000/\mu\text{L}$  اقدامات اصلی،  
 $100,000/\mu\text{L}$  جراحی مغز و اعصاب

## انتقال خون حجیم

انتقال خون حجیم به عنوان تجویز بیش از یک حجم خونی در ۲۴ ساعت یا کمتر، تعریف می‌شود اما از نظر عملی بیشتر به عنوان تجویز یک حجم خونی در ۲ ساعت یا کمتر، تعریف می‌شود. بیماران نیازمند به انتقال خون حجیم، به دقت بسیار زیاد نسبت به جزئیات و کنترل دقیق عوارض نیاز خواهند داشت.

## مدیریت انتقال خون حجیم

در دهه گذشته، یک نمونه افزایش در مدیریت خون‌ریزی بسیار حجیم با استفاده از درمان‌های تجربی وجود داشت. بسته‌های پیشنهادی وجود دارد که عملیات انتقال فرآورده‌های خونی همراه با گلبول قرمز و FFP در یک نسبت ۱:۱ یا ۱:۲ (یک FFP: دو عدد RBC) ممکن است منجر به نتایج بهتری نسبت به روش‌های سنتی انتظار برای نتایج آزمایشگاهی قبل از مداخله، شود. از نظر منطقی، این می‌تواند با ارسال بسته‌های خونی شامل شش بسته گلبول قرمز و ۳ تا ۶ واحد FFP انجام شود. پلاکت‌ها همچنین باید به طور تجربی، یا از یک اهداکننده تصادفی برای هر واحد RBC یا از واحد پلاکت فریز برای هر شش گلبول قرمز، انتقال داده شود. هنوز هم یک نقش مهم برای تست‌های آزمایشگاهی برای اطمینان از اینکه نقص‌های انعقادی شدید حاصل نمی‌شود، وجود دارد. رویکرد آزمایشگاهی برای انتقال خون حجیم، اندازه‌گیری ۵ تست آزمایشگاهی است که پارامترهای اساسی لازم را هم برای حجم خون و هم هموستاز ارائه می‌دهد (جدول ۱۴,۴).

جدول ۱۴,۴ پنج تست اساسی برای مدیریت انتقال خون حجیم

1. Hematocrit
2. Platelet count
3. Prothrombin time (INR)
4. Activated partial thromboplastin time
5. Fibrinogen level

جایگزین درمانی بر اساس نتایج حاصل از این آزمایش‌ها با این دستورالعمل‌ها (جدول ۱۴,۵):  
 برای تعداد پلاکت‌های کمتر از  $75,000 - 50,000 \mu\text{L}$ ، یک کنسانتره پلاکت فریز یا شش بسته کنسانتره پلاکت اهداکننده منفرد برای بیمار تجویز می‌شود. از آنجا که پلاکت‌ها در پلاسما به حالت تعلیق درآمده‌اند، این انتقال خون همچنین برای بیمار پلاسما را فراهم می‌کند.  
 برای فیبرینوژن با سطح کمتر از ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی لیتر، باید ۱۰ واحد کرایوپرسیپیتیت تجویز شود. این باید فیبرینوژن را تا ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی لیتر افزایش دهد.  
 برای  $\text{INR} \geq 2$  با  $\text{aPTT}$  غیر طبیعی، ۲ تا ۴ واحد FFP تجویز می‌شود. افزایش جداگانه  $\text{INR}$  نیازی به جایگزین درمانی ندارد.

برای یک  $\text{aPTT}$  بزرگ‌تر از ۱,۵ برابر حد طبیعی، ۲ تا ۴ واحد پلاسما تجویز می‌شود.  
 برای هماتوکریت زیر ۲۱ درصد – اگر بیمار خون‌ریزی یا همودینامیکی ناپایدار داشت – گلبول قرمز تجویز می‌شود.

## فصل چهاردهم: درمان با انتقال خون و انتقال خون حجیم ۱۷۵

اولویت باید در حفظ تعداد پلاکت‌ها در حدود  $75,000-150,000/\mu\text{L}$  باشد. تعداد کم پلاکت‌ها بزرگترین تعیین کننده خون‌ریزی مویرگ‌ها در بیمارانی با انتقال خون در حجم‌های بزرگ هستند. فیبرینوژن باید بالای  $150$  میلی‌گرم در دسی لیتر، نگهداشته شود. فیبرینوژن پایین، همراه با ممانعت از هموستاز، نیز منجر به طولانی شدن INR و aPTT می‌شود. بیمارانی که ناهنجاری‌های PT-INR و aPTT دارند ( $\text{aPTT} < \text{دو برابر حد طبیعی}$ )، باید با حداقل  $4$  واحد پلاسما تحت درمان شدید قرار گیرند. ناهنجاری‌های جزئی PT-INR و aPTT باید به طور عاقلانه با پلاسما درمان شود.

باید پنج تست آزمایشگاهی اساسی را به طور مکرر در طول احیا انجام داد. این به فرد اجازه می‌دهد که مطمئن شود، جایگزین درمانی مناسبی برای آزمایش‌های غیرطبیعی انجام شده است. بررسی‌های مکرر آزمایش‌های انعقادی (هر  $4$  تا  $6$  ساعت یک بار)، همچنین امکان شناسایی و درمان سریع نقص‌های انعقادی جدید را قبل از اینکه شدیدتر شوند، می‌دهد. یک نمودار گردشی از روند آزمایش‌ها و فرآورده‌های خونی تجویز شده، باید نگه داشته شود.

جدول ۱۴،۵ مدیریت انتقال خون حجیم

1. Rapidly obtain basic five tests
2. Assess need for empiric platelet or cryoprecipitate transfusion
3. Assess need for products based on results of basic five tests
(a) Platelets $< 50,000/\mu\text{L}$ —give platelet concentrates or 6–8 pack of single-donor platelets
(b) Fibrinogen $< 150 \text{ mg/dl}$ —give 10 units of cryoprecipitate
(c) Hematocrit below 30 %—give red cells
(d) Protine $> \text{INR } 2.0$ and aPTT abnormal—give 2–4 units of FFP

دو ناهنجاری شایع مشاهده شده بعد از انتقال خون حجیم، شامل افزایش جداگانه PT-INR و aPTT بسیار طولانی می‌باشد. فاکتور VII بسیار ناپایدار است و اغلب، بیماران یک PT-INR طولانی ملایم همراه با INR نرمال، به مدت ساعت‌ها تا روزها بعد از انتقال خون حجیم خواهند داشت. همان طور که قبلاً ذکر شد، این طولانی شدن خفیف PT-INR با خطر خون‌ریزی بی‌ارتباط است و لازم نیست که تحت درمان قرار گیرد. اگر هم PT-INR و هم aPTT بسیار طولانی شوند ( $> 100\text{s}$ )، فیبرینوژن باید کنترل شود. سطح فیبرینوژن زیر  $80 \text{ mg/dl}$  با نقاط پایانی مقادیر PT-INR/aPTT تداخل دارد و منجر به نتایج بالای کاذب خواهد شد. aPTT بسیار طولانی شده با تنها یک افزایش جزئی PT-INR، نشان دهنده آلودگی به هیپارین است. این می‌تواند یک اتفاق شایع در مدیریت مشکل ساز انتقال خون حجیم باشد.

## عوارض

عوارضی که می‌تواند با انتقال خون حجیم مشاهده شود، شامل هایپرکالمیا، هایپوترمیا و هایپوکلسمیا می‌باشد. هایپوترمیا، بسیار شایع است. گلبول‌های قرمز در دمای ۴ درجه سانتیگراد ذخیره می‌شوند و تزریق گلبول‌های قرمز، به سرعت بیمار را آرام می‌کند، انتقال دهنده‌های سریع که خون را نیز گرم می‌کنند، باید برای این بیماران مورد استفاده قرار گیرند. گرم نگه داشتن بیمار با تشک‌های گرمایی نیز مفید است. دمای مرکزی زیر ۳۵ درجه سانتیگراد، با گسترش انعقادها و انواع اختلالات متابولیکی همراه است.

هایپرکالمیا، به ندرت مشاهده می‌شود. مقادیر بسیار زیادی از سیترات ممکن است منجر به هایپوکالمیای گذرا شود. با این حال، سیترات به سرعت متابولیزه می‌شود و هایپوکالمیای بالینی به ندرت، مشکل به حساب می‌آید. نباید کلسیم را به طور تجربی جایگزین کرد زیرا این همراه با پیامدهای بدی خواهد بود. اگر کلسیم نگران کننده باشد، اندازه‌گیری کلسیم یونیزه شده می‌تواند روش درمانی را هدایت کند.

نقص‌های انعقادی در انتقال خون حجیم، شایع است. این ممکن است به دلیل رقیق شدن پلاسما توسط احیاء مایعات با حجم بسیار زیاد یا توسط انتقال گلبول‌های قرمز رخ دهد. گلبول‌های قرمز فشرده شده حاوی پلاسمای کمی هستند، و جایگزینی گسترده خون تنها با گلبول‌های قرمز فشرده شده می‌تواند منجر به یک انعقاد رقیق شود. همچنین ممکن است که در بیماران، به دلیل قرار گرفتن تحت شرایط پزشکی یا به دلیل تروما، انعقاد ایجاد شوند.

# فصل پانزدهم: ترومبوز ورید عمقی و آمبولی ریوی

## سابقه طبیعی

در ایالات متحده، حداقل ۳۰۰ تا ۶۰۰۰۰۰ بیمار در سال از ترومبوز ورید عمقی اولیه رنج می‌برند و سالانه با نسبت ۵ تا ۱۰ نفر در هر ۱۰۰۰۰ نفر، یک مشکل ترومبوتیک را تحمل می‌کنند. بیش از ۹۰ درصد آمبولی ریوی به عنوان عارضه ناشی از ترومبوز در سیستم ورید عمقی در پاها، اتفاق می‌افتد. بنابراین، پیشگیری و درمان ترومبوز ورید عمقی، رخداد آمبولی ریوی را کاهش خواهد داد. نکته کلیدی مهم دیگر این است که بیش از ۹۰ درصد مرگ‌های ناشی از آمبولی ریوی در ساعات اولیه رخ می‌دهد. بنابراین، مدیریت با هدف پیشگیری از آمبولی مکرر، نه درمان آمبولی اولیه، انجام می‌شود. تخمین زده می‌شود که نرخ مرگ و میر آمبولی ریوی درمان نشده، ۳۰ تا ۴۰ درصد می‌باشد و خطر آمبولی ریوی ناشی از ترومبوز ورید عمقی پروکسیمال درمان نشده، ۵۰ تا ۸۰ درصد می‌باشد.

## آزمایش‌های تشخیص آمبولی ریوی و ترومبوز ورید عمقی

### علائم و نشانه‌های بالینی

در ابتدا بیماران به دنبال آمبولی ریوی، متوجه سرفه و تنگی نفس می‌شوند. ساعت‌ها تا روزها بعد از این رویداد همراه با رشد انفارکتوس ریه، درد در قفسه سینه رخ می‌دهد. یک سوم بیماران، سرفه‌های خونی خواهند داشت و ۱۰ تا ۲۰ درصد آنها دچار سنکوپ (غش) می‌شوند. بیشتر بیماران که تحت آزمایش هستند (۷۰ تا ۹۲ درصد)، تاکی پنی (تنفس بسیار سریع غیرعادی) خواهند داشت، اما کمتر از نصف بیماران که تاکی کاردی (تپش قلب سریع) دارند (طبق پژوهش PIOPED، ۳۰ درصد

بیماران). رادیولوژی قفسه سینه تنها در ۳۰ درصد بیماران، طبیعی است. یک تراوش غیر طبیعی در ۵۰ تا ۷۰ درصد بیماران، و یک ریزش در ۳۵ درصد آنها دیده می‌شود. در پژوهش PIOPED، ۱۵ درصد بیماران PO2 بزرگ‌تر از ۹۹ میلی متر جیوه و ۲۰ درصد بیماران، شیب آلئولار - شریانی (شیب a-A) کمتر از ۲۰ میلی متر جیوه دارند. این نتایج نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به آمبولی ریوی نیازی به هاپوکسیک ندارند و یا یک شیب a-A غیر طبیعی دارند.

### قوانین پیش‌بینی

اخیراً، توجه زیادی به قانون‌های پیش‌بینی بالینی برای ترومبوز ورید عمقی و آمبولی ریوی وجود دارد. استفاده از این قوانین، به پزشکان امکان پیش‌بینی بهتر در مورد اینکه کدام بیماران در معرض خطر بالایی از ترومبوز هستند، را می‌دهد و می‌توانند آزمایش‌ها را رهبری کنند. چندین نمونه در این مورد وجود دارد (جدول ۱۵،۱، ۱۵،۲، و ۱۵،۳). بهترین اعتباردهی برای DVT، ضوابط WELL است، و دو قانون پیش‌بینی - WELL و Geneva - نیز برای PE در چندین پژوهش تأیید شده است. استفاده از این قوانین همراه با D - دایمرها به تعیین اینکه بیماران باید از نظر ترومبوز مورد ارزیابی قرار گیرند یا نه، کمک می‌کند. برای معیارهای Well's PE، نتایج می‌تواند به عنوان "پایین"، "متوسط" و یا "بالا" ارائه شوند - متنوباً به عنوان "به احتمال زیاد PE" در مقابل "به احتمال کم PE". اگر یک مرحله عقب برگردیم، قانون PERC ارزیابی می‌کند که آیا حتی تشخیص PE را باید در نظر گرفت (جدول ۱۵،۴). بیمارانی که به نظر در معرض خطر کمتر ابتلا به PE هستند و به هشت سؤال پاسخ منفی می‌دهند، نرخ پایینی (> ۱٪) از ابتلا به PE دارند. این آزمایش در افرادی با خطر کم ابتلا به PE مانند بیماران جوان سرپایی، بهترین عملکرد را دارد.



## فصل پانزدهم: ترومبوز ورید عمقی و آمبولی ریوی ۱۷۹

جدول ۱۵،۱ امتیاز احتمالی بالینی برای ترومبوزهای ورید عمقی

Variable	Points
Active cancer	+1
Paralysis or recent plaster immobilization of lower extremity	+1
Recently bedridden for >3 days or major surgery within 4 week	+1
Local tenderness	+1
Calf swelling greater than 3 cm than asymptomatic side (measured 10 cm below tibial tuberosity)	+1
Pitting edema in symptomatic leg	+1
Dilated superficial veins (non-varicose) in symptomatic leg only	+1
Alternative diagnoses as or more likely than DVT	-2

احتمال کم > ۰، احتمال متوسط ۱ تا ۲، و احتمال زیاد < ۳

داده‌ها از Anderson DR، Hirsh J، Wells PS و سایر همکاران. یک مدل بالینی ساده برای تشخیص ترومبوز ورید عمقی همراه با پلزیسموگرافی مقاومت ظاهری: پتانسیل بهبودی در فرآیند تشخیص. J. پزشکی داخلی 1988، 243:15-23

جدول ۱۵،۲ امتیاز احتمالی بالینی برای آمبولی ریوی

Variable	Points
Clinical signs and symptoms of DVT	+3
Pe as likely or more likely than alternative diagnosis	+3
Immobilization or surgery in past 4 weeks	1.5
Previous PE or DVT	1.5
Heart rate more than 100/min	1.5
Hemoptysis	1
Active cancer	1

احتمال کم > ۲، احتمال متوسط ۲ تا ۶، و احتمال زیاد < ۶؛ تمایل به PE < ۴، عدم تمایل به PE > ۴

داده‌ها از Anderson DR، Kovacs MJ، Dreyer JF، Stiell I، Kovacs G، Forgie M، Barnes D، Rodger M، Wells PSI به استثنای آمبولی ریوی در زمان بستری بدون تصویربرداری تشخیصی: مدیریت بیماران مبتلا به آمبولی ریوی مشکوک، مراجعه کننده به بخش اورژانس توسط استفاده از مدل بالینی ساده و D - دایمرها. پزشکی داخلی. ۱۷ جولای ۲۰۰۱؛ 135(2):98-107.

جدول ۱۵,۳ امتیاز احتمالی بالینی برای آمبولی ریوی

Variable	Points
Previous DVT or PE	+2
Heart rate > 100	+1
Recent surgery	+3
Age	
60-79	+1
> 80	+2
PaCO <sub>2</sub>	
< 36 mmHg	+2
36-40 mmHg	+1
PO <sub>2</sub>	
< 50 mmHg	+4
50-59 mmHg	+3
60-69 mmHg	+2
70-79 mmHg	+1
Atelectasis	+1
Elevated hemi-diaphragm	+1

احتمال کم ۰-۴، احتمال متوسط ۵ تا ۸، و احتمال زیاد > ۹

داده‌ها از Moores LK, Collen JF, Woods KM, Shorr AF. کاربرد عملی از قوانین پیش‌بینی بالینی برای آمبولی ریوی حاد مشکوک در یک موسسه بزرگ دانشگاهی. Thromb Res. 2004; 113(1): 1-6. با مجوز

جدول ۱۵,۴ قانون PERC

Eight questions
1. Age < 50 years
2. Heart rate less than 100 beats per minute
3. Room air oxygen saturations 95 % or greater
4. No prior deep PE or PE
5. No recent trauma or surgery in the past 4 weeks
6. No hemoptysis
7. No exogenous estrogen
8. No clinical signs suggestive of DVT such as unilateral leg swelling

در افرادی با ریسک پایین PE، بیمارانی که به هر ۸ سؤال پاسخ "نه" می‌دهند، ریسک کمتری برای ابتلا به PE دارند (حدود ۱٪)

داده‌ها از Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C و همکاران. معیارهای بالینی برای جلوگیری از آزمایش غیر ضروری تشخیصی در بخش اورژانس برای بیماران مبتلا به آمبولی ریوی مشکوک. J Thromb Haem. 2004; 2:1247.

## D – دایمر

یک پیشرفت بزرگ در ارزیابی بیماران مبتلا به DVT/PE، دسترسی وسیعی به سنجش‌های سریع D-دایمرها است. ترومبا، ناحیه‌هایی دارد که در حال رشد هستند و شامل سایر مناطقی که تحت فیبرینولیز قرار دارند نیز می‌باشد. نشان داده شده است که تمامی بیماران مبتلا به ترومبوز قابل توجه از نظر بالینی، میزان D-دایمرهای بالای ۵۰۰ ng/ml خواهند بود. دو کاربرد بسیار شایع، نقطه مراقبت D-دایمر و D-دایمر با حساسیت بالا است.

سنجش‌های نقطه مراقبت "سریع" D-دایمر، سنجش‌های لغزشی هستند که تعبیه شده‌اند تا اگر D-دایمر بالای ۵۰۰ ng/ml باشد، مثبت درج کنند. این نوع سنجش‌ها حساسیت کمتری (۸۰ تا ۹۰ درصد) نسبت به ELISA دارند، اما به سادگی قابل استفاده هستند و نیاز به هیچ تجهیزات خاصی برای کار کردن ندارند. D-دایمر سریع، زمانی که با قانون پیش‌بینی بالینی استفاده شود، موثرتر است. بنابراین، یک بیمار با D-دایمر منفی و احتمال پایین بروز ترومبوآمبولیک، شانس کمی برای ابتلا به ترومبوز دارد و نیاز دارد که بیشتر مورد ارزیابی قرار گیرد. اگر بیماری احتمال پیش‌تست نه چندان زیاد و یا D-دایمر مثبت داشته باشد، پس برای DVT/PE نیاز به آمادگی بیشتر دارد.

آزمایش "ELISA سریع" یا "با میزان حساسیت بالا" در مورد D-دایمر، نزدیک به ۱۰۰ درصد میزان حساسیت برای DVT را ارائه می‌دهد. بر این اساس، یک بیمار با D-دایمر ELISA منفی، نیاز به هیچ ارزیابی بیشتری ندارد مگر اینکه آنها احتمال بالای پیش‌تست از ترومبوز را دارا باشند. آزمایش ELISA سریع، نیاز به تجهیزات خاصی برای انجام تست دارد.

اشکال و نقطه ضعف دیگر تست D-دایمر، عدم انطباق ویژگی خاص آن با حساسیت بالای آن است. بنابراین، بیمارانی با آزمایش‌های D-دایمر مثبت، نیاز به تست‌های بیشتر برای اثبات وجود ترومبوز دارند. بیماران که به تازگی دچار تروما شده‌اند، به تازگی جراحی کرده‌اند یا باردار هستند، یا آنهایی که بالای ۷۰ سال می‌باشند، از سطح D-دایمر اولیه بالایی برخوردار هستند که به طور وسیعی، استفاده از D-دایمرها را در این بیماران محدود می‌کند. داده‌های رو به افزایشی وجود دارد که نشان می‌دهد، قطع تنظیم سن ممکن است توانایی D-دایمرها را برای ممانعت از ترومبوز در بیماران مسن‌تر، بهبود بخشد. برای بیماران بالای ۵۰ سال، فرمول به صورت: قطع D-دایمر = سن × ۱۰، می‌باشد و به همین صورت برای بیمار ۶۵ ساله این مقدار ۶۵۰ ng/dl خواهد بود.

## آنژیوگرافی CT

آنژیوگرافی CT (CTA)، به یک آزمایشی تشخیصی اختیاری برای آمبولی ریوی تبدیل شده است. آزمایش CTA که برای ترومبوز در توزیع مقطعی و بالاتر از شریان‌های ریوی مقدار مثبتی است، برای PE با سطوح کاهش یافته تا ۸۰ درصد در PE‌های فرعی، بسیار خاص می‌باشد. در حال حاضر، CTA یک آزمایش درجه اول برای PE می‌باشد و نگرانی زیادی درباره استفاده بیش از حد وجود دارد، زیرا در بسیاری از مؤسسات کمتر از ۱۰ درصد، تست PE مثبت وجود دارد. به همین دلیل، مسیر تشخیص با استفاده از سنجش احتمالی بالینی و سنجش D-دایمرها باید قبل از CTA برای تشخیص PE، به کار برده شود.

### کنترل تجدید هوا / تزریق وریدی (V/Q)

اسکن‌های تجدید هوا / تزریق وریدی (V/Q) حساس هستند اما ویژه آمبولی ریوی نیستند مگر اینکه احتمال بیماری بالا باشد. تفسیر به عنوان "احتمال بالا"، "منفی" و "غیر قابل تشخیص" به بهترین شکل تلقی می‌شود. اسکن احتمال بیماری بالا، زمانی خاص است که بیمار آمبولی پیشین ریوی نداشته باشد اما به طور ویژه‌ای در بیمارانی با آمبولی پیشین ریوی یا بیماری‌های پیشین ریوی یا قلبی، اتفاق می‌افتد. مقادیر کمتر از اسکن‌هایی با احتمال بیماری بالا، قابل تشخیص نیستند، مگر با اسکن طبیعی - یا یک اسکن با احتمال کم در بیماران مبتلا به ترومبوز با احتمال پیش تست پایین. یک مسئله پیچیده بعدی اینست که اسکن‌های V/Q، به دلیل اینکه بیشتر با CTA تعویض می‌شوند، کمتر در دسترس می‌باشد.

### بررسی پا

بررسی پا، آزمایش تشخیصی قطعی در بیمارانی با نشانه‌های ترومبوز ورید عمقی می‌باشد. علاوه بر این، مطالعات روی پا به بیمارانی که اسکن V/Q غیر تشخیصی دارند یا به بیمارانی با تمایل به تعویق زمان CTA (بیماران کلیوی یا افراد باردار) کمک می‌کند. ترومبوزهای ورید عمقی در ۵۰ تا ۷۰ درصد بیماران مبتلا به آمبولی ریوی اثبات شده، وجود خواهد داشت. در صورت وجود ترومبوز عمیق وریدی، این عمل، نیاز به درمان ضد انعقادی را تأیید کرده و نیاز به CTA را برطرف می‌کند.

## دیاگرام رادیوگرافی رگ بعد از تزریق (ونوگرام)

ونوگرام، قبلاً دیاگرام استاندارد اصلی بود. ونوگرام‌ها هم رگ‌های پا و هم رگ‌های عمیق را تجسم می‌سازند. معایب ونوگرافی شامل بار رنگی و ۵ درصد خطر ایجاد واقعی ترومبوز می‌باشد. با توجه به اینکه ونوگرام‌های بسیار کمی در حال حاضر اجرا می‌شود، درستی و توانایی اجرای فنی پژوهش‌های کافی، به طور گسترده‌ای، کاهش یافته است.

## سونوگرافی دوپلر

سونوگرافی دوپلر، از حساسیت و تخصص بسیار بالا برای تشخیص بسیار خوب ترومبوزهای ورید عمقی در بیماران علامت دار، و بیشتر از ۹۰ درصد برای رگ‌های عمقی پا برخوردار است، بنابراین یک دوپلر تمام منفی پا، از DVT جلوگیری می‌کند. برخی از مؤسسات تنها دوپلرهایی برای ترومبوزهای تقریباً ورید عمقی انجام می‌دهند، بنابراین در صورت منفی بودن، فرد نیاز به انجام پیگیری مضاعف برای جلوگیری از گسترش لخته در بیمارانی با احتمال ابتلای بالا خواهد داشت.

## روش تشخیص DVT یا PE

۱. احتمال پذیری پیش آزمایش را ارزیابی کردن
۲. تصویربرداری مشخص در صورت احتمال پذیری زیاد (سونوگرافی دوپلر برای DVT یا PE یا CTA)
۳. در غیر این صورت، پس از D-دایمر با حساسیت بالا- در صورت منفی بودن، تصویر برداری نمی‌شود
۴. اگر D-دایمر مثبت باشد، پس تصویر برداری خاص انجام می‌شود

## درمان فوری

ضد انعقاد - بخش زیر را ببینید.

## درمان ترومبولیتیک

### PE

با توجه به سابقه آمبولی ریوی، نقش ترومبولیتیک درمانی، نامشخص است. این واقعیت که ترومبولیتیک درمانی، لخته‌ها را سریع‌تر از هپارین می‌شکافد، از نظر بالینی در آزمایش‌های بزرگ اوایل ۱۹۸۰ و یا در آزمایش‌های بسیار اخیر اهمیت نداشت. دو آزمایش نشان داد که در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد بطن راست، ترومبولیتیک درمانی در بهبود آمر مرگ و میر موفق نبود. بسیاری از بیماران مبتلا به آمبولی ریوی، به دلیل جراحی اخیر یا دلایل دیگر، گزینه‌های ضعیفی برای شکف درمانی (لیتیک درمانی) هستند. نهایتاً، نگرانی به دلیل ۱ تا ۲ درصد خطر خون‌ریزی داخل مجومه است که با ترومبولیتیک درمانی همراه می‌شود. تعداد بسیار زیادی از بیماران مبتلا به آمبولی ریوی که آنقدر زنده می‌مانند که بتوان بیماری را در آنها تشخیص داد، از بیماری ترومبوز خود نجات خواهند یافت. بنابراین تنها تعداد کمی از بیماران از ترومبولیتیک درمانی، بهره‌مند می‌شوند. با این حال، برای بیماران که در مرحله آخر آمبولی ریوی هستند و گزینه عمل جراحی خارج کردن آمبولی (آمبولکتومی) نمی‌باشند، فیرینولیتیک تراپی یک انتخاب می‌باشد.

اگر ترومبولیتیک درمانی لازم باشد، ماده مورد نظر، tPA به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم IV بیش از ۲ ساعت می‌باشد. مصلحت بیشتر در مصرف دوز پایین tPA به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم و ۴۰ میلی‌گرم بیش از ۲ ساعت می‌باشد. این ایمن‌تر به نظر می‌رسد، اما پژوهش‌های زیادی لازم است تا بررسی شود که آیا این در حجم بزرگی از PE مؤثر است یا نه. هیچ اتفاق نظری درباره زمان شروع استفاده از هپارین وجود ندارد - برخی از کادر پزشکی، آن را در طول دوره tPA ادامه می‌دهند یا بعد از تجویز tPA، دوباره از سر می‌گیرند. در ایالات متحده، بسیار شایع است که صبر شود تا aPTT در میزان کمتر از دو برابر کنترل شده و سپس استعمال هپارین مجدداً شروع شود.

### DVT

ترومبولیتیک درمانی سیستماتیک برای ترومبوز ورید عمقی، تأثیر کمی در عواقب طولانی مدت مانند سندرم بعد از ترومبولیتیک دارد و نقش کمی در مدیریت این بیماران ایفا می‌کند. بر عکس، یک تمایل بالایی نسبت به ترومبولیتیک درمانی با استفاده از لوله کاتتر در ترومبوزهای ورید عمقی با حجم بسیار زیاد وجود دارد که شامل سیستم مشترک ایلیاک یا سیستم ران می‌باشد. این رویکرد با استفاده از شکاف درمانی با هدایت لوله کاتتر انجام می‌شود تا مجدداً راه رگ‌ها باز شود. اغلب موارد

تشریحی مانند سندرم مای-تونر (فشرده‌گی رگ ایلیاک چپ توسط شریان ایلیاک راست) وجود دارد که می‌تواند توسط ونوپلاستی (بالن گذاری) یا استنتینگ (لوله گذاری) اصلاح شود. داده‌های آزمایشگاهی در بیمارانی که تحت درمان با سوند (کاتتر) هستند، سندرم پس از ترومبوتیک کمتری را نشان می‌دهد. کاندیداهای ایده آل، بیماران جوانی و کسانی هستند که به تازگی - در طی ۱۴ روز اخیر - به ترومبوز گرفتار شده‌اند. بیماران مبتلا به DVT بسیار شدید، که منجر به تورم حجیم و منجر به سازش شریانی (phlegmasia cerula dolens) می‌شود، نیز از ترومبولیتیک درمانی مستقیم، بهره‌مند خواهند شد.

### آمبولکتومی (برطرف کردن آمبولی با جراحی)

آمبولکتومی ممکن است در مجموعه کوچکی از بیمارانی که در شوک بی‌پاسخ هستند، مفید باشد. برخی آزمایش‌ها ادعای احیای ۷۰ درصدی دارند. پیشنهاد شده است که اگر بعد از یک ساعت از مدیریت پزشکی، یک بیمار علائم PE بسیار حجیم مانند فشار خون سیستولیک کمتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه و خروجی ادرار کمتر از ۲۰ میلی‌لیتر در ساعت و یا PO<sub>2</sub> کمتر از ۶۰ میلی‌متر جیوه را نشان داد، گزینه‌ای برای آمبولکتومی (برطرف کردن آمبولی با جراحی) می‌باشد. این روش به طور بدیهی نیاز به حضور یک جراح قلب شایسته و واجد شرایط دارد.

### فیلتر ونا کاوا

نقش فیلترها در درمان بیماری ترومبوآمبولیک به دلیل فقدان آزمایش‌های خوب، آشکار نیست. یک شاخص قوی برای قراردادن فیلتر، تقریباً دقیق PE/DVT در بیماری است که در او منع درمان ضد انعقادی پیشنهاد شده است. تنها آزمایش بزرگ فیلترها نشان داد که بیماران مبتلا به ترومبوز با ریسک بالای عوارض آتی آمبولی ریوی، که با هپارین تحت درمان بوده‌اند، با قراردادن فیلتر، دچار آمبولی ریوی کمتری می‌شوند. این آزمایش هیچ بهبودی در نجات یافته‌ها توسط قراردادن فیلتر، نشان نداد. یکی از کاربردهای رایج فیلترها، به عنوان پیشگیری کننده PE در بیمارانی است که قادر به دریافت ضد انعقادهای پیشگیری کننده نیستند، اما این امر با مواردی که در دستورالعمل‌ها نوشته شده است، سست شده است و ممکن است عوارض را افزایش دهد. گروه دیگری از بیماران که نباید فیلتر دریافت کنند، آن‌هایی هستند که ترومبوز بازگشتی به دلیل وارفارین دارند. این بیماران نیاز به ضد انعقاد تهاجمی‌تر دارند و نه به مکان دیگری برای ترومبوز. از آنجا که فیلترها در مقابل ترومبوزها

نقش حمایتی ندارند، بیماران در اسرع وقت نیاز به از سر گیری ضد انعقادها دارند. خطر ترومبوزهای ورید عمقی با قراردادن فیلترهای طولانی مدت، دو برابر می‌شود، اما اگر بیمار نشانه دیگری برای درمان طولانی مدت نداشته باشد، این به تنهایی شاخصی برای ضدانعقادهای بلند مدت نخواهد بود. اکثر فیلترهای کار گذاشته شده، فیلترهای رفع شدنی هستند که این اجازه را می‌دهد که هنگامی که بیمار به حالت ضد انعقاد پایدار باز می‌گردد، بتوان فیلتر را خارج کرد. متأسفانه بسیاری از این فیلترها قابل برداشتن نیستند که این می‌تواند منجر به جابجایی فیلتر یا شکستن آن شود که خود منجر به آمبولیزاسیون می‌شود. تمامی بیمارانی که در آنها یک فیلتر رفع شدنی قرار داده شده، نیاز به یک برنامه برای حذف فیلتر دارند.

### جوراب ساق بلند فشاردهنده

نقش جوراب‌های ساق بلند فشاردهنده در درمان DVT، نامشخص است - پژوهش‌ها، منافی استفاده از جوراب ساق بلند برای جلوگیری از سندرم بعد از ترومبوتیک بوده‌اند. برخی از بیماران با استفاده از جوراب ساق بلند تسکین می‌یابند، بنابراین یک آزمایش در این زمینه همیشه ارزشمند است - جوراب ساق بلند بالای زانو با فشار ۳۰ تا ۴۰ میلی متر جیوه در مچ پا.

### استراحت در بستر

پژوهش‌های متعدد، فایده‌ای برای استراحت در بستر، نشان نداده‌اند، در حقیقت، گرایش به نتایج بهتر، در بیماران مبتلا به DVT بسیار بیشتر است. بیماران مبتلا به DVT باید تا آنجا که می‌توانند تحمل کنند، تحرک داشته باشند و تشویق به ورزش کردن، شوند.

### درمان خانگی PE

داده‌های فراوانی مبنی بر اینکه بیماران در معرض عوارض بسیار کم ناشی از PE، می‌توانند در خانه درمان شوند، وجود ندارد. یک سیستم امتیاز دهی برای PE وجود دارد که امکان تعیین خطر بروز ترومبوز را با داده‌های آزمایشگاهی فراهم می‌کند (PESI - جدول ۱۵،۵) که نشان می‌دهد بیماران کلاس I و II را می‌توان در خانه درمان کرد (امتیاز > ۸۶). به عبارت دیگر، بیمارانی که دچار کمبود اکسیژن نیستند، فشار خون نرمال دارند، و در معرض خطر خون‌ریزی که قابل درمان در خانه باشد، نیستند.



جدول ۱۵,۵ امتیاز PESI

Add +1: Year of age
Add +10: Male gender
Add +30: Cancer—active or past history
Add +10: Heart failure
Add +10: Chronic lung disease
Add +20: Heart rate >110 bpm
Add +30: Systolic blood pressure <100 mmHg
Add +20: Respiratory rate >30 bpm
Add +20: Temperature <36 °C
Add +60: Altered mental status
Add +20: Oxygen saturation <90 %
Interpretation: Mortality at 30 days
Score < 65: Class I—Very low mortality risk (0–1.6 %)
Score 66–85: Class II—Low mortality risk (1.7–3.5 %)
Score 86–105: Class III—Moderate mortality risk (3.2–7.1 %)
Score 106–125: Class IV—High mortality risk (4.0–11.4 %)
Score > 125: Class V—Very high mortality risk (10.0–24.5 %)

بر مبنای Maraveyas A., O Toole L., Avery G., Gohnson M., Stephens A., Bozas G., Palmer J. ایجاد یک مداخله پیچیده برای مدیریت سرپایی بیماران سرطانی با تشخیص تصادفی آمبولی ریوی. مرکز سلامت BMC. ۲۷ ژوئن ۲۰۱۳؛ 235 (1): 13، با اجازه از T.G. Delouery

## درمان ضد انعقادی ترومبوآمبولی وریدی

در حال حاضر چندین گزینه برای درمان DVT و PE وجود دارد:

### هپارین تجزیه ناپذیر

هپارین استاندارد به دلیل عوارض دارویی نا مطلوب و نتایج بهتر بدست آمده در استفاده از LMWH، در حال حذف شدن می باشد و به عنوان داروی خط اول توصیه نمی شود. در صورت استفاده، مورد منطقی استفاده از هپارین استاندارد، تجویز به مقدار کافی است. مقدار استاندارد باید به میزان ۵۰۰۰ واحد (۱۰۰۰۰ واحد برای ترومبی یا آمبولی ریوی بزرگتر) باشد. قطره اولیه باید ۱۴۰۰ واحد در ساعت باشد. سطح هپارین یا aPTT باید ۶ ساعت پس از تجویز کنترل شود و بر اساس آن قطره تنظیم شود. سطح هپارین یا aPTT بسیار زیاد ممکن است تنها مقدار مصرف شده را پس دهد. قطره هرگز نباید کاهش یابد تا اینکه دو aPTT متوالی، در دایره مصرف فوق پزشکی قرار گیرد. اگر aPTTها برای کنترل هپارین استفاده شود، از آنجا که دامنه درمانی با معرف های aPTT متفاوت، تغییر می کند، aPTTهای آزمایشگاهی باید با سطح هپارین استاندارد سازی شود تا دامنه درمانی مناسب تخمین

زده شود. فرد باید در دستیابی سریع به سطح مناسب هیپارین/aPTT بسیار پشتکار داشته باشد. بیماران باید به مدت حداقل ۵ روز تحت درمان با هیپارین باشند و زمانی که INR بزرگ‌تر از ۲ باشد، حداقل ۲۴ ساعت با هم‌همپوشانی داشته باشند (در بیمارانی که شروع به دریافت وارفارین کرده‌اند).

### هیپارین با وزن مولکولی پایین

استفاده از هیپارین با وزن مولکولی پایین (LMWH) به عنوان روش درمانی برای درمان DVT/PE توصیه می‌شود زیرا هم امن‌تر و هم موثرتر از کاربرد هیپارین استاندارد می‌باشد. همان‌گونه که در بالا ذکر شد، شواهد نشان می‌دهد که بیماران پایدار مبتلا به DVT/PE می‌توانند در خانه توسط هیپارین LMW تحت درمان قرار گیرند. در دوره‌های درمانی کوتاه مدت، بیماران نیاز ندارند که با سطوح فشرده هیپارین LMW تحت درمان قرار گیرند. بیماران بسیار چاق (بیشتر از دو برابر وزن ایده آل بدن)، آن‌هایی که باردار هستند، کسانی که نارسایی قلبی یا کبدی شدید دارند، یا آن‌هایی که تحت درمان طولانی مدت با هیپارین قرار گرفته‌اند، باید سطوح اجرا شده داشته باشند. از آنجا که LMWH از طریق ادرار در بیمارانی با نارسایی کلیوی پاکسازی می‌شود، دوز مصرفی باید یک بار در روز باشد. سطوح باید ۴ ساعت پس از تزریق، کاهش یابد و دامنه درمانی، ۰٫۷ تا ۱٫۲ واحد آنتی Xa می‌باشد. مشابه هیپارین استاندارد، بیماران مبتلا به DVT/PE نیاز به حداقل ۵ روز تزریق LMWH به منظور درمان ترومبوز حاد دارند. گزینه‌های LMWH:

- دالتپارین به میزان ۱۰۰ واحد بر کیلوگرم یا ۲۰۰ واحد بر کیلوگرم به طور روزانه
- آنوکسپارین به میزان ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم یا ۱٫۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به طور روزانه (بیمارانی با فشار پایین ترومبوتیک)
- تینزپارین به میزان ۱۷۵ واحد بر کیلوگرم به صورت روزانه

### فونداپارینوکس

فونداپارینوکس، یک پنتاساکارید مصنوعی است که به آنتی ترومبین متصل می‌شود (مانند هیپارین). به دلیل ماهیت پیوند فونداپارینوکس به آنتی ترومبین، به طور عمده فاکتور Xa مهار می‌شود. این ماده برای درمان DVT و PE تأیید شده است. دوز مصرفی به میزان ۷٫۵ میلی‌گرم به صورت روزانه می‌باشد - در بیمارانی که وزنشان بالای ۱۰۰ کیلوگرم است، این مقدار ۱۰ میلی‌گرم است.

## فصل پانزدهم: ترومبوز ورید عمقی و آمبولی ریوی ۱۸۹

فونداپارینوکس یک نیمه عمر ۱۷ تا ۲۱ ساعته دارد و قدرت پاکسازی کلیوی بالایی دارد، پس نباید در بیماران کلیوی استفاده شود.

### وارفارین

وارفارین با دوز بارگذاری ۲,۵ تا ۱۰ میلی گرم به صورت خوراکی، از عصر روزی شروع می شود که ترومبوز تشخیص داده می شود. در بیشتر بیماران میزان ۵ میلی گرم توصیه می شود. بیماران سالم جوان (زیر ۶۰ سال) به دوز بارگیری ۱۰ میلی گرم نیاز خواهند داشت، در حالی که افراد سالخورده نحیف (بالای ۸۵ سال) باید با ۲,۵ میلی گرم شروع کنند. وارفارین بر مبنای INR ۲-۳ سنجیده می شود. استفاده از وارفارین، تمامی پروتئین های وابسته به ویتامین K را تحت تأثیر قرار می دهد. فاکتور VII در ابتدا روند نزولی دارد، و منجر به طولانی شدن INR می شود. با این حال، اثر آنتی ترومبوتیک کامل وارفارین تا زمانیکه فاکتورهای X و II کاهش نیابند، رخ نمی دهد. این نزول، بعد از کاهش سطح فاکتور VII، ۲۴ ساعت دیگر طول خواهد کشید. به همین دلیل است که بیماران باید به مدت ۲۴ ساعت، وارفارین و هپارین درمانی را به طور مشترک و تداخلی انجام دهند.

### ضد انعقادهای مستقیماً خوراکی

چهار مورد از ضد انعقادهای جدید مستقیماً خوراکی برای DVT/PE مورد مطالعه قرار گرفته اند، که همگی در نسبت LMWH بر وارفارین از نظر اثر بخشی برابر هستند و به دلیل داشتن مهارکننده Xa ایمن تر هستند.

در آزمایش های بالینی، داروهای دابیگاتران و ادوکسابان، بعد از هپارین درمانی آغاز شدند اما داروهای ریواروکسابان و اپیکسابان، سریعاً در زمان تشخیص و بدون هپارین شروع شدند – اما هر دو حالت در ابتدا با دوزهای مصرفی بالا، به کار برده شد. تمامی این مواد به راحتی قابل استفاده هستند به طوری که نیاز به نظارت ندارند و هیچ اثر متقابل غذایی ندارند و اثر متقابل دارویی کمی دارند. گزینه های ضد انعقاد مستقیماً خوراکی (برای جزئیات بیشتر فصل ۲۴ را مشاهده کنید):

- آپیکسابان به میزان ۱۰ میلی گرم دو بار در روز به مدت یک هفته و سپس ۵ میلی گرم دو بار در روز برای درمان نامحدود، بعد از ۶ ماه این میزان کاهش یابد تا به میزان ۲,۵ میلی گرم دو بار در روز مصرف شود.

- دایبگاتران به میزان ۱۵۰ میلی گرم دو بار در روز - که ۵ روز بعد از LMWH درمانی شروع می شود
- ادوکسابان به میزان ۶۰ میلی گرم روزانه - که ۵ روز بعد از LMWH درمانی شروع می شود
- ریواروکسابان به میزان ۱۵ میلی گرم دو بار در روز به طول ۳ هفته و سپس ۲۰ میلی گرم روزانه

## شرایط ویژه

### بیماران مبتلا به سرطان

بیماران مبتلا به سرطان و ترومبوز، در استفاده از وارفارین نرخ بالای خونریزی و بازگشت ترومبوز را در مقایسه با استفاده از LMWH، نشان می دهند. بنابراین، توصیه می شود که تمامی بیماران سرطانی که ترومبوز در آنها به تازگی تشخیص داده شده است، با LMWH حداقل به مدت ۳ ماه مورد معالجه قرار گیرند. بیماران مبتلا به تومور (آدنوکارسینوما) ریه یا لوزالمعده و نیز هر بیماری که وارفارین را کنار گذاشته است، باید برای درمان نامحدود با LMWH تحت نظر گرفته شوند. بیماران بسیار کمی ممکن است تومورهایی داشته باشند که هپاریناز ترشح می کنند. این بیماران ممکن است نیاز به دوزهای بالای هپارین داشته باشند.

### بیمار باردار

درباره بیمار باردار در فصل ۲۸ بحث می شود.

## ترومبوز وریدی عضلات پا و ماهیچه‌ها

بیماران مبتلا به ترومبوز وریدی پا در معرض خطر ابتلا به ترومبوز وریدی پروگزیمال و بعدها آمبولی ریوی هستند. این بیماران - در صورت ایمنی نسبت به آنتی انعقادها - باید به مدت ۶ هفته تحت ضد انعقادها باشند. بیماران مبتلا به ترومبوز وریدی پا که در معرض خطر زیاد خونریزی قرار دارند، باید توسط سونوگرافی های پشت سر هم تحت نظر باشند. بیمارانی که در وریدهای عضلانی پا دچار ترومبوز هستند (عضلات سئلال، گاستروس نمیوس)، می توانند فقط با ۱۰ روز LMWH درمانی، درمان شوند و یا در صورت خطر بالای خونریزی، به سادگی توسط سونوگرافی های پشت سر هم تحت نظارت باشند.

## ترومبوز ورید سطحی

برخی از ترومبوزهای وریدی سطحی را می‌توان با گرما و برخی مواد ضد التهاب درمان کرد. با این حال، بسیاری از بیماران - خصوصاً آنهایی که ترومبوزهای وریدی سطحی بسیار بزرگی دارند - رفته رفته به ترومبوزهای سیستمی عمقی دچار خواهند شد. گزینه‌های ضد انعقادی زیادی برای درمان ترومبوزهای وریدی سطحی وجود دارد، اما این واقعیت برای همه آنها مشترک است که دوز پیشگیری کننده‌ای از LMWH یا فونداپارینوکس کافی است و درمان می‌تواند در دامنه ۱۲ تا ۴۲ روز صورت گیرد. یک روش برای درمان این است که برای بیمارانی که ترومبوزهای وریدی سطحی آنها بیش از ۵ سانتی متر باشد یا ترومبوز وریدی بسیار بزرگی دارند، باید حداقل درمان ۱۲ تا ۱۴ روز با دوز پیش گیری کننده‌ای از LMWH یا فونداپارینوکس در نظر گرفته شود و اگر هنوز علائمی باقی هست، می‌توان تا رفع این علائم، دارو را تمدید کرد.

## "PE غیر ضروری"

PE به صورت فزاینده‌ای در بیمارانی که بنا به دلایل دیگری تحت سیتی اسکن قرار می‌گیرند، یافت می‌شود. آشکار است که در بیماران سرطانی، این PE، همان نشانه‌های منفی پیش‌بینی کننده را خواهد داشت و نیاز به درمان تهاجمی دارد. در مورد سایر بیماران باید شرایط بالینی ارزیابی شود، اما تا زمانی که داده‌ای در اختیار نباشد، تمامی بیماران مبتلا به PE حاد باید تحت درمان ضد ترومبوتیکی قرار گیرند.

## PE فرعی

بروز PE فرعی با سیتی اسکن‌هایی با بزرگنمایی زیاد، رو به افزایش است و بحث و گفتگوهای زیادی درباره روش درمانی وجود دارد. برخی از داده‌های گذشته، نشان‌دهنده نتایج خوش خیم تر بودند، اما بررسی‌های بعدی نشان دهنده همان سابقه طبیعی با PE واقعی تر بود. تشخیص PE فرعی می‌تواند توسط مسیرهای تشخیصی زیر (قوانین پیش‌بینی بالینی و غیره) که امکان سیتی اسکن روی افرادی با ریسک بالا را می‌دهد، کاهش یابد. یک آزمایش بالینی در حال انجام است اما تا زمانی که نتایج آن در دسترس نباشد، بیماران مبتلا به PE فرعی باید تحت همان روش درمانی باشند که بیمار مبتلا به هر نوع PE با آن تحت درمان می‌باشد.

## مدت زمان درمان

سوال‌های کلیدی که در زمان تخمین درمان مورد نظر می‌باشد این است که: (۱) محل ترومبوز چه بود (۲) موقعیت ترومبوز چگونه بود (۳) آیا زمینه‌های فوق انعقادی اساسی وجود دارند (جدول ۶، ۱۵)؟

بیماران مبتلا به ترومبوز در جاهای غیر عادی مانند ترومبوزهای وریدی کبدی یا ترومبوزهای وریدی سیاهرگ باب کبدی، باید به طور نامحدودی ضد انعقادی شوند. اگر یک عامل تحریک کننده واضح مانند آبسه شکمی منجر به ترومبوز وریدی سیاهرگ باب کبدی شود، یک استثنا وجود خواهد داشت. در این موارد، برای احتیاط، ۳ تا ۶ ماه درمان وجود خواهد داشت. همچنین، همان گونه که در فصل بعدی بحث خواهد شد، ترومبوزهای اندام فوقانی فقط نیاز به درمان محدود دارند.

یک عامل مهم در تعیین خطر بازگشت دوباره ترومبوز، ارزیابی این است که آیا ترومبوزها، اتفاقی بوده‌اند یا در اثر تحریک به وجود آمده‌اند. بیشتر پژوهش‌ها برای بیماری که احتمال ترومبوز تصادفی دارد، نشان می‌دهند که اینها افرادی هستند که سرطان ندارند، تحت جراحی قرار نگرفته‌اند و یا در ۶ ماه گذشته اگر ترومبوزی داشته‌اند در بستر نبوده‌اند، باردار نبوده‌اند یا حالت بیش انعقادی عمده داشته‌اند. بیماران مبتلا به ترومبوز وریدی تصادفی در معرض خطر قابل ملاحظه‌ای از برگشت دوباره ترومبوز هستند، با این ریسک که ممکن است به میزان ۳۰ درصد در ۵ سال آینده برسد. بسیاری از پژوهش‌ها نشان داده‌اند که درمان ضد انعقادی بلند مدت، در این بیماران برای جلوگیری از ترومبوزهای عود کننده، سودمند است. بیماران مبتلا به ترومبوزهای تصادفی، مخصوصاً ترومبوزهای بزرگ یا آمبولی ریوی، باید برای یک درمان ضد انعقادی نامحدود مورد ملاحظه قرار گیرند. داده‌های آزمایش نشان می‌دهند که وارفارین در بازه INR ۲-۳، ایمن‌تر و موثرتر از بازه ۲-۵، می‌باشد و این باید دامنه درمانی برای این بیماران باشد.

برخی داده‌ها وجود دارند که می‌گویند: کنترل D-دایمر ۳ هفته بعد از اینکه بیمار دوره درمانی را کامل می‌کند، ممکن است به پیش‌بینی خطر بروز دوباره ترومبوز کمک کند. در بیمارانی که D-دایمر مثبت بعد از ۳ هفته از عدم استفاده از ضد انعقادها دارند، تقریباً ۱۰ درصد در سال امکان بازگشت دوباره ترومبوز وجود دارد. مشکل این است که یک D-دایمر منفی، هنوز نشان دهنده خطر بازگشت دوباره ترومبوز به میزان ۳ تا ۴ درصد در سال می‌باشد که بزرگتر از خطر ضد منعقدکننده‌های خون در بیشتر بیماران است.

## فصل پانزدهم: ترومبوز ورید عمقی و آمبولی ریوی ۱۹۳

بیماران مبتلا به DVT یا PE تحریک شده نیاز به تنها ۳ ماه درمان دارند. بیمارانی که بازگت ترومبوز ثانویه یا بیشتر از دو بار دارند، نیاز به درمان نامحدود دارند.

همان طور که در فصل ۱۷ بحث می‌شود، بیمارانی با شرایط فوق انعقادی ارثی، به طور متناقضی، در معرض خطر رو به افزایش ابتلا به ترومبوز اولیه اما غیر قابل برگشت می‌باشند. بنابراین کشف فاکتور V لیدن و غیره، درمان نامحدود را تضمین نمی‌کند.

جدول ۱۵،۶ دوره درمان

<b>Superficial Venous Thrombosis:</b> 10–12 day course of prophylactic LMWH or fondaparinux—repeat if still symptomatic
<b>Muscular Calf Vein (soleus or gastrocnemius) Thrombosis:</b> 10 days of LMWH
<b>Calf Vein Thrombosis:</b> 6 weeks of therapy
<b>Provoked first DVT or PE:</b> 3 months • Provoking factors: trauma, surgery, bed rest > 72 h, pregnancy, estrogen, very long (>10 h) plane flights
<b>Idiopathic first DVT or PE:</b> 3 months of therapy then strongly consider indefinite therapy for most patients due to high risk of recurrence
<b>Two or more lower extremity proximal DVT or PE:</b> Indefinite anticoagulation
<b>Pregnancy:</b> Duration—entire course of pregnancy and at least 6 weeks after delivery—total should be at least 3 months. Can use LMWH or warfarin with breast feeding
<b>Cancer:</b> Use of LMWH long term should be considered especially if lung cancer or pancreatic cancer. Long-term LMWH is mandatory for warfarin failures

## اقدامات پیشگیری از بیماری ترومبوآمبولی وریدی

### علت شناسی حالت‌های فوق انعقادی ناشی از جراحی

علت حالت فوق انعقادی ناشی از عمل جراحی، یک موضوع پیچیده است. مطمئناً، گرفتگی وریدی به عنوان دلیل ترومبوز در طول عمل و بعد از آن، مهم است. حالت التهابی ناشی از عمل جراحی، تغییرات پیش-انعقادی را در اندوتلیوم خون و عروق ایجاد خواهد کرد. ترومای مستقیم وریدی در عمل جراحی ارتوپدی و لگن نقش دارد. بیمارانی با حالت فوق انعقادی که قبلاً وجود داشته (اکتسابی یا ارثی)، ترومبوز وریدی قبلی، نارسایی قلبی، تومور بدخیم یا مصرف استروژن در معرض خطر بیشتری از نظر بیماری ترومبوآمبولیک در دوره عمل جراحی می‌باشند. افراد سیگاری نیز در معرض خطر رو به افزایش هستند.

## نیاز به اقدامات پیشگیری کننده برای ترومبوز ورید عمقی در عمل جراحی

در ۱۰ تا ۳۰ درصد از بیماران، اولین علامت ترومبوز، مرگ ناگهانی است. علائم بالینی ترومبوز ورید عمقی به نظر غیرقابل اعتماد می‌آید. در اکثر پژوهش‌های غربالگری، تنها ۱۰ تا ۲۰ درصد بیماران مبتلا به ترومبوز ورید عمقی دارای نشانه بیماری هستند. پیشگیری نه تنها برای جلوگیری از DVT/PE، بلکه به دلیل اینکه تا میزان ۹۰ درصد بیماران مبتلا به ترومبوز ورید عمقی دارای تجربه سندرم عفونت ورید پا بعد از ترومبوز هستند، بسیار مهم است. این شامل بیمارانی با ترومبوز بدون علائم می‌شود. در نهایت، بهتر از ترومبوز ورید عمقی جلوگیری کرد، زیرا درمان در دوره بعد از عمل، همراه با بروز خطر بالاتری از خون‌ریزی خواهد بود. پژوهش‌های بی‌شماری نشان داده‌اند که اقدامات پیشگیری از ترومبوز ورید عمقی، از نظر پزشکی نیز مقرون به صرفه است. ناتوانی جراحان از به کار بردن اقدامات پیشگیرانه ترومبوز ورید عمقی، بزرگ‌ترین علت مرگ ناشی از جراحی قابل پیشگیری در ایالات متحده می‌باشد.

## چه کسی در معرض خطر ترومبوز می‌باشد؟

بیمارانی با احتمال خطر کمتر:

- بیماران زیر ۴۰ سال که هیچ عامل خطر ساز دیگری ندارند (شامل سابقه خانوادگی منفی ترومبوز ورید عمقی)
- اقداماتی که کمتر از ۳۰ دقیقه طول می‌کشد

بیمارانی که در معرض خطر متوسط هستند:

- بیماران بالای ۴۰ سال که هیچ عامل خطر ساز دیگری تحت عمل جراحی‌های بالای ۳۰ دقیقه ندارند

بیمارانی که در معرض خطر زیاد هستند:

- سابقه قبلی ترومبوز وریدی (یا سابقه خانوادگی بسیار قوی)
- عمل جراحی لگن یا شکم برای تومورهای بدخیم. عمل جراحی ارتوپدی اندام تحتانی

بیمارانی که در معرض خطر بسیار زیاد هستند:

- ترومای اندام تحتانی و عمل جراحی آن



## فصل پانزدهم: ترومبوز ورید عمقی و آمبولی ریوی ۱۹۵

- عمل جراحی در بیمارانی که سایر عوامل خطر ساز را دارند - بیماری ترومبوآمبولیک قبلی یا سرطان

### دوره‌های درمانی

#### فشرده سازی پنوماتیک متناوب

وسایل مکانیکی جلوگیری از ترومبوز ورید عمقی توسط فشرده سازی ماهیچه‌های پا. فشرده سازی، فیبرینولیز را نیز تحریک می‌کند. معایب فشرده سازی شامل عدم راحتی بیمار، عدم سازگاری و خطر خرابی دستگاه مکانیکی می‌باشد. فشرده سازی برای جلوگیری از ترومبوز در بیمارانی با خطر متوسط و برخی بیماران با خطر بسیار بالا، مؤثر است.

#### هپارین زیر پوستی

روش استاندارد پیشگیری (۵۰۰۰ واحد B-TID). تزریق، ۲ تا ۸ ساعت قبل از عمل جراحی شروع می‌شود و تا زمانی که بیمار سرپایی است، تجویز می‌شود. هپارین با دوز پایین در بیماران در معرض خطر متوسط، مؤثر است اما در بیماران بسیار پرخطر این گونه نیست. اگر تمامی پژوهش‌ها در نظر گرفته شود، خون‌ریزی از ۳,۸ درصد در بیمارانی که مسکن دریافت می‌کنند، تا ۵,۹ درصد در بیمارانی که هپارین دریافت می‌کنند افزایش می‌یابد، اما توسط پیشگیری از ترومبوز و مرگ، این بسیار دور از ذهن می‌باشد.

#### آسپرین

پژوهش‌هایی که در ارتباط با استفاده از آسپرین هستند، دائماً این را نشان نداده‌اند که آسپرین از ترومبوز ورید عمقی جلوگیری می‌کند، اما منجر به زخم هماتومی در بین بیماران با نسبت ۱ به ۵۰ می‌شود. برخلاف هپارین و وارفارین، اثرات آنتی ترومبوتیکی آسپرین، برگشت پذیر نیست. نگرانی مضاعف در این مورد، سمی بودن آسپرین از نظر گوارشی و مهار طولانی مدت عملکرد پلاکت می‌باشد. آسپرین ممکن است در جلوگیری از ترومبوز نیز مؤثر باشد، زمانی که بعد از مصرف یک دوره ۱۰ روزه از LMWH در بیماران تعویض مفصل ران، تجویز شود.

## وارفارین

چندین اقدام پیشگیرانه برای وارفارین در متن وجود دارد. یک رویکرد "دو مرحله‌ای"، تجویز دوز کم وارفارین به مدت ۱ تا ۲ هفته قبل از عمل جراحی برای افزایش PT به اندازه ۱,۵ تا ۳ ثانیه (INR) ۱,۵) بالای حد کنترل، می‌باشد. پس از عمل جراحی، دوز وارفارین افزایش می‌یابد تا INR تا ۲-۳ افزایش یابد. این رویکرد به طور خاصی در جلوگیری از ترومبوز ورید عمقی پس از تعویض زانو یا لگن، مؤثر است. رویکرد دیگر، تجویز ۵ میلی‌گرم وارفارین به صورت روزانه است که بلافاصله بعد از عمل جراحی (یا در برخی پژوهش‌ها، شب قبل از عمل) شروع می‌شود تا در سریع‌ترین زمان ممکن بعد از عمل، INR ۲-۳ بدست آید. تجویز ضدانعقادها به مدت ۳ تا ۶ هفته ادامه دارد. این در کاهش ترومبوز ورید عمقی بعد از جراحی شکستگی لگن، مؤثر بود. INR باید برای نظارت بر وضعیت بیمار و جلوگیری از افزایش بیش از حد آن، دنبال شود. نرخ خون‌ریزی به میزان ۳۰ درصد است، اما بیشتر خون‌ریزی‌ها در بیمارانی دیده می‌شود که آنتی‌انعقاد بیش از حد دارند. در پژوهش‌های اخیر، که روش درمانی از نزدیک کنترل می‌شود، خون‌ریزی چشمگیر بعد از عمل، مشکل محسوب نمی‌شود.

## هپارین با وزن مولکولی پایین

هپارین با وزن مولکولی پایین، معاد یا بهتر از وارفارین، به صورت هپارین زیر پوستی برای بیماران در معرض خطر بسیار بالا می‌باشد. هپارین با وزن مولکولی پایین همچنین می‌تواند یک بار در روز به بیماران در معرض خطر کمتر، داده شود و شیوع کمتری در زمینه ترومبوسیتی ناشی از هپارین نشان می‌دهد. اخیراً برای بیماران در معرض خطر بالا، LMWH، استاندارد است که ضدانعقادهای جدید را با آن مقایسه می‌کنند.

## فونداپارینوکس

فونداپارینوکس نیز در جلوگیری از ترومبوز در بیماران پرخطر، مؤثر است. آن از طریق ادرار دفع می‌شود و نباید در بیمارانی که نارسایی کلیوی دارند، استفاده شود. همچنین با توجه به دوز ثابت (۲,۵ میلی‌گرم)، نباید در بیمارانی با وزن کمتر از ۵۰ کیلوگرم به کار رود.

## ضد انعقاد های مستقیماً خوراکی

نشان داده شده است که تمامی ضد انعقاد های مستقیماً خوراکی در جلوگیری از ترومبوز در عمل جراحی تعویض زانو و لگن، مؤثر می باشند. آن ها، این مزیت را دارند که خوراکی هستند و نسبت به LMWH یا فونداپارینوکس ارزان تر هستند.

### شرایط

#### بیمارانی در معرض خطر کم

بیماران زیر ۴۰ سال که هیچ عامل خطرناک دیگری ندارند (شامل سابقه خانوادگی منفی ترومبوز ورید عمقی) و کمتر از ۳۰ دقیقه تحت عمل جراحی قرار می گیرند، نیازی به اقدامات پیشگیرانه ندارند.

#### بیمارانی در معرض خطر متوسط

بیماران بالای ۴۰ سال که تحت عمل جراحی بیش از ۳۰ دقیقه می باشند و عوامل خطرناک دیگری ندارند، باید هپارین با دوز پایین دریافت کنند. هپارین، به میزان ۵۰۰۰ واحد TID، ۲ تا ۸ ساعت قبل از جراحی شروع می شود و تا زمانی که بیمار سرپا نشود، تجویز ادامه می یابد. جوراب های فشرده ساز، LMWH، و فونداپارینوکس نیز مؤثر هستند. LMWH یا فونداپارینوکس باید در بیمارانی که تحت عمل جراحی سرطان های شکمی قرار دارند، و در معرض خطر زیاد ترومبوز قرار دارند، استفاده شود.

#### بیمارانی در معرض خطر زیاد (بیماران غیر ارتوپدی)

سابقه قبلی از ترومبوز وریدی (یا سابقه خانوادگی قوی از ترومبوز) یا جراحی لگن یا شکم به دلیل تومورهای بدخیم، بیمار را در گروه پرخطر قرار می دهد. نشان داده شده است که هپارین با دوز کم، در بیمارانی با ترومبوز قبلی و تومورهای بدخیم (به ویژه در زمینه زایمان زنان) کمتر تأثیر دارد. در بیمارانی با سابقه ترومبوتیک، استفاده از LMWH یا فونداپارینوکس مؤثر است. نشان داده شده است که همچنین چکمه های پنوماتیکی در بیماران مبتلا به تومورهای بدخیم بیماری های زنان نیز مؤثر می باشد. بیماران مبتلا به ترومبوز ورید عمقی اخیر، که بیمار هستند و مسلماً نیاز به جراحی دارند، نیاز به LMWH یا فونداپارینوکس همراه با در نظر گرفتن یک فیلتر IVC دارند.

## جراحی زانو

شیوع بالای ترومبوز ورید عمقی پا (۶۰ درصد) و در کنار آن شیوع پایین آمبولی ریوی، همراه با جراحی زانو می‌باشد. نشان داده شده است که هیپارین‌های LMW و فونداپارینوکس، و ضد انعقادهای مستقیماً خوراکی برای جلوگیری از ترومبوزهای ورید عمقی موثرترین داروها هستند. شیوع بالای آمبولی ریوی در جراحی دو طرفه زانو، وجود دارد.

## جراحی لگن (تعویض کامل مفصل ران)

در بیمارانی با جراحی لگن، شیوع بالای ترومبوز ورید عمقی (۵۰٪)، آمبولی ریوی (۱۱٪) و آمبولی ریوی کشنده (۲٪) وجود دارد. هیپارین و آسپیرین با دوز پایین در این شرایط مؤثر نیستند. اگرچه چکمه‌های پنوماتیکی برای اقدامات پیشگیری کننده مؤثر هستند، اما اخیراً نشان داده شده است که نسبت به روش درمانی وارفارین دو مرحله‌ای، نامطلوب می‌باشند. در تمامی بیماران یکی از روش‌های درمانی وارفارینی، هیپارین LMW، فونداپارینوکس یا ضدانعقادهای مستقیماً خوراکی، مؤثر می‌باشند. اقدامات پیشگیرانه باید ۲۴ ساعت بعد از جراحی شروع شود.

## شکستگی لگن

این بالاترین وضعیت خطر می‌باشد. خطر ترومبوز ورید عمقی ۵۰ تا ۸۰ درصد، آمبولی ریوی ۱۱ تا ۲۰ درصد، و خطر آمبولی ریوی کشنده ۵ تا ۷ درصد می‌باشد. بازهم، آسپیرین و هیپارین با دوز پایین در این وضعیت چندان مؤثر نیستند. وارفارین برای افراد بالای ۳۰ سال مورد بررسی قرار گرفته است و مشخص شده است که در کاهش خطر آمبولی ریوی از سطح ۷-۵ درصد به سطح ۱ درصد، مؤثر می‌باشد. بنابراین برای هر دو تا ۶ بیماری که مبتلا به زخم هماتوم می‌باشند، زندگی یک بیمار نجات خواهد یافت. هیپارین LMW و فونداپارینوکس نیز در این بیماران بسیار مؤثر است. در حال حاضر هیچ داده‌ای برای استفاده از ضدانعقادها مستقیماً خوراکی وجود ندارد. وضعیت بیمارانی با شکستگی لگن به دلیل این حقیقت که حدود ۱۰ درصد بیماران قبل از هرگونه عمل جراحی لگن، ترومبوزهای ورید عمقی دارند، بسیار پیچیده است.

## تروما (جراحت)

این بیماران نه تنها در مورد عوارض ترومبوآمبولیک بلکه در مورد خونریزی نیز در معرض خطر زیادی هستند. زمانی که بیماران در حالت پایدار هستند (و در صورتی که خونریزی داخل جمجمه نداشته باشند) باید هر ۱۲ ساعت یک بار از آنوکسپارین ۳۰ میلی‌گرم استفاده کنند. بیمارانی با آسیب نخاعی در معرض خطر بالای ترومبوز قرار دارند، و باید هپارین با وزن مولکولی کم دریافت کنند.

## جراحی مغز و اعصاب

این بیماران در معرض خطر ابتلا به ترومبوز می‌باشند اما تا همین اواخر به دلیل ترس خونریزی، از اقدامات پیشگیرانه دارویی استفاده نمی‌شد. با این حال، پژوهش‌ها نشان می‌دهند که داروی آنوکسپارین به میزان ۴۰ میلی‌گرم در روز، موثرتر از جوراب‌های پنوماتیکی هستند که هیچ کمکی به شیوع بالای خونریزی نمی‌کنند. بیمارانی که تحت عمل جراحی مغز و اعصاب برای رفع تومورهای مغزی قرار دارند، در معرض خطر خاص ترومبوزها هستند و باید هپارین LMW دریافت کنند.

## بیمارانی که دارو مصرف می‌کنند

بیماران دارویی، در معرض خطر ترومبوزهای ورید عمقی هستند. دامنه آن از ۲۰ درصد در بیمارانی با نارسایی قلبی یا مبتلا به ذات‌الریه تا ۸۰ درصد در بیمارانی که سکته کرده‌اند، متغیر است. خطر ابتلا به ترومبوز ورید عمقی در بیمارانی که سیگار می‌کشند و نارسایی قلبی، سرطان و ترومبوزهای وریدی پیشین دارند، افزایش می‌یابد. پژوهش‌هایی درباره هزاران بیمار دارویی نشان داده است که هپارین با دوز پایین برای اقدامات پیشگیرانه در برابر ترومبوزهای وریدی، مؤثر می‌باشد. آن سبب کاهش ترومبوزهای وریدی تا ۶۶ درصد، آمبولی ریوی تا ۵۰ درصد و آمبولی ریوی کشنده تا ۵۰ درصد می‌شود. چکمه‌های پنوماتیکی ممکن است در این شرایط مؤثر باشند. آزمایش‌های اخیر بالینی نشان داده است که هپارین‌های LMW برابر یا برتر از هپارین‌های استاندارد برای اقدامات پیشگیرانه در بیماران دارویی پرخطر هستند.

برای بیماران بالای ۴۰ سال و آنهایی که مبتلا به بیماری‌های جدی هستند، مخصوصاً مبتلایان به نارسایی قلبی و ذات‌الریه، هپارین با دوز کم سودمند است. بیماران ICU باید به دلیل شیوع بالای ترومبوزهای ورید عمقی LMWH دریافت کنند. بیمارانی که دچار سکته مغزی شده‌اند، در معرض

خطر بالای ترومبوزهای ورید عمقی هستند و باید از چکمه‌های پنوماتیکی همراه با هیپارین با دوز پایین یا هیپارین LMW استفاده کنند.

### در دوران بارداری

بیشتر تجربیات مربوط به استفاده از آنوکسپارین ۴۰ میلی‌گرم در روز یا دالتپارین به میزان ۵۰۰۰ واحد در هر ۱۲ تا ۲۴ ساعت می‌باشد. برای اطلاعات بیشتر، فصل ۲۸ را بخوانید.

## فصل شانزدهم: ترومبوز در موقعیت‌های غیرعادی

اگرچه سیستم عروقی در سراسر بدن وجود دارد، بخش عظیمی از ترومبوز در وریدهای عمقی پاها صورت می‌گیرد. ترومبوز می‌تواند در بقیه‌ی قسمت‌ها نیز رخ دهد آن هم زمانی که بعنوان یک مارکر اساسی پاتولوژی محسوب شود.

### ترومبوز شدید فوقانی

ترومبوز شدید فوقانی اصولاً در دو وضعیت رخ می‌دهد: اولین وضعیت در حضور سوند گذاری وریدی. همانطور که در فصل ۲۷ گفته شده، ترومبوز در سوند گذاری طولانی مدت وریدی در زمان تیمار سرطان، ایجاد مشکل می‌کند.

وضعیت دومی در زمان اعمال فشار بر بدن است. افراد نیرومند و قوی از بازوهایشان در اعمال مختلف مثل پرتاب استفاده کرده که اینکار می‌تواند ورید زیر چنبری را فشرده کرده و موجب ترومبوز شود. بیماران به علت این فعالیت‌ها دچار بازو درد و تورم خواهند شد اما آن را به درد عضلات نسبت می‌دهند. این بیماران اغلب دارای ویژگی‌های آناتومیکی مثل سندرم مجرای خروجی توراسیک بوده که آن‌ها را به ترومبوز یا زخم وریدی مستعد می‌کند.

علازغم این مشکل مکرر در افراد جوان، وقوع وضعیت‌های هایپرکواگوله شدن (انعقاد بالا) در بیماران با حالت ترومبوز شدید فوقانی، نسبت به جمعیت عادی افراد بالا نیست که نشان دهنده این موضوع است که بیشتر ترومبوزها به وجود فاکتورهای مکانیکی بستگی دارند. همچنین وقوع آمبولی ریوی و عود آن نسبت به حالت DVT شدید تحتانی (پایین‌تر)، کمتر است.

درمان ترومبوز شدید فوقانی با ضدانعقادها بوده که از گسترش لخته و آمبولی ریوی جلوگیری می‌کنند. اطلاعات زیادی نشان می‌دهند که ترومبوز ناشی از قرارگیری سوندهای مرکزی در اطراف (PICC) با حذف سوندها، استفاده از ضدانعقادها درمان می‌شود. برای سوندهای کانالی، ضدانعقادها به مدت ۳ ماه گفته می‌شود، اما سرعت خون‌ریزی افزایش می‌یابد. وقوع آسیب‌های این چنینی باید با مواردی چون ونوگرافی زودهنگام و درمان ترومبولیتیک به ویژه در بیماران جوانتر درمان شود. مطالعات، نتایج بهبود یافته حاصل از درمان لیتیکی برای تشخیص ناهنجاری وریدی را نشان می‌دهند.

### ترومبوز ورید مغزی

ترومبوز ورید مغزی اصولاً در سینوس‌های مغزی رخ می‌دهد، اما گاهی در وریدهای عمقی مغز نیز رخ می‌دهد. فاکتورهای خطر برای ترومبوز شامل وضعیت‌های هایپرکوآگوله شدن وریدها و استفاده از استروژن می‌باشد. بیماران با وضعیت‌های هایپرکوآگوله اکتسابی مثل بیماری Behcet مانند بیماران دچار تروما در معرض خطر بیشتری هستند. گروه دیگر بیماران در خطر، افرادی هستند که از بی‌آبی (دهیدراتاسیون) با رسوب جریان خون مغزی رنج می‌برند. بیماران با حالت ترومبوز ممکن است دچار تحریک سینوس‌های وریدی شوند. ترومبوز مربوط به وجود عفونت که ترومبوز ورید مغزی می‌دهد و موجب تحریک سینوس‌های عرضی توسط رطوبت شده که هیدروسفالی گوشه نامیده می‌شود.

بیماران دچار ترومبوز ورید مغزی شامل یک یا دو الگوی بزرگ بوده. اولین الگوی آن نقایص موضعی عصبی که منجر به ترومبوز وریدی شده که خودش منجر به آنفارکتوس موضعی می‌شود. آنفارکتوس‌ها اغلب خون‌ریزی به علت جریان خون شریانی دامه دار بوده که خون را به ناحیه‌ی آنفارکت شده پمپ می‌کند. بیماران دچار ترومبوز ورید مغزی عمقی می‌توانند دچار نقایص شدید و کما به علت آنفارکتوس ساختارهای عمقی مغز شوند. دومین و رایج‌ترین حالت از بیماران دچار ترومبوز ورید مغزی، در ابتدا با علایمی چون افزایش فشار درون جمجمه‌ای که به علت انسداد جریان وریدی و بازجذب مایع مغزی نخاعی است، وجود دارد. بیماران دچار سردردهای شدید، تهوع و استفراغ و در حالت پیشرفته کما هستند. بیماران همچنین دچار کاهش بینایی به علت فشار روی عصب بینایی هستند.

به خصوص در مراحل اولیه ترومبوز ورید مغزی، بیماران ممکن است با علائم غیر اختصاصی باشند. اغلب بیماران ممکن است دچار مشکل در تشخیص باشند، مثل حالت موجود در تومور کاذب مغزی.



## فصل شانزدهم: ترومبوز در موقعیت‌های غیرعادی ۲۰۳

این حالت زمانی رخ می‌دهد که فقط سی تی اسکن انجام شود و پونکسیون نخاعی، فشار بالایی را نشان دهد. تشخیص درست ترومبوز ورید مغزی با MRI و آنژیوگرافی MR بوده که انسداد وریدی را نشان می‌دهد.

ترومبوز وریدی مغزی نیاز به ضد انعقاد دارد. علارغم وجود انواع اشکال خون‌ریزی، درمان فوری هپارین همراه با پیشرفت در نتایج بوده است. در آزمایش Einhaupl، وقتی بیماران ۳۰۰۰ واحد از ضدانعقاد و هپارین استاندارد دریافت کردند، یک پیشرفت چشمگیری در نتایج در مقایسه با گروه کنترل دیده شد. بیماران با نقایص شدید عصبی از آنژیوگرافی و درمان مستقیم ترومبولیتیکی از انسداد وریدی، سود بردند. بیماران با فاکتورهای تحریک کننده مثل عفونت گوش یا بقیه عفونت‌های موضعی باید به مدت ۶ ماه آنتی کوآگوله شوند. مطالعات اخیر نشان می‌دهند حتی بیماران دچار ترومبوز ورید مغزی بی‌علت، که دچار مقدار کمی از عود یا بازگشت بیماری‌اند فقط نیاز به ۶ تا ۱۲ ماه درمان هستند. سرعت بازگشت یا عود بیماری تاثیرگذار نبوده.

## آنفارکتوس آدرنال

غده آدرنال شامل تجمعی از وریدهای کوچک و وریدچه‌هایی بوده که هورمون‌های ترشحی غده را دریافت می‌کنند. ساختار این وریدچه‌ها نشان می‌دهد که مستعد ترومبوز در وضعیت‌های مختلف هایپرکوآگوله هستند. بیماران با تورم پورپورایی ممکن است دچار صدمه آدرنال به علت ترومبوز ناشی از انسداد هموراژی شوند. بیماران با ترومپوسایتوپنی القا شده با هپارین ممکن است دچار آنفارکتوس غده و هموراژ شوند. در نهایت، بیماران دچار سندرم آنتی‌بادی آنتی فسفولیپید نیز می‌توانند مستعد ابتلا به آنفارکتوس آدرنال باشند. حضور بیماران APLA اغلب موجب نارسایی آدرنال که اغلب با علائم غیراختصاصی شروع می‌شود، همراه است.

## سندرم Budd-Chiari

بیماران با سندرم Budd-Chiari (ترومبوز ورید کبدی) که شروع آن با درد کبد متورم و آسیت و نارسایی کبدی همراه است، چندین وضعیت هایپرکوآگوله در ارتباط با این سندرم است. (جدول ۱۶،۱). این وضعیت‌ها شامل سندرم تکثیر مغز استخوان، آنتی‌بادی آنتی فسفولیپید، هموگلوبینوری نوبتی شبانه و بیماری Behcet است. این سندرم دارای علائم سندرم تکثیر مغز استخوان بوده و می‌تواند با شمارش نرمال سلول‌های خونی همراه باشد که در فصل ۲۷ بحث شده است.

درمان آن بر اساس شدت بیماری کبدی است. این بیماران دارای وضعیت هایپرکواگوله، در معرض خطر ترومبوز بوده و باید در ابتدای مراحل تشخیص ترومبوز باشد. درمان ترومبولیتیک می تواند برای لخته تازه در بیماران در نظر گرفته شود. بیماران دچار انسداد مزمن ممکن است از جراحی یا سوندهای جاگذاری شده با شانت سود ببرند. بیماران دچار سندرم تکثیر مغز استخوان برای درمان از جراحی کمتر سود می برند، در حالی که روش سوند بر پایه شانت روش ابتدایی مورد استفاده بوده است. علائم وضعیت هایپرکواگوله اگر بیمار آنتی کواگوله شود، ترومبوز شانت غیر متداول است. بیمارانی که تحت پیوند کبدی هستند و وضعیت هایپرکواگوله دارند باید به صورت تهاجمی آنتی کواگوله شوند، برای جلوگیری از ترومبوز ناشی از پیوند کبد بعد از جراحی آن.

جدول ۱۶،۱ وضعیت‌های هایپرکواگوله همراه با سندرم Budd-Chiari

---

Antiphospholipid antibodies

---

Behcet's disease

---

Myeloproliferative syndrome

---

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

---

## ترومبوز ورید کلیه

ترومبوز ورید کلیه اغلب در رابطه با سندرم نفروتیک است. همچنین در رابطه با بدخیمی بوده ولی کمتر در وضعیت هایپرکواگوله شدن ارثی دیده می شود. بیماران می توانند در رنج اولیه تا شدید از دامنه درد حاصل از تخریب عملکرد کلیه بررسی شوند. بیماران دچار زمینه اولیه بیماری کلیه دچار مشکل نارسایی کلیه می شود. انسداد وریدها در نتیجه آنفارکتوس هموراژیک در کل کلیه رخ می دهد. ترومبوز حاد در نتیجه تخریب در کلیه می تواند با درمان ترومبولیک تحت هدایت با سوند صورت گیرد.

## ترومبوز ورید باب

ترومبوز ورید باب (PVT) در چند وضعیت رخ می دهد:

## فصل شانزدهم: ترومبوز در موقعیت‌های غیرعادی ۲۰۵

۱. بعد از جراحی، PVT در حال افزایش نشانه جراحی شکم بوده. بیماران اغلب دچار درد شکمی بوده با تهوع و استفراغ هستند. درمان کوتاه مدت ۳ ماهه اغلب منجر به بازیابی کانالی ورید باب می‌شود.
۲. ایدیوپاتیک (بی علت)، بیشتر به علت وضعیت هایپرکواگوله مثل سندرم‌های تکثیر مغز استخوان یا هموگلوبینوری نوبتی شبانه بوده. این بیماران نیاز به ضد انعقادها نامحدود دارند.
۳. سیروز، PVT پیامد رایج سیروز است. بیمارانی که تشخیص آن‌ها تصادفاً در حین اسکرین هیپاتوم بدون ضد انعقادها مشاهده می‌شود. بیمارانی که دچار فروپاشی مکانیسم دفاعی کبدی‌اند که به علت PVT حاد بوده و ممکن است از ضد انعقادها سود ببرند.

### ترومبوز ورید مزانتریک

وریدهای مزانتریک سومین ناحیه رایج در ترومبوفیلی بعد از ترومبوز وریدهای عمقی و ترومبوز ورید مغزی است. بیماران معمولاً دچار درد شکمی بدون وجود علائم فیزیکی‌اند. پیش‌آگهی می‌تواند در زمان جراحی یا سی تی اسکن در ورید مزانتریک مشخص شود. بیماران ممکن است از آنفارکتوس شکمی شدید با ترومبوز ورید مزانتریک رنج می‌برند. بیماران با ترومبوز ورید مزانتریک ایدیوپاتیک باید با مقدار نامحدودی ضدانعقاد درمان شوند، حتی در غیاب وضعیت هایپرکواگوله، چون این حالت ارتباط قوی‌ای با عود یا برگشت ترومبوز دارد.

### ترومبوز ورید شبکیه

ترومبوز ورید شبکیه دلیل رایج تخریب بینایی نیست. علارغم آنفارکتوس ورید، بیماران با ترومبوز ورید شبکیه وضعیت هایپرکواگوله را نشان نمی‌دهند. در عوض، فاکتورهای خطر برای بیماری شریانی اغلب وجود دارد و سرعت ابتلا به بیماری شریانی در این بیماران در طی ده سال وجود دارد. سرخرگ و سیاهرگ شبکیه در چشم یک غلاف یکسان را به اشتراک می‌گذارند و یک شریان سخت آترواسکلروز ممکن است ورید را مستعد فشردگی کند. بیماران با ترومبوز ورید شبکیه شاخه‌ای یا رشته‌ای همچنین شریان به همراه ورید در قسمت ترومبوز هستند. این نشان دهنده این عقیده است که فشردگی یا تراکم موضعی تحریک کننده ترومبوز است. بیماران دچار ترومبوز ورید شبکیه نباید با ضد انعقادها درمان شوند، چون هموراژ و خون‌ریزی شبکیه را تحریک می‌کند. بیماران دچار

ترومبوفیلی نباید متحمل کار کردن شوند اما در عوض به فاکتورهای خطری چون لیپید و فشارخون باید توجه شود.

## پریاپیسم

پریاپیسم توسط یکی از دو مکانیسم قابل درک طبق جدول زیر ایجاد می‌گردد.

جدول ۱۶،۲ پریاپیسم

High flow: increased arterial blood flow to penis
Low flow: obstruction of venous drainage
Sickle cell disease
DIC with thrombosis
Venous trauma
Tumor infiltration
Medications
Diagnostic approach
Doppler ultrasound of vasculature
Aspiration of corporeal blood for blood gas analysis
pH less than 7.25 and oxygen less than 30 mmHg suggestive of low flow state
Treatment of low-flow priapism
Corporeal aspiration of 60 ml of blood and injection of 200 µg of phenylephrine
Repeat for a total of three injections (if needed)
If this fails patients should undergo corporo-spongiosum shunting
Patients with sickle cell disease should undergo exchange transfusion first to lower percentage of sickle cells to under 30 %

## فصل هفدهم: ترومبوفیلی

ترومبوفیلی می‌تواند یک بیماری ارثی یا اکتسابی باشد که بیشتر به حالت ترومبوز گرایش دارد. این نوع از توانایی برای هایپرکواگوله شدن که به صورت کلینیکی شامل ترومبوزیس در سن‌های پایین و تمایل به ایجاد ترومبوز فامیلی بوده.

### چه زمانی ترومبوفیلی رخ می‌دهد؟

ترومبوفیلی به صورت کلینیکی رخ می‌دهد همراه با (جدول ۱۷,۱):

۱. ترومبوز غیر تحریکی در سن پایین. در این حالت محدودیت سنی قابل مطرح نبوده. ترومبوزیس در بیماران با ترومبوفیلی ارثی اغلب در سن نوجوانی رخ می‌دهد. علاوه بر تمایل برای ترومبوز در سنین پایین، ریسک ابتلا به ترومبوز در سنین بالانیز زیاد است. طبق مطالعه پزشکان ریسک ترومبوز در افراد کمتر از ۶۰ سال دارای فاکتور ۵ لیدن در ۲ بیمار، و ۷ بیمار در افراد بالای ۶۰ سال بوده است. به طور قرارداری سن ۵۰ پیشنهاد شده است اما افراد پیرتر مستعد ترومبوز و دارای سابقه فامیلی نیز از نظر ارثی بودن ترومبوفیلی مورد بررسی قرار گرفتند.
۲. گرایش فامیلی به ترومبوزیس. نفوذپذیری ترومبوفیلی متغیر بوده و نداشتن سابقه فامیلی ترومبوز نمی‌تواند دلیل بر بازداشتن از ارزیابی یک بیمار باشد.
۳. ترومبوز در نقاط غیر عادی مثل وریدهای کبدی و مزانتریکی رخ می‌دهد. همانطور که در فصل ۱۶ گفته شد. در نهایت ترومبوز، نباید رخ دادن ترومبوفیلی را تحریک کند.
۴. ترومبوز عودشونده. به خصوص اگر ایدیوپاتیک و بی‌علت باشد.

جدول ۱۷،۲ مارکرهای ترومبوفیلی

---

**Thrombosis at early age**

---

---

**Family history of thrombosis**

---

---

**Thrombosis at unusual site**

---

---

**Multiple thromboses**

---

### **چرا ترومبوفیلی تشخیص داده می‌شود؟**

فایده تشخیص ترومبوفیلی قابل بحث بوده و گاهی می‌تواند باعث دادن پیشنهادات درمانی شود. این نظریه مطرح بوده که کار روی ترومبوفیلی نباید روی بیمارانی باشد که بر اثر ترومبوز تحریک شده‌اند. همچنین کار روی ترومبوفیلی کلاسیک ژنتیکی نباید روی بیماری شریانی انجام شود. اگرچه چندین بحث برای تشخیص دقیق وضعیت‌های ترومبوفیلی وجود دارد. ترومبوفیلی، ابتدا خطر ابتلا به ترومبوز را افزایش می‌دهد و یک نشانگر توضیحی برای ترومبوز است.

### **دیدگاه نسبت به بیماران مستعد ترومبوفیلی**

متأسفانه بر خلاف بیماری‌های خون‌ریزی دهنده، تستی برای اسکرین و ارزیابی ترومبوفیلی در دسترس نبوده. از نظر کلینیکی یک ارزیابی نسبی وجود دارد. در زمان ارزیابی یک بیمار باید سؤالات زیر پرسیده شود:

### **ترومبوز شریانی است یا وریدی؟**

بیشتر ترومبوزیس‌ها معمولاً از نوع ترومبوز وریدی‌اند. اگرچه گزارشات حاکی از آن بوده که ترومبوز شریانی مرتبط با پروتئین C، پروتئین S و نقص وجود آنتی ترومبین ۳ بوده که البته مطالعات کوهورتی این ارتباطات را اثبات نمی‌کنند. ترومبوز شریانی ابتدا مرتبط با آترواسکلروز یا آمبولی بوده و با ترومبوفیلی کلاسیک مرتبط نیست.

## مکان ترومبوزیس کجاست؟

اگرچه بیشتر ترومبوفیلی‌ها با ترومبوز وریدهای عمقی وجود دارند، ترومبوفیلی‌ها تمایل قبلی به ترومبوزیس احشایی دارند. سندرم تکثیر مغز استخوان، هموگلوبینوری نوبتی شبانه و بیماری Behcet شدیداً مرتبط با ترومبوزیس احشایی‌اند. برعکس، ترومبوزیس بخش بالایی ندرتاً در ارتباط با ترومبوفیلی است.

## سن بیماران چقدر است؟

برخلاف بیماری‌های خون‌ریزی دهنده ارثی، ترومبوفیلی ندرتاً با ترومبوزیس دوران کودکی وجود دارد. بیماران با ترومبوفیلی ارثی اغلب دارای ترومبوزیس اولیه در سن ده تا سی سالگی‌اند. یک شروع ناگهانی ترومبوزیس در بیماران مسن، نئوپلاسم یا ترومبوفیلی اکتسابی را افزایش می‌دهد.

## ریسک فاکتورهای مرتبط با ترومبوزیس چیست؟

بدگمانی‌ها راجع به ترومبوفیلی نیاز به رخ دادن آن در جایی بوده که ترومبوز رخ می‌دهد. ترومبوزیس در افراد مسن بعد از جراحی یا در طول بستری شدن، رایج بوده و علامت مهمی برای ترومبوفیلی نیست. در افراد جوان‌تر ترومبوزیس با استرس ممکن است اولین علامت ترومبوفیلی باشد، اما وجود ترومبوفیلی ارثی در روند درمان تاثیری ندارد و کمی در اسکرین بیماری مؤثر است.

## آیا سابقه خانوادگی در ترومبوزیس وجود دارد؟

چون بیشتر ترومبوفیلی‌ها ارثی‌اند، پس ارزیابی سابقه فامیلی در ترومبوزیس مهم است. گرایشات ترومبوتیکی متغیر بوده و بنابراین سرعت ترومبوز ممکن است پایین‌تر از ۵۰ درصد قابل انتظار از صفت اتوزومال غالب باشد. پس باید جزئیات سلبقه خانوادگی در نظر گرفته شود.

## اسکرینینگ و بررسی اعضای خانواده

جزئیات کمی وجود دارد که نشان می‌دهد که عوامل بدون علامتی برای ترومبوفیلی ارثی وجود دارند و همچنین بالای ۱۰ درصد خطر با عوامل تنش‌زایی چون بارداری و جراحی برای ترومبوز وجود

دارد. بنابراین، بیماران وابسته به خون با ترومبوفیلی ارثی باید قبل از جراحی و موقعیت‌های خطری ارزیابی و کنترل شوند.

## ترومبوفیلی مادرزادی

فاکتور ۵ لیدن (مقاومت ارثی به فعال شدن پروتئین C) یک نقص در فاکتور ۵ بوده که انتقال دهندگان آن مقاوم به فعال شدن پروتئین C بوده و جهش در اسید آمینه جایگاه ۵۰۶ و جایگزینی گلوتامین برای آلانین دارد که جایگاه پروتئین C را حذف می‌کند. (جدول ۱۷،۲). فاکتور ۵ لیدن فقط با ترومبوز وریدی در ارتباط است. این جهش بسیار رایج بوده: که شامل ۴۰-۶۰ درصد ترومبوفیلی، ۲۰ درصد DVT اولیه و در ۲-۸ درصد جمعیت معمولی است. تخمین زده شده که حضور فاکتور ۵ لیدن در ارتباط با افزایش خطر ترومبوزیس بوده. فاکتور ۵ لیدن با استروژن همکاری دارد که این همکاری خطر ترومبوز را افزایش می‌دهد.

جهش ژن پروترومبین یک نقص در ژن پروترومبین (nt20210G→A) است. پاتوفیزیولوژی ترومبوفیلی ناشناخته است، اما ممکن است به علت بالا رفتن سطوح پروترومبین پلاسما باشد. جهش ژن پروترومبین در ۱-۲ درصد جمعیت وجود دارد اما احتمالاً در ۱۰-۲۰ درصد بیماران ترومبوفیلی نیز وجود دارد. مانند فاکتور ۵ لیدن، در ارتباط با ترومبوزیس وریدی است.

پروتئین C پروتئینی بوده که با ترومبین فعال می‌شود، فاکتور ۵ و ۸ را کم می‌کند. کمبود پروتئین C ابتدا موجب ترومبوزیس وریدی می‌شود. خطر مرتبط با ترومبوزیس حاصل از کمبود پروتئین C، ۱۰ درصد و بین ۰/۵ تا ۲/۵ درصد در سال تخمین زده شده است.

پروتئین S کوفاکتور پروتئین C بوده. پروتئین S در هر دو فرم باند شده و غیر باند شده وجود دارد. کمبود در پروتئین S توتال و پروتئین S غیر باند شده (رایج‌تر) می‌تواند منجر به ترومبوفیلی شود. مانند کمبود پروتئین C، ریسک ترومبوز افزایش یافته با ریسک ۳/۵-۰/۹ درصد در سال. مطالعات خانوادگی نشان می‌دهد که تنها کاهش سطوح پروتئین S (کمتر از ۴۲ درصد) در ارتباط با افزایش ریسک ترومبوز است.

مهار کننده‌های آنتی ترومبین فاکتورهای لخته کننده را فعال می‌کنند. کمبود آنتی ترومبین‌ها ریسک ترومبوزیس وریدی را تا بالاتر از ۳۰ درصد افزایش می‌دهند. کمبود آنتی ترومبین معمولاً در ارتباط با مقاومت هیپارینی نیست.



جدول ۱۷,۲ ترومبوفیلی ارثی

Defect	Incidence in population	Percent of thrombophilias	Relative risk of thrombosis
Factor V Leiden	2-8 %	40-60 %	3
Prothrombin gene mutation	1-2 %	10 %	3
Protein C deficiency	1:200	5-10 %	10
Protein S deficiency	1:5,000	5-10 %	10
Antithrombin III deficiency	1:2-5,000	1-3 %	10
Dysfibrinogenemia	Rare	1	

دیس فیبرینوژنمی حالتی بوده که در آن کمبود مولکول فیبرینوژنی بوده که به فرم لخته بوده که برای کاهش آن توسط عوامل فیبرینولیتیک سخت است. دیس فیبرینوژنمی می‌تواند در ارتباط با ترومبوز وریدی و شریانی است. به علت مشکلات شکل ترومبوزی، بیشتر بیماران با دیس فیبرینوژنمی ممکن است دارای عادت به خون‌ریزی داشته باشند.

فاکتور ۸. شواهد نشان می‌دهند که سطوح بالای فاکتور ۸ (بالتر از ۱۵۰ درصد) در ترومبوز وریدی با ریسک بالای ۳ و خطر زیاد برگشت و عود آن وجود دارد. مکانیسم افزایش سطح فاکتور ۸ ناشناخته است، اما ممکن است ترکیبی از فاکتورهای ژنتیکی و فاکتورهای خطر اکتسابی مثل التهاب باشند. لیپوپروتئین a یک لیپوپروتئین با عملکرد ناشناخته است. سطح بالای آن خطر آترواسکلروز را افزایش می‌دهد. نقش سطوح بالای آن در ترومبوزیس وریدی قابل بحث است.

بیماری‌های فیبرینولیتیکی در تئوری می‌تواند موجب ترومبوفیلی کلاسیک شود. اگرچه نقص در آنزیم‌های فیبرینولیتیکی در ترومبوفیلی مادرزادی قابل بحث است. ارتباط قطعی بین نقص در آنزیم‌های فیبرینولیزی و ترومبوفیلی ارثی وجود ندارد.

هموسیستئین. سطح بالای آن در گذشته در ارتباط با ترومبوفیلی بود اما این ارتباط در حال افزایش، قابل بحث بوده و در مدل‌های حیوانی این نظریه ارتباط افزایش آن با خطر افزایش ترومبوزیس رد شده است. ممکن است افزایش هموسیستئین به عنوان مارکری برای التهاب و بیماری‌های کلیوی باشد.

MTHFR. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که جهش در MTHFR که آنزیمی در مسیر متابولیک فولات بوده، در ارتباط با ترومبوفیلی بوده که مطالعات بیشتر نشان می‌دهند که جهش در این آنزیم ارتباطی با ترومبوفیلی شریانی و وریدی و عوارض بارداری ندارند.

## ارزیابی پیشنهادی در بیماران با ترومبوز وریدی

این بیماران باید با این روش‌ها ارزیابی شوند (جدول ۱۷،۳)

جدول ۱۷،۳ ارزیابی بیماران ترومبوفیلی

Activated protein C resistance ratio (factor V Leiden)
Prothrombin gene mutation PCR assay
Protein C activity assay
Free protein S
Antithrombin activity assay
Antiphospholipid antibody assays
Anticardiolipin antibodies
Hexagonal phospholipid assay
Dilute Russell viper venom time
Anti-beta2-glycoprotein antibodies
<i>In selected patients</i>
Dysfibrinogenemia evaluation
Fibrinogen activity level
Fibrinogen antigen level
Thrombin time
JAK2 mutation assay
Flow cytometry for paroxysm nocturnal hemoglobinuria
Limited evaluation for cancer

زمان تست‌های آزمایشگاهی نگران کننده است. تصمیم براین است که تست در طول حالت حاد بیماری یا بعد از اتمام دوره مصرف آنتی کوآگولانت توسط بیمار انجام شود. هپارین فقط با اولین آزمایش انعقادی برای فاکتور ۵ لیدن و برخی تست‌ها برای آنتی‌بادی‌های آنتی فسفولیپید، تداخل دارد. یک حالت مثبت کاذب با مهارکننده لوپوس با تست در زمان ترومبوز حاد نیز وجود دارد. همچنین فاکتورهای انعقادی بخصوص پروتئین C، پروتئین S آزاد و آنتی ترومبین ممکن است توسط ترومبوز حاد، پایین بیایند. در بیماران باید اطمینان حاصل شود که حداقل به مدت ۲-۳ هفته وارفارین مصرف نمی‌کنند به خصوص قبل از تست‌های پروتئین C و S و ویتامین K وابسته به پروتئین که در وارفارین تراپی پایین خواهند آمد.

## فصل هفدهم: ترومبوفیلی ۲۱۳

همچنین ۲۰-۳ درصد بیماران با ترومبوز، تشخیص پیش آگهی سرطان در آن زمان برایشان رخ می‌دهد که نگرانی راجع به تشخیص وجود بدخیمی در آن‌هاست. این موقعیت مانند موقعیتی است که بیماری دچار سرطان متاتاتیک بوده با دلیل اولیه ناشناخته که بررسی دلیل بدخیمی در آن بی‌فایده است. اگرچه در نبود تست‌های کلینیکی تست‌هایی چون X-ray (CT در سیگاری‌ها) و ماموگرافی و ارزیابی سرطان روده و بقیه ارزیابی‌های مربوط به سن وجود دارند.

## تست‌ها

### فاکتور ۵ لیدن

موثرترین روش سنجش بر پایه انعقاد برای مقاومت برای فعال کردن پروتئین C است. نسل جدید سنجش براساس ضد انعقادها نیست. در آن سنجش DNA براساس زنجیره پلی مرازی صورت می‌گیرد. سنجش DNA در موارد مرزی یا بیماران که جهش هموزیگوتی دارند مؤثر است.

### جهش ژن پروترومبین

جهش ژن پروترومبین بر اساس تست PCR که بصورت مستقیم ژن را بررسی می‌کند سنجیده می‌شود. اگرچه سطوح پروترومبین پلاسما بالاتر در این بیماران بالاتر است، اما باز به تنهایی اندازه‌گیری پروترومبین در آن‌ها کافی نیست.

### پروتئین C و پروتئین S

چون این‌ها پروتئین‌های وابسته به ویتامین K هستند، سطوح آن‌ها با وارفارین تراپی کاهش می‌یابد. خون این افراد باید قبل از شروع مصرف وارفارین یا ۲-۳ هفته بعد از توقف وارفارین تراپی، مورد ارزیابی قرار گیرند. در بیماران که نیاز به مطالعات فامیلی دارند باید به طور موقت ۲-۲ هفته وارفارین تراپی متوقف شود. تست بررسی سطوح پروتئین S آزاد درخواست می‌شود برای اینکه کمبود پروتئین S آزاد رایج‌تر از کمبود پروتئین S توتال است. ممکن است پروتئین S آزاد کم (کمتر از ۳۰ درصد) در طول بارداری باشد. هردو پروتئین C و S ممکن است در ترومبوز حاد و بیماری‌های جدی کم شود.

## آنتی ترومبین

ترومبوآمبولی حاد و هپارین تراپی می تواند در سطوح کم باشد. بنابراین، سطح آنتی ترومبین در این شرایط می تواند نقش موثری در علت ترومبوفیلی باشد. سطوح کم آنتی ترومبین در حالت های حاد باید ۶ هفته (در حالت قطع هپارین) اندازه گیری شود.

## درمان

هدف از آنتی کوآگوله شدن وارفارین، نگه داشتن زمان پروترومبین در ۲-۳ INR= است. این نسبت بهترین نسبت خطر است. همانطور که گفته شد در حضور شرایط هایپرکوآگوله ژنتیکی، خطر ترومبوز اولیه افزایش می یابد که نمی توانند خطر عود و برگشت را افزایش دهند پس در طی درمان باید با تصمیم بگیرند که ترومبوز اتفاق افتاده یا چندین ترومبوز رخ داده بود.

## فصل هجدهم: ترومبوفیلی اکتسابی

ترومبوفیلی اکتسابی یک بیماری نادر از دامنه رنجی بیماری چون بیماری Behcet شروع شده و تا بدخیمی رایج ادامه می‌یابد. وضعیت هایپر کواگوله اکتسابی در هر سنی رخ می‌دهد. بیماران با بیماری‌های اکتسابی اغلب با ترومبوزهای "flurry" مواجه هستند. در حالی که بیماران با بیماری‌های مادرزادی ممکن است دچار دو ترومبوز جداگانه در سال شوند، بیماران با ترومبوفیلی اکتسابی ممکن است دچار ترومبوز تکرار شونده در زمان درمان با ضدانعقاد شوند. در برخی بیماران ترومبوز ممکن است اولین علائم ظاهر شده در بیماری باشد. در بیشتر بیماران ترومبوز بهترین عارضه قابل شناسایی در بیماری است.

بیماران مشکوک به ترومبوفیلی اکتسابی باید از نظر بررسی وجود بیماری کلاسیک مثل سرطان یا بیماری عفونت شکمی مورد توجه قرار گیرند.

بیشتر دلایل رایج ترومبوفیلی اکتسابی-سرطان، بیماری آنتی‌بادی فسفولیپید و بارداری در این فصل بحث شده است.

### بیماری عفونت شکمی

بیماران با این بیماری در معرض خطر زیاد برای ترومبوز هستند. مجموعه کالبدشکافی‌ها نشان داده که ۳۰ درصد بیماران دچار ترومبوز دچار ترومبوز می‌شوند. این نشان می‌دهد که وجود ترومبوفیلی ارثی همچنین ریسک ابتلا به ترومبوز را در این بیماران افزایش می‌دهد. بیماران با عفونت شکمی حاد معمولاً با ترومبوز وریدی عمقی همراه هستند. افزایش ریسک ترومبوز ورید احشایی نیز گزارش شده، ممکن است منجر به التهاب موضعی شود. ندرتاً ترومبوز شریان بزرگ نیز گزارش شده است.

## پاتوژنز

بیماران با التهاب شکمی کاهش سطح پروتئین آزاد S را دارند. کاهش سطح این پروتئین باعث افزایش سطوح اتصال این پروتئین، اتصال پروتئین C4B، شده که نشانه فاز حاد بوده. افزایش سطوح سایتوکاین‌های التهابی مثل اینترلوکین ۱ و  $TNF\alpha$  ممکن است مرتبط با ترومبوفیلی با تحریک سلول‌های اندوتلیال باشد.

## تشخیص

تشخیص به وسیله سابقه بوده. بیماران کمی با الگوی نامعمول بیماری التهاب شکمی هستند، اما بیشتر بیماران با علائم کلاسیک و علائم بیماری‌های شکمی هستند.

## درمان

درمان با ضد انعقادها است. یک مشکل آشکار این است که این بیماران در ریسک خون‌ریزی هستند و خون‌ریزی شدید معدی روده‌ای می‌تواند درمان را بغرنج کند. ترس از خون‌ریزی نباید استفاده از ضدانعقادها را برای جلوگیری از ترومبوز کشنده تشویق کند. به طور عجیب، گزارشات نشان می‌دهد که درمان با هپارین ممکن است باعث بهبود علائم ناشی از بیماری التهاب شکمی شود. درمان بیماری شکمی می‌تواند مفید واقع شود و باعث کاهش سرعت ترومبوز شود وقتی بیماران در حال بهبودی‌اند. بیماران با کولیت اولسراتیو تجربه رفع ترومبوفیلی را دارند.

## جراحی

استرس و اضطراب جراحی، ریسک ترومبوز را در بیماران ۱۰ تا ۳۰ برابر افزایش می‌دهد. اخیراً جراحی رایج‌ترین ریسک فاکتور برای ترومبوز ورید عمقی است.

## پاتوژنز

پاتوژنز ترومبوفیلی جراحی پیچیده است. گرفتگی وریدها منجر به بی‌حرکی در حین جراحی و پروسه بهبود می‌شود. پاسخ التهابی با آزاد شدن سایتوکاین‌های التهابی نیز مهم بوده. دوره هیپرکواگوله شدن تا هفته‌ها بعد از جراحی طول می‌کشد. زمان میانگین برای ترومبوز ورید عمقی

## فصل هجدهم: ترومبوفیلی اکتسابی ۲۱۷

تا دو هفته بعد از جراحی است. سیگار کشیدن و سابقه قبلی ترومبوز و ترومبوفیلی ژنتیکی و سرطان می‌توانند به صورت همکار با هم باعث ریسک ترومبوز بعد از عمل جراحی شوند.

### پیشگیری

با دو روش صورت می‌گیرد. اولین روش تلاش برای لغو هر فاکتور خطری قبل از جراحی بوده مثل توقف سیگار کشیدن یا توقف استفاده از قرص ضدبارداری بوده. قدم مهم‌تر جلوگیری از ترومبوز ورید عمقی بوده که در فصل ۱۵ توضیح داده شد.

### سندرم نفروتیک و دیگر بیماری‌های کلیه

سندرم نفروتیک ارتباط زیادی با ترومبوفیلی دارد. بیماران با سندرم نفروتیک دچار افزایش ترومبوز ورید کلیوی می‌شوند. کمی ناشناخته بوده که بیماران با مشکل کلیه به طور کلی دچار ترومبوز بیشتری می‌شوند. ترومبوز عروق پیوندی یکی از مشکلات است. گاهی بیماران از ترومبوز رگ پیوندی رنج می‌برند که توانایی آن‌ها را برای دیالیز خراب می‌کند.

### پاتوژنز

پاتوژنز ترومبوفیلی در سندرم نفروتیک از دست دادن ادراری ضد انعقادها طبیعی است. سطوح کم آنتی ترومبین و پروتئین S به طور متداول دیده می‌شود. وجود بیماری‌های خودایمن به طور همزمان مثل لوپوس ممکن است به آنتی‌بادی‌های فسفولیپیدی اضافه شود. ترومبوفیلی دیده شده در بقیه بیماری‌های کلیوی کمتر تعریف شده.

### درمان

درمان با ضد انعقادها برای ترومبوزیس است. برخی از نظریه‌ها بحث دارند که خطر ترومبوز در سندرم نفروتیک بسیار بالا بوده و این بیماران باید با ضد انعقادها پیشگیری شوند، متأسفانه ریسک خون‌ریزی مرتبط با بیماری کلیوی در بیماران بالا بوده و منجر به وجود خون‌ریزی ادراری می‌شود.

جدول ۱۸,۱ پیوند کلیه در بیماران هایپر کوآگوله

### Renal transplant patients at risk for graft thrombosis

1. Previous AV fistula thrombosis
2. Previous venous thrombosis
3. Presence of antiphospholipid antibodies or other thrombophilias
4. Previous large vein renal transplant thrombosis

### Protocol for renal transplant patients at high risk of thrombosis

1. 2 h before surgery, enoxaparin 20 mg subcutaneously
2. Start daily enoxaparin 20 mg subcutaneously
3. Start warfarin evening after surgery with goal INR 2–3
4. Continue warfarin for at least 6 weeks after transplant

## پیوند کلیه

همراه با ریسک بالاتری برای ترومبوز است. (جدول ۱۸,۱). بیماران با سابقه قبلی ترومبوفیلی به خصوص افراد دارای آنتی‌بادی فسفولیپیدی در خطر بالاتری از ترومبوز عروق پیوندی‌اند. تزریق OKT3 مرتبط با ترومبوز است. بیماران با سابقه ترومبوز باید از نظر ترومبوفیلی برای پیوند بررسی شوند. بیماران با بیماری خودایمن نیز باید از نظر آنتی‌بادی فسفولیپیدی بررسی شوند. بیماران باید هپارین با وزن مولکولی کم را برای پیوند دریافت کنند.

ایده‌ای برای حل مشکل ترومبوز عروق پیوندی نیست. یک آزمایش پیشنهاد می‌کند که عوامل آنتی‌پلاکتی ممکن است اثر پیشگیری کننده داشته باشند ولی این در ارتباط با سرعت بالای خون‌ریزی است.

## هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه

PNH یک بیماری مربوط به خون بوده که اغلب در افرادی رخ می‌دهد که تعداد گلبول خونی کمی دارند یا دچار کمبود سلولی مغز استخوان‌اند و دچار ترومبوز شدید بوده که در صورت عدم درمان موجب مرگ می‌شود. مشکل در جهش ژنی بوده که آنزیم فسفاتیدیل اینوزیتول گلیکان A را کد می‌کند. این آنزیم کمک می‌کند که گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول، پروتئین‌های غشای سلول را به فسفولیپید غشا لینک دهد. کمبود این پروتئین‌های غشا موجب اثرات کلینیکی می‌شود. در این



## فصل هجدهم: ترومبوفیلی اکتسابی ۲۱۹

بیماری به دلیل از دست رفتن پروتئین‌های غشا سلول‌های قرمز و غیرفعال شدن کمپلمان، اریتروسیت‌ها مستعد لیز می‌شوند.

بیماران ممکن است دچار ترومبوز در هر قسمت شوند. PNH یکی از ترومبوفیلی‌هایی بوده که با سندرم Budd-Chiari همراه است. ترومبوز در رابطه با PNH می‌تواند مقاومت به ضدانعقاد‌های خوراکی باشد و به ندرت بیماران با درمان دوز‌هایی از هپارین دچار ترومبوز می‌شوند. تشخیص دیگر این است که بیماران LDH بالایی برای تخریب گلبول قرمز دارند.

### پاتوژنز

پاتوژنز ترومبوز ناشناخته است. پلاکت‌هایی که توسط سیستم کمپلمان فعال شده‌اند، منجر به ترومبوز می‌شوند.

### تشخیص

تشخیص PNH باید در بیمارانی باشد که دچار پانسیتوپنی و ترومبوز اند. PNH کلاسیک به ندرت وجود دارد. بیشتر بیماران پانسیتوپنی خواهند داشت و بیماران کمی دارای تعداد بالای گلبول قرمز اند. بیماران معمولاً LDH سرمی بالایی دارند. آزمایشات قدیمی تست Hams و همولیز ساکارز با فلوسایتومتری جایگزین شده‌اند. فلوسایتومتری از دست رفتن پروتئین‌های غشایی را بررسی می‌کند. این تکنولوژی بررسی می‌کند FLAER اتصال به GPI و بسیار نسبت به مولکول‌های ریزی که به آن لینک نمی‌شوند، حساس است.

### درمان

درمان PNH با eculizumab که یک پروتئین مونوکلونال بوده که کمپلمان C5a را مهار می‌کند که جلوی لیز شدن گلبول قرمز را می‌گیرد. این ماده همولیز را کاهش می‌دهد. به طور چشمگیری ریسک ترومبوز را نیز کاهش می‌دهد. بیمارانی که PNH و ترومبوز دارند، باید از ضدانعقاد استفاده کنند.

## بیماری Behcet

ترومبوز در بیماران دچار این بیماری دیده می‌شود. بیماران ممکن است هر دو ترومبوز شریانی و وریدی را داشته باشند. بیماران دچار این بیماری دارای تمایل بیشتری برای سندرم Budd-Chiari و ترومبوز ورید مغزی‌اند.

### پاتوژنز

پاتوژنز احتمالاً برای بیماری‌های التهابی و عروقی است. ترومبوز شریانی باعث واسکولیت یا منجر به اتساع عروقی می‌شود. گزارشات نشان می‌دهند که در بیماران دچار Behcet آنتی‌بادی‌های آنتی فسفولیپیدی وجود دارد.

### تشخیص

تشخیص Behcet باید در بیماران دچار ترومبوز در نظر گرفته شود. علامت اصلی برای تشخیص، وجود زخم‌های دردناک در دهان، آماس عنبیه یا زخم تناسلی بوده. بیماران ممکن است دارای تظاهرات پوستی، خون‌ریزی معدی-روده‌ای و علائم مربوط به سیستم عصبی مرکزی باشند.

### درمان

درمان با ضد انعقادها بوده. بیماران دچار خون‌ریزی معدی-روده‌ای دچار چالش برای درمان‌اند. سرکوب سیستم ایمنی سودمند بوده به خصوص در بیماران دچار بیماری شریانی.

## بیماری‌های همولیتیک

بیماران دچار بیماری‌های همولیتیک اکتسابی یا مادرزادی در خطر بیشتر ابتلا به ترومبوز‌اند. سرعت بیشتر ترومبوز بعد از برداشتن طحال در بیماری‌های همولیتیک است.

### پاتوژنز

پاتوژنز ترومبوز مرتبط با همولیز منجر به آسیب به گلبول‌های قرمز می‌شود. یک جز سازنده غشا گلبول قرمز، فسفاتیدیل سرین در پیشرفت انعقاد مؤثر است. معمولاً فسفاتیدیل سرین در غشای داخلی گلبول قرمز بوده، اما در بعضی از آنمی‌های همولیتیک، فسفاتیدیل سرین در معرض قرار

## فصل هجدهم: ترومبوفیلی اکتسابی ۲۲۱

گرفته که منجر به آسیب به گلبول قرمز می‌شود. این فسفولیپید ممکن است یک سطحی برای اعمال انعقادی فراهم کند.

### تشخیص

تشخیص به وسیله تشخیص آنمی همولیتیک بوده. بیشتر سرعت ترومبوز با همه‌ی آنمی‌های همولیتیک و سندرم‌های تالاسمی دیده شده است.

### درمان

درمان با ضد انعقادها است. برخی معتقداند برداشت طحال برای ترومبوز غلط خواهد بود.

### مسافرت هوایی

بسیاری معتقداند که ترومبوز در مسافرت هوایی به وجود می‌آید. مطالعات نشان داده‌اند که خطر سه یا چهار برابری در مسافرت‌های هوایی طولانی مدت وجود دارد. به طور قطعی دلیل آن مشخص نبوده. به طور کلی ریسک ابتلا به آمبولی ریوی از ۰/۴ در هر میلیون مسافر به ۴ در هر میلیون مسافر افزایش یافته است. در مقایسه، یک آزمایش نشان داد که ترومبوز ورید ساق پا تا ۱۲ درصد افزایش یافته. وجود ریسک فاکتورهای مثل سابقه ترومبوز ورید عمقی مهم است. این عوامل ریسک فاکتور ابتلا به ترومبوز بالای ۷۰ تا ۹۰ درصد می‌باشند.

### پاتوژنز

پاتوژنز آن بحث برانگیز است. گرفتگی وریدها به عنوان ریسک فاکتور اولیه بوده. هایپوکسی و کمبود اکسیژن، فعال شدن انعقاد را نشان نمی‌دهند. وجود ریسک فاکتورهای زمینه‌ای برای ترومبوز بسیار مهم است. بسیاری از مطالعات نشان می‌دهند که افرادی که ترومبوز مرتبط با مسافرت دارند، ریسک فاکتورهای چون سابقه ترومبوز و استفاده از استروژن و ... را نیز دارند.

### درمان

روش برای جلوگیری از ترومبوز، بحث برانگیز بوده. آزمایشاتی که در آن‌ها هپارین استفاده شده سودمند بودند (اما نه آسپرین)، اما این برای بیشتر افراد مناسب نیست. یک راه حل منطقی برای

بیشتر افراد ممکن است حرکت و کشش پاها باشد. این ممکن است منطقی باشد که به افرادی که دچار سابقه ترومبوز یا ترومبوفیلی اند، مصرف هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) یا ضد انعقاد های جلوگیری کننده از ترومبوز بصورت خوراکی قبل از مسافرت طولانی (بالای ۱۰ ساعت) با هواپیما تجویز شود.

## فصل نوزدهم: سندرم آنتی‌بادی آنتی فسفولیپید

### سندرم آنتی‌بادی آنتی فسفولیپید

آنتی‌بادی‌های آنتی فسفولیپید (APLA)، آنتی‌بادی‌هایی بوده در مقابل کمپلکس‌های فسفولیپید - پروتئینی. آن‌ها در شرایط کلینیکی مختلفی دیده می‌شوند. این آنتی‌بادی‌ها برای بررسی مهم بوده چون در بیماران خاص آن‌ها در ارتباط با سندرمی بوده که باعث وضعیت هایپرکواگوله، ترومبوسیتوپنی سقط جنین، زوال عقلی، تغییرات بینایی و بیماری ادیسون و راش‌های پوستی می‌شود.

این مکانیسم‌ها منجر به سندرم کلینیکی مرتبط با APLA که هنوز ناشناخته است می‌شود. ممکن است آنتی‌بادی‌ها عملکرد پروتئین‌های C یا S را مهار کنند، آسیب به اندوتلیوم بزنند، پلاکت‌ها را فعال کنند یا پروستوسایکلین را مهار کنند. علاغم مطالعات متعدد، علت تمایل به ترومبوز مرتبط با APLA ناشناخته است.

### معناشناسی

**سندرم APLA:** به بیماران دچار APLA و بیماران دچار معیارهای اصلی کلینیکی از بیماری، سندرم APLA می‌گویند. بیماری با معیار اصلی کلینیکی شامل ترومبوز شریانی یا وریدی (شامل بیماری‌های عصبی مثل سکته)، ترومبوسایتوپنی یا سقط جنین مکرر است. (جدول ۱۹,۱).

**سندرم APLA ثانویه:** این بیماری شامل APLA به همراه بیماری خودایمنی دیگر بوده که رایج‌ترین آن لوپوس است.

**سندرم اولیه APLA:** در تشخیص بیماران SLE-APLA، بیماران دچار APLA اولیه اغلب مرد بوده که تیترا پایین ANA را داشته‌اند.

**آنتی‌بادی آنتی‌کاردیولیپین:** در APLA، این آنتی‌بادی با الایزا اندازه‌گیری می‌شود.

**آنتی‌بتا ۲ گلیکوپروتئین (Anti-B2GP):** زیرگروه APLA بوده که با الایزا دتکت شده که برای APLA ای که باعث ترومبوز می‌شود، اختصاصیت دارد.

**ضد انعقاد لوپوس و مهارکننده لوپوس:** در APLA با روش دتکت با تست ضدانعقادی سنجیده می‌شود.

### چه کسانی APLA می‌گیرند؟

تقریباً ۳۰ تا ۵۰ درصد بیماران دچار SLE، APLA دارند. این آنتی‌بادی‌ها در بیماران دچار بیماری‌های خودایمن دیگر نیز وجود دارند. بیماران بدون لوپوس یا بقیه بیماری خودایمن می‌توانند APLA نشانه دار داشته باشند (سندرم اولیه). کودکان اغلب APLA غیر ترومبوتیکی بعد از عفونت‌های ویروسی خواهند داشت. بالای ۳۰ درصد بیماران دچار عفونت HIV، APLA پیشرفته دارند. عفونت مرتبط با APLA در ارتباط با ترومبوز نبوده و معمولاً Anti-B2GP منفی‌اند. دارو درمانی APLA را القا می‌کند. کلروپرومازین رایج‌ترین علت بوده اما APLA در ارتباط با استفاده از دیلانتین و مهارکننده‌های فاکتور نکروز توموری است. در مطالعات دیده شده از دهندگان خون و کنترل‌های نرمال دیده شده که بالای ۱۰ تا ۲۰ درصد حالت نشانه‌دار، افراد APLA دارند. اگرچه APLA در این افراد معمولاً تیترا پایین دارد و بیشتر در زنان جوان رخ می‌دهد.

جدول ۱۹،۱ تشخیص سندرم آنتی‌بادی آنتی فسفولیپید

---

**Positive anticardiolipin, anti-beta2glycoprotein, or lupus inhibitor test that is persistent when tested at least 12 weeks apart with at least one clinical feature:**

---

Arterial, venous, or small vessels thrombosis

---

Frequent miscarriages

---

Three or more first trimester losses

---

One fetal death after 10 weeks

---

Premature birth due to early-onset eclampsia

---

جدول ۱۹،۲ سندروم‌های کلینیکی

Venous thrombosis
Lower extremity
Cerebral vein thrombosis
Neurologic disease
Strokes
Dementia
Chorea-form movements
Pregnancy complications
Second trimester miscarriages
HELLP syndrome
Thrombocytopenia
Adrenal insufficiency
Hypoprothrombinemia
Cardiac valve damage
Skin disease
Livedo reticularis
Livedo vasculitis
Superficial thrombophlebitis

### APLA: ارتباطات کلینیکی

APLA در ارتباطات چندین وضعیت بیماری است. (جدول ۱۹،۲). شرایط آن شامل ترومبوز وریدی، ترومبوز شریانی، بیماری‌های عصبی، سقط جنین مکرر، و ترومبوسیتوپنی است.

### ترومبوز وریدی

اولین تظاهرات ظاهر شده در APLA بوده که از نظر کلینیکی برجسته می‌باشد. به طور کلی مطالعات نشان داده‌اند ۳۱ درصد بیماران دچار APLA، ترومبوز وریدی دارند. بیماران با لوپوس و APLA، ۴۲ درصد ترومبوز را دارند، بیماران دارای عفونت یا داروی القاکننده APLA نرخ ترومبوز کمتر از پنج درصد دارند. بیماران دارای APLA جوان بوده و دارای ترومبوز ورید عمقی‌اند. مطالعات نشان داده‌اند

که یک ارتباط خطری برای ترومبوز وریدی تا ۵/۳ برای بیماران با آنتی‌بادی کاردیولیپین IgG وجود دارد. بیماران با APLA مرتبط با ترومبوز وریدی ممکن است سخت درمان شوند. این بیماران ترومبوز بالایی (۲۰ تا ۵۰ درصد در سال) را دارند که اگر ضد انعقاد در آن‌ها متوقف شود. گاهی بیماران ممکن است مقاوم به وارفارین باشند که به درمان طولانی مدت هپارین نیاز خواهند داشت.

## بیماری‌های عصبی

APLA در ارتباط با سکته است، به خصوص در بیماران جوان. بقیه انواع بیماری‌های عصبی نیز در ارتباط با APLA هستند. این بیماری‌ها به علت ترومبوز ظاهر می‌شوند. برخی بیماران بیماری ورید بزرگ دارند در حالی که بیشترشان بیماری ورید کوچک را دارند. بیماران دارای APLA، اغلب چندین ناهنجاری در MRI دارند که شامل آنفارکتوس بخش کوچک سفید است. بیماری‌های عصبی شامل:

### سکته

APLA در ۱۰ تا ۴۶ درصد بیماران جوانی که دچار سکته شده‌اند و در ۱۰ درصد افرادی که دچار سکته شده‌اند دیده می‌شود. این بیماران نرخ عود و بازگشت بیماری را به اندازه ۶ تا ۳۰ درصد در سال و مرگ و میر ۱۰ درصد در سال را دارند. گروه خاصی از بیماران ریسک خطر بالاتری از عود و بازگشت بیماری را داشته‌اند. این افراد شامل افرادی بوده که SLE با APLA را با سندرم Sneddon دارند.

### زوال عقلی زودرس

زوال عقلی شامل حالتی از چندین آنفارکتوس به طور طبیعی بوده و بدون سابقه سکته بزرگ رخ می‌دهد. APLA مرتبط با زوال عقلی بطور متوسط در زمان زودتری (۵۲ سالگی) نسبت به زوال عقلی غیر APLA رخ می‌دهد. سندرم Sneddon ترکیبی از وقایع مربوط به ایسکمی مغزی بوده. سندرم Sneddon، فرمی از APLA بوده که اغلب منجر به مرگ و میر می‌شود. درگیری پوستی در Sneddon ممکن است باعث زخم شدید شود. بیماران با سندرم Sneddon اغلب با ترومبوسایتوپنی همراه هستند.



## وقایع چشمی

نابینایی، ترومبوز شریان بینایی و ترومبوز ورید بینایی به عنوان بخشی از سندرم apla در چندین مورد مشاهده شده است.

## سایر موارد

APLA در ۵۰ درصد بیماران که میگردن دارند دیده شده است. همانگونه که بحث شد، بیماران که آنسفالوپاتی دارند، دچار APLA شدید اند. به ندرت بیماران دچار تشنج دارای APLA گزارش شده چون این بیماران با ضد انعقادها مشکلشان حل می شود.

## سقط جنین

در ۳۸ درصد بیماران SLE دارای APLA سقط جنین مشاهده شده است. وقوع سقط جنین در بیماران APLA ای غیر SLE بحث برانگیز بوده. وقتی زنانی با سابقه عود سقط جنین مشاهده شدند، وقوع APLA در آن ها ۳۰ درصد بود. پاتوفیزیولوژی، میکروترومبوز جفتی را نشان داد. وقوع HELLP سندرم در این بیماران بیشتر بود و تمایل زایمان زودرس نیز بیشتر بود. عقب ماندگی رشد جنینی بعلت آنفارکتوس جفتی نیز رایج است.

## ترومبوسایتوپنی

APLA می تواند با پلاکت های فعال واکنش دهد، که منجر به ترومبوسایتوپنی می شود. فقط با پلاکت های فعال که در معرض اپی توپ های فسفولیپیدی اند واکنش می دهد. بنابراین بیماران با تظاهرات ترومبوتیک از APLA می توانند دچار ترومبوسایتوپنی شوند. درمان این بیماران دچار چالش بوده برای اینکه ترومبوسایتوپنی اغلب در بیماران که از ضد انعقادها برای ترومبوز استفاده می کنند، رخ می دهد. دانازول در گذشته استفاده می شد و برای این بیماران اثرگذار بوده اما الان rituximab استفاده می شود.

## هایپرو ترومبینما

بیماران با APLA (بیشتر با مهارکننده های لوپوس) ممکن است زمان پروترومبین بالایی داشته باشند (INR بالا) آن هم به دو دلیل. APLA ممکن است در برخی تیترها بالا باشد و تداخل با PT-INR

داشته باشد. ۱۰ درصد بیماران با مهارکننده‌های لوپوس، آنتی‌بادی‌های غیرخنثی برای پروترومبین دارند. این منجر به افزایش پاک‌کنندگی پروترومبین از پلازما و هایپوپروترومبینمی می‌شود. چون بیماران با هایپوپروترومبینمی می‌توانند با عوارض خون‌ریزی باشند، این مهم است که PT-INR در این بیماران چک شود. آزمایش شامل ۵۰:۵۰ میکس از PT و و اندازه‌گیری سطوح پروترومبین پلازما است. در حالت میکس ۵۰:۵۰، اگر سطح PT-INR بالا باشد، احتمال APLA بودن نادرست است. اگر آنتی‌بادی برای ترومبین در حالت میکس ۵۰:۵۰ باشد، این درست است که فعالیت آنتی‌بادی روی سرعت تخریب پروترومبین است نه مهار فعالیت آن. تزریق پلازما و استروئیدها در افزایش سطح پروترومبین در بیماران با آنتی‌بادی‌های پروترومبین موثر است.

### بیماری‌های مرتبط دیگر

بیماران با APLA ممکن است دارای یک مجموعه از مشکلات پوستی باشند شامل زخم‌ها، پدیده Raynaud و ترومبوفیلی‌های سطحی. بالای ۲۶ درصد بیماران با SLE و APLA، دارای دریچه باز قلبی و دریچه میترا با بازگشت خون هستند. ندرتاً بیماران دارای دریچه قلبی ناقص نیاز گسترده به جایگزینی دریچه دارند. نقص میوکاردی در ۵ درصد بیماران SLE-APLA دیده می‌شود. فشارخون بالای تنفسی اولیه در ارتباط با APLA بوده. ده درصد بیماران با فشار خون بالای تنفسی ناشی از ترومبوفیلی مزمن دارای APLA اند. کمبود آدرنال از ترومبوز مویرگی در بیماران APLA دیده شده.

### APLA فاجعه بار (CAPS)

ندرتاً بیماران با سندرم آنتی‌بادی آنتی فسفولیپیدی دارای مشکل سیستمی در چندین ارگان‌اند. CAPS به علت میکروترومبوز در چندین عروق بطور گسترده رخ می‌دهد. این بیماران دارای نارسایی کلیوی پیشرونده، آنسفالوپاتی، سندرم زجر تنفسی بزرگسالی (اغلب با خونریزی ریوی)، نارسایی قلبی و ترومبوسایتوپمی بدی هستند. (جدول ۱۹،۳). بیشتر این بیماران دارای بیماری‌های خودایمن از قبل بوده و دارای تیترا بالای آنتی‌بادی کاردیولیپین‌اند.

مشخص شده که بهترین روش درمانی برای این بیماران سرکوب سیستم ایمنی به طور تهاجمی بوده، با روش پلاسمافرزیس و احتمالاً سیکلوفسفامید نوع ۴ بطور ماهانه یا Rituximab. تشخیص

## فصل نوزدهم: سندرم آنتی‌بادی آنتی فسفولیپید ۲۲۹

زود هنگام این سندرم می‌تواند منجر به درمان سریع و حل مشکل نارسایی سیستمی چندین ارگانی شود.

### روش تشخیصی APLA

طبق نکات گفته شده در فصل ۲، متاسفانه تستی برای اسکرین APLA وجود ندارد. (جدول ۱۹،۴). بهترین روش برای بررسی می‌تواند: ۱. آنتی‌بادی‌های آنتی کاردیولیپین، ۲. آنتی بتا ۲ گلیکوپروتئین و ۳. مهارکننده لوپوس باشد.

جدول ۱۹،۳ CAPS

Cardiac disease: cardiomyopathy
Pulmonary disease: pulmonary hemorrhage, ARDS
Neurologic disease: seizures, coma, encephalopathy
Renal disease: renal failure due to thrombosis
Skin disease: livedo reticularis, skin necrosis
Bone: necrosis
Severe thrombocytopenia

جدول ۱۹،۴ تشخیص APLA

Anticardiolipin antibodies (>40 MPL or GPL)
Or
Anti-beta2glycoprotein antibodies (>99th percentile)
Or
Demonstration of lupus inhibitor
Principles of demonstrating lupus inhibitor
1. Prolongation of coagulation-based test
2. Failure of correction in 50:50 mix
3. Correction of abnormal test with addition of phospholipid
Coagulation-based tests for lupus inhibitor
Dilute Russell viper venom time
Hexagonal phospholipid assay

دو تست مختلف ضدانعقادی مثل Dilut Russell Viper Venom Time و سنجش فسفولیپید هگزآگونال است. چندین فاکتور برای سنجش APLA مهارکننده لوپوس مثبت جداگانه در زمان تشخیص دارند که در تکرار تست، منفی می‌شود. دوم، بیشتر بیماران تیتراژ تست پایین دارند، به خصوص سنجش کاردیولیپین بالای ۹۹ درصد یا تیتراژ آنتی‌بادی آنتی کاردیولیپین بالای ۴۰ واحد که مهم هستند.

اخیراً روش Sydney برای تشخیص سندرم APLA استفاده می‌شود که نیاز به یافته‌های کلینیکی و آزمایشگاهی دارد.

**کلینیکی:** یک یا بیشتر قسمت ترومبوز شریان، ورید یا رگ (بیشتر از ترومبوفیلی سطحی) یا عوارض بارداری، سقط جنین قبل از ۱۰ هفتگی به تعداد سه بار یا بیشتر، مرگ جنین بعد از ۱۰ هفته به تعداد یکبار یا بیشتر یا تولد نارس قبل از ۳۴ هفته که منجر به پره اکلامپسی می‌شود.

**آزمایشگاهی:** تست مثبت به تعداد یک یا بیشتر به همراه تکرار وقتی تست حداقل ۱۲ هفته است:

- مهارکننده لوپوس

- آنتی‌بادی آنتی کاردیولیپین - بالای ۹۹ درصد یا بالای ۴۰ MPL یا GPL واحد

بیماران سه بار مثبت دارای سه تست با جواب مثبت‌اند. این بیماران در ریسک خطر بالا برای ترومبوز و ریسک خطر بالا برای شکست اثر وارفارین‌اند.

اغلب بیماران دارای تست منفی آزمایشگاهی برای تشخیص دارای چندین ویژگی کلینیکی مثل ترومبوسایتوپنی، ترومبوز و سقط جنین‌اند. این بیماران دارای سندرم APLA-APLA منفی‌اند و قابل درمان‌اند.

## درمان

اگرچه روش‌های کمی برای درمان APLA وجود دارد (جدول ۱۹،۵). که APLA به عنوان یک بیماری خودایمن ظاهر شده است، سیستم سرکوب ایمنی نمی‌تواند از عود و بازگشت ترومبوز، سقط جنین یا سندرم‌های عصبی جلوگیری کند.

جدول ۱۹،۵ درمان APLA

Venous or arterial thrombosis: warfarin with target INR 2.0–3.0
Warfarin-refractory cases: enoxaparin 1 mg/kg every 12 h
Pregnancy: history of thrombosis: enoxaparin 1 mg/kg every 12 h
No thrombosis: enoxaparin 40 mg/day + asa
Complications
Thrombocytopenia
Short term: dexamethasone 40mg/day x 4 days ± immunoglobulin or anti-D
Long term: danazol 200 mg po qid or rituximab
Hypoprothrombinemia: prednisone 60 mg/day
Catastrophic APLA syndrome
Plasma exchange
Cyclophosphamide 1 g/m <sup>2</sup> IV every 28 days or rituximab

بنابراین سرکوب ایمنی نقشی در درمان APLA ایفا نمی‌کند. فقط در CAPS سرکوب ایمنی و پلاسمافرزیس مهم‌اند.

در بیماران APLA ضدانعقادها و وارفارین برای INR بین ۳ تا ۳/۵ موثر است. اگرچه مطالعات رندمی نشان دادند که INR بین ۲ تا ۳ به اندازه INR بالاتر موثرند. همانطور که در بالا اشاره شد برخی از بیماران به وارفارین پاسخ نداده و نیازمند روش تهاجمی ضدانعقادی اند.

در درمان سکته آسپرین به تنهایی موثر است. برای بیماران با سکته بزرگ یا وارفارین مثبت سه باره نیز گفته شده. برای بیماران با تنها یک تست مثبت ممکن است وارفارین یا درمان آنتی پلاکتی مؤثر باشد.

## ترومبوسایتوپنی

در بیماران دارای APLA زمانی که فرد مستعد ترومبوز به علت پلاکت‌های فعال در APLA رخ می‌دهد. شمارش کم پلاکتی، خطر ضد انعقادی را به همراه دارد. به علاوه بیماران دارای APLA اغلب خطر بالا برای جراحی دارند. ترومبوسایتوپنی ممکن است به استروئیدها، ایمونوگلوبولین‌ها، و

۴ آنتی D پاسخ دهد. در بیماران دارای APLA مرتبط با ترومبوسایتوپنی، دانازول ۲۰۰ mg نیز مانند Rituximab مؤثر است.

## بارداری و APLA

روش بر اساس سابقه است. اگر سابقه ترومبوز باشد، هپارین با وزن مولکولی کم در بارداری استفاده می‌شود. برای سقط جنین‌های مکرر، دوز LMWH با ۸۱ mg آسپرین تجویز می‌شود.

## مشکلات در مانیتورینگ ضدانعقادی

چون APLA با فسفولیپیدها واکنش می‌دهد، هر دو APTT و PT می‌تواند مؤثر باشد. اگر هپارین استاندارد برای بیماران دارای APLA استفاده شود، درمان باید با مانیتور سطح هپارین همراه باشد (محدوده هدف ۰/۷۰ - ۰/۳۵ ضد فاکتور Xa). دوز قابل پیش‌بینی و اثر ضدانعقادی، یکی از مزیت‌هایی برای استفاده از وزن مولکولی کم هپارین به طور حاد برای ترومبوز در بیماران APLA است. مقدار قابل اندازه‌گیری برای LMWH در بیماران APLA در درمان طولانی مدت ۱/۱ - ۰/۷ واحد بعد از هر ۴ ساعت تزریق بوده است.

اغلب بیماران با APLA کمی افزایش در PT-INR دارند. این مقدار کم بیماران با افزایش INR به علت مهارکننده لوپوس می‌توانند با وارفارین به سختی مدیریت شوند. یکی از انتخاب‌ها در این حالت اندازه‌گیری سطح فاکتور ۱۰ بوده، با روش سنجش کروموژنیک. رنج درمانی ۱۵ تا ۳۰ درصد با تأثیر از روش درمانی با وارفارین است.

یکی از مشکلات بیماران با APLA نداشتن تظاهرات ترومبوزی است. اگرچه بعضی از آن‌ها در معرض خطراند، به خصوص SLE، که برخی از آنها ترومبوز ندارند. پیشنهاد اصلی جستجو برای ترومبوز با روش MRI از مغز در بیماران دارای SLE یا در بیماران دچار هر علائم عصبی‌اند. اگر این اعمال برای ترومبوز منفی بودند، بیمار با آسپرین برای جلوگیری اولیه در APLA آزمایش می‌شود که منفی خواهد بود.

# فصل بیستم: درمان آنتی ترومبوتیک در بیماری قلبی

## بیماری قلبی

آنتی ترومبوتیک درمانی برای دو هدف عمده در درمان بیماری‌های قلبی استفاده می‌شود. اولین مورد پیشگیری از بیماری آمبولی و دیگری برای درمان بیماری ایسکمیک قلب است (جدول ۲۰،۱).

## بیماری ایسکمیک قلبی

پاتوژنز زمینه‌ای بیماری ایسکمیک قلب، توسعه تدریجی پلاک آترواسکلروتیک است. بیماران علائم بالینی یا از طریق کاهش جریان خون از طریق یک رگ استنوتیک یا با ایسکمی حاد به دلیل تشکیل ترومبوز روی پارگی پلاک ایجاد می‌کنند. درک این موضوع که تشکیل حاد ترومبوز زمینه ساز حادثترین حرکات بیماری ایسکمیک قلب است، ایده محرک استفاده تهاجمی از درمان ضد ترومبوتیک برای بیماری قلبی است.

## پیشگیری اولیه

شش آزمایش بالینی با استفاده از آسپرین ثابت کرده است که در پیشگیری اولیه از سکته قلبی مؤثر است و طبق دستورالعمل‌های ACCP منجر به ۶ سکته قلبی با ۴ واقعه خون‌ریزی دیگر می‌شود. عوارض جانبی خون‌ریزی گوارشی و از همه مهم‌تر خون‌ریزی داخل مغزی با استفاده از آسپرین بیشتر اتفاق می‌افتد. برای افراد بالای ۵۰ سال، درمان آسپرین و همچنین در بیمارانی که شواهدی از تصلب شرایین دارند، درمان منطقی است. لازم به ذکر است که بسیاری از این آزمایشات در دوره‌ای قبل از استفاده گسترده از استاتین انجام می‌شد که میزان سکته قلبی را نیز کاهش می‌دهد. با این

حال، این ممکن است با افزایش داده‌ها که استفاده طولانی مدت از آسپرین ممکن است دارای مزایای پیشگیری از سرطان باشد، متعادل شود.

## آنژین ثابت

بیماران مبتلا به آنژین پایدار یا دارای شواهد بالینی در مورد بیماری عروق کرونر باید ۸۱ میلی‌گرم در روز به صورت نامحدود آسپرین دریافت کنند. کلوپیدوگرل ۷۵ میلی‌گرم در روز می‌تواند جایگزین‌های غیر تحمل‌کننده آسپرین شود.

## Non-ST Elevation MI (NSTEMI)

همه بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار باید آسپری ۳۲۵-۱۶۰ میلی‌گرم را در اسرع وقت بچوند و دوز ۷۵-۱۰۰ میلی‌گرم در روز باید به مدت نامحدود ادامه یابد. همچنین یک آنتاگونیست P2Y12 کلوپیدوگرل، پراسوگرل، تیکاگرلر (نیز باید شروع شود زیرا در کوتاه مدت و طولانی مدت) تا یک سال (از مزایای درمان ضد پلاکتی دوتایی در سندرم حاد کرونر استفاده می‌شود. علاوه بر این، همه بیماران باید از داروهای ضد انعقاد فونداپارینوکس یا بیوالیرودین استفاده کنند. برای بیمارانی که باید تحت مداخلات قرار بگیرند، بسیاری از متخصصان قلب هپارین استاندارد را به عنوان درمان ضد ترومبوتیک اولیه ترجیح می‌دهند، اما LMWH و هپارین استاندارد، LMWH، بیوالیرودین گزینه‌های دیگر هستند. فونداپارینوکس یکی دیگر از گزینه‌ها در بیمارانی است که برای مداخله مقصر نیستند، به ویژه در افرادی که در معرض خطر بیشتری خونریزی هستند. برای بیمارانی که هپارین استاندارد دریافت می‌کنند، بیشتر داده‌ها برای استفاده از هدف aPTT ۷۰-۵۰ ثانیه (۱/۵ تا ۲ برابر کنترل) توصیه می‌شود زیرا خونریزی و نتایج با aPTT بالاتر بدتر است. با ظهور استفاده پرخاشگرانه از آنتاگونیست‌های P2Y12، نقش مهارکننده‌های GP IIb / III همچنان نامشخص است. برای بیماران پر خطر تغییرات ST، تروپونین‌های مثبت، انفارکت قبلی برنامه مداخلات، استفاده از مهارکننده‌های GP IIb / IIIa منطقی است.



## فصل بیستم: درمان آنتی ترومبوتیک در بیماری قلبی ۲۳۵

جدول ۲۰،۱ درمان سندروم‌های ایسکمیک قلبی

<b>Primary prevention</b>
Aspirin 75–100 mg/day
<b>Stable angina</b>
Aspirin 75–100 mg/day or clopidogrel 75 mg/day
<b>Unstable angina/NSTEMI</b>
Aspirin 160–325 mg initially then 75-160 mg/day <u>and</u>
P2Y12 antagonist
Clopidogrel 600 mg then 75 mg/day
Prasugrel 60 mg then 10 mg/day
Ticagrelor 180 mg then 90 mg BID
<b>STEMI</b>
Aspirin plus P2Y12 antagonist
<b>Thrombolytic therapy:</b>
<u>Streptokinase</u> —1.5 million units IV over 1 h
<u>tPA</u> —total dose 100mg over 1.5 hours - 15mg bolus then 50mg over 30 minutes then 35mg over one hour. For patients under 67 kg - 15mg bolus then 0.75mg/kg (capped at 50mg) over 30 minutes and 0.5mg/kg (capped at 35mg) over an hour
<u>Retepase</u> two 10 units bolus separated by 30 min
<u>Tenecteplase</u> is weight-based bolus over 5 s
<60 kg = 30 mg
60–69 kg = 35 mg
70–79 kg = 40 mg
80–89 kg = 45 mg
>90 kg = 50 mg
<b>Adjunctive therapy to thrombolytic therapy:</b>
<u>tPA, reteplase, tenecteplase</u> —heparin 75 units/kg bolus with start of tPA and 1,000 units/h maintenance, adjusted to keep aPTT 1.5–2.0 times control, <u>or</u> enoxaparin 30 mg IV and then 1 mg/kg every 12 h
<u>SK</u> —heparin 1,000 units/h maintenance, adjusted to keep aPTT 1.5–2.0 times control starting 1–3 h after SK

## سکته قلبی حاد: درمان حاد

بیماری که با درد قفسه سینه مراجعه می‌کند باید سریعاً از نظر ایسکمی میوکارد ارزیابی شود. بیماران مبتلا به سکته قلبی در حال تکامل به درمان سریع برای باز کردن شریان کرونر مسدود شده نیاز دارند. در حال حاضر، درمان انتخابی مداخله از راه پوست کرونر (PCI) در سریع‌ترین زمان ممکن برای باز

کردن رگ است. برای بیمارانی که نمی‌توانند به موقع PCI دریافت کنند - با شروع علائم در عرض ۱۲ ساعت نمی‌توانند PCI را طی ۲ ساعت دریافت کنند - باید با درمان ترومبولیتیک درمان شوند. همانند بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار NSTEMI، درمان ضد پلاکتی دوتایی که با ۳۲۵-۱۶۲ میلی‌گرم آسپرین جویدنی شروع می‌شود، باید بلافاصله شروع شود. برای بیمارانی که به PCI مراجعه می‌کنند، برای رسیدن به حداکثر مهار پلاکت قبل از عمل، باید از دوز بارگیری آنتاگونیست P2Y12 - کلوپیدوگرل ۶۰۰ میلی‌گرم، پراسوگرل ۶۰ میلی‌گرم یا تیکاگرلر ۱۸۰ میلی‌گرم استفاده شود. دیر باز هم، استفاده از مهارکننده GP IIb / IIIa در سن آنتاگونیست‌های P2Y12 همچنان حل نشده است. بیشتر آنها در مورد استفاده از آنها در بیمارانی که هپارین استاندارد به عنوان عوامل ضد ترومبولیتیک دریافت می‌کنند یا در بیمارانی که تحت مداخلات پیچیده هستند، یاد می‌گیرند. برای درمان ضد ترومبولیتیک، هپارین استاندارد همچنان گزینه مورد استفاده با داروهای جایگزین LMWH یا bivalirudin است.

### درمان با ترومبولیتیک

درمان با ترومبولیتیک مرگ و میر در بیمارستان را کاهش می‌دهد و بقای ۱ ساله را در بیماران مبتلا به STEMI افزایش می‌دهد و در صورتی که بیمار نتواند PCI دریافت کند، درمان انتخابی است. آزمایشاتی که فواید درمان ترومبولیتیک را نشان می‌دهد، از این معیارها برای پیش‌بینی STEMI استفاده می‌کنند: حداقل یک و نیم ساعت درد ایسکمیک قفسه سینه و یا حداقل یک صعود ۱ ST mm در دو لید اندام مجاور یا ارتفاع ۱-۲ ST mm در دو پیش‌مقدماتی مجاور منجر می‌شود. بیماران دارای درد و بلوک کامل شاخه بسته نرم افزاری نیز از درمان با ترومبولیتیک بهره‌مند شدند. بیماران مبتلا به درد و افسردگی ST یا نوار قلب طبیعی از ترومبولیز بهره‌مند نمی‌شوند. درمان با ترومبولیتیک باید در اسرع وقت و حداکثر تا ۶ ساعت از شروع STEMI شروع شود. درمان ترومبولیتیک ممکن است ۶-۲۴ ساعت پس از درمان در بیماران منتخب مفید باشد (به عنوان مثال، درد مداوم بدون تکامل کامل امواج Q). بیماران با MI قدامی، بیش از ۷۰ سال و کسانی که MI قبلی دارند، مرگ و میر بیشتری با STEMI دارند و باید برای درمان ترومبولیتیک به شدت مورد توجه قرار بگیرند (اگر PCI فوری در دسترس نباشد).

## انتخاب دارو و دوز

میزان انتخاب دارو و دوز داروها و دوزهای توصیه شده: استرپتوکیناز ۱/۵ میلیون واحد IV در طی ۱ ساعت. کمی موثرتر از tPA و احتمال واکنش‌های آلرژیک.  
**tPA:** به جدول ۲۰,۱ مراجعه کنید.

**Retepase:** دو بولوس ۱۰ واحدی با فاصله ۳۰ دقیقه. موارد مشابه آن اما ساده‌تر از tPA است.  
**Tenecteplase:** مبتنی بر وزن است (به جدول ۲۰-۱ مراجعه کنید) و بیشتر از ۵ ثانیه داده می‌شود. بیشترین درمان ترومبولیتیک به دلیل سهولت استفاده و کاهش جزئی عوارض خونریزی است.

## درمان با ادجوانت برای درمان ترومبولیتیک

همانطور که در بالا ذکر شد، همه بیماران باید از درمان ضد پلاکتی مضاعف استفاده کنند. علاوه بر حفظ قدرت بازرسی، همه بیماران باید از داروهای ضدترومبوتیک استفاده کنند. گزینه‌ها عبارتند از: هپارین کرل استاندارد بولوس مبتنی بر وزن ۶۰ واحد / کیلوگرم و به دنبال آن ۱۲ واحد در کیلوگرم در ساعت انفوزیون برای حفظ ۱/۵-۲ aPTT برابر کنترل از راه دور.

**Enoxaparin:** ۳۰ میلی‌گرم بولوس IV یک بار به علاوه ۱ میلی‌گرم در کیلوگرم SC یک بار سپس ۱۲ ساعت (بیماران بالای ۷۵ بدون بولوس و ۰/۷۵ میلی‌گرم در کیلوگرم به جای ۱ میلی‌گرم در کیلوگرم)

**Fondaparinux:** ۲/۵ میلی‌گرم در روز

جدول ۲۰,۲ سکته قلبی حاد: علائم آنژی کواگولانت درمانی وارفارین

---

Severe LV dysfunction

---

History of systemic or pulmonary embolism

---

Mural thrombus on echocardiography

---

Atrial fibrillation (indefinite warfarin therapy)

---

Anterior Q-wave infarction at high risk of mural thrombus formation

---

## STEMI: درمان ضد ترومبوتیک طولانی مدت

بیماران مبتلا به STEMI در معرض ابتلا به انواع عوارض ترومبوتیک از انفارکتوس مجدد تا سکتة مغزی هستند. بنابراین، کلیه بیماران مبتلا به STEMI باید از نظر ضد انعقاد در نظر گرفته شوند (جدول ۲، ۲۰). گروه‌های زیر بیماران باید هپارین درمانی یا هپارین LMW و به دنبال آن وارفارین (INR ۲/۰ - ۳/۰) را به مدت ۱-۳ ماه دریافت کنند:

۱. اختلال شدید در کار LV
۲. سابقه آمبولی سیستمیک یا ریوی
۳. ترومبوز دیواری قلبی در اکوکاردیوگرافی
۴. فیبریلاسیون دهلیزی (درمان وارفارین نامشخص)
۵. انفارکتوس موج قدامی Q با خطر بالای ترومبوس دیواری، کسر جهشی  $<40\%$ ، ناهنجاری‌های حرکتی دیواره

سایر بیماران باید هپارین ۷۵۰۰ واحد BID یا دوز پیشگیرانه LMW هپارین روزانه یا به مدت ۷ روز آسپیرین حتی در صورت تجویز هپارین باید در ۸۱ میلی‌گرم به طور نامحدود ادامه یابد. بیمارانی که منع مصرف آسپیرین بعد از STEMI دارند باید با وارفارین تا INR ۴/۵ - ۳ تحت درمان قرار گیرند.

## CABG

آسپیرین ۳۲۵ میلی‌گرم در روز، ۶ ساعت بعد از جراحی شروع می‌شود که، میزان بستن پیوند را کاهش می‌دهد و توصیه می‌شود.

## استنت گذاری کرونر

استنت کرونر با PCI انقلابی ایجاد کرد که نتایج آن نشان دهنده بهبود باز بودن درازمدت عروق است. در حال حاضر، دو نوع استنت وجود دارد BMS و eluting دارو (DES).

DES با عواملی که مانع تکثیر سلولی و تنگی مجدد عروق می‌شوند، آغشته می‌شود. معامله اختلال در بهبود سلول سلول اندوتلیال ضد ترومبوتیک و خطر طولانی‌تر ترومبوز استنت است. خطر ابتلا به ترومبوز استنت برای BMS در ماه اول پس از قرارگیری بیشتر است. برای DES، این دوره خطر تا یک سال با بیشترین خطر ۳ ماهه در استنت‌های "iumus" ۶ ماهه در استنت‌های "taxel" افزایش می‌یابد. ثابت شده است که درمان ضد پلاکتی دوتایی در کاهش خطر ترومبوز استنت مؤثر است. این

## فصل بیستم: درمان آنتی ترومبوتیک در بیماری قلبی ۲۳۹

مهم است زیرا ترومبوز استنت می‌تواند با خطر انفارکتوس میوکارد شماره بیش از ۵۰٪ و مرگ ۲۵-۱۰٪ مخرب باشد.

برای BMS، درمان ضد پلاکتی دوتایی نیاز به حداقل ۱ ماه و برای بیماران با خطر کم خونریزی، ۱ سال ادامه دارد. برای DES، درمان ضد پلاکتی دوتایی باید به مدت ۱ سال ادامه یابد. برای بیمارانی که در معرض خطر خونریزی بسیار زیاد هستند، می‌توان دوره‌های کوتاه‌تری را که به نوع استنت دیکته می‌شود، در نظر گرفت. درمان ضد پلاکتی دوتایی برای بیش از ۱ سال می‌تواند برای بیمارانی که سابقه ترومبوز استنت یا در معرض خطر بسیار بالای عوارض استنت دارند- برای آناتومی کرونر مختلف، استنت‌های متعدد یا قرارگیری استنت بسیار نزدیک.

برای دوره‌های پرخطر، درمان ضد پلاکتی دوگانه نباید قطع شود، مگر اینکه کاملاً ضروری باشد. روش‌های انتخابی باید به تأخیر بیفتند، و برای روش‌های جزئی (کار دندانپزشکی و غیره)، درمان دوگانه باید ادامه یابد. مشخص نیست که آیا مهارکننده‌های GP IIb / IIIa می‌توانند آنتاگونیست‌های P2Y12 را "پل" کنند در صورت نیاز به توقف قبل از جراحی بزرگ. تحقیق روی cangrelor، که یک آنتاگونیست IV P2Y12 با نیمه عمر کوتاه ۳-۵ دقیقه است که در آینده می‌تواند یک گزینه باشد.

### استنت‌ها و ضد انعقاد

مدیریت بیماران با استنت‌های کرونر که به انعقاد خون نیاز دارند دشوار است زیرا استفاده از "درمان سه گانه" با افزایش سه برابری خطر خونریزی جدی همراه است. برای بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی که به استنت نیاز دارند، یک اصل اساسی استفاده از استنت‌های شستشو دهنده دارو فقط در بیمارانی است که بیشتر از آنها با ضایعات طولانی، عروق کوچک یا در معرض خطر بیشتری از تنگی مجدد سود می‌برند. دوم اینکه اگر بیمار در معرض خطر کمتری از سکته مغزی باشد (CHADS2 of 0)، ممکن است نگه داشتن وارفارین در مدت زمان کوتاهی که بیمار تحت درمان ضد پلاکتی مضاعف است، ایمن‌تر باشد. در بیمارانی که نمره CHADS2 بالاتری دارند و به درمان سه گانه نیاز دارند، باید از آسپیرین با دوز کم (> ۱۰۰ میلی گرم) استفاده کرد و هدف آن دامنه  $INR = 2 - 2/5$  است. مدت زمان درمان ضد پلاکتی مضاعف هم به خونریزی و هم به خطر ترومبوز بستگی دارد. همانطور که در بالا ذکر شد بیماران مبتلا به DES ممکن است به کمتر از ۱۲ ماه درمان ضد پلاکتی دوگانه نیاز داشته باشند. بیماران با سایر علائم وارفارین، نیاز به وارفارین باید مورد به مورد تعیین شود. یک آزمایش بالینی کوچک وجود دارد که نشان می‌دهد ترکیب فقط وارفارین و آسپیرین برای بیماران

مبتلا به استنت کافی است. این باید در مطالعات بزرگتر تأیید شود اما ممکن است گزینه‌ای برای بیمارانی باشد که خطر خونریزی بسیار بالایی دارند.

### ارزیابی بیماران جوان مبتلا به سکته قلبی حاد

در مردان زیر ۴۰ سال و زنان زیر ۵۰ سال غیر معمول است. سکته قلبی در این سن کم می‌تواند به دلایلی غیر از تصلب شرایین باشد. شایع‌ترین دلایل دیگر انسداد آمبولی، نقص مادرزادی در عروق کرونری است.

تا زمانی که علت واضح نباشد، بیماران جوان مبتلا به سکته قلبی حاد باید آنژیوگرافی کرونر کنند تا آناتومی کرونر خود را تعیین کنند. انسداد آمبولیک عروق کرونر در بیماران مبتلا به آندوکاردیت و در بیماران تحت ضدانعقاد خون که دارای دریچه‌های مکانیکی قلب هستند شایع است.

بیماران مبتلا به سکته قلبی زودرس باید ارزیابی محدودی از نظر حالت‌های انعقادی خون داشته باشند. هیچ مدرکی وجود ندارد که نشان دهد کمبود پروتئین S، پروتئین C و آنتی ترومبین یا وجود جهش فاکتور V لیدن خطر ابتلا به سکته مغزی یا سکته مغزی را افزایش می‌دهد. بیماران باید از نظر وجود آنتی‌بادی‌های آنتی فسفولیپید ارزیابی شوند و تحت مشخصات کامل لیپیدی قرار بگیرند و با توجه به ارتباط با تصلب شرایین زودرس، سطح لیپوپروتئین (a) نیز باید تعیین شود.

درمان قطعی نیست. بیمارانی که منبع آمبولی دارند (مگر اینکه به دلیل آندوکاردیت باشد) احتمالاً باید ضد انعقاد کامل را با وارفارین یا عوامل ضد ترومبوتیک مستقیم دریافت کنند. بیماران مبتلا به آترواسکلروز زودرس باید تحت درمان تهاجمی ضد لیپید قرار گیرند و باید تحت درمان ضد پلاکت قرار گیرند.

## پیشگیری از آمبولی

### فیبرینولاسیون دهلیزی

فیبرینولاسیون دهلیزی شایع‌ترین بیماری قلبی است که منجر به آمبولی می‌شود. خطر سکته مغزی ناشی از آمبولی در بیماران مبتلا به فیبرینولاسیون دهلیزی ۷-۳٪ در سال است. همانطور که در زیر بحث خواهد شد، شناسایی شده است که چندین گروه از بیماران در معرض خطر بیشتری برای آمبولی قرار دارند.

## فصل بیستم: درمان آنتی ترومبوتیک در بیماری قلبی ۲۴۱

در گذشته، مطالعات به خوبی طراحی شده نقش درمان ضد انعقادی را روشن کرده است. این مطالعات پیشگیری از سکته مغزی را در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی غیربولار بررسی کرد. آزمایشات وارفارین نقش ضد انعقاد وارفارین را در کاهش خطر سکته از ۰.۵٪ به ۰.۱٪ در سال با میزان کم خونریزی ثابت کرده است و آزمایشات ضد انعقادی خوراکی جدید معادل یا برتری پیشگیری از سکته مغزی را نشان داده است بیش از وارفارین همراه با کاهش خونریزی داخل جمجمه. از بررسی این مطالعات مشخص است که ضد انعقاد خون برای پیشگیری از آمبولی در اکثر بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی غیر بولولار نشان داده شده است.

اکنون قوانین پیش‌بینی برای طبقه‌بندی بیماران و کمک به پزشک در انتخاب وارفارین و آسپرین وجود دارد. داده‌ها از چندین آزمایش بالینی جمع شده‌اند تا قوانین پیش‌بینی با دو قانون مفید بالینی در حال حاضر مورد استفاده قرار گیرند - CHADS2 یا CHA2DS2-VASc خطر اضافی را شامل می‌شود (جدول ۳، ۲۰). هر دو این قوانین پیش‌بینی دارای ارزش اخباری برای سکته مغزی هستند، اما CHA2DS2-VASc بهتر می‌باشد. می‌تواند یک زیر گروه از بیماران در معرض خطر بسیار کم سکته را تعریف کند - >۰.۵.

جدول ۳، ۲۰ سیستم امتیازدهی CHADS2 و CHA2DS2-VASc

CHADS2 score	Yearly risk of stroke	Therapy
0	1.9	Aspirin
1	2.8	Warfarin
2	4.0	Warfarin
3	5.9	Warfarin
4	8.5	Warfarin
5	12.5	Warfarin
6	18.2	Warfarin

ادامه جدول ۲۰,۳

CHA <sub>2</sub> D <sub>2</sub> -VASc score	Yearly risk of stroke	Therapy
0	0	Aspirin
1	0.7	Warfarin
2	1.9	Warfarin
3	4.7	Warfarin
4	2.3	Warfarin
5	3.9	Warfarin
6	4.5	Warfarin
7	10.1	Warfarin
8	14.2	Warfarin
9	100	Warfarin

CHADS<sub>2</sub>: one point each for recent heart failure, hypertension, age >75, and diabetes. Two points assigned for history of stroke

CHA<sub>2</sub>D<sub>2</sub>-VASc: one point each for congestive heart failure, hypertension, diabetes, vascular disease, age 65–74, and female gender. Two points for stroke or age >75

با توجه به داده‌های قوی، فواید وارفارین و داروهای ضد انعقاد جدید، بیماران CHADS<sub>2</sub> یا CHA<sub>2</sub>-VASc با امتیاز بیشتر از ۰ باید با وارفارین یا ضد انعقاد مستقیم خوراکی ضد انعقاد شوند.

اکنون شواهد نشان داده شده است که آسپرین کمترین نقش را در پیشگیری از سکته مغزی در فیبریلاسیون دهلیزی دارد. مطالعات سر به سر در مورد آسپرین در مقابل وارفارین به شدت طرفدار وارفارین است، به علاوه آسپرین هیچ تاثیری در جلوگیری از سکته‌های مغزی یا ناتوان کننده ندارد. متأسفانه، با وجود پیشگیری از سکته مغزی تحتانی، آسپرین اغلب به بیماران مسن تر تجویز می‌شود زیرا از آن به عنوان ایمن تر استفاده می‌شود. با این حال، هم داده‌های تصادفی و هم رجیستری این بحث را در مورد بیماران مسنی که خطر خونریزی عمده با وارفارین و آسپرین دارند، تأیید نمی‌کنند. فقط در بیماران با کمترین خطر باید از آسپرین استفاده شود.



### فیبرینولیتیک: شرایط خاص

بیماران با فیبرینولیتیک دهلیزی که تحت عمل جراحی قلب قرار می‌گیرند تا ۵٪ در معرض خطر آمبولی هستند. در نتیجه، بیمارانی که فیبرینولیتیک دهلیزی بیش از ۲ روز دارند باید وارفارین دریافت کنند تا INR ۳/۰ - ۲/۰ یا یک ضد انعقاد خوراکی مستقیم به مدت ۴ هفته قبل از جراحی قلب به دست آورند. این باید اجازه دهد هر ترومبوس موجود سازمان یابد. از آنجا که فعالیت مکانیکی دهلیزها ممکن است تا مدتی پس از شروع مجدد ریتم سینوسی طبیعی به طور کامل از سر گرفته شود، بیماران باید به مدت ۴ هفته پس از عمل جراحی قلب ضد انعقاد باقی بمانند. برای بیمارانی که می‌خواهند کاردیوورژن شان سریع‌تر شود، اکوکاردیوگرام ترانس مری می‌تواند هنگامی انجام شود که بیمار تحت انعقاد خون پایدار است و در صورت عدم مشاهده ترومبوز دهلیزی، می‌توان با یک ماه انعقاد خون بعد از آن قلب را ورود کرد. در صورت مشاهده ترومبوز، بیماران قبل از تصویربرداری مجدد به یک ماه ضد انعقاد نیاز دارند.

فیبرینولیتیک دهلیزی در بیماری تیروتوکسیک قلب با میزان بالایی از پدیده‌های آمبولی همراه است. بنابراین، این بیماران باید وارفارین دریافت کنند تا INR ۳/۰ - ۲/۰ را حفظ کنند تا ۴ هفته پس از شروع مجدد ریتم سینوسی طبیعی.

### بیماری دریچه روماتیسمی

بیماران مبتلا به دریچه میترا روماتیسمی در معرض خطر سکته مغزی هستند که ممکن است به ۲۰٪ در سال برسد. بنابراین، بیماران مبتلا به دریچه میترا روماتیسمی باید یکی از موارد زیر را وارفارین (IN ۳/۰ - ۲/۰) دریافت کنند:

۱. سابقه آمبولی
۲. فیبرینولیتیک مزمن یا پاروکسیسم
۳. ریتم سینوس طبیعی و قطر دهلیز چپ  $< ۵/۵$  سانتی متر بیماران با وجود آمبولی عودکننده علی‌رغم وارفارین، باید علاوه بر وارفارین، ۱۰۰-۸۰ میلی‌گرم در روز آسپرین دریافت کند.

### دریچه‌های مکانیکی پروتز قلب

بیمارانی که دریچه‌های مکانیکی قلب دارند در معرض خطر بسیار آمبولیزاسیون (۳۰-۱۲٪) / سال بدون ضد انعقاد خون) هستند و ضد انعقاد خون به شدت توصیه می‌شود (جدول ۴، ۲۰). به نظر

می‌رسد که دریچه‌های مکانیکی نسل جدیدتر از شیرهای توپی قفس شده قدیمی ترمبوژنیک نیستند. همچنین، بیماران مبتلا به دریچه‌های آئورت مکانیکی کمتر از بیماران با دریچه‌های میترال در معرض خطر ترومبوز قرار دارند. با این حال، میزان آمبولی و ترومبوز دریچه‌ای هنوز با دریچه‌های جدید قابل توجه است و هنوز هم انعقاد خون توصیه می‌شود.

بیماران با دریچه‌های مصنوعی مکانیکی می‌توانند با ارزیابی نوع دریچه، موقعیت دریچه و دریچه طبقه بندی شوند.

جدول ۲۰,۴ طبقه‌بندی عوامل خطر و درمان افراد دارای دریچه‌های مکانیکی

<b>High risk: treat to INR 2.5–3.5 + ASA 80–100 mg/day</b>
Valve implanted before 1980
Previous embolism
Vascular disease
Risk of stroke >2 %/year on warfarin alone
<b>Medium risk: INR 2.5–3.5</b>
<b>Low risk: INR 2–3</b>
Bileaflet valve in aortic position
<b>Treatment and risk stratification of bioprosthetic valves</b>
<b>AVR or MVR: INR 2.5–3.5 for 3 months then ASA</b>
+ Atrial Fibrillation: INR 2–3
+ History of embolism, vascular disease, or LA thrombus: INR 2.5–3.5 + ASA 80–100 mg/day

با استفاده از این فاکتورهای بالینی برای طبقه‌بندی بیماران، می‌توان یک استراتژی ضدترومبوتیک را انتخاب کرد:

دریچه دو شاخه در موقعیت آئورت: INR ۲-۳ با ۸۰-۱۰۰ میلی‌گرم در روز آسپرین.

دریچه توپی قفس شده: ۳/۵ - ۲/۵ INR با ۸۰-۱۰۰ میلی‌گرم در روز آسپرین.

همه دریچه‌های دیگر: ۳/۵ - ۲/۵ INR با ۸۰-۱۰۰ میلی‌گرم در روز آسپرین.

برای همه نوع و موقعیت دریچه‌ها، افزودن روش درمانی ضد پلاکت R برای محافظت بیشتر مفید است. اثر ضد پلاکت درمانی برای شرایط "پرخطر" دریچه‌های مسن در موقعیت میترال مهم‌ترین است. خطر خون‌ریزی افزایش می‌یابد اما با مزایای درمان بیش از حد است. افزودن تئوری مهارکننده

## فصل بیستم: درمان آنتی ترومبوتیک در بیماری قلبی ۲۴۵

پمپ پروتون به آسپرین خطر خونریزی دستگاه گوارش را کاهش می‌دهد. در حال حاضر داروهای ضد انعقاد خوراکی مستقیم در بیماران دریچه‌ای مکانیکی منع مصرف دارند.

### سوپاپ‌های بیو پروتز قلب

اگرچه خطر کمتری است، دریچه‌های بیو پروتز قلب هنوز خطر مشخص آمبولیزاسیون همراه دارند. این میزان بلافاصله پس از جراحی و در بیمارانی که دریچه‌های آزمایشگاهی دارند و فاکتورهای خطر دیگری مانند فیبریلاسیون دهلیزی دارند نیز بیشتر است. برای بیمارانی که دریچه‌های آئورت بیوپروتستیک دارند، می‌توان از آسپرین درست بعد از جراحی استفاده کرد، با این فرض که هیچ نشانه دیگری برای ضد انعقاد وجود ندارد. برای بیماران دارای دریچه در وضعیت میترال، وارفارین می‌تواند به مدت ۳ ماه استفاده شود، مگر اینکه بیمار در معرض خطر خونریزی باشد. بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی، سابقه آمبولی یا کسانی که دارای ترومبوز دهلیزی چپ هستند باید از ابتدا با وارفارین ضد انعقاد شوند.

### نارسایی‌های مزمن قلبی

به نظر می‌رسد بیماران نارسایی مزمن قلب با کسرهای جهشی بطن چپ زیر ۳۰٪ که با اختلال عملکرد جهانی متصل هستند، خطر بیشتری برای سکته مغزی دارند، اما استفاده از وارفارین یا سایر عوامل ضد ترومبوتیک برای جلوگیری از سکته مغزی همچنان نامشخص است و باید با توجه به سایر ملاحظات بالینی هدایت شود. به عنوان مثال، اگر بیمار فاکتورهای خطر ابتلا به بیماری عروق کرونر را داشته باشد، آسپرین مناسب خواهد بود. اگر بیمار دچار فیبریلاسیون دهلیزی یا سکته قلبی باشد، در این صورت ضد انعقاد بیشتر نشان داده می‌شود.



## فصل بیست و یکم: سکته مغزی و بیماری عروق محیطی

### سکته مغزی

بیماری عروق مغزی ممکن است در اثر تصلب شرایین، آمبولی یا دلایل غیرمعمول مانند واسکولیت ایجاد شود. بیشترین سکته‌های مغزی به دلیل تصلب شرایین یا آمبولی است و بحث در اینجا بر روی این علل خواهد بود. با این حال، پزشک بالینی باید از موارد غیرمعمول سکته مغزی در موارد انتخاب شده هوشیار باشد.

### سکته حاد

بیمار با نقص حاد عصبی نیاز به تصمیم‌گیری سریع دارد که آیا نقص ماهیت ایسکمیک دارد و در این صورت، چه درمانی باید انجام شود (جدول ۲۱، ۱). اکثر بیمارانی که علائم آنها کمتر از ۳ ساعت است، کاندید درمان ترومبولیتیک هستند و برای بعضی از آنها می‌تواند تا ۴/۵ ساعت افزایش یابد. ارزیابی این بیماران باید سریع باشد. برای رد خون‌ریزی یا ضایعه توده‌ای، بیماران باید تحت تصویربرداری قرار بگیرند. ارزیابی برای یک فرایند سیستمی اساسی نیز باید انجام شود.

بیمارانی که این معیارها را دارند باید برای درمان ترومبولیتیک در نظر گرفته شوند (جدول ۲۱، ۱). اعتقاد بر این است که درمان ترومبولیتیک با بهبود نتیجه بالینی همراه است، اما میزان خون‌ریزی داخل جمجمه زیاد است و انتخاب بیمار بسیار مهم است. موارد منع مصرف مطلق برای درمان ترومبولیتیک شامل شواهد خون‌ریزی داخل جمجمه، فشار خون سیستولیک بیشتر از ۱۸۵ میلی‌متر جیوه یا دیاستولیک بیشتر از ۱۱۰ میلی‌متر جیوه یا خون‌ریزی داخلی فعال است. بیمارانی که تحت درمان ترومبولیتیک قرار می‌گیرند، باید  $0.9 \text{ tPA}$  میلی‌گرم بر کیلوگرم (حداکثر ۹۰ میلی‌گرم)

با ۱۰٪ دوز داده شده به صورت بولوس بیش از ۱ دقیقه و بقیه بیش از ۱ ساعت داده شود (جدول ۲، ۲۱).

بیمارانی که تحت درمان ترومبولیتیک قرار می‌گیرند، نباید به مدت ۲۴ ساعت به هیچ وجه از دیگر داروهای ضد انعقاد از جمله آسپرین استفاده کنند. این بیماران باید به دقت از نظر علائم خونریزی کنترل شوند.

بیمارانی که تحت درمان ترومبولیتیک نیستند و منبع آمبولی واضحی برای سکتة مغزی ندارند، باید از آسپرین استفاده کنند. دو آزمایش بزرگ فواید کمی اما واقعی آسپرین را در جلوگیری از مرگ یا ناتوانی نشان داده است. از آنجا که بیماران مبتلا به سکتة مغزی نیز دارای فاکتورهای خطر ابتلا به بیماری ایسکمیک قلب هستند، آسپرین نیز برای این امر مفید خواهد بود. کلوییدوگرل می‌تواند در بیمار مبتلا به عدم تحمل آسپرین جایگزین شود. در حال حاضر ترکیبی از آسپرین و کلوییدوگرل به مدت ۹۰-۳۰ روز در یک آزمایش بزرگ مورد بررسی قرار می‌گیرد تا مشخص شود آیا مزیتی نسبت به درمان دارویی منفرد دارد یا خیر.

بیماران پس از سکتة مغزی یا TIA باید تحت درمان با پلاکت باقی بمانند. آسپرین، آسپرین همراه با دی پیریدامول با رهش پایدار و کلوییدوگرل همگی مؤثر نشان داده شده‌اند.

بیمارانی که به طور واضح منبع آمبولی برای سکتة مغزی خود دارند، نیاز به انعقاد مادام‌العمر دارند، اما به دلیل افزایش خطر خونریزی داخل جمجمه، شروع آن باید به تأخیر بیفتد. برای رویدادهای کوچک، وارفارین یا داروهای ضد انعقاد مستقیم خوراکی را می‌توان طی چند روز شروع کرد، اما در بیماران با انفارکتوس بزرگ، باید ۲ هفته صبر کرد تا با آسپرین پوشانده شود در حالی که انتظار این کار احتیاط است.

کالبد شکافی شریان کاروتید یا دهانه رحم یکی از علل اغلب شناخته شده استوک است، به ویژه در بیماران جوان. مدیریت بحث برانگیز است، اما اکثر متخصصان می‌توانند بیماران دارای دیسکسیون منجر به علائم را برای مدت ۳-۶ ماه ضد انعقاد کنند و سپس از آسپرین استفاده کنند.

مشخص نیست که بیمار مبتلا به وارفارین که دچار خونریزی داخل مغزی می‌شود چه مدت باید از این دارو ممانعت کند. داده‌های اخیر نشان می‌دهد اگر بیمار دارای نشانه بسیار قوی برای ضد انعقاد خون مانند دریچه مکانیکی باشد، فقط یک هفته تعطیل ضد انعقاد ممکن است مناسب باشد. فرد باید شرایط مربوط به زمان خونریزی را به دقت بررسی کند تا ببیند آیا عوامل برگشت پذیر مانند INR بسیار زیاد وجود دارد. با توجه به کمبود داده‌ها، درمان باید متناسب با شرایط بیمار باشد.

فصل بیست و یکم: سکته مغزی و بیماری عروق محیطی ۲۴۹

جدول ۲۱،۱ درمان آنتی ترومبوتیکی بیماری‌های عروق مغزی

---

Acute stroke

---

Thrombolytic candidates: tPA 0.9 mg/kg (maximum 90 mg) with 10 % of the dose given in 1 min and the rest over 1 h. Antiplatelet therapy started in 24 h

---

No thrombolysis—antiplatelet therapy

---

Embolic stroke: aspirin for 2 weeks then anticoagulation. Can consider earlier start in patients with very minor events

---

Long term: antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, or extended-release dipyridamole combined with aspirin

---

جدول ۲۱،۲ معیارهای tPA

Patients must have all the following:
An ischemic stroke with a clearly defined time of onset
Age over 18
Absolute contraindications
Active internal bleeding
Arterial puncture at a noncompressible site within the previous 7 days
Brain tumor, vascular malformation, or aneurysm
CT with large infarct (>1/3 of cerebral hemisphere)
Current or past intracranial hemorrhage
Direct oral anticoagulant use with measurable activity
Glucose concentration below 50 mg/dl or above 400 mg/dl
Patient on oral anticoagulants with INR >1.7
Patients on heparin within the previous 48 h and still with an elevated aPTT
Platelet count below 100,000/uL
Prothrombin time higher than 15 s
Rapidly improving or minor symptoms
Recent brain or spine surgery
Stroke or serious head trauma within the preceding 3 months
Symptoms suggestive of subarachnoid hemorrhage
Systolic blood pressure above 185 mm Hg or diastolic blood pressure above 110 mm Hg
Relative contraindications
Gastrointestinal hemorrhage or urinary tract hemorrhage within the previous 21 days
Major surgery in the past 14 days
Myocardial infarction in the past 3 months
Pregnancy
Rapidly improving or minor symptoms
Contraindications for thrombolytic therapy 3–4.5 h
Age over 80
Any oral anticoagulant use
Diabetes and history of stroke
NIHSS score over 25

یک دلیل مکرر در بیماران سکته مغزی، ترومبوز وریدی عمقی و آمبولیسم ریوی است. بیماران سکته مغزی باید پروفیلاکسی با هپارین با وزن مولکولی کم دریافت کنند که ثابت شده در این بیماران ایمن و مؤثر است و خطر خونریزی را افزایش نمی‌دهد.

## حملات ایسکمیک گذرا

بیماران با سندرم عصبی گذرا باید از نظر وجود تنگی شریانی ارزیابی شوند. بیماران مبتلا به تنگی کاروتید همان طرف بیش از ۷۰٪ اگر کاندیدای جراحی باشند باید اندرترکتومی انجام دهند و بیمارانی که دچار تنگی ۷۰-۵۰٪ هستند باید در معرض جراحی قرار بگیرند در صورتی که در معرض خطر سکته‌های مغزی قرار دارند. برای بیماران با چندین تنگی اما در معرض خطر بالای جراحی یا



## فصل بیست و یکم: سکته مغزی و بیماری عروق محیطی ۲۵۱

با آناتومی جراحی دشوار، می‌توان از استنت کاروتید استفاده کرد. تمام بیماران مبتلا به TIA باید با آسپرین ۱۰۰-۷۵ میلی‌گرم در روز شروع کنند.

کلوپیدوگرل برای بیمارانی که به آسپرین تحمل نمی‌کنند یا از آسپرین هستند، فوایدی دارد. بیماران مبتلا به آترواسکلروزیس همچنین باید تحت درمان تهاجمی عوامل خطرزا مانند ترک سیگار، کنترل فشار خون با هدف کمتر از ۱۴۰/۸۰ و هدف LDL کمتر از ۷۰ قرار بگیرند.

### بیماران با سکته مغزی مکرر

هیچ استراتژی خوبی برای جلوگیری از سکته مغزی غیر آمبولیک نیست. بیمارانی که درمان ضد پلاکتی را با سکته مغزی مکرر انجام نمی‌دهند، اغلب تحت عامل دیگری قرار می‌گیرند (یعنی بیمارانی که سکته دوم دارند از آسپرین به کلوپیدوگرل منتقل می‌شوند) یا وارفارین، اما اطلاعات کمی برای راهنمایی درمان وجود دارد.

### سکته و Patent foramen ovale

در ۲۰٪ افراد طبیعی PFO وجود دارد و میزان بروز آن در بیماران سکته مغزی جوان، به ویژه در بیماران مبتلا به سکته مغزی ایدیوپاتیک، ممکن است تا ۶۰٪ باشد. بحث و جدال زیادی در مورد ارزش تشخیص PFO و رویکرد مدیریت وجود دارد. به طور کلی PFO نشان دهنده منبع آمبولیسم است اگر:

- شواهدی از آترواسکلروزیس نباشد.
- منبع ترومبوز وریدی باشد.
- MRI مناطقی از انفارکتوس چندگانه را نشان دهد.
- PFO شانتینگ قابل توجهی را نشان دهد.
- آنوریسم سپتوم دهلیزی وجود داشته باشد.

گزینه‌های مدیریتی PFO عبارتند از (۱) بستن PFO از طریق جراحی یا با دستگاه‌های کاتتر، (۲) استفاده از آسپرین، یا (۳) استفاده از وارفارین یا دیگر انعقاد خون. علاقه زیادی به دستگاه‌های بسته شدن ترانس کاتر وجود دارد، اما تاکنون آزمایشات فوایدی برای درمان بالینی نداشته است. این امر ممکن است به این دلیل باشد که فقط محققانی که در معرض خطر سکته مغزی قرار دارند، تحت آزمایش قرار می‌گیرند، در صورتی که محققان احساس می‌کنند بیماران با خطر بالا باید بسته شدن

PFO را دریافت کنند. در حال حاضر درمان ضد پلاکتی توصیه می‌شود مگر اینکه بیمار در مواردی که باید از داروی ضد انعقاد خون استفاده شود علائمی از ترومبوز وریدی دارد. بیماران مبتلا به حوادث مکرر یا با شواهد واضح که PFO نقش اصلی در علت سکته مغزی دارد باید مورد توجه قرار گیرد.

### سکته مغزی در بیماران جوان

بیماران زیر ۵۰ سال مبتلا به سکته مغزی باید ارزیابی تهاجمی داشته باشند (جدول ۲۱,۳). در بیماران جوان، آترواسکلروز زودرس و آمبولی هنوز دو دلیل عمده سکته مغزی هستند. بیماران باید تحت اکوکاردیوگرام ترانس مری قرار بگیرند تا به دنبال ناهنجاری‌های قلبی و تصویربرداری عروقی باشند تا ناهنجاری‌هایی مانند واسکولیت، آترواسکلروز زودرس، تشریح یا سایر ناهنجاری‌های عروقی را رد کنند.

جدول ۲۱,۳ ارزیابی سکته مغزی در بیماران جوان

---

Angiogram

---

Antiphospholipid antibodies

---

Lipoprotein(a)

---

Plasma homocysteine

---

Transesophageal echocardiogram

---

همانطور که در بالا ذکر شد، مدیریت بیمارانی که دارای منبع آمبولیک سکته مغزی و ناهنجاری در اکوکاردیوگرافی چنین PFO هستند، هنوز بحث برانگیز است. بیماران مبتلا به سکته مغزی زودرس باید ارزیابی محدودی از نظر حالت‌های انعقادی داشته باشند. هیچ مدرکی وجود ندارد که نشان دهد حالت‌های ترومبوفیلیک کلاسیک مانند فاکتور V لیدن و غیره خطر سکته را افزایش می‌دهد. بیماران باید از نظر وجود آنتی‌بادی‌های آنتی فسفولیپید ارزیابی شوند، مشخصات کامل چربی به دست آورند و سطح هموسیستئین مشخص شود. با توجه به ارتباط با آترواسکلروز زودرس، سطح لیپوپروتئین (a) نیز باید تعیین شود.

کودکان مبتلا به بیماری داسی شکل در معرض خطر سکته مغزی هستند و باید در داپلر ترانس کرانیال در بیمار با سرعت بالا که از یک برنامه انتقال تهاجمی منتقل می‌شود، غربالگری شوند. هر

بیمار مبتلا به سلول داسی شکل که سکته مغزی کند، به درمان نامحدود با تزریق خون نیاز دارد تا درصد هموگلوبین داسی شکل را به زیر ۳۰ درصد کاهش دهد.

## بیماری‌های عروقی محیطی

### ایسکمی حاد

بیمارانی که به دلیل آمبولی یا ترومبوز ناگهانی ناحیه آترواسکلروتیک عضوی موجود در اندام، انسداد حاد خون شریانی را نشان می‌دهند، برای نجات اندام نیاز به مداخله سریع دارند. پنجره زمانی فقط ۴-۶ ساعت از زمان شروع ایسکمی برای نجات اندام است. بیماران مبتلا به بیماری آمبولی اغلب فقط به برداشتن ترومبوز نیاز دارند، اما بیماران مبتلا به ترومبوز و آترواسکلروز اغلب به عروق مجدد احتیاج دارند. بنابراین، ایجاد تفاوت بین این دو نهاد به منظور فرموله کردن درمان مهم است. بیمارانی که انسداد آمبولی دارند، علائم ناگهانی دارند و به ندرت علائم قبلی دارند. اغلب یک منبع آشکار آمبولی مانند فیبریلاسیون دهلیزی وجود دارد.

بیماران مبتلا به آترواسکلروز زمینه‌ای علائم قبلی بیماری عروق محیطی را دارند.

بروز ایسکمی حاد "Five P" کلاسیک است: درد، رنگ پریدگی، فلج پارستزی و بی‌حرکتی. اندام آسیب دیده باید ارزیابی شود تا میزان ایسکمی مشخص شود. بیماران با ضعف خفیف و از دست دادن حسی، اما بدون فلج عمیق اندام، برای نجات اندام نیاز به درمان فوری دارند. بیمار باید از نظر بیماری سیستمیک سریع ارزیابی شود. اگرچه انسداد آمبولی اغلب می‌تواند به دلایل بالینی تشخیص داده شود، آنژیوگرافی در بسیاری از موارد برای تعیین علت و علت آن با نشان دادن بیماری شایع تصلب شرایین یا آمبولی گسسته نشان داده می‌شود.

بیماران مبتلا به ایسکمی حاد نیاز به ضد انعقاد سریع خون با هپارین دارند. اگر اندام زنده باشد و ایسکمی کمتر از ۱۴ روز باشد، درمان ترومبولیتیک مبتنی بر کاتر واسکولیت مطلوب است. TPA و مشتقات آن reteplase و tenecteplase با تزریق بیش از ۲۴-۴۸ ساعت ترجیح داده می‌شوند. بیمارانی که پس از درمان با ترومبولیتیک اندام را مجدداً فیوز می‌کنند، به دلیل شدت زودرس بیماری عروقی زمینه‌ای، اغلب یا به جراحی قلب و آنژیوپلاستی یا تجویز مجدد عروق نیاز دارند. اندامی که بلافاصله تهدید شود باید تحت عمل جراحی عروق قرار گیرد. این نیز رویکرد ترجیحی برای ایسکمی است که بیش از ۱۴ روز عروقی طول کشیده است.

ایسکمی بحرانی با درد در هنگام استراحت نشانه گذاری می‌شود. درد با بالا بردن اندام بدتر می‌شود و ممکن است با قرار دادن آن کاهش یابد و برای جلوگیری از شکستگی بافت - اندام زیر سطح قلب، نیاز به جراحی مجدد عروق باشد. کنترل موقتی علائم ممکن است با سکتة مغزی طی یک دوره چند روزه هپارین درمانی حاصل شود.

بیمار ایسکمی مزمن تا حد زیادی شایع‌ترین علامت بیماری عروق محیطی است و با توجه مناسب بیشتر بیماران به سمت جراحی پیش نمی‌روند. بیماران مبتلا به ایسکمی مزمن که به دلیل بیماری عروق محیطی کاهش می‌یابد، در معرض خطر بالاتر مرگ و میر ناشی از تمام علل عروقی هستند. این بیماران باید درمان کامل ضد آترواسکلروتیک، از جمله کمک به ترک سیگار و ضد چربی درمانی را دریافت کنند. استعمال دخانیات عامل اصلی خطر ابتلا به بیماری عروق محیطی و پیشرفت آن است. درمان مؤثر دیگر، یک برنامه تمرینی تحت نظارت است. بیمارانی که چنین برنامه‌ای را دنبال می‌کنند، بهبود عملکرد ورزشی و پیاده روی طولانی مدت بدون درد شریانی خواهند داشت.

سندرم انگشت آبی یک سندرم مشخص با ظاهر یک یا چند انگشت انگشت آبی است. انواع مربوط به این ضایعه در جدول ۴-۲۱ آمده است. یک پلاک آترواسکلروتیک که در بیماران دچار آمبولی فیبرین-پلاکت است، آترواسکلروز زمینه‌ای دارد و ممکن است یکی باشد، شایع‌ترین علت ایجاد انگشتان پا در بسیاری از سری‌ها است. ضایعات جانبی بیماران با آمبولیزاسیون کلسترول اغلب (اما نه همیشه) یک رویداد "تحریک کننده" است، مانند کاترئیزاسیون که باعث ایجاد آمبولی می‌شود. این بیماران همچنین ممکن است دارای livedo reticularis و اختلال عملکرد کلیه باشند. بیماران به ندرت ممکن است در طول چند هفته اول درمان با وارفارین، انگشتان آبی ایجاد کنند. احساس می‌شود که این امر به دلیل اختلال در سطح پلاک منجر به آمبولیزاسیون کلسترول باشد. درمان توسط بیماری زمینه‌ای تعیین می‌شود. بیماران مبتلا به آمبولی فیبرین - پلاکت اغلب به درمان ضد پلاکتی پاسخ می‌دهند، اگرچه اغلب به درمان قطعی ضایعه عروقی نیاز است. بیماران مبتلا به سندرم انگشت پا وارفارین به ضد انعقاد هپارین پاسخ می‌دهند.

### درمان ضد ترومبوتیک برای بیماری عروق محیطی

بیمارانی که به دلیل آمبولی دچار ایسکمی اندام می‌شوند، به انعقاد خون با وارفارین یا ضد انعقاد مستقیم خوراکی نیاز دارند. خط اول درمان برای همه بیماران مبتلا به بیماری عروقی آترواسکلروتیک، درمان ضد پلاکتی با آسپرین یا کلوپیدوگرل است. بیماران مبتلا به بیماری عروق

## فصل بیست و یکم: سکته مغزی و بیماری عروق محیطی ۲۵۵

محیطی علاوه بر بیماری‌های عروقی محیطی در معرض خطر بالای انفارکتوس میوکارد و سکته مغزی نیز هستند و این فرآیندها از درمان ضد پلاکتی نیز بهره‌مند خواهند شد. در حال حاضر درمان ضد پلاکتی منفرد به استثنای محل قرارگیری پیوند مصنوعی زیر زانو توصیه می‌شود - این بیماران ممکن است به مدت ۱ سال از درمان ضد پلاکت دوتایی بهره‌مند شوند. وارفارین در مقایسه با آسپرین نتایج را بهبود نمی‌بخشد و همچنین وارفارین با آسپرین ترکیب نمی‌شود.



## فصل بیست و دوم: هیپارین ها و ترومبوسایتوپنی القاء شده توسط هیپارین

هیپارین با اتصال آنتی ترومبین (AT) به عنوان یک عامل ضد ترومبوتیک عمل می کند و باعث غیرفعال سازی پروتئینازهای فعال سرین در انعقاد خون می شود (فاکتورهای IIa، VIIA-TF، IXa، Xa و XIa) (جدول ۲۲،۱). هیپارین شکسته نشده استاندارد ترکیبی از پلیمرهای ساکارید است که از نظر وزن مولکولی از ۳-۳۰۰۰۰ دالتون متغیر است. برای ارتقا AT فعالیت AT یک توالی پنتاساکارید خاص لازم است. این توالی فقط در یک سوم مولکول های هیپارین موجود در هیپارین موجود است. سایر پلیمرهای موجود در هیپارین ممکن است دارای اثرات مهاری پلاکت یا اثرات فیبرینولیتیک باشند.

ترکیبات هیپارین با وزن مولکولی کم (LMW هیپارین) با تجزیه آنزیمی یا شیمیایی زنجیرهای طولانی هیپارین به قطعات کوچکتر بدست می آیند. این زنجیره های کوچک دارای فعالیت ضد ترومبوتیکی خاص و فعالیت ضد پلاکتی کمتری هستند. آنها همچنین دارای این مزیت هستند که دوز آنها آسان تر است و استفاده از آنها ایمن تر است. هیپارین LMW درمان انتخابی نسبت به هیپارین استاندارد در بیشتر بیماری های ترومبوتیک است.

با توجه به اینکه فقط یک توالی خاص ۵ مونومری برای ارتقاء فعالیت های ضد ترومبوتیک ضروری است، مولکول های مصنوعی به نام پنتاساکاریدها که به آنتی ترومبین متصل می شوند و باعث تقویت توانایی آن در غیرفعال سازی فاکتور Xa می شوند، توسعه یافته اند. در حال حاضر فقط یک فونداپارینوکس از آن استفاده می شود.

## استفاده ضد ترومبوتیک از هپارین استاندارد

کلید استفاده از هپارین استاندارد، دادن مقدار کافی است. قوی‌ترین پیش‌بینی کننده ترومبوز مکرر عدم دستیابی به انعقاد کافی در ۲۴ ساعت است. بولوس باید ۵۰۰۰ واحد باشد (۱۰ هزار برای ترومبوزهای بزرگ‌تر یا آمبولیسم ریوی). قطره اولیه باید ۱۴۰۰ واحد در ساعت باشد. رژیم سنتی شروع با ۱۰۰۰ واحد در ساعت منجر به انعقاد خون ناکافی در اکثریت قریب به اتفاق بیماران شد.

aPTT ۶ ساعت بعد از بولوس بررسی می‌شود و اگر aPTT تحت درمانی باشد، قطره بر اساس آن تنظیم می‌شود. از آنجا که یک aPTT فوق درمانی فقط ممکن است منعکس کننده نقاط قوت باشد، هرگز نباید قطره را کم کرد تا زمانی که دو aPTT متوالی با فاصله ۶ ساعت از بین بروند. دامنه درمانی با معرف‌های مختلف aPTT متفاوت است و باید در هر آزمایشگاه با سطح هپارین استاندارد شود. به طور فزاینده‌ای اندازه‌گیری فعالیت خاص هپارین از طریق فعالیت‌های ضد Xa در حال انجام است زیرا سازگارتر از aPTT در ارزیابی سطح هپارین است.

هنگام استفاده از هپارین استاندارد، فرد باید در دستیابی سریع به aPTT درمانی بسیار تهاجمی باشد. برخلاف ارتباط سطح هپارین تحت درمانی با ترومبوز عودکننده، هیچ ارتباطی بین aPTT‌های فوق درمانی و خون‌ریزی وجود ندارد. بنابراین، نباید نسبت به مقادیر بالای aPTT بیش از حد واکنش نشان داد. اخیراً چندین ناموگرام برای تنظیم هپارین برای دستیابی به ضد انعقاد درمانی منتشر شده است. اگر از ناموگرام استفاده می‌شود، باید برای معرف خاص APTT که در آزمایشگاه شما استفاده می‌شود، کالیبره شود و به سادگی از یک کتاب یا مقاله کپی نشود.

طول مدت درمان با هر نوع هپارین می‌تواند برای بیماران مبتلا به ترومبوز وریدی عمقی ۵ روز کمتر باشد، با این فرض که بیمار در آن زمان حداقل ۲۴ ساعت با وارفارین ضد انعقاد کافی داشته باشد. هپارین زیر جلدی معمولاً برای درمان ترومبوز وریدی استفاده نمی‌شود، اما داده‌هایی وجود دارد که اگر دوز ۳۳۳ واحد / کیلوگرم بولوس و به دنبال آن دوز ثابت ۲۵۰ واحد / کیلوگرم هر ۱۲ ساعت داده شود، این به اندازه LMWH برای درمان ترومبوز وریدی مؤثر است.

هپارین استاندارد همچنین برای پیشگیری از ترومبوز وریدی به عنوان ۵۰۰۰ واحد BID یا TID استفاده می‌شود. هپارین استاندارد همچنین به دلیل کوتاه بودن نیمه عمر و آشنایی در موارد مختلف دیگری مانند دیالیز یا بای پس قلبی نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد.



## استفاده ضد ترومبوتیکی از هپارین با وزن مولکولی پایین

این‌ها مشتقات هپارین با اثر ضد  $Xa$  بهبود یافته و اثر ضد پلاکتی کمتر هستند (جدول ۲۲،۲).

جدول ۲۲،۱ عوامل و دوزها

<b>Heparin</b>
Route of administration: Subcutaneous or intravenous
Prophylactic: 5,000 units TID
Therapeutic: bolus 5–10,000 units followed by 1–2,000 units/h to achieve heparin levels of 0.35–0.7 anti-Xa units
<b>Low molecular weight heparin</b>
<b>Dalteparin</b>
Prophylactic: 2,500 units every 24 hours (low risk); 5,000 units every 24 hours (high-risk abdominal surgery)
Therapy: 100 units/kg every 12 h or 200 units/kg daily
<b>Enoxaparin</b>
Prophylactic: 40 mg every 24 hours or 30 mg every 12 h (orthopedic indications)
Therapy: 1 mg/kg every 12 h or 1.5 mg/kg daily in low risk patients
<b>Nadroparin</b>
Prophylactic: 2,850 units every 24 h (38 units/kg in high-risk patients)
Therapy: 86 units/kg every 12 h or 171 units/kg every 24 h
<b>Tinzaparin</b>
Prophylactic: 3,500 units every 24 h (4,500 units in high-risk patients)
Therapy: 175 units every 24 h
<b>Pentasaccharide</b>
<b>Fondaparinux</b>
Prophylaxis: 2.5 mg every 24 h
Therapy: 7.5 mg every 24 h (consider 5.0 mg in patients under 50 kg and 10 mg in patients over 100 kg)

جدول ۲۲,۲ هپارین استاندارد در مقابل هپارین با وزن مولکولی پایین

Standard heparin	Low molecular weight heparin
Binds nonspecifically to plasma proteins	Lacks nonspecific binding
Increased plasma half-life with increased dose of drug	Stable plasma half-life
Binds platelet factor 4	Does not bind platelet factor 4
In therapeutic use must follow aPTT	Most patients can be treated without levels
aPTT used to monitor	Need specific plasma levels
Neutralized by protamine	Only 50 % neutralized by protamine
Short half-life	Longer half-life

چندین آزمایش نشان داده‌اند که هپارین‌های LMW نسبت خطر بیشتری نسبت به هپارین معمولی دارند. از آنجایی که هپارین LMW به پروتئین‌های فاز حاد یا سلول‌های اندوتلیال متصل نمی‌شود، تخریب ماکوکینتیک آن از هپارین استاندارد قابل پیش‌بینی است. برای استفاده پیشگیری، LMWheparins می‌تواند یک یا دو بار در روز تجویز شود، بدون نیاز به نظارت آزمایشگاهی. اکنون شواهد زیادی وجود دارد که استفاده از هپاتین LMW برای درمان در DVT / PE هم ایمن‌تر و هم موثرتر از هپارین استاندارد است. شواهد همچنین روشن است که بیماران پایدار مبتلا به DVT / PE می‌توانند در خانه با هپارین LMW درمان شوند.

برای ترومبوز حاد وریدی عوامل عبارتند از دلتپارین، انوکسپارین یا تینزپارین. برای دوره‌های کوتاه درمانی، اکثر بیماران نیازی به کشیدن سطح هپارین LMW ندارند.

بیمارانی که بسیار چاق هستند (< دو برابر وزن ایده آل بدن)، دارای نارسایی شدید کبدی یا قلبی، باردار یا تحت درمان طولانی مدت با LMWH هستند، باید سطح آنها انجام شود.

LMWH به طور کلی پاک می‌شود و برای عملکرد کلیه باید دوز تنظیم شود. برای بیماران با کلیرانس کراتینین بین ۱۰ تا ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه، دوز انوکسپارین ۰/۶۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم q12 ساعت است و سطح آن باید دنبال شود. در بیمارانی که دیالیز می‌شوند یا با ترشحات کراتینین کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه، دوز انوکسپارین باید ۱ میلی‌گرم در کیلوگرم در روز باشد. داروسازی LMWH تحت تأثیر وزن قرار نمی‌گیرد و در بیماران مبتلا به اضافه وزن نباید هیچ گونه محدود کردن یا

## فصل بیست و دوم: هپارین‌ها و ترومبوسایتوبنی القاء شده توسط هپارین √ ۲۶۱

تعدیل دوز وجود داشته باشد. سطح ۴ ساعت پس از تزریق کشیده می‌شود و محدوده درمانی برای انوکسپارین  $1/2 - 0/7$  واحد ضد Xa است.

هپارین‌های LMW را می‌توان در هر دو بخش بستری یا بستری استفاده کرد. اگرچه هپارین LMW گران‌تر است، اما صرفه جویی در بیماران بستری می‌تواند محقق شود زیرا چندین aPTT، تعداد پلاکت روزانه و درمان مداوم داخل وریدی مورد نیاز نیست. علاوه بر این، در بیماران بستری عمومی بود که آزمایشات بالینی اثربخشی و ایمنی LMW هپارین را نسبت به هپارین استاندارد نشان داد.

توانایی دادن هپارین LMW به صورت زیر جلدی دریچه‌ای برای درمان سرپایی برای ترومبوز وریدی را باز کرده است. انتخاب دقیق بیمار بسیار حیاتی است. اگر تنها دلیل پذیرش، تزریق وریدی هپارین بود، بیماران باید برای درمان سرپایی در نظر گرفته شوند. اولین دوز هپارین LMW در اسرع وقت پس از تشخیص داده می‌شود و وارفارین اولین عصر بعد از تشخیص شروع می‌شود. دوز دوم LMWH باید یک "انتقال" باشد تا بیمار را در ساعت ۸ صبح و ۸ شب تحریک کند. برنامه. این از ضرب دوز معمول بیمار ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم در زمان دوز اول گرفته می‌شود تا مقدار دوم از ۱۲ کم شود. به عنوان مثال، اگر یک بیمار ۶۰ کیلوگرمی اولین دوز خود را نیمه شب دریافت کرد، در ساعت ۸ صبح بیمار ۴۰ میلی‌گرم و از آن به بعد ۶۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت دریافت کنید. بیماران باید هر روز با ویزیت یا چک تلفن پیگیری شوند. هنگامی که INR درمانی است، هنوز باید ۲۴ ساعت هپارین LMW و وارفارین را همپوشانی کنید.

### استفاده ضد ترومبوتیکی از پنتاساکاریدها

در حال حاضر فقط یک پنتاساکارید - فونداپارینوکس در بازار موجود است. نشان داده شده است که در پیشگیری از ترومبوز وریدی آرسپی قرمز و درمان پیش آگهی ترومبوز وریدی و همچنین در سندرم حاد کرونر مؤثر است. دوز پیشگیری  $2/5$  میلی‌گرم در روز است. برای درمان ترومبوز وریدی، دوز مصرفی  $7/5$  میلی‌گرم در روز است ( $5/0$  میلی‌گرم در بیماران زیر  $50$  کیلوگرم و  $10$  میلی‌گرم در بیماران بالای  $100$  کیلوگرم). دوز مصرفی برای سندرم حاد کرونر حاد  $2/5$  میلی‌گرم در روز است. Fondaparinux کاملاً پاک می‌شود - یک دوز پیشگیری  $1/5$  میلی‌گرم در روز، نشان داده شده است که در بیماران با کلیرانس کراتینین  $50-20$  میلی‌لیتر در دقیقه بی‌خطر است و در بیماری شدید کلیه منع مصرف دارد. بیماری همچنین، با توجه به اینکه دارو به عنوان یک دوز ثابت تجویز می‌شود، در بیماران با وزن کمتر از  $50$  کیلوگرم برای درمان یا پیشگیری از ترومبوز نباید استفاده شود. آخرین

ملاحظه این است که نیمه عمر فونداپارینوکس ۱۷-۲۱ ساعت است، بنابراین اگر ائتلاف سریع اثر ضد انعقادی مانند درمان پل زدایی قبل از جراحی مورد نیاز باشد، این دارو گزینه‌ای نیست.

## مسائل ویژه

بیماران با مهارکننده‌های لوپوس که به هپارین احتیاج دارند، از آنجا که aPTT‌های آن‌ها طولانی‌تر است، نظارت در آنها دشوار است. یک گزینه استفاده از هپارین LMW به دلیل دوز قابل پیش‌بینی بودن آن است. گزینه دیگر سنجش مستقیم هپارین از طریق اندازه‌گیری توانایی مهار فاکتور Xa است زیرا این روش نسبت به مهارکننده‌های لوپوس حساس نیست. دامنه درمانی هپارین استاندارد ۰/۷ - ۰/۳۵ واحد ضد Xa است. سنجش‌های هپارین در بیمارانی که یک فرآیند التهابی فاز حاد ممکن است منجر به اتصال هپارین غیر اختصاصی به پروتئین‌های التهابی شود، منجر می‌شود که در نتیجه aPTT منعکس کننده سطح هپارین نیست. این را می‌توان در بیماران سیکلوسپورین مشاهده کرد. در زنان باردار افزایش حاد فاکتور VIII همچنین ممکن است منجر به aPTT همراه کننده شود. بنابراین، باید از سطح هپارین برای هدایت درمان در بیماران حتی با دوزهای پیشگیری کننده هپارین استاندارد استفاده کرد.

زنان باردار مبتلا به حالات پروترومبوتیک مشکل خاصی را ایجاد می‌کنند. بارداری به خطر ترومبوتیک می‌افزاید اما منع مصرف کامل وارفارین است. استفاده از هپارین نیز زمانی ترسیده بود، اما اکنون مشخص شده است که می‌توان از هپارین در بارداری با خیال راحت استفاده کرد. تجربه زیادی با هپارین LMW وجود دارد. این در زنان باردار هم برای پیشگیری و هم برای درمان ایمن است. هپارین LMW از جفت عبور نمی‌کند و نسبت به هپارین استاندارد با پوکی استخوان کمتری همراه است. برای درمان، باید سطح هپارین LMW را هر ۴ هفته دنبال کنید. تجربه نشان می‌دهد که با پیشرفت بارداری سطح پایدارتر از هپارین استاندارد است. برای بیمارانی که به هر نوع هپارین حساسیت دارند، فونداپارینوکس می‌تواند جایگزین شود، اما داده‌های کمتری در بارداری وجود دارد.

## عوارض هپارین

### خون‌ریزی

تقریباً ۵٪ از بیمارانی که تحت هپارین درمانی قرار می‌گیرند، خونریزی می‌کنند. به نظر می‌رسد برخی از بیماران بیشتر از سایرین در معرض خطر هستند. در بیماران فاقد فاکتورهای خطر خونریزی

## فصل بیست و دوم: هپارین‌ها و ترومبوسایتوپنی القاء شده توسط هپارین ۲۶۳

میزان عوارض ۱٪ است، در حالی که در افرادی که دارای فاکتورهای خطر هستند میزان خون‌ریزی آنها ۲۳-۱۰٪ است. عوامل خطر شامل استفاده از آسپرین، سن بالاتر از ۶۰ سال، بیماری کبدی و سایر بیماری‌های شدید (سرطان، بیماری قلبی) است. خطر خون‌ریزی در بیمار دریافت کننده هپارین پیشگیرانه اندک است. چندین آزمایش دوسو کور با استفاده از هپارین پیشگیری کننده هیچ افزایش خون‌ریزی اساسی یا کشنده‌ای را نشان نداده است.

پروتامین برای معکوس کردن هپارین و هپارین با وزن مولکولی پایین استفاده می‌شود. دوز برگشت هپارین به زمان آخرین دوز هپارین بستگی دارد. برای برگشت فوری (۳۰ دقیقه یا کمتر از آخرین دوز هپارین)، باید به ازای هر ۱۰۰ واحد هپارین ۱ میلی‌گرم پروتامین تجویز شود. ناموگرام پیشنهادی در جدول ۲۲-۳ آورده شده است. فرد باید از دادن بیش از ۵۰ میلی‌گرم پروتامین در یک زمان خودداری کند و اطمینان حاصل کند که تزریق بیش از ۵ میلی‌گرم در دقیقه نیست. پروتامین وزن کم مولکولی را کاهش نمی‌دهد - هپارین اما به نظر می‌رسد در کاهش خون‌ریزی مؤثر است. به دلیل نیمه عمر بیشتر هپارین با وزن مولکولی کم، گاهی اوقات به دوز دوم پروتامین نیاز است. مقدار مصرف آن ۱ میلی‌گرم در هر ۱۰۰ واحد دالتپارین یا تینزاپارین یا ۱ میلی‌گرم پروتامین در هر میلی‌گرم انوکسپارین است. اگر aPTT ۴ ساعت بعد طولانی شود، باید نیمی از دوز اولیه پروتامین داده شود. پروتامین برای تنها fondaparinux مؤثر نیست، تنها ممکن است در ۹۰ ug / kg rVIIa مؤثر باشد.

### ترومبوسایتوپنی ناشی از هپارین

HIT به دلیل تشکیل آنتی‌بادی‌هایی علیه کمپلکس هپارین متصل به فاکتور پلاکتی ۴ (PF4) رخ می‌دهد که در اقلیت به پلاکت‌ها و ماکروفاژهای فعال کننده گیرنده FcγRIIA متصل می‌شود. فراوانی HIT، ۵-۱٪ در صورت استفاده از هپارین تجزیه نشده است اما با هپارین با وزن مولکولی پایین کمتر از ۱٪ است. HIT باید در صورت بروز ناگهانی ترومبوسایتوپنی با حداقل ۵۰٪ کاهش تعداد پلاکت از ابتدا یا با کاهش پلاکت به کمتر از  $100,000 / \mu L$  در بیمار دریافت کننده هپارین به هر شکل، مشکوک شود. HIT معمولاً ۴ روز پس از شروع هپارین رخ می‌دهد اما ممکن است به طور ناگهانی در بیمارانی که اخیراً (کمتر از ۳ ماه) در معرض آن قرار گرفته‌اند رخ دهد. یک سیستم امتیازدهی چهار T - که چندین فاکتور کلینیک را در یک سیستم امتیازدهی ترکیب می‌کند تأیید شده است (جدول ۲۲، ۴). یک حسن این است که بیمارانی که در این مقیاس نمره بسیار کمی (۳-۰) کسب می‌کنند، احتمالاً HIT ندارند و می‌توانند از آزمایش و درمان تجربی چشم پوشی کنند.

یکی دیگر از نشانه‌های تاریخی یک الگوی دو فازي پس از جراحی قلب است - بهبودی از ترومبوسایتوپنی پس از جراحی و به دنبال آن ترومبوسایتوپنی عودکننده - که به شدت پیش‌بینی HIT است.

جدول ۲۲,۳ واژگونی پروتامین در هیپارین درمانی

Time since last heparin	protamine dose (mg) per 100 units of heparin
Less than 30 min	1.0
30-60 min	0.5-0.75
60-120 min	0.375-0.5
Great than 120 min	0.25-0.375

*Note: do not exceed dose of 50 mg or infusion rate of 5 mg/min*  
 Data from Monagle P, Chan A, Massicotte P, et al. Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004 Sep;126(3 Suppl):645S-687S

جدول ۲۲,۴ سیستم امتیازدهی چهار-T در ترومبوسایتوپنی القاء شده با هیپارین

Points	2	1	0
Thrombocytopenia	Greater than 50 % fall AND nadir greater than 20,000/uL AND no surgery preceding 3 days	Greater than 50 % fall in platelets but preceding surgery in preceding 3 days or 30-50 % fall in platelets or nadir 10-19,000/uL	Fall <30 % or nadir <10,000/uL
Timing of platelet fall	Onset day 5-10 of heparin or <1 day if patient recently exposed to heparin in past 5-30 days	Consistent but not clear records or count falls after day 10 or fall in <1 day and heparin exposure past 31-100 days	Platelets falls <5 days and no recent (100 days) heparin
Thrombosis	New venous or arterial thrombosis or skin necrosis or systemic reaction with heparin	Progressive or recurrent thrombosis or suspected but not proven thrombosis	None
Other cause for thrombocytopenia	No	Possible	Definite (e.g., DIC, chemotherapy, drug induced, etc.)

Pretest score 6-8=high, 4-5=intermediate, 0-3=low

If HIT score is >6 or patient has documented new thrombosis on heparin or platelets fall by over 50 % for no other reason than heparin exposure, then stop heparin and substitute argatroban

If HIT score is 4-5 then obtain HIT test. If test is positive then stop heparin and substitute argatroban

If HIT score is 0-3, no need to obtain HIT test

Adapted from Warkentin TE, L-A Linkins Non-necrotizing heparin-induced skin lesions and the 4 T's score. J thrombosis and haemostasis 8:1483-1485, 2010, with permission from John Wiley and Sons

تشخیص HIT می‌تواند در بیماری که دلایل متعددی برای ترومبوسایتوپنیک دارد چالش برانگیز باشد. در این شرایط، آزمایش آزمایشگاهی برای HIT ضروری است. دو نوع آزمون HIT وجود دارد. یکی روش تجمع پلاکت است که در آن پلاسمای بیمار، پلاکت اهدا کننده و هیپارین اضافه می‌شود. در صورت افزودن هیپارین به تجمع پلاکت، آزمایش مثبت ارزیابی می‌شود. این تست از نظر فنی طاقت فرسا است اما اگر با دقت انجام شود می‌تواند حساس و خاص باشد. به طور فزاینده‌ای از روش ELISA برای آنتی‌بادی‌های ضد PF4 بیماری‌زا استفاده می‌شود. این آزمایش بسیار حساس است

## فصل بیست و دوم: هپارین‌ها و ترومبوسایتوپنی القاء شده توسط هپارین ۲۶۵

اما در بعضی از جمعیت‌ها - بیماران جراحی قلب و بیماران دیالیزی - خاص نیستند. در حالی که درمان برای HIT اجباری است، بیماران قلبی عروقی، دیالیز و جراحی عروق باید قبل از برچسب زدن دائمی این موارد به عنوان داروی HIT، سنجش‌های آنتی‌بادی ضد PF4 مثبت را با استفاده از روش آزاد سازی سروتونین تأیید کنند. اولین مرحله در درمان HIT متوقف کردن تمام هپارین است. هپارین‌های با وزن مولکولی کم با آنتی‌بادی‌های HIT واکنش متقابل نشان می‌دهند، بنابراین این عوامل نیز منع مصرف دارند. استفاده از وارفارین به تنهایی با افزایش خطر ترومبوز همراه است و منع مصرف نیز ندارد. برای درمان فوری بیماران HIT، چندین عامل ضد ترومبوتیک در دسترس است (جدول ۲۲،۵).

Argatroban یک مهار کننده ترومبین مصنوعی با نیمه عمر کوتاه ۵۰-۴۰ دقیقه است. دوز مصرفی ۲ میکروگرم / کیلوگرم در دقیقه است که میزان آن برای تنظیم ۳ - ۱/۵ aPTT برابر نرمال تنظیم می‌شود. یکی از مزایای آرگاتروبان این است که از طریق کلیه دفع نمی‌شود و در بیماری کلیوی هیچ تنظیم دوز لازم نیست. با این حال، Argatroban باید با احتیاط در بیماران مبتلا به بیماری شدید کبدی با استفاده از دوز اولیه ۰/۵ ug / kg / min استفاده شود. همچنین به نظر می‌رسد که در بیماران با نارسایی سیستم چند متابولیسم، متابولیسم کاهش یافته و این بیماران باید دوز ۱ ug / kg / min دریافت کنند.



جدول ۲۲،۵ درمان ترومبوسایتوپنی القاء شده با هیپارین

### Argatroban

Therapy: initial dose of 2 ug/kg/min adjusted to an aPTT of 1.5–3.0 times normal

Reversal: no antidote but  $T_{1/2} \sim 40$  min

In severe liver disease (jaundice) dose at 0.5 ug/kg/min adjusted to an aPTT 1.5–3.0 times normal

MOSF: 1 ug/kg/min adjusted to aPTT 1.5–3.0 times normal

Post-CABG: 0.5–1 ug/kg/min adjusted to aPTT 1.5–3.0 times normal

### Fondaparinux

Prophylaxis: 2.5 mg every 24 h

Therapy: 7.5 mg every 24 h (consider 5.0 mg in patients under 50 kg and 10 mg in patients over 100 kg)

Reversal: protamine ineffective—rVIIa (90 ug/kg) may be of use

### Bivalirudin

Bolus: 1 mg/kg

Infusion: 2.5 mg/kg/h for 4 h and then 0.2 mg/kg/h for 14–20 h

Renal adjustment:

For creatinine clearance of 30–59 mL/min, decrease dose by 20 %

For creatinine clearance of 10–29 mL/min, decrease dose by 60 %

For creatinine clearances less than 10 mg/min, decrease dose by 90 %

Argatroban، INR را طولانی کرده و شروع درمان با وارفارین را دشوار می کند. گزینه‌ها عبارتند از: ۱. کروموزنیک فاکتور X حساس به وارفارین را اندازه گیری می کند، و این می تواند مورد استفاده قرار گیرد برای تنظیم وارفارین- سطح درمانی ~ ۳۵-۱۵٪ است. ۲. اگر بیمار در قطره ۲ ug / kg / min یا کمتر باشد، می توان PT / INR بیش از ۴/۰ را به عنوان درمانی هدف گرفت. ۳. وقتی پلاکت بهبود یافت، بیمار را به فونداپارینوکس یا ضد انعقاد خوراکی مستقیم تغییر دهید. فونداپارینوکس با آنتی بادی های HIT واکنش متقابل نشان نمی دهد و ممکن است برای پیشگیری در HIT و با تجمع تجربیات بالینی برای درمان مفید باشد. نیمه عمر طولانی دارو و ترشحات کلیوی آن را برای درمان حاد در اکثر بیماران نامناسب می کند. داروهای ضد انعقادی خوراکی مستقیم برای



## فصل بیست و دوم: هپارین‌ها و ترومبوسایتوپنی القاء شده توسط هپارین ۲۶۲

مدیریت طولانی مدت بیماران HIT مناسب هستند، اما قبل از توصیه استفاده در مدیریت حاد، داده‌های بیشتری مورد نیاز است.

تزریق پلاکت در گذشته منع مصرف داشت، اما گزارش‌های اخیر این تصور را به چالش کشیده است. یک روش محرمانه می‌تواند تزریق تزریق برای بیمار نادر مبتلا به ترومبوسایتوپنی شدید و خون‌ریزی تهدید کننده زندگی باشد.

همانطور که در بالا ذکر شد، شروع وارفارین به تنهایی با گانگرن اندام همراه است و نباید به عنوان تنها عامل ضدترومبوتیک در HIT شروع شود. در بیمارانی که تحت درمان با آنتی ترومبین هستند، می‌توان وارفارین را با دوزهای کم (۵-۲ میلی گرم) پس از بهبود پلاکت، شروع کرد. این بیماران اغلب سوءتغذیه داشته و معمولاً به درمان وارفارین واکنش چشمگیری دارند و ضد انعقاد بیش از حد به راحتی اتفاق می‌افتد. باید وارفارین و درمان تزریقی را ۲-۳ روز همپوشانی کنید زیرا شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد بیماران با درمان ضد ترومبین کوتاه‌تر ممکن است وضعیت بدتری داشته باشند.

بیماران مبتلا به HIT اما بدون هیچ شواهدی از ترومبوز در معرض خطر بالای ترومبوز هستند و باید برای درمان ضد ترومبوتیک در نظر گرفته شوند. بیماران مبتلا به HIT همچنین باید از نظر بدست آوردن داپلر اندام تحتانی از نظر وجود هرگونه ترومبوز با دقت بررسی شوند. بیماران مبتلا به HIT و منفی برای ترومبوز باید به مدت ۳ ماه ضد انعقاد شوند مگر اینکه در معرض خطر خون‌ریزی برای جلوگیری از ترومبوز باشند.

بیمارانی که سابقه HIT دارند هرگز نباید در معرض هپارین قرار بگیرند. تنها استثنا وضعیتی مانند بای پس قلبی است که در آن هپارین ضد انعقاد انتخاب است. در صورت امکان، می‌توان صبر کرد تا آزمایش آنتی‌بادی منفی شود و سپس از هپارین برای جراحی استفاده شود. اگر جراحی نتواند صبر کند، می‌توان از ضد انعقاد جایگزین استفاده کرد همانطور که در فصل ۱۰ بحث شده است.



## فصل بیست و سوم: دیگر ضد انعقادهای تزریقی

اگرچه هپارین و مشتقات آن متداول‌ترین داروهای ضد انعقاد تزریقی هستند، از عوامل دیگری نیز برای این منظور استفاده می‌شود. از آنجا که آزمایشات بالینی نشان داد بیشتر این موارد هیچ مزیت عمده‌ای نسبت به هپارین ندارند، استفاده از اکثر این عوامل فقط در بیماران مبتلا به ترومبوسایتوپنی ناشی از هپارین محدود می‌شود. استثناء بیوالیرودین است که در بیماران با سندرم حاد کرونر تحت مداخلات نیز استفاده می‌شود.

### Danaparoid

Danaparoid مخلوطی از گلیکوزآمینوگلیکان‌های مختلف است که می‌تواند فعالیت ضد انعقادی آنتی ترومبین را نیز تقویت کند. متأسفانه نیمه عمر آن ۲۵ ساعت است، پادزهر وجود ندارد و نظارت باید بر اساس سطح خاص داروی داناپاروئید انجام شود. این ماده دیگر در ایالات متحده موجود نیست اما در سایر کشورها به عنوان گزینه دیگری برای درمان ترومبوسایتوپنی ناشی از هپارین استفاده می‌شود.

### مهار کننده‌های مستقیم ترومبین

با توجه به قسمت مرکزی ترومبین در انعقاد، مهار مستقیم ترومبین مکانیزم قدرتمندی برای دستیابی به ضد انعقاد است. اولین مهار کننده ترومبین، هیروودین، از بزاق زالو گرفته شده است و از نظر بالینی به عنوان عوامل لپیروودین و دزیروودین شناخته می‌شوند. همچنین در حال حاضر از نظر بالینی، بیوال رودین موجود است که یک مهار کننده بزرگ مولکولی است (MW۲۱۸۰) و آرگاتروبان که یک مهار کننده مولکولی کوچک است (MW۵۲۶).

مهار کننده‌های ترومبین دارای خواص خاصی هستند. آن‌ها هر دو INR و aPTT را افزایش می‌دهند زیرا ترومبین بخشی از مسیر مشترک انعقاد خون است. از نظر بالینی آنها توسط aPTT کنترل می‌شوند، معمولاً با هدف دستیابی به  $2/5 - 2$  برابر کنترل طبیعی انجام می‌شود. با استفاده از زمان کارین می‌توان نظارت دقیق‌تری را به دست آورد. هیچ پادزهر موثری برای این عوامل وجود ندارد اما گزارش شده است که کنسانتره‌های کمپلکس پروترومبین و کنسانتره‌های کمپلکس پروموتربین فعال شده در مدل‌های حیوانی با دوز  $50$  واحد در کیلوگرم مؤثر هستند.

از آنجا که تمام بازدارنده‌های تزریقی ترومبین باعث افزایش زمان پروترومبین / INR می‌شوند، در صورت دریافت بیماران از این داروها، شروع درمان با وارفارین مشکل است. برای تنظیم درمان وارفارین می‌توان از روش فاکتور کروموژنیک X استفاده کرد. این روش تحت تأثیر مهار کننده ترومبین قرار نمی‌گیرد. وارفارین با دوز کم  $5-2/5$  میلی‌گرم در روز شروع می‌شود و آزمایش فاکتور X روزانه انجام می‌شود. وقتی سطح به  $30-15\%$  کاهش می‌یابد، بازدارنده ترومبین متوقف می‌شود. در صورت استفاده از argatroban، در صورت استفاده از دوز  $2 \text{ ug / kg / min}$  و کمتر، یک nomogram برای هدایت درمان وارفارین وجود دارد.

## Argatroban

Argatroban یک مهار کننده مصنوعی ترومبین است که از L-arginine مشتق شده و فقط به محل فعال ترومبین متصل می‌شود. این نیمه عمر کوتاه  $50-40$  دقیقه دارد. دوز ضد انعقاد  $2$  میکروگرم بر کیلوگرم در دقیقه است که با تزریق تنظیم می‌شود تا  $1/5$  تا  $2/5$  برابر نرمال باشد. از Argatroban همچنین می‌توان برای مداخله کرونر از طریق پوست با افزایش  $350 \text{ ug / kg}$  و سپس تزریق مداوم  $25 \text{ ug / kg / min}$  استفاده کرد.

یکی از مزایای argatroban این است که از طریق کلیه دفع نمی‌شود و بنابراین در نارسایی کلیه یا نارسایی کلیه تنظیم دوز لازم نیست. این ویژگی‌ها آن را به مفیدترین عامل برای بیماران که به مهار کننده‌های ترومبین نیاز دارند، تبدیل می‌کند. با این حال، در بیماران مبتلا به بیماری شدید کبد، باید از Argatroban با احتیاط استفاده شود. دوز اولیه  $0/5 \text{ Ug / kg / min}$  استفاده می‌شود و با هدایت aPTT به سمت بالا تیترو می‌شود. همچنین برای بیماران بیمار بحرانی و یا افراد بعد از جراحی قلبی که با دوز کمتر  $1/0$  میکروگرم بر کیلوگرم در دقیقه شروع می‌شوند توصیه می‌شود.

## بیوالیرو دین

بیوالیرو دین یک مهار کننده ترکیبی مصنوعی است که به محل فعال ترومبین و همچنین به محل اتصال بستر متصل می‌شود. این همچنین دارای نیمه عمر کوتاه ۳۰ دقیقه است. کاربرد آن به بهترین وجه برای علائم قلبی مورد مطالعه قرار گرفته و در حال حاضر برای PCI تأیید شده است. بیوالیرو دین نیز از طریق کلیه دفع می‌شود و برای بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی باید تنظیمات دوز دارو انجام شود. بیوالیرو دین همچنین در بیماران مبتلا به ترومبوسایتوپنی ناشی از هپارین که نیاز به اقدامات قلبی یا جراحی دارند استفاده می‌شود (به بخش ۱۰ مراجعه کنید).

## هیرو دین

هیرو دین از بزاق زالو گرفته شده است. این ماده هم محل فعال ترومبین و هم محل اتصال بستر را متصل می‌کند. در حال حاضر هیرو دین با استفاده از فناوری نو ترکیب ساخته می‌شود و دو فرم برای استفاده بالینی - دزیرو دین و لپیرو دین ساخته شده است. اگرچه در حال حاضر خارج از بازار است، از لپیرو دین برای ترومبوسایتوپنی ناشی از هپارین استفاده شد. با استفاده از aPTT معمولاً قابل کنترل است. نیمه عمر لپیرو دین کوتاه است، ۹۰ دقیقه، اما دارو در نارسایی کلیه تجمع می‌یابد و نیمه عمر آن تا بیش از ۵۰ ساعت افزایش می‌یابد. بیماران حتی با نارسایی کلیوی خفیف (کراتینین بیشتر از ۱/۵) باید دوزهای لپیرو دین را تنظیم کنند تا از انعقاد بیش از حد جلوگیری شود.

حداکثر ۸۰٪ بیماران که تحت درمان طولانی مدت با لپیرو دین هستند، آنتی‌بادی ایجاد می‌کنند. این ضد بدن متابولیسم هیرو دین را کاهش می‌دهد و اثر درمانی لپیرو دین را افزایش می‌دهد. بیماران که تحت درمان طولانی مدت (بیشتر از ۶ روز) با لپیرو دین هستند باید همچنان تحت نظارت باشند تا از انعقاد بیش از حد جلوگیری کنند.

دزیرو دین به عنوان پیشگیری از ترومبوز وریدی عمقی با دوز پیشنهاد ۱۵ میلی گرم در دسترس و تأیید شده است. دوزیزودین مانند لپیرو دین به کلیه وابسته است و در صورتی که ترشح کراتین کمتر از ۶۰ میلی لیتر در دقیقه باشد، نیاز به تنظیم است. دزیرو دین همچنین در ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین با دوز ۱۵ میلی گرم پیشنهاد در بیماران بدون ترومبوز خارج و ۳۰ میلی گرم پیشنهاد برای افراد مبتلا به ترومبوز مورد مطالعه قرار گرفته است.

**Argatroban**

**درمان:** تزریق ۲ ug / kg / min با تنظیم دوز برای حفظ aPTT ۱/۵ تا ۳ برابر نرمال.  
 برای بیماران مبتلا به بیماری کبدی شدید، با تزریق ۰/۵ Ug / kg / min شروع کنید و aPTT را با همان هدف aPTT ۱/۵ تا ۳ برابر طبیعی دنبال کنید.  
**برای PCI:** بولوس با ۳۵۰ ug / kg بیش از ۳-۵ دقیقه و سپس با قطره نگهداری ۲۵ ug / kg / min تزریق می‌شود و با ACT ۳۵۰-۴۰۰ دقیقه تنظیم می‌شود.

**بیوالیودین**

**بولوس:** ۱ میلی‌گرم در کیلوگرم  
**تزریق:** ۲/۵ میلی‌گرم در کیلوگرم در ساعت به مدت ۴ ساعت و سپس ۰/۲ میلی‌گرم در کیلوگرم در ساعت به مدت ۲۰-۱۴ ساعت.  
**تنظیم کلیه:**

برای ترشح کراتینین ۵-۹ میلی‌لیتر در دقیقه، دوز را ۲۰٪ کاهش دهید.  
 برای ترشح کراتینین ۱۰-۲۹ میلی‌لیتر در دقیقه، دوز را ۶۰٪ کاهش دهید.  
 برای پاکسازی کراتینین کمتر از ۱۰ میلی‌گرم در دقیقه، دوز را ۹۰٪ کاهش دهید.

**Danaparoid**

**درمانی:** بولوس ۲۲۵۰ واحد (۱۵۰۰ واحد > ۶۰ کیلوگرم، ۳۰۰۰ واحد ۷۵-۹۰ کیلوگرم، ۳۷۵۰ واحد < ۹۰ کیلوگرم)، سپس تزریق ۴ ساعته ۴۰۰ واحد در ساعت، سپس ۴ ساعت ۲۰۰ واحد در ساعت، سپس یک قطره با سرعت ۱۵۰ تا ۲۰۰ واحد در ساعت نگه دارید تا سطح ضد Xa از ۰/۸ - ۰/۵ واحد ضد Xa حفظ شود.

**Desirudin**

**پیشگیری:** ۱۵ میلی‌گرم BID

If CrCl 30–60: 5 mg BID—check am aPTT and hold if  $>2\times$  control

If CrCl  $<30$ : 1.7 mg BID—check am aPTT and hold if  $>2\times$  control

## Hirudin

**درمانی:** بولوس ۰/۴ میلی‌گرم در کیلوگرم به دنبال ۰/۱۵ میلی‌گرم در کیلوگرم در ساعت برای حفظ aPTT ۳–۱/۵ برابر نرمال. اگر ترومبوز تهدید کننده زندگی یا اندام نباشد، می‌توان آن را حذف کرد.

تنظیمات برای اختلال عملکرد کلیوی:

For creatinine of 1.6–2.0 mg/dl: bolus of 0.2 mg/kg followed by a 50 % reduction in infusion rate.

For creatinine of 2.0–2.5: bolus of 0.2 mg/kg followed by a 75 % reduction in infusion rate.

For creatinine of 2.6–6.0: bolus of 0.2 mg/kg followed by a 90 % reduction in infusion rate.

For creatinine of greater than 6.0 mg/ml: Bolus of 0.1 mg/kg on alternate days only when the aPTT is less than 1.5 times normal; no continuous infusion.





## فصل بیست و چهارم: ضدانعقاد‌های خوراکی مستقیم

ضد انعقاد‌های مستقیم خوراکی داروهایی هستند که نمایانگر کلاس جدیدی از ضد انعقاد‌ها هستند که با انسداد مستقیم آنزیم‌های فعال انعقادی یا ترومبین یا فاکتور Xa کار می‌کنند. نشان داده شده است که همه در خون‌ریزی داخل مجسمه در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی میزان کمتری دارند و همه مهارکننده‌های Xa هنگام استفاده به عنوان درمان ترومبوز وریدی، خون‌ریزی کمتری دارند.

### بازدارنده ترومبین: دابیگاتران

تولید ترومبین توسط دابیگاتران یک مرحله اساسی در هموستاز است. ترومبین نه تنها فیبرینوزن را به فیبرین می‌شکافد و تشکیل ترومبوز می‌دهد، بلکه پلاکت‌ها و بسیاری از عوامل پیش انعقادی از جمله VII، VIII، XI و XIII را نیز فعال می‌کند. بنابراین، این یک هدف قوی برای عوامل ضد ترومبوتیک است. مطالعات بالینی مهارکننده مستقیم ترومبین ximelagatran اثبات کرد که داروهای ضد انعقاد خوراکی جدید می‌توانند جایگزین وارفارین در درمان ترومبوز شوند، اما بروز بالای سمیت کبدی این دارو را از بازار دور می‌کند. دابیگاتران یک مهارکننده مستقیم ترومبین است که در آزمایشات فاز III آزمایش شده است تا برای پیشگیری از سکتة مغزی در فیبریلاسیون دهلیزی و برای پیشگیری و درمان اختلال وریدی مؤثر باشد.

دابیگاتران پس از مصرف ۲-۳ ساعت بعد از مصرف با نیمه عمر ۱۲-۱۴ ساعت به اوج فعالیت خود می‌رسد. دابیگاتران ۸۰٪ از طریق کلیه دفع می‌شود، بنابراین برای بیماران مانند ترخیص کالا از گمرک کراتینین کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه، باید از دوز کمتری استفاده شود. نیازی به فعال‌سازی

توسط سیتوکرومها نیست اما متابولیسم آن تحت تأثیر فعل و انفعالات P-گلیکوپروتئین (P-gp) است.

برای پیشگیری از سکت، مقدار مصرف ۱۵۰ میلی‌گرم است. در کشورهایی که دوز ۱۱۰ میلی‌گرم در دسترس است، این پیشنهاد دوز اغلب برای بیمارانی که احساس خطر بیشتری برای خون‌ریزی دارند مانند افراد مسن ضعیف، استفاده می‌شود. در ایالات متحده دوز ۷۵ میلی‌گرم برای بیماران دارای ترشحات کراتین بین ۳۰ تا ۱۵ میلی‌لیتر در دقیقه تأیید شده است. برای پیشگیری از ترومبوز وریدی پس از جراحی ارتوپدی، دوز مصرفی ۲۲۰ میلی‌گرم در روز - ۱۵۰ میلی‌گرم در بیماران با ترشحات کراتین ۳۰-۱۵ میلی‌لیتر در دقیقه است. درمان ترومبوز حاد وریدی پس از دریافت ۵ روز اولیه هپارین با وزن مولکولی پایین، در بیماران ۱۵۰ میلی‌گرم پیشنهاد می‌شود.

تداخلات دارویی با عواملی است که مهارکننده‌های قوی P-gp مانند dronedarone یا ketoconazole هستند، به خصوص در شرایط بیماری کلیوی.

مطالعات نشان داده است که خطرات خون‌ریزی دابیگاتران همان وارفارین است با دو استثنا. در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی که خطر خون‌ریزی دستگاه گوارش را دارند بیشتر است اما خطر خون‌ریزی داخل جمجمه کمتر است. به نظر می‌رسد که سایر مهارکننده‌های ترومبین مانند دابیگاتران، خطر اندکی برای سکت قلبی دارد (خطر نسبی ۱/۳ - افزایش مطلق ۰/۳ - ۰/۲٪). اثر جانبی قابل توجه دیگر این است که ۱۵٪ از بیماران از سوهاضمه شکایت دارند. aPTT نسبت به دابیگاتران حساس است که معمولاً اوج آن دو برابر کنترل عادی است و از ۱/۵ - ۱/۲ برابر کنترل است. مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که با استفاده از کنسانتره‌های کمپلکس پروترومبین ۵۰ واحد در کیلوگرم می‌توان اثر ضد انعقادی را تغییر داد. یک آنتی‌بادی خنثی کننده خاص در حال توسعه است. Dabigatran همچنین می‌تواند دیالیز شود اما این در بیشتر موارد خون‌ریزی حاد غیر عملی به نظر می‌رسد.

برای جراحی‌ها، دابیگاتران ۴۸-۲۴ ساعت قبل از عمل و در صورت وجود اختلال کلیوی، ۴-۳ روز برگزار می‌شود.

## مهارکننده‌های فاکتور Xa

فاکتور Xa وظیفه تولید ترومبین را دارد. مهار انعقاد در این مرحله از تولید ترومبین و بازخورد مثبت قدرتمند آن برای انعقاد جلوگیری می‌کند. مطالعات حیوانات نشان می‌دهد که مهارکننده‌های Xa

## فصل بیست و چهارم: ضدانعقاد‌های خوراکی مستقیم ۲۷۷

همچنین می‌توانند توسط کنسانتره‌های کمپلکس پروترومبین (PCC) با دوز ۵۰ واحد در کیلوگرم مهار شوند. یک داروی پادزهر و اندکسانت خاص برای مهارکننده‌های Xa در آزمایشات کلینیک وجود دارد. Andexanet یک عامل اصلاح شده Xa است که نمی‌تواند از انعقاد پشتیبانی کند اما تمایل بیشتری برای مهار کننده‌های Xa دارد و اثر ضد انعقادی این داروها را خنثی می‌کند. اگر andexanet ایمن و مؤثر باشد، نه تنها داروهای مهار کننده Xa بلکه داروهای غیرمستقیم مانند fondaparinux پادزهر خواهد بود.

### Apixaban

Apixaban یک مهار کننده فاکتور Xa است که ۶۶٪ از دسترس زیستی برخوردار است و در ۱-۳ ساعت پس از مصرف با نیمه عمر ۸-۱۵ ساعت اوج شروع فعالیت دارد. این ماده فقط ۲۵٪ از طریق کلیه دفع می‌شود اما توسط CYP 3A4 و P-gp متابولیزه می‌شود. نشان داده شده است که Apixaban برای پیشگیری و درمان بیماری‌های ترومبوآمبولی وریدی و همچنین پیشگیری از سکتة مغزی در فیبریلاسیون دهلیزی مؤثر است. مطالعات نشان داده است که میزان خون‌ریزی از جمله خون‌ریزی داخل جمجمه با آپیکسابان کاهش می‌یابد و هیچ عارضه جانبی آشکاری ندارد. مقدار مصرف برای پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی پیشنهاد ۲/۵ میلی‌گرمی است. برای درمان ترومبوز حاد وریدی، از دوز اولیه بالاتر ۱۰ میلی‌گرم بار پیشنهاد برای یک هفته و سپس ۵ میلی‌گرم پیشنهاد استفاده می‌شود. برای بیمارانی که نیاز به انعقاد طولانی مدت دارند، شش ماه پس از ترومبوز حاد می‌توان دوز آپیکسابان را به پیشنهاد ۲/۵ میلی‌گرم کاهش داد. برای پیشگیری از سکتة مغزی در فیبریلاسیون دهلیزی، دوز ۵ میلی‌گرم پیشنهاد ۲/۵ میلی‌گرم است اگر بیمار دارای ۲ یا بیشتر از این عوامل خطر باشد: سن بالای ۸۰ سال، کراتینین بیش از ۱/۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر یا وزن کمتر از ۶۰ کیلوگرم.

فقط داروهایی که مهارکننده‌های قوی CYP 3A4 و P-gp هستند در متابولیسم آپیکسابان تداخل می‌کنند. این‌ها آنتی‌بیوتیک‌های آزول و عوامل ضد ویروسی HIV هستند. برای بیمارانی که پیشنهاد ۵ میلی‌گرم دارند، باید دوز را به نصف تا ۲/۵ میلی‌گرم کاهش دهند. Apixaban بر آزمایش‌های کلاسیک هموستاز (APTT و INR) تأثیر نمی‌گذارد اما می‌توان با استفاده از روش anti-Xa اندازه‌گیری کرد. با در دسترس بودن گسترده این آزمون پس از ایجاد استانداردها، باید در دسترس

بودن سنجش‌های خاص وجود داشته باشد. برای جراحی apixaban به مدت ۲۴ ساعت، ۴۸ ساعت برای بیماران با اختلال کلیوی برگزار می‌شود.

### بتریکسابان

این مهار کننده فاکتور Xa با اوج شروع در ۲-۳ ساعت ۴۷٪ فراهمی زیستی دارد. دو ویژگی منحصر به فرد آن نیمه عمر طولانی ۱۹ ساعته و حداقل دفع کلیه است. یکی دیگر از پیشرفت‌های بالقوه، کمبود متابولیسم توسط CYP3A4 است. در حال حاضر در فیبریلاسیون دهلیزی و بیماری ترومبومبولیک وریدی در آزمایشات بالینی است.

### Edoxaban

Edoxaban ۴۵٪ فراهمی زیستی دارد و اوج شروع عملکرد ۱/۵ - ۱ ساعت با نیمه عمر ۹-۱۱ ساعت دارد. ۳۳٪ از طریق کلیه دفع می‌شود. آزمایشات بالینی اثر بخشی را در درمان و پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی به علاوه جلوگیری از سکتة مغزی در فیبریلاسیون دهلیزی نشان می‌دهد.

۳۰ میلی گرم روزانه ادوکسابان دوز مصرفی برای پیشگیری از ترومبوز وریدی است. برای درمان، دوز ۶۰ میلی گرم در روز با کاهش دوز به ۳۰ میلی گرم در بیماران با کراتینین با شفافیت بین ۳۰ تا ۶۰ دقیقه در میلی لیتر، وزن کمتر از ۶۰ کیلوگرم یا عوامل P-gp است. همانند دیگاتران، در آزمایشات بالینی، Edoxaban پس از ۵ روز هپارین تزریقی در بیماران مبتلا به ترومبوز حاد وریدی آغاز شد.

همانطور که در بالا ذکر شد، فعل و انفعالات دارویی با ادوکسابان با مهارکننده‌های P-gp است و هنگام مصرف وراپامیل، کینیدین، اریترومایسین، آزیترومایسین، کلاریترومایسین، کتوکونازول یا ایتراکونازول باید دوز دارو ۵۰٪ کاهش یابد. استفاده از مهار کننده‌های P-gp مهار کننده‌های پروتئاز و سیکلوسپورین منع مصرف ندارد.

دوز ادوکسابان بر INR تأثیر می‌گذارد و می‌توان از آن برای تعیین تأثیر دارویی قابل توجه استفاده کرد. برای جراحی، دارو بستگی به خطر خونریزی جراحی، باید ۲۴ تا ۴۸ ساعت برگزار شود.

### Rivaroxaban

Rivaroxaban به راحتی جذب می‌شود، ۱۰۰-۸۰٪ قابلیت فراهمی زیستی دارد و نیمه عمر آن ۵-۹ ساعت است. با سیتوکروم CYP 3A4 و P-gp متابولیزه می‌شود. نشان داده شده است که برای پیشگیری و درمان بیماری‌های ترومبوآمبولیک وریدی و همچنین پروفیلاکسی سکتة مغزی در

## فصل بیست و چهارم: ضدانعقاد‌های خوراکی مستقیم ۲۷۹

فیبریلاسیون دهلیزی و سندرم حاد کرونر مؤثر است. علاوه بر خون‌ریزی، به نظر می‌رسد هیچ عارضه جانبی منحصر به فردی از rivaroxaban وجود ندارد

دوز پیشگیری از ترومبوز وریدی ۱۰ میلی‌گرم R روزانه است. برای درمان بیماری وریدی از دوز اولیه بالاتر برای حوادث حاد ۱۵ میلی‌گرم پیشنهاد به مدت سه هفته و سپس ۲۰ میلی‌گرم در روز استفاده می‌شود. برای پیشگیری از سگته مغزی در فیبریلاسیون دهلیزی دوز ۲۰ میلی‌گرم در روز - ۱۵ میلی‌گرم در بیماران با ترشحات کراتینین بین ۵۰ تا ۱۵ میلی‌لیتر در دقیقه است.

مانند آپیکسابان، داروهایی که مهارکننده‌های قوی آن‌تی‌بیوتیک CYP 3A4 و P-gp-azole و عوامل ضد ویروسی HIV هستند، در متابولیسم ریواروکسابان تداخل ایجاد می‌کنند.

Rivaroxaban بر پروتئین و INR تأثیر می‌گذارد، بنابراین می‌توان از آنها برای تشخیص اثر دارو استفاده کرد. مانند apixaban، به زودی نظارت ویژه باید از طریق سطح ضد Xa در دسترس باشد. برای جراحی rivaroxaban به مدت ۴۸-۲۴ ساعت برای بیماران با اختلال کلیوی برگزار می‌شود.

### بیماری‌هایی که داروهای ضد انعقاد خوراکی مستقیم مورد مطالعه قرار گرفته است

#### فیبریلاسیون دهلیزی

برای پیشگیری از سگته مغزی در فیبریلاسیون دهلیزی، آپیکسابان و دابیگاتران برتری نسبت به وارفارین را در پیشگیری از سگته مغزی نشان داده‌اند در حالی که ادوکسابان و ریوروکسابان غیر پست هستند. همه میزان خون‌ریزی داخل مجمه کاهش یافته است. Apixaban همچنین برتری دارد نسبت به آسپرین بدون افزایش خطر خون‌ریزی. عوامل مستقیم همچنین از مزیت عدم نظارت و کاهش قابل توجه میزان تداخلات دارویی برخوردار هستند.

#### پیشگیری از ترومبوز وریدی

برای پیشگیری از ترومبوز ارتوپدی در تعویض مفصل ران و زانو، نشان داده شده است که آپیکسابان و ریوروکسابان نسبت به انوکسپارین برتر هستند، زیرا داروی دبیگاتران غیر پست است. Edoxaban در یک جمعیت ارتوپدی ژاپنی مورد آزمایش قرار گرفته و همچنین اثبات شده است. عوامل مستقیم به دلیل سهولت استفاده (خوراکی و غیر تزریقی) و هزینه به طور گسترده‌ای برای این شاخص پذیرفته شده‌اند.

## درمان ترومبوز وریدی

نشان داده شده است که همه عوامل در درمان ترومبوز وریدی با سه مهارکننده Xa که خونریزی کمتری دارند، مؤثر هستند. در آزمایشات بالینی apixaban و rivaroxa-ban که به عنوان درمان اولیه ترومبوز حاد با استفاده از دوزهای بالاتر در شروع درمان استفاده می‌شود، در حالی که dabigatran و edoxaban از دوره اولیه هپارین استفاده می‌کنند. سه عامل آپیکسابان، دبیگاتران و ریواروکسابان نیز برای درمان طولانی مدت ترومبوآمبولی وریدی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند که همگی بی‌خطر و مؤثر هستند.

## سندرم کرونر حاد

سه داروی ضد انعقاد خوراکی مستقیم - آپیکسابان، دبیگاتران و ریواروکسابان در بیماران با سندرم حاد کرونری آزمایش شده‌اند. همه میزان خونریزی را افزایش داده بودند اما دوز کم ریواروکسابان ۲/۵ میلی‌گرم نتایج قلبی را بهبود بخشید اما به هزینه خونریزی داخل مجمله افزایش یافته بود. در حال حاضر ریواروکسابان در بعضی از کشورها هنگامی که با داروهای ضد پلاکت استاندارد ترکیب شود اما توسط FDA مورد تأیید قرار نگرفته است.

## مسائل رایج

### بیمارانی که ترجیحاً باید از داروهای ضد انعقاد خوراکی مستقیم استفاده کنند

گروه‌هایی از بیماران هستند که از داروهای ضد انعقاد مستقیم خوراکی بهره‌مند می‌شوند. تمام آزمایشات نشان می‌دهد که بیماران تحت وارفارین با زمان ضعیف در دامنه‌های درمانی (> ۶۰٪-۷۰) با عوامل مستقیم بهتر عمل می‌کنند. برای بیماران مسن‌تر و کسانی که اختلال عملکرد کلیوی دارند بهتر از بیماران وارفارین است. بیمارانی که به وارفارین تحمل نمی‌کنند یا در نظارت مکرر مشکل دارند، گروه دیگری است که از عوامل مستقیم بهره‌مند می‌شوند. بیمارانی که روی وارفارین بسیار پایدار هستند، دلیل قانع‌کننده‌ای برای تغییر به داروهای جدید ندارند.

اما این موارد با توجه به بهبود مشخصات ایمنی در کاهش خونریزی داخل مجمله در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی و مهارکننده‌های Xa در هنگام استفاده برای ترومبوز وریدی باید با آنها بحث شود. بیمارانی که نباید از داروهای ضد انعقاد خوراکی مستقیم Farin استفاده کنند - تنها

## فصل بیست و چهارم: ضدانعقادهای خوراکی مستقیم ۲۸۱

آزمایش ضد انعقاد خوراکی مستقیم (دابیگاتران) بیمار با درجه‌های قلب مکانیکی باید در افزایش ترومبوز و خون‌ریزی نشان داده شود. بارداری یکی دیگر از موارد منع مصرف است. بیمارانی که نارسایی کلیوی شدید دارند و در حال دیالیز هستند، در حال حاضر جمعیت دیگری هستند که تا زمانی که سطح گسترده‌ای برای کنترل دوز وجود نداشته باشد، نباید از داروهای ضد انعقاد خوراکی مستقیم استفاده کنند.

### بیماران سرطانی

چهار کارآزمایی تصادفی در بیماران سرطانی نشان دهنده فواید دوره ۳ ماهه ابتدای هپارین با وزن مولکولی کم نسبت به وارفارین در سرطان است. تا به امروز اطلاعات محدودی در مورد داروهای ضد انعقاد مستقیم خوراکی سرطان وجود دارد. برای بیمارانی که از هپارین با وزن مولکولی کم استفاده نمی‌کنند یا نمی‌توانند، عوامل مستقیم مزایای بیشتری نسبت به وارفارین با کمبود مسائل رژیم غذایی و سریع و شروع عمل دارند.

### جمعیت‌های ویژه

همانطور که اشاره شد، کلیه داروهای ضد انعقاد خوراکی مستقیم به استثنای بتریکسابان دارای برخی از مولفه‌های پاکسازی کلیه هستند و ارزیابی عملکرد کلیه قبل از تجویز این داروها ضروری است. به دلیل داروهای ثابت، احتیاط لازم است در موارد شدید وزن انجام شود، زیرا برای چندین عامل وجود دارد که برای وزن‌های کمتر از ۶۰ کیلوگرم می‌توان مقدار دوز را تنظیم کرد و تا زمانی که نظارت بر آنها در دسترس نباشد، باید از این عوامل در بیماران بالای ۱۵۰ کیلوگرم خودداری شود. باز هم، توانایی نظارت در این شرایط کمک می‌کند.

### مانیتورینگ

اگرچه به گونه‌ای طراحی شده است که بدون نظارت استفاده شود، اما مواردی وجود دارد که دانستن اینکه آیا بیماران دارای اثر دارویی قابل توجهی هستند مفید خواهد بود. یکی اگر بیماران مبتلا به یک رویداد ترومبو آمبولی راجعه برای دیدن اینکه آیا آنها سازگار بوده‌اند یا خیر. مورد دیگر بیماران خون‌ریزی دهنده یا بیماری است که باید به جراحی برود تا ببیند آیا یک اثر دارویی مداوم وجود دارد یا خیر. در حال حاضر برای dabigatran PTT بهترین آزمایش است. برخی از آزمایشگاه‌های مرجع از زمان اصلاح شده ترومبین برای کمی سازی سطح استفاده کرده‌اند. برای rivaroxaban

پروتئین / INR استفاده می‌شود، اما برای apixaban نه PTT و نه INR حساس به نظر نمی‌رسند. همانطور که قبلاً اشاره شد، به زودی با استفاده از سطوح ضد Xa می‌توان سطوح خاصی را به دست آورد.

## داروی مستقیم مهارکننده ترومبین

### Dabigatran

فارماکولوژی

زمان حداکثر غلظت: ۱-۲ ساعت

نیمه عمر: ۱۲-۱۷ ساعت

حذف کلیوی: ۸۰٪

دوز

پروپیلاکسی ۲۲۰ میلی‌گرم یا ۱۱۰ میلی‌گرم هر ۲۴ ساعت درمان ترومبوز وریدی: ۱۵۰ میلی‌گرم BID (ترومبوز حاد بعد از هپارین تزریقی ۵ روزه)

سکته مغزی فیبریلاسیون دهلیزی: ۱۵۰ میلی‌گرم BID

Renal clearance: dose reduced to 75 mg bid if CrCl < 30 and contraindicated CrCl < 15

Affects aPTT—can use to see if patient still has drug effect—1.5–2 × 0.5–2 h after dose

Drug–drug interaction—P-gp inhibitors: Dronedarone, ketoconazole—dose reduced to 75 mg bid or contraindicated if renal impairment. P-gp inducers: Rifampin, St John's wort—contraindicated

No specific antidote—specific antibody in development

Consider activated prothrombin complex concentrates (aPCC) or PCC 50 units/kg



## مهارکننده‌های فاکتور Xa

### Apixaban

فارماکولوژی

زمان تا حداکثر غلظت: ۳-۴ ساعت

نیمه عمر: ۱۲ ساعت

حذف کلیه: ۲۵٪

دوز

پروپیلاکسی ۲/۵ میلی‌گرم BID

Venous thrombosis treatment: Initial treatment for acute thrombosis of 10 mg bid × 7 days then 5 mg bid, 6 months after acute venous thrombosis 2.5mg bid contraindicated if CrCl < 25

Stroke prevention atrial fibrillation: 5 mg BID

2.5 BID if 2 out of the three: age over 80, creatine > 1.5, weight less than 60 kg—contraindicated with CrCl < 15

Drug–drug interaction: Azole antifungals (except fluconazole or HIV-protease inhibitors)—reduced dose to 2.5 mg BID

Does not affect INR or aPTT—use anti-Xa to monitor

No specific antidote—specific reversal agent in development—PCC 50 units/kg may work

**Edoxaban**

دوز

پیشگیری: ۱۵ میلی گرم در هر ۲۴ ساعت

Thrombosis therapy: 60 mg every 24 hours or 30 mg every 24 hours if weight < 60 kg, CrCl 30–60, or on strong P-gp inhibitors

Stroke prevention in atrial fibrillation: 60 mg every 24 hours or 30 mg every 24 hours if weight < 60 kg, CrCl 30–60, or on strong P-gp inhibitors

Drug–Drug interactions: dose reduced to 50 %—verapamil, quinidine, erythromycin, azithromycin, clarithromycin, ketoconazole, or itraconazole. Contraindicated—protease inhibitors and cyclosporine

Affects INR—use anti-Xa to monitor

No specific antidote—specific reversal agent in development—PCC 50 units/kg may work

**Rivaroxaban**

فارماکولوژی

زمان تا حداکثر غلظت: ۲–۴ ساعت

نیمه عمر: ۵–۹ ساعت

حذف کلیوی: ۶۶٪

دوز

پروفیلاکسی ۱۰ میلی گرم qD

Therapy venous thrombosis: DVT 15 mg BID × 3 weeks then  
20 mg every 24 hours

Contraindicated CrCl < 30

Stroke prevention in atrial fibrillation 20 mg every 24  
hours—dose reduced to 15 mg every 24 hours CrCl 50–15

Drug–drug interaction: Azole antifungals (except flucon-  
azole or HIV-protease inhibitors)

Affects INR—use anti-Xa to monitor

No specific antidote—specific reversal agent in  
development—PCC 50 units/kg may work



## فصل بیست و پنجم: وارفارین

وارفارین با جلوگیری از کربوکسیلاسیون گاما-وابسته به ویتامین K در پروتئین‌های انعقادی II، VII، IX و X عمل می‌کند. در نتیجه درمان وارفارین، این فاکتورهای انعقادی نمی‌توانند کلسیم را متصل کنند. این امر باعث اختلال در اتصال این فاکتورها به غشاها و جمع شدن در پیکربندی مناسب می‌شود که منجر به کاهش فعالیت و سنتز می‌شود.

درمان با وارفارین با دادن ۱۰-۵ میلی‌گرم در شب به بیمار برای دو شب اول (۲/۵ میلی‌گرم در افراد بالای ۷۵ سال) و تنظیم دوز برای دستیابی به زمان پروترومبین مناسب آغاز می‌شود. اگرچه استفاده از دوز بارگیری ۱۰ میلی‌گرم در گذشته معمول بوده است، اما برای بسیاری از بیماران - به ویژه افراد مسن یا مبتلایان به این بیماری - این ممکن است منجر به پرتاب بیش از حد INR و تأخیر در دستیابی به INR درمانی پایدار شود. یک روش عملی استفاده از ۵ میلی‌گرم در بیماران بارگیری کننده بالای ۵۰ سال یا در بیماران با آلبومین زیر ۳ و ۱۰ میلی‌گرم در بیماران جوان جوان است. بیمار مسن (بالای ۷۵ سال) فقط به دوز ۲/۵ میلی‌گرم بارگیری نیاز دارد. اسامی مربوط به دوزهای بارگذاری وارفارین ۵ و ۱۰ میلی‌گرم در جدول ۲۵-۱ آمده است. اثر وارفارین بر روی INR ۳۶ ساعت طول می‌کشد تا رخ دهد. بنابراین INR صبح اثر دوز وارفارین را که ۳۶ ساعت قبل مصرف شده است منعکس می‌کند.

فاکتور VII کمترین نیمه عمر را دارد و بنابراین اولین عاملی است که در نتیجه درمان وارفارین کاهش می‌یابد. با این حال، تا زمانی که کاهش پروترومبین (فاکتور II) و فاکتور X وجود نداشته باشد، اثر ضد انعقادی کامل رخ نمی‌دهد، که ممکن است چندین روز طول بکشد. بنابراین، در ترومبوز حاد لازم است که هپارین حداقل ۲۴ ساعت پس از پایان زمان پروترومبین ادامه یابد تا فاکتورهای II و X کاهش یابد. برای اندیکاسیون‌های مزمن مانند فیبریلاسیون دهلیزی، وارفارین را می‌توان با دوزهای روزانه کمتری (۵-۲/۵ میلی‌گرم) شروع کرد. این امر امکان شروع درمان با وارفارین را بدون

استفاده از هپارین فراهم می‌کند. در جدول ۲۵-۲، دستورالعمل‌هایی برای تنظیم دوزهای وارفارین در بیماران پس از رسیدن زمان پروترومبین درمانی ارائه شده است.

متأسفانه دوز وارفارین مورد نیاز برای دستیابی به ضداانعقاد درمانی در بیماران متفاوت است. این به دلیل ترکیبی از توانایی ژنتیکی بیمار در متابولیسم وارفارین، داروهای همزمان و بیماری‌ها و رژیم غذایی است. بیمارانی که سن بالاتری دارند به وارفارین کمتری با بیماران بالای ۶۵ سال که به یک دوم تا یک سوم دوزهای وارفارین بیماران جوان‌تر نیاز دارند، نیاز دارد. برخی از تغییرات در دوز وارفارین به دلیل عوامل ژنتیکی است. چندشکلی در CYP2C9 می‌تواند بر متابولیسم وارفارین تأثیر بگذارد، در صورتی که در ۱۰-۶٪ از جمعیت (3 C9) یافت می‌شود و منجر به کاهش دوز جنگ می‌شود. همچنین چند شکل‌گیری در زیر واحد ۱ (VKORC1) کمپلکس ویتامین K وجود دارد که می‌تواند بر دوز وارفارین تأثیر بگذارد. اگرچه آزمایش بالینی برای این چندشکلی‌ها امکان‌پذیر است، اما آزمایشات بالینی در مقایسه با سایر مونوگرام‌های دوز وارفارین، هیچ مزیتی در استفاده از پروکلول‌های دوز هدایت ژنتیکی نشان نداده‌اند. از آنجایی که وارفارین توسط سیستم سیتوکروم p450 در کبد متابولیزه می‌شود، ممکن است INR با شروع یا قطع داروهای دیگری که بر CYP2C9 تأثیر می‌گذارند، تغییر کند. چندین عامل می‌توانند اثر وارفارین را تقویت یا کاهش دهند و در جدول ۲۵،۳ ذکر شده است. متأسفانه، بسیاری از داروها ممکن است تأثیر غیرقابل توصیفی بر INR داشته باشند. محتاط‌ترین استراتژی بررسی INR چندین روز پس از شروع مصرف داروی جدید و سپس هفتگی برای اطمینان از پایداری INR است. اگر بیمار دارویی را شروع کند که منجر به تغییرات قابل پیش‌بینی INR شود، در صورت شروع دارو می‌توان دوز وارفارین را تنظیم کرد، معمولاً ۵۰٪ ویتامین K در بسیاری از غذاها به ویژه گیاهان سبز یافت می‌شود. بیماران معمولاً به دلیل ترس از اینکه ۱ ضد انعقاد معکوس شود، از هرگونه سبزیجات اجتناب می‌کنند. این امر باعث می‌شود که آن دسته از بیماران ذخیره ویتامین K کمتری داشته باشند و آنها را مستعد INRS ناپایدار کند. به بیماران باید آموزش داده شود که سازگاری رژیم غذایی مهمتر از پرهیز از ویتامین K است. یک رژیم غذایی غنی از سبزیجات و میوه‌ها مخصوصاً برای بیماران ضد انعقاد مفید است و باید مورد تشویق قرار گیرد. به بیماران باید از ویتامین K موجود در غذاهای رایج اطلاع داده شود و باید آنها را تشویق کرد تا با رژیم غذایی خود مطابقت داشته باشند. برای بیماران مبتلا به INR ناپایدار افزودن مقدار مشخصی از ویتامین K (۱۵۰ گرم در روز) ممکن است ثبات را بهبود بخشد.

جدول ۲۵،۱ نوموگرام برای بارگذاری وارفارین

5 mg Warfarin nomogram			10 mg Warfarin nomogram		
Day	INR	Dosage (mg)	Day	INR	Dosage (mg)
1		5.0	1		10.0
2	<1.5	5.0	2	<1.5	7.5–10.0
	1.5–1.9	2.5		1.5–1.9	2.5
	2.0–2.5	1.0–2.5		2.0–2.5	1.0–2.5
	>2.5	0.0		>2.5	0.0
3	<1.5	5.0–10.0	3	<1.5	5.0–10.0
	1.5–1.9	2.5–5.0		1.5–1.9	2.5–5.0
	2.0–2.5	0.0–2.5		2.0–2.5	0.0–2.5
	2.5–3.0	0.0–2.5		2.5–3.0	0.0–2.5
4	>3.0	0.0	4	>3.0	0.0
	<1.5	10.0		<1.5	10.0
	1.5–1.9	5.0–7.5		1.5–1.9	5.0–7.5
	2.0–3.0	0.0–0.5		2.0–3.0	0.0–0.5
5	>3.0	0.0	5	>3.0	0.0
	<1.5	10.0		<1.5	10.0
	1.5–1.9	7.5–10.0		1.5–1.9	7.5–10.0
	2.0–3.0	0.0–5.0		2.0–3.0	0.0–5.0
6	>3.0	0.0	6	>3.0	0.0
	<1.5	7.5–12.5		<1.5	7.5–12.5
	1.5–1.9	5.0–10.0		1.5–1.9	5.0–10.0
	2.0–3.0	0.0–7.5		2.0–3.0	0.0–7.5
	>3.0	0.0		>3.0	0.0

From Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, et al. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 127:333, 1997

جدول ۲۵,۲ نگهداری نومیوگرام تنظیمی وارفارین

INR	Dose change
1.1–1.4	Day 1: Add 10–20 % anticoagulant weekly dose Weekly: Increase weekly dose by 10–20 %
1.5–1.9	Day 1: Add 5–10 % of weekly dose Weekly: Increase weekly dose by 5–10 %
2.0–3.0	No change Return: 4 Weeks (can be longer in very stable patients)
3.1–3.9	Day 1: Subtract 5–10 % weekly dose Weekly: Reduce weekly dose by 10–20 %
4.0–5.0	Day 1: No warfarin Weekly: Reduce weekly dose by 10–20 %
> 5.0	Stop warfarin until INR <3.0 Decrease weekly dose by 20–50 %

Adapted from de Assis MC1, Rabelo ER, Avila CW, Polanczyk CA, Rohde LE. Improved oral anticoagulation after a dietary vitamin k-guided strategy: a randomized controlled trial. *Circulation*. 2009 Sep 22;120(12):1115-22, with permission



## جدول ۲۵،۳ تأثیرات دارویی بر اثرات وارفارین

Increased warfarin effect	
Acetaminophen	
Allopurinol	
Amiodarone (may last for months after drug is stopped)	
Anabolic steroids	
Aspirin	
Azithromycin	
Cephalosporins (NMTT group)	
Cimetidine	
Ciprofloxacin	
Clarithromycin	
Clofibrate	
Cyclophosphamide	
Diltiazem	
Disulfiram	
Erythromycin	
Fluconazole	
Furosemide	
Gemcitabine	
Gemfibrozil	
Isoniazid	
Itraconazole	
Ketoconazole	
Metronidazole	
Micronase	
Omeprazole	
Propafenone	
Propranolol	
Quinidine	
Quinine	
Quinolones	
Ropinirole	
	Increased warfarin effect
	Serotonin Reuptake inhibitors
	Simvastatin
	Sulfinpyrazone
	Sulfonylureas
	Tamoxifen
	Tetracycline
	Thyroid hormones
	Tramadol
	Tricyclic antidepressants
	Vitamin E
	Voriconazole
	Decreased warfarin effect
	Alcohol
	Barbiturates
	Carbamazepine
	Corticosteroids
	Phenytoin (may potentiate warfarin at initiation of drug)
	Cholestyramine
	Estrogens
	Griseofulvin
	Rifampin
	Sucrafate
	Vitamin K
	Mercaptopurine
	Bosentan
	Azathioprine
	Ribavirin

(continued)

## محدوده درمانی INR

وارفارین با توجه به زمان پروترومبین گزارش شده به عنوان INR هدایت می‌شود. آزمایشگاه‌های جداگانه از ترومبوپلاستین از تولید کنندگان مختلف استفاده می‌کنند که منجر به تغییر زمان پروترومبین می‌شود. نسبت عادی بین المللی (INR) نسبت زمان پروترومبین است که در صورت استفاده از "معرف ترومبوپلاستین مرجع WHO" برای آزمایش پلازما بدست خواهد آمد. آزمایشگاه‌ها با استفاده از ISI (شاخص حساسیت بین المللی) با استفاده از فرمول  $INR = PT$ ،  $RATIOISI$ ، نسبت زمان پروترومبین محلی خود را به INRS تبدیل می‌کنند، مزیت INR این است که با وجود ترومبوپلاستین‌های مختلفی که برای انجام زمان پروترومبین استفاده می‌شود، یک سطح

ثابت ضد انعقاد را منعکس می‌کند. ISI ترومبوپلاستین مورد استفاده در ایالات متحده از ۱/۴ تا ۲/۸ است. با توجه به این، ۳/۰ INR می‌تواند معادل یک نمونه اولیه از ۱۸/۱ تا ۲۶/۸ ثانیه باشد. بنابراین استفاده از زمان پروترومبین بی‌معنی است و همیشه باید از INR برای هدایت درمان وارفارین استفاده شود، به خصوص هنگام کار با آزمایشگاه‌های مختلف. دامنه INR درمانی برای بیشتر موارد برای جنگ، ۲-۳ INR است. برخی از بیماران با دریچه‌های مکانیکی قلب به دوزهای بالاتر وارفارین نیاز دارند. برای جلوگیری از دوزهای زیر درمانی وارفارین، بهتر است هدف ۲/۵ INR به دست آورید و از محدوده ۲-۳ به عنوان نشانگر مقادیر قابل قبول استفاده کنید. استفاده از هدف میان برد به عنوان یک هدف درمانی منجر به بروز INRS تحت درمانی می‌شود. به طور فزاینده، مانیتورهای خانگی استفاده می‌شوند - این اجازه می‌دهد تا بیمار آزادی بیشتری در بررسی INR خود دارد و کنترل بهتری را ارائه می‌دهد.

## عوارض درمانی وارفارین

### خون‌ریزی

نشان داده شده است که پزشکان به طور مداوم خطر خون‌ریزی با وارفارین را بیش از حد ارزیابی می‌کنند، استفاده از اقدامات غیراستاندارد قبل از INRS و تجزیه و تحلیل گذشته نگر در مطالعات جدید نشان داده است که خطر خون‌ریزی با وارفارین بسیار به عوامل مختلفی بستگی دارد. مهم‌ترین عامل خطر، انعقاد بیش از حد به خصوص با INRS ۴/۵ است. عوامل خطر اضافی خطر خون‌ریزی را افزایش می‌دهد:

- تنوع INR که منجر به تغییر مکرر دوز می‌شود
- استفاده بیش از حد از الکل
- ضد انعقاد برای دلایل شریانی
- درمان ضد انعقادی برای سه ماه اول
- درمان ضد انعقادی سه یا بیشتر شرایط همراه

به طور کلی خطر خون‌ریزی اساسی با وارفارین در یک بیمار متوسط ۱٪ در سال است. خطر خون‌ریزی کشنده ۰/۲۵ - ۰/۲ درصد در سال است. برای بیماران جوان که برای بیماری وریدی ضد انعقاد هستند، این میزان کمتر است و برای بیماران مسن که برای بیماری شریانی ضد انعقاد هستند

## فصل بیست و پنجم: وارفارین ۲۹۳

این بالاتر است. اگرچه سن به خودی خود ممکن است یک خطر نباشد، اما شرایط خاص مرتبط با افزایش سن خطر خونریزی را افزایش می‌دهد. بیماران مسن برای رسیدن به اثر ضد انعقادی مطلوب به وارفارین کمتری نیاز دارند. ثانیاً، بسیاری از بیماران مسن از داروهای مختلفی استفاده می‌کنند که می‌توانند با وارفارین تداخل کنند. سرانجام، افراد مسن (<80) ممکن است در معرض افزایش خطر خونریزی داخل جمجمه باشند. شواهد فزاینده‌ای وجود دارد که ارزیابی مجموعه محدودی از متغیرهای پیش‌درمانی می‌تواند به پیش‌بینی خطر خونریزی کمک کند. بهترین مورد مطالعه، قانون پیش‌بینی HAS-BLED است (جدول ۲۵،۴). با این قانون، در بیماران با نمره HAS-BLED ۳ یا بیشتر میزان خونریزی بیش از ۳/۷۴ خونریزی در هر ۱۰۰ سال گزارش شده است. به نظر می‌رسد این قانون پیش‌بینی برای خونریزی با وارفارین برای فیبریلاسیون دهلیزی پیش‌آگهی باشد اما برای ترومبوز وریدی پیش‌بینی نیست.

### نکروز پوستی وارفارین

این یک عارضه بسیار نادر اما مخرب در درمان با وارفارین است. به طور کلاسیک ۴ روز پس از شروع درمان با درد و تغییر رنگ پوست شروع می‌شود.

سپس نکروز واضح در منطقه آسیب دیده رخ می‌دهد. شایع‌ترین محل پستان و باسن در زنان و آلت تناسلی مردان است. بیشتر موارد گزارش شده در بیماران پس از جراحی یا پس از زایمان با ترومبوز وریدی رخ داده است. بسیاری از بیماران (اما نه همه) هنگام آزمایش کمبود پروتئین C یا پروتئین S داشتند. علت نکروز پوست هنوز مورد بحث است، اما به نظر می‌رسد کمبود پروتئین C یا S و یک حالت التهابی پیش‌شرط‌های بروز است. موجودیت در بیماران ضد انعقاد برای حوادث شریانی توصیف نشده است. یک رویکرد محتاطانه، همپوشانی درمان وارفارین با هپارین به مدت ۲۴ ساعت در هر زمان ضد انعقاد بیماران با حوادث ترومبوتیک وریدی است. هنگام شروع وارفارین برای حوادث شریانی یا پروفیلاکسی در فیبریلاسیون دهلیزی، اگر بیمار سابقه شخصی یا خانوادگی ترومبوز وریدی یا شواهدی از آنتی‌بادی‌های ضد فسفو لیپید نداشته باشد، احتمالاً پوشش هپارین مورد نیاز نیست. وارفارین باید به تدریج با ۵/۰ تا ۲/۵ میلی‌گرم در روز در این بیماران شروع شود.

جدول ۲،۵۴ امتیازدهی HAS-BLED

Score	Risk group	Bleeds/100 patient years
0	Low	1.13
1	Low	1.02
2	Intermediate	1.88
≥3	High	8.70

Assign point for:

H—Hypertension: 1

A—Abnormal renal and liver function (1 point each): 1 or 2

S—Stroke: 1

B—Bleeding: 1

L—Labile INRs: 1

E—Elderly (>65): 1

D—Drugs (antiplatelet agents or NSAIA) or alcohol (1 point each) 1 or 2

Adapted from Lip GY. Implications of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED Scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. Am J Med. 2011 Feb;124(2):111-4, with permission

### افزودن عوامل ضد پلاکتی به وارفارین

بسیاری از بیماران با وارفارین - تا ۳۰-۲۰٪ در برخی مطالعات - برای فیبریلاسیون دهلیزی نیز آسپیرین مصرف می‌کنند. بیشتر اوقات این امر به دلیل احساس نیاز به درمان بیماری شرایین مغزی همزمان است. با این حال شواهد واضح است که افزودن آسپیرین هیچ اثر ضد ترمبی دیگری ایجاد نمی‌کند اما به طور قطع خطر خون‌ریزی را افزایش می‌دهد. وارفارین یک عامل عالی در پیشگیری اولیه و بعدی سکته قلبی است. بیماران با درمان ترکیبی دیگر کاهش خطر آنتی ترومبوتیک به دست نمی‌آورند اما این امر خطر خون‌ریزی جدی آنها را افزایش می‌دهد. لازم نیست از درمان ترکیبی اجتناب شود مگر اینکه نشانه‌های واضحی وجود داشته باشد - سندرم حاد کرونر حاد، سکته مغزی با وجود درمان با وارفارین، جایگذاری استنت اخیر یا دریچه‌های مکانیکی (که در فصل ۱۰ بیشتر توضیح داده شده است).

## مقاومت در برابر وارفارین و INRS ناپایدار

دو مشکل شایع، درمان وارفارین را پیچیده می‌کند. یکی بیماری است که به دوزهای زیادی وارفارین نیاز دارد و دیگری بیمار مبتلا به INRS نامنظم. به ندرت، پزشک با بیمار روبرو می‌شود که در آن دوزهای وسیع وارفارین برای ضد انعقاد خون مورد نیاز است، و یا بیشتر ناراحت کننده، بیماری که به نظر می‌رسد حتی در مقادیر زیاد وارفارین مقاوم است. برای تعیین علت مقاومت به وارفارین، ارزیابی دقیق چنین بیماری لازم است. مقاومت واقعی وارفارین ژنتیکی بسیار نادر است، فقط چهار نژاد مبتلا گزارش شده است. ضد انعقاد این بیماران همیشه دشوار است و ممکن است فقط به دوزهای بسیار زیاد (یعنی ۱۵۰ میلی‌گرم) وارفارین پاسخ دهند. مقاومت شایع در برابر وارفارین بیشتر است. سه دلیل عمده مقاومت اکتسابی داروها، مصرف ویتامین K و عدم رعایت آن است. مهار اثر وارفارین برای داروها کمتر از تقویت آن است. داروهای رایج که مانع عمل وارفارین می‌شوند، باربیتورات‌ها، ریفامپین و نافسیلین هستند. بیمارانی که از این داروها استفاده می‌کنند ممکن است به ۲۰ میلی‌گرم وارفارین در روز برای حفظ INR درمانی نیاز داشته باشند. از آنجا که بیشتر فعل و انفعالات دارو - وارفارین از طریق القای آنزیم‌های کبدی ایجاد می‌شود، ممکن است چندین روز طول بکشد تا مقاومت به وارفارین پس از شروع دارو و چندین روز برای آن مشاهده شود. اثر آن پس از قطع دارو از بین می‌رود. کلستیرامین به طور منحصر به فردی در جذب وارفارین تداخل می‌کند. ویتامین K در چندین مکمل غذایی و اغلب در مولتی ویتامین‌های عمومی یافت می‌شود و استفاده از این محصولات می‌تواند منجر به مقاومت در برابر وارفارین شود. به عنوان مثال، اطمینان حاصل کنید که حاوی ۸۰ گرم ویتامین K در هر ۱۰۰۰ کیلوکالری و ۲۳۰ Sustacal / ۱۰۰۰ کیلوکالری است. در بیمارانی که فقط از نظر تغذیه‌ای به این محصولات وابسته هستند، ممکن است دوزهای زیادی از وارفارین یا انعقاد خون با هیپارین مورد نیاز باشد. اگر بیمار مکمل‌های غذایی را تغییر دهد یا شروع به خوردن غذای منظم کند، نیاز به وارفارین به طرز چشمگیری تغییر می‌کند. بیماران همچنین ممکن است مقادیر زیادی مواد غذایی حاوی ویتامین K مصرف کنند که می‌تواند باعث ایجاد مقاومت در برابر وارفارین شود. حتی ۱ یا ۲ روز مصرف زیاد غذای غنی از ویتامین K می‌تواند INRS را به طور چشمگیری کاهش دهد. برخی از بیمارانی که با مقاومت به وارفارین روبرو می‌شوند، به سادگی دارو را همانطور که تجویز شده مصرف نمی‌کنند. این بیماران در ابتدا به دوزهای معمول وارفارین درمانی نیاز دارند اما پس از آن با وجود دوزهای گسترده وارفارین، INRS طبیعی دارند. اندازه‌گیری سطح وارفارین سرم در بیماران مشکوک به عدم تطابق مفید است. بیمارانی که سطح

جنگ قابل شناسایی نیستند علی رغم اینکه گفته می‌شود مقادیر زیادی وارفارین مصرف می‌کنند، به احتمال زیاد دارو مصرف نمی‌کنند. در بیمارانی که سطح وارفارین غیرقابل تشخیصی دارند، باید اطمینان حاصل شود که بیمار از سوء جذب وارفارین رنج نمی‌برد، پس از مشاهده دارو در بیمار، باید یک سطح تکرار شود. یک مورد از بیماری توصیف شده است که قادر به جذب وارفارین نیست اما می‌تواند فنیدنیون، یک مهار کننده ویتامین K غیر کومارین را جذب کند. عجیب است که این سو جذب پس از ۲ سال درمان پایدار وارفارین رخ داده است. بیماران مبتلا به INRS نامنظم بیشتر در معرض خطر خونریزی و ترومبوز قرار دارند. لازم است از بیماران در مورد استفاده از سایر داروها از جمله داروهای "طبیعی" و داروهای بدون نسخه استفاده شود. یک تاریخچه غذایی مناسب و همچنین یک بحث صریح درباره انطباق باید انجام شود. همانطور که در بالا ذکر شد، افزودن سبزیجات و سایر منابع ویتامین K به رژیم غذایی باعث تثبیت INR در برخی از بیماران می‌شود.

### مدیریت INRS زیاد و خونریزی

با افزایش INR به درجه افزایش INR و دلیل درمان ضد انعقاد بستگی دارد. یک بیمار مسن که به دلیل شریانی ضد انعقاد خون مصرف می‌کند (سکته، دریچه و غیره) در معرض خطر بیشتری برای خونریزی است تا یک بیمار جوان که برای یک نشانه وریدی ضد انعقاد استفاده می‌کند. میزان اصلاح INR به خونریزی بیمار بستگی دارد. برای بیماران غیر خونریزی دهنده با INRS زیاد کمتر از ۵، می‌توان به راحتی دوز وارفارین را حذف و یا کاهش داد، با این هدف که INR دوباره در محدوده قرار گیرد. قبل از شروع سقوط INR، ۱۲-۳۶ ساعت بعد از قطع وارفارین تأخیر وجود دارد، بنابراین برای INRS در محدوده ۵-۱۰ می‌توان ۱-۲ دوز بعدی را نگه داشت و ۲/۵ - ۱/۰ میلی گرم ویتامین K به صورت خوراکی داد تا سریع‌تر به دست آید. برای INRS بیش از ۱۰، باید ۵/۰ - ۲/۵ میلی گرم ویتامین K با این انتظار داشت که INR طی ۲۴-۴۸ ساعت کاهش یابد. اگر بیمار به دلیل خونریزی و یا نیاز به جراحی نیاز به برگشت سریع داشته باشد، می‌توان علاوه بر پلاسمای منجمد تازه، از طریق وریدی ویتامین K نیز داد. از آنجا که به طور متوسط یک واحد از پلاسمای فاکتورهای انعقادی را فقط ۰.۵٪ افزایش می‌دهد، باید دوزهای زیادی (۱۵ میلی گرم در کیلوگرم یا ۴-۵ واحد) برای اصلاح کامل INR داده شود. خطرات موجود در انتقال این مقدار از پلاسمای واکنش بیش از حد حجم و انتقال خون است. در بیمار مبتلا به خونریزی داخل جمجمه یا دیگر تهدید کننده زندگی، اصلاح INR با ویتامین K و پلاسمای بسیار کند است. استفاده از کنسانتره‌های پروترومبین (که حاوی تمام فاکتورهای لخته شدن وابسته به ویتامین K است) منجر به اصلاح سریع انعقاد نسبت به پلاسمای

## فصل بیست و پنجم: وارفارین ۲۹۷

در برخی مطالعات نتایج بهتری را به همراه دارد. محصولات ایده آل، کنسانتره‌های "۴-عاملی" هستند که حاوی تمام عوامل انعقادی ویتامین K، VII، II، IX و X هستند. نشان داده شده است که استفاده از این عوامل باعث کاهش سریع INR به حالت طبیعی می‌شود (جدول ۲۵،۵). در گذشته علاقه زیادی به rVIIa در برگشت وارفارین وجود داشت. با این حال، مطالعات نشان می‌دهد که علی‌رغم نرمال شدن INR، خون‌ریزی تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد و میزان بیشتری از ترومبوز شریانی و وریدی وجود دارد، از جمله، فاکتورهای برای بیمار بالای ۷۵ سال مبتلا خون‌ریزی داخل جمجمه فقط باید rVIIa استفاده شود اگر PCC در بیماران دچار خون‌ریزی القاشده با وارفارین در دسترس نباشد.

جدول ۲۵،۵ مدیریت INRS بالا

Warfarin	
Not bleeding: Goal is INR in 2–3 range	
INR <sup>a</sup>	Action
3–4.5	Hold dose until INR decreased
4.5–10	1.25 mg Vitamin K PO
>10	2.5–5 mg Vitamin K PO
Bleeding: Goal is INR under 2	
INR	Action
2–4.5	2.5 mg Vitamin K ± FFP <sup>b</sup> (15 ml/kg)
4.5–10	5 mg Vitamin K ± FFP (15 ml/kg)
>10	5–10 mg Vitamin K ± FFP (15 ml/kg)
Warfarin life or brain threatening bleeding:	
4-factor PCC	
If INR 2–4: 25 units/kg (not to exceed 2,500 units)	
If INR 4–6: 35 units/kg (not to exceed 3,500 units)	
If INR >6: 50 units/kg (not to exceed 5,000 units)	
<sup>a</sup> Should see INR back in therapeutic range in 24–48 h	
<sup>b</sup> FFP Fresh Frozen Plasma	

## چه زمانی ضد انعقاد خون را بعد از خونریزی جدی مجدداً شروع کنیم؟

نکته اصلی در شروع مجدد ضد انعقاد، بررسی نشانه‌های بیماران برای درمان است. بیماران مبتلا به فیبرینولیتیک‌دهلیزی و CHADS<sub>2</sub> بالا قطعاً نیاز به درمان دارند در حالی که بیمار با ترومبوز وریدی تحریک شده از راه دور فقط می‌تواند درمان را متوقف کند. اگرچه افراد از شروع مجدد ضد انعقاد خون پس از حادثه خونریزی مغزی ترس بیشتری دارند، اما داده‌ها نشان می‌دهد که خونریزی دستگاه گوارش سرعت عود بالاتری دارد. خونریزی مجدد پس از خونریزی داخل جمجمه - شاید در طی چند سال آینده ۱-۲٪ کمتر باشد. برای بیشتر بیماران این مزایا با فواید ضد انعقاد بیشتر می‌شود. استثناء در این مورد، بیمار با شواهد آنژیوپاتی مغزی آمیوئید مغزی است که با توجه به خطر بسیار زیاد (< ۰.۳٪) خونریزی مجدد، نباید هرگز ضد انعقاد خون شود. زمان از سرگیری ضد انعقاد نیز مشخص نشده است. مطالعات نشان می‌دهد که با خونریزی داخل جمجمه، فقط یک دوره کوتاه از انعقاد خون لازم است. داده‌های کافی وجود دارد که نشان می‌دهد به محض نرمال شدن INR، قبل از شروع مجدد نوعی ضد انعقاد، فقط ۴-۷ روز مرخصی ضد انعقاد ضروری است. همچنین داده‌های فزاینده‌ای وجود دارد که برای خونریزی گوارشی روده ۷ روز نیز برای جلوگیری از انعقاد خون کافی است. برای سایر خونریزی‌های ۱-۲ هفته‌ای ممکن است مناسب باشد. بیمارانی که خونریزی دستگاه ادراری یا دستگاه گوارش دارند در حالی که وارفارین دارند باید تحت درمان تهاجمی قرار بگیرند، زیرا ضایعات پاتولوژیک در بیش از ۵۰٪ بیماران ضد انعقادی که این نوع خونریزی را دارند مشاهده می‌شود.

## توقف موقت وارفارین برای رویکرد

بسیاری از بیمارانی که وارفارین دارند نیاز به اقدامات دارند. رویکرد برای جراحی باید دلیل ضد انعقاد بیمار و خطر خونریزی با این روش را در نظر بگیرد (جدول ۲۵،۶). از نظر تئوری، خطر ترومبوز همراه با انعقاد خون باید کم باشد. به عنوان مثال، اگر خطر ۱ ساله ترومبوز / آمبولی با دریچه قفس میترال ۳۰٪ باشد، در این صورت ریاضی ساده با خطر روزانه ۰.۰۸٪ و خطر ۲ هفته با ۱.۱۵٪ مواجه است. احتمالاً برای دریچه‌های ترومبوژنیک کمتر خطر وجود دارد. با این حال، این محاسبه محرک لخته شدن جراحی را در نظر نمی‌گیرد که به نظر می‌رسد به طور قابل توجهی خطر ترومبوز را افزایش می‌دهد. داده‌های گذشته نگر نشان می‌دهد که اگر ضد انعقاد خون آنها قبل از جراحی برگزار شود، خطر کلی تا ۱-۲٪ از حوادث شریانی ترومبوتیک در بیماران وجود دارد. از چند طریق می‌توان به



ضدانعقاد در حین عمل نزدیک شد. ساده‌ترین کار ادامه دادن وارفارین و انجام مراحل درمانی با بیمار ضد انعقاد خون است. این رویکرد استاندارد برای اقدامات دندانپزشکی، آب مروارید و کپی برداری از اندوس است و حتی برای جراحی‌های پیچیده از جمله جایگزینی مفصل ران نیز یک رویکرد ایمن و مؤثر است. این روش با کمترین خطر سکتته مغزی (۴٪) همراه است اما خطر افزایش خون‌ریزی را به همراه دارد. برای بیمارانی که به ضربان ساز ضربان قلب و دفیبریلاتورهای قابل کاشت نیاز دارند، نشان داده شده است که این روش با خون‌ریزی کمتری نسبت به پل زدن با هپارین با وزن مولکولی کم با خطر برابر ترومبوز همراه است. ساده‌ترین روش بعدی این است که وارفارین را ۴-۵ روز قبل از جراحی متوقف کنید، اجازه دهید INR به حالت طبیعی برگردد و سپس ضد انعقاد دهانی پس از جراحی دوباره شروع شود. این امر بیمار را در معرض خطر ترومبوتیک تا ۴-۶ روز قرار می‌دهد اما کمترین خطر خون‌ریزی را دارد.

در سال‌های اخیر مفهوم "پل زدن" درمانی با ایده استفاده از هپارین با وزن مولکولی کم برای "پل" کردن بیمار هنگام از بین رفتن اثر وارفارین ارائه شده است. احتمالاً این کمترین خطر ترومبوز را دارد اما ممکن است بیمار را در معرض خون‌ریزی، به ویژه بعد از عمل قرار دهد. برای این بیماران خطر ترومبوز یا آمبولی باید با خطر خون‌ریزی جراحی متعادل شود. با این حال، این روش با بیشترین خون‌ریزی خصوصاً در دوره‌های بعد از عمل همراه است. دو عاملی که باعث افزایش خون‌ریزی می‌شوند، توقف دیر هنگام و شروع مجدد اولیه LMWH است. LMWH حداقل ۲۴ ساعت قبل از جراحی متوقف شود (بیشتر در بیماران مبتلا به بیماری کلیوی). برای روش‌های پیچیده الکترونیکی نباید حداقل ۴۸ ساعت یا بیشتر LMWH درمانی داد تا از خون‌ریزی جلوگیری شود. داده‌های اخیر نشان می‌دهد که میزان کم ترومبوآمبولی در بیمارانی که پل نمی‌شوند، با خطر خون‌ریزی قابل توجهی بیشتر در ۱ بیمار که پل زده شده بودند، متعادل شد و این روش را برای بیشتر بیماران زیر سؤال می‌برد. در حال حاضر مطالعات زیادی برای تعریف بهتر نقش پل درمانی انجام شده است. با توجه به موارد فوق، روش پیشنهادی این است: برای روش‌های کم خطر خون‌ریزی (و در صورت موافقت جراح با روش‌های متوسط)، وارفارین با هدف INR در محدوده ۲/۵ - ۲ ادامه می‌یابد. برای بیماران کم خطر ترومبوز - به عنوان مثال، پیشگیری اولیه از سکتته مغزی در فیبریلاسیون دهلیزی - وارفارین را می‌توان قبل از جراحی نگه داشت و پس از آن مجدداً شروع کرد. برای بیمارانی که در معرض خطر بیشتری برای خون‌ریزی هستند، می‌توان از پل درمانی مانند ۱ پیشنهاد شده در جدول ۲۵-۵ استفاده کرد. این بیماران عبارتند از:

- ترومبوز وریدی پروگزیمال اخیر یا آمبولی ریه
  - دریچه‌های قلب مکانیکی (به جز جزوه کوچک خطرناک)
  - فیبریلاسیون دهلیزی با سابقه سکته مغزی یا  $CHADS_2 > 4$
- جدول ۲۵،۶ مدیریت بیماران آنتی کوآگوله شده با وارفارین که نیازمند رویکرد هستند

Consider bridging for patients with mechanical cardiac valves (except low risk titling disk valve in the aortic position), bioprosthetic valve with history of thrombosis, patients with atrial fibrillation who have suffered a stroke, and patients with recent (<3 months) venous thrombosis

#### Method

Day-5: Stop warfarin 5 days before procedure

Day-3: Start therapeutic LMWH every 12–24 h

Day-1: Give last LMWH dose this am. If patient has renal insufficiency stop last dose 48 h before surgery

Day 0: Check PT-INR/aPTT morning of surgery. For most procedures start warfarin the night of surgery. If very minor procedure restart therapeutic LMW heparin that night. Otherwise start LMWH at prophylactic doses and change to therapeutic when safe from a surgical standpoint but no sooner than 48 h

## فصل بیست و ششم: عوامل ضد پلاکتی

### آسپرین

آسپرین قدیمی‌ترین و همچنان پرکاربردترین ماده ضد پلاک است (جدول ۲۶،۱). آسپرین با مهار غیرقابل بازگشت سیکلواکسیژناز پلاکت (COX) از طریق استیل‌اسیون سرین در موقعیت ۵۲۹، اثر ضد ترومبوتیکی خود را اعمال می‌کند و منجر به مانع استریکی بسترها برای آنزیم می‌شود. این از تشکیل آگونیست پلاکت ترومبوکسان A جلوگیری می‌کند و منجر به مهار عملکرد پلاکت می‌شود. در بیشتر بیماران، سیکلواکسیژناز پلاکت می‌تواند با دوزهای آسپرین تا ۳۰ میلی‌گرم در روز مهار شود. در آزمایشات بالینی، ثابت شده است که دوزهای آسپرین از ۳۰ تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در روز برای پیشگیری از ترومبوز مؤثر است. با دوزهای پایین عوارض گوارشی کاهش می‌یابد. در حال حاضر، دوز توصیه شده آسپرین ۳۲۵-۸۱ میلی‌گرم در روز با ۸۱ میلی‌گرم در روز برای بیشتر موارد مصرف است. آسپرین به سرعت توسط کبد متابولیزه می‌شود و هنگامی که دارو در دوزهای پایین مصرف می‌شود، بیشترین مهار پلاکت در ورید درگاه رخ می‌دهد. از آنجا که مهار پلاکت در طول عمر پلاکت ادامه دارد، نیمه عمر بیولوژیکی آسپرین ۷-۵ روز بطور قابل توجهی بیشتر از نیمه عمر پلازما ۲۰ دقیقه است. تنها تداخلات دارویی با مهارکننده‌های COX-1 مانند ایبوپروفن و ناپروکسن است که آسپرین را از استیل‌اسیون COX-1 جلوگیری می‌کند. این تداخل با داروهای انتخابی بیشتر COX-2 مانند سلکوکسیب و دیکلوفناک دیده نمی‌شود. این تداخل منفی را می‌توان با مصرف آسپرین قبل از سایر مهارکننده‌های COX-1 یا در صورت نیاز به استفاده مزمن از داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی، با استفاده از مواد انتخابی بیشتر COX-2 کاهش داد. آسپرین روش درمانی اولیه برای هرگونه اختلال ایسکمی شریانی است. آزمایشات بالینی نشان داده است که آسپرین در بیماری ایسکمیک قلب، آنژیوپلاستی، جراحی بای پس عروق کرونر و بیماری عروق مغزی مؤثر است.

آسپرین در پیشگیری اولیه و ثانویه از سکته قلبی مؤثر است. در یک متآنالیز توسط همکاری Antiplatelet Trialists، استفاده از آسپرین پس از سکته قلبی، خطر سکته‌های مغزی را تا ۴۲٪، سکته مغزی غیرطبیعی ۳۱٪ و مرگ عروقی را ۱۳٪ کاهش می‌دهد. استفاده از آسپرین در سکته قلبی حاد ۴۵٪، سکته مغزی ۴۹٪ و مرگ عروقی ۲۲٪ کاهش می‌یابد. آزمایشات بالینی نشان داده است که آسپرین به عنوان پیشگیری اولیه از سکته قلبی در بیماران با عوامل خطر قلبی مانند سن بالای ۴۰ سال، دیابت، فشار خون بالا، وجود بیماری‌های عروقی دیگر و هایپوست (کلسترولمی) مؤثر است. با این حال، تأثیر مطلق اندک است (از هر ۱۰۰۰ کاربر ۳ مورد پیشگیری)، و باید به یاد داشته باشید که بسیاری از این آزمایشات قبل از استفاده گسترده از استاتین‌ها انجام شده است. اثر آسپرین با مصرف خوراکی بیش از ۱۶۰ میلی‌گرم بسیار سریع حاصل می‌شود. این دوز یا بالاتر باید در مواقعی که اثر ضد پلاکتی سریع مانند انفارکتوس حاد میوکارد مورد نظر است استفاده شود. از آنجایی که سیکلواکسیژناز پلاکت به طور دائم مهار می‌شود، اثر ضد پلاکتی آسپرین تا زمانی که اکثر پلاکت‌های در گردش جایگزین نشوند، ادامه خواهد داشت. این ممکن است تا ۵ روز طول بکشد. آسپرین روکش شده - به خصوص روکش روده‌ای - ممکن است به خصوص در بیماران چاق جذب نباشد. باید توجه داشت که دوزهای بالاتر (< ۸۱ میلی‌گرم) یا آسپرین جویدنی استفاده کنید. عارضه اصلی آسپرین خون‌ریزی است. عوارض خون‌ریزی جزئی ۵٪ افزایش می‌یابد. آزمایشات تصادفی نشان می‌دهد که بروز خون‌ریزی شدید یا کشنده با استفاده از آسپرین با استفاده مزمن ۵٪ در صد از وزن استفاده افزایش می‌یابد. علاوه بر شناسایی، بیمارانی وجود دارد که به نظر می‌رسد در یک آزمایش "مقاوم به آسپرین" هستند. چندین مشکل با این مفهوم این است که بروز مقاومت به آسپرین با تکنیک‌های مورد استفاده برای مطالعه این تفاوت دارد و مقاومت بیوشیمیایی واقعی نادر است. به مراتب بیشتر "مقاومت" بیمار در برابر مصرف آسپرین است. برای اورژانس خون‌ریزی در بیمار مصرف کننده آسپرین، می‌توان تزریق پلاکت را انجام داد. نیمه عمر آسپرین در گردش کوتاه است، به خصوص با درمان با دوز کم، و مگر اینکه بیمار اخیراً دوز مصرف کرده باشد، عملکرد پلاکت‌های تزریق شده نباید اختلال ایجاد کنند. گزارش شده است که DDAVP مهار آسپرین را معکوس می‌کند و ممکن است برای جراحی اورژانسی یا برای بیماران با خون‌ریزی جزئی مؤثر باشد.

جدول ۲۶،۱ آسپرین

Dose	81–325 mg/day. Doses over 162 mg should be used for acute ischemia
Indications	Primary prevention of myocardial infarction Secondary prevention of myocardial infarction Secondary prevention of stroke after TIA or stroke Acute therapy of myocardial infarction Acute therapy of unstable angina Prevention of saphenous vein bypass thrombosis
Toxicities	GI upset Bleeding
Drug interactions	COX-1 inhibitors—ibuprofen, naproxen
Reversal	Platelet transfusion, desmopressin

transfused platelets should not be impaired. It has been reported that DDAVP will reverse aspirin inhibition and may be effective for emergency surgery or for patients with minor bleeding.

## آنتاگونیست‌های گیرنده پلاکتی P2Y12

### تیکلوپیدین

تیکلوپیدین، اولین تینوپیریدین، با مسدود کردن گیرنده ADP پلاکت P2Y12، تجمع پلاکت را مهار می‌کند (جدول ۲۶،۲). به نظر می‌رسد اثر ضد پلاکتی به متابولیت دارو متصل به گیرنده بستگی دارد. مقدار مصرف ۲۵۰ میلی‌گرم خوراکی دو بار در روز است. دستیابی به اثر کامل ضد پلاکتی ممکن است ۷ روز طول بکشد، اما این برای عمر پلاکت ادامه دارد. ثابت شده است که تیکلوپیدین در آنژین ناپایدار، TIAS، سکته مغزی و بیماری عروق محیطی مؤثر است. متأسفانه، به دلیل عوارض

جانبی جدی و بالقوه کشنده آن، استفاده از تیکلوپیدین به سرعت در حال کاهش است. تیکلوپیدین چندین عارضه جانبی عمده دارد از جمله حالت تهوع (۱۰٪) و نوتروپنی شدید (۱٪). خطرناک‌ترین عارضه جانبی القا پورپورای ترومبوتیک ترومبوسی-توپنیک در ۱ از ۱۶۰۰ نفر است که در ۵۰-۲۰٪ موارد کشنده است. بیماران مبتلا به TTP ناشی از تیکلوپیدین اغلب علائمی دارند که بیماری عصبی یا قلبی عروقی را تقلید می‌کنند. به عنوان مثال، ممکن است بیمار مبتلا به آنژین ناپایدار با تیکلوپیدین با آنژین مکرر همراه با سایر تظاهرات TTP ظاهر شود. شیوع بالای TTP و نوتروپنی همراه با در دسترس بودن یک آنالوگ ایمن، استفاده از تیکلوپیدین را بسیار محدود کرده است.

### کلویدوگرل

کلویدوگرل پرکاربردترین تینوپیریدین است و با دوز ۷۵ میلی‌گرم یک بار در روز مصرف می‌شود (جدول ۲۶,۲). کلویدوگرل برای رسیدن به مهار کامل پلاکت در شرایط حاد ۴-۷ روز طول می‌کشد. دوز بارگیری ۶۰۰-۳۰۰ میلی‌گرم استفاده می‌شود. اثر ضد پلاکتی می‌تواند به مدت ۷ روز پس از قطع درمان ادامه یابد. در آزمایش‌های اولیه مشخص شد که کلویدوگرل در جلوگیری از سکت‌های قلبی و مغزی کمی آسپیرین بهتر از آسپیرین است، بنابراین می‌تواند در بیماران که دچار تحمل آسپیرین یا نارسایی آسپیرین هستند جایگزین آسپیرین شود.

جدول ۲۶,۲ تینوپیریدین

<i>Ticlopidine</i>	
Dose	250 mg p.o. b.i.d.
Indications	Secondary prevention of ischemic disease in patients intolerant of aspirin or aspirin failures Prevention of coronary stent thrombosis in combination with aspirin
Toxicities	Gastrointestinal upset (10 %) Neutropenia 1 % Thrombotic thrombocytopenic purpura 1:1,600
Reversal	Desmopressin (?), platelet transfusions—2 plateletpheresis units
<i>Clopidogrel</i>	
Dose	75 mg p.o. daily
Indications	Secondary prevention of ischemic disease in patients intolerant of aspirin or aspirin failures Prevention of coronary stent thrombosis in combination with aspirin
Toxicities	Gastrointestinal upset (10 %)
Reversal	Desmopressin (?), platelet transfusions—2 plateletpheresis units
<i>Prasugrel</i>	
Dose	60 mg loading, 10 mg daily (consider 5 mg in patients <60 kg)
Indications	Secondary prevention of ischemic disease in patients intolerant of aspirin or aspirin failures Prevention of coronary stent thrombosis in combination with aspirin
Reversal	Desmopressin (?), platelet transfusions—2 plateletpheresis units

بیشتر مطالعات کلوپیدوگرل را در ترکیب با آسپرین بررسی کرده‌اند. برای بیماران مبتلا به سندرم حاد کرونر، این ترکیب منجر به بهبود نتایج می‌شود و باید به مدت یک سال ادامه یابد. بیماران مبتلا به استنت همچنین به مدت ۴ هفته از داروهای ترکیبی از فلز و داروهای پاک کننده بهره‌مند می‌شوند (فصل ۲۰). به نظر می‌رسد درمان ترکیبی برای سندرم حاد کرونر بعد از ۱ سال، بیماری ایسکمیک قلبی مزمن یا پیشگیری اولیه مؤثر نباشد.

برای بیماران مبتلا به سکته مغزی درمان ترکیبی مضر نشان داده شده است. تنها استثناء بلافاصله پس از سکته مغزی یا TIA، درمان ترکیبی مورد بررسی قرار می‌گیرد تا ببیند آیا در این شرایط حاد،

افزایش فعالیت ضد پلاکتی افزایش خطر خونریزی را متعادل می‌کند یا خیر. دو عامل ممکن است اثر کلوییدوگرل را کاهش دهد. یکی اینکه بسیاری از مهارکننده‌های پمپ پروتون (به ویژه امپرازول) در تئوری مانع تبدیل کلوییدوگرل به متابولیت فعال می‌شوند، اما به نظر می‌رسد این از نظر بالینی بی‌ربط باشد.

داده‌های بالینی آزمایش‌های بزرگ از اثربخشی پایین پشتیبانی نمی‌کند. دوم این که تا ۳۰٪ از افراد دارای چند شکل بودن از دست دادن عملکرد CYP2C19 هستند که باعث کاهش تبدیل دارو به شکل فعال نیز می‌شود. در حالی که به نظر می‌رسد این ترجمه به بیماران مبتلا به مهارکننده پلاکت کمتر توسط کلوییدوگرل تبدیل می‌شود، اما به نظر می‌رسد اهمیت کلینیکی این موضوع چندان مهم نیست. میزان مهار پلاکت توسط کلوییدوگرل بیشتر از آن است که با آسپرین دیده می‌شود. گرچه تصور استفاده از آزمایش پلاکت مانند VerifyNow P2Y12 برای شناسایی بیماران با پاسخ کم و سپس تغییر درمان جذاب است، اما آزمایشات بالینی تاکنون هیچ فایده‌ای برای این روش نشان نداده است. گرچه برای اولین بار به نظر می‌رسد که مانند تیکلوپیدین، کلوییدول نیز با ایجاد TTP در ارتباط است، اما به نظر می‌رسد میزان بروز این بیماری در مقایسه با تیکلوپیدین در ۰/۰۰۰۱ درصد بسیار کمتر باشد. برای بیماران مبتلا به کلوییدوگرل که خونریزی می‌کنند، دادن دو واحد پلاکت فرزیس ممکن است به نقص پلاکت کمک کند.

## Prasugrel

Prasugrel یک تینوپیریدین جدیدتر است که گیرنده ADP را متصل و مسدود می‌کند (جدول ۲۶،۲). بر خلاف کلوییدوگرل، برای فعال شدن به یک و نه دو مرحله نیاز دارد که منجر به مهار سریع پلاکت در مدت ۳۰ دقیقه از زمان مصرف می‌شود. این دارو به صورت دوز بارگیری ۶۰ میلی‌گرم و سپس ۱۰ میلی‌گرم در روز همراه با آسپرین تجویز می‌شود. آزمایش TRITON-TIMI ۳۸ نشان داد که پراسوگرل نسبت به کلوییدوگرل در درمان سندرم حاد کرونری تحت مداخله از طریق کرونر از طریق پوست (PCI) موثرتر است اما با افزایش خطر خونریزی از جمله خونریزی کشنده همراه است، به ویژه در بیماران بیش از سن ۷۵ سالگی، سابقه سکته مغزی، یا وزن آنها کمتر از ۶۰ کیلوگرم است. در کارآزمایی از بیماران مبتلا به سندرم حاد کرونر که تحت هیچ مداخله‌ای قرار نگرفته‌اند، نتایج حاصل از پراسوگرل و کلوییدوگرل مشابه بود. همچنین گزارش شده است که پراسوگرل به ندرت باعث TTP می‌شود - احتمالاً شیوع مشابه کلوییدوگرل. انتقال پلاکت همچنین ممکن است به نقص پلاکت ناشی از پراسوگرل در بیماران خونریزی دهنده کمک کند، اما بیمارانی که دوز



## فصل بیست و ششم: عوامل ضد پلاکتی ۳۰۷

بارگیری را دریافت کرده‌اند ممکن است به مدت ۲۴-۸ ساعت پاسخ ندهند زیرا متابولیت فعال هنوز (نیمه عمر ۴ ساعت) هنوز وجود دارد.

### تیکاگرلور

تیکاگرلور یک غیر تینوپیریدین است که گیرنده ADP را بطور برگشت پذیر متصل و مسدود می‌کند (جدول ۲۶،۳). دوز بارگیری ۱۸۰ میلی‌گرم تیکاگرلور استفاده می‌شود و دوز نگهدارنده آن ۹۰ میلی‌گرم دو بار در روز است. آزمایش PLATO نشان داد که این دارو است همراه با آسپرین در سندرم حاد کرونر نسبت به آسپرین به علاوه کلوپیدوگرل موثرتر است و حتی مرگ و میر را کاهش می‌دهد. یک ویژگی این آزمایش این بود که این مزیت فقط در صورتی مشاهده می‌شود که دوز آسپرین کمتر از ۱۰۰ میلی‌گرم باشد. مهم‌ترین عارضه جانبی غیر خون‌ریزی تیکاگرلور، تنگی نفس است که در ۱۰٪ یا بیشتر بیماران دیده می‌شود. با وجود برگشت پذیری، مهار پلاکت ناشی از تیکاگرلور تا ۵ روز ادامه دارد. از آنجا که تیکاگرلور توسط متقاضیان یا مهارکننده‌های CYP3A4 متابولیزه می‌شود، نباید با این نوع داروهای الکترونیکی استفاده شود. همچنین در بیماران با سابقه خون‌ریزی داخل جمجمه منع مصرف دارد زیرا میزان عود زیاد است. تزریق پلاکت ممکن است در خون‌ریزی بیمارانی که ticagrelor دریافت می‌کنند، کمک کند، اما با توجه به نیمه عمر متابولیت فعال ۹ ساعته، اگر بیمار اخیراً دارو مصرف کرده باشد، این انتقال‌ها نمی‌توانند مثر باشند.

جدول ۲۶،۳ مهارکننده‌های برگشت پذیر P2Y12

<i>Ticagrelor</i>	
Dose	180 mg load, 90 mg b.i.d. after
Indications	Secondary prevention of ischemic disease in patients intolerant of aspirin or aspirin failures Prevention of coronary stent thrombosis in combination with aspirin
Reversal	Desmopressin (?), platelet transfusions (?)
<i>Cangrelor</i>	
Dose	30 µg/kg bolus then 4 µg/kg/min infusion
Indications	PCI, bridging
Reversal	Stopping stop infusion

## Cangrelor

Cangrelor مشابه ticagrelor است که یک مهار کننده غیر تینوپیریدین P2Y<sub>12</sub> است (جدول ۲۶,۳). ۵-۷ دقیقه و به صورت وریدی تجویز می‌شود. در آزمایشات اثر بخشی آن یکسان یا کمی بهتر از کلوپیدوگرل با میزان مشابه خون‌ریزی است. این مطالعه همچنین برای "پل زدن" بیمارانی است که اخیراً استنت‌های کرونر دارند اما برای جراحی باید از عوامل ضد پلاکتی طولانی‌تر استفاده کنند.

## آناگونیست‌های پلاکتی دیگر (جدول ۲۶,۴)

### Dipyridamole

دیپیریدامول تخریب CAMP را مسدود می‌کند و در نتیجه مهار پلاکت متوسط است. به دلیل عدم تأثیر مداوم در کارآزمایی‌های بالینی d، دی پیریدامول منفرد به عنوان یک عامل ضد پلاکت مورد علاقه قرار نگرفت. آزمایشات با استفاده از یک فرم جدید رها سازی پایدار دی پیریدامول و آسپیرین سود بیشتر در پیشگیری از سکته مغزی ثانویه از آسپیرین به تنهایی نشان داد.

اما این ترکیب موثرتر از کلوپیدوگرل نبوده بلکه خون‌ریزی داخل جمجمه را افزایش داده است. مسئله دیگر این است که این قرص در بیماری‌های قلبی عروقی هیچ فایده‌ای نداشت. یک مسئله مشترک سردردهای شدید با شروع مصرف این قرص است. بعضی از بیماران با شروع قرص‌های ترکیبی در شب (همراه با ۸۱ میلی‌گرم آسپیرین در صبح) و سپس شروع به دوز دو بار در روز در ۱ هفته سود می‌برند. همچنین لازم به یادآوری است که در آزمایش‌های مؤثر از فرم خاصی از دی پیریدامول استفاده شده است و استفاده از دی پیریمول با اثر کوتاه مدت عمومی در ترکیب با آسپیرین به روشنی نشان داده شده است که مؤثر نیست.

جدول ۲۶,۴ عوامل ضد پلاکتی دیگر

<i>Sustained release dipyridamole/aspirin</i>	
Dose	1 pill b.i.d.
Indication	Secondary prevention of stroke
Reversal	Desmopressin, platelet transfusion
<i>Vorapaxar (thrombin receptor inhibitor)</i>	
Dose	2.5 mg b.i.d.
Indication	Recent myocardial infarction
Reversal	?

### Vorapaxar

این عامل ضد پلاکت با مهار گیرنده فعال ۱ پروتئاز که گیرنده اصلی ترومبین پلاکت است عمل می‌کند. Vorapaxar با دوز ۲/۵ میلی‌گرم دو بار در روز تجویز می‌شود. در بیمارانی که در ۲ هفته تا ۱۲ ماه قبل دچار سکته قلبی شده بودند، استفاده از ووراپاکسار باعث کاهش وقایع ایسکمیک به علاوه مرگ قلبی عروقی اما با افزایش خون‌ریزی شد. بیشتر بیماران در این آزمایش نیز از آسپرین و کلوپیدوگرل بودند. در بیماران مبتلا به سندرم حاد کرونر، استفاده از ووراپاکسار ابتدا به عنوان دوز بارگیری ۴۰ میلی‌گرم و سپس دوز نگهدارنده منجر به خون‌ریزی بیش از حد می‌شود و هیچ فایده‌ای ندارد. با توجه به نیمه عمر ۲۰۰ ساعته ووراپاکسار، بعید است که تزریق پلاک باعث مهار پلاکت ناشی از این دارو شود.

### مهار کننده‌های گلیکوپروتئین IIb / IIIa (جدول ۲۶,۵)

#### Abciximab

Abciximab Glycoprotein IIb / IIIA یک گیرنده کلیدی پلاکت است که فیبرینوژن و پروتئین von Willebrand را به هم پیوند می‌دهد تا جمع پلاکت‌ها را تشکیل دهد. فعال‌سازی GP IIB / IIIA نشان دهنده "مسیر مشترک نهایی" فعال‌سازی پلاکت است. مهم نیست که پلاکت چگونه فعال می‌شود، گیرنده GP IIb / IIIa باید فعال شود تا تجمع پلاکت‌ها اتفاق بیفتد. Abciximab یک آنتی‌بادی جدید است که GP IIb / IIIA را مسدود کرده و منجر به سرکوب عمیق عملکرد پلاکت می‌شود.

جدول ۲۶،۵ مهارکننده‌های گلیکوپروتئین IIb / IIIA

<i>Abciximab</i>	
Dose	0.25 mg/kg plus 0.125 µg/kg/min (maximum 10 mg/min) for 12 h after PCI, along with heparin 70 units/kg (maximum 7,000 units) bolus with additional bolus to achieve an ACT of 200 s
<i>Tirofiban</i>	
Dose	0.4 µg/kg/min for 30 min then an infusion of 0.1 µg/kg/min until resolution of the pain syndrome or for 12–24 h after PCI
<i>Eptifibatide</i>	
Dose	Unstable angina: 180 µg/kg bolus followed by 2 µg/kg/min for up to 72 h PCI: 180 µg/kg bolus then 2 µg/kg/min for 18–24 h. Second 180 µg/kg bolus 10 min after the first
<b>Toxicities common to all:</b>	
<b>Bleeding</b>	
<b>Thrombocytopenia</b>	

آنتی‌بادی یک آنتی‌بادی انسان و موش کایمیریک است. علاوه بر این، بخش Fc آن جدا شده است، بنابراین فقط می‌تواند عملکردهای پلاکت را متصل و مهار کند اما منجر به جذب طحال و ترومبوسیتوپنی نخواهد شد. Abciximab در دوز ۰/۲۵ میلی‌گرم در کیلوگرم بولوس و سپس ۰/۱۲۵ ug / kg / min (حداکثر ۱۰ میلی‌گرم در دقیقه) تزریق به مدت ۱۲ ساعت تجویز می‌شود. برای اختلال در عملکرد پلاکت، Abciximab باید به بیش از ۸۰٪ از نقاط GP IIb / IIIa متصل شود. به زودی پس از پایان تزریق، آنتی‌بادی ۲ دوباره توزیع سریع می‌شود و اثرات ضد پلاکتی به سرعت از بین می‌روند.

### Tirofiban

تیروفیبان اولین داروی مهارکننده GP IIb / IIIa غیر آنتی‌بادی است که توسط FDA تأیید می‌شود. تیروفیبان یک آنتاگونیست پلاکت غیرپپتیدی مصنوعی داخل وریدی است. دوز آن بر اساس وزن با

## فصل بیست و ششم: عوامل ضد پلاکتی ۳۱۱

افزایش ۰/۴ میلی‌گرم در کیلوگرم در دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه و سپس با تزریق ۰/۱ میکروگرم / کیلوگرم در دقیقه تا رفع سندرم یا ۱۲-۲۴ ساعت بعد از آنژیوگرافی است. بیمارانی که میزان پاک شدن کراتینین کم (کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه) دارند باید نصف دوز را دریافت کنند.

### Eptifibatide

Eptifibatide دومین عامل ضد آنتی‌بادی ضد GP IIb / III موجود است. برای سندرم‌های حاد کرونر دوز ۱۸۰ ug / -kg / min و به دنبال آن ۲ug / kg / min تا ۷۲ ساعت است. برای بیمارانی که تحت PCI قرار می‌گیرند، دوز بولوس ۱۸۰ ug / kg است و به دنبال آن bolus دوم ۱۸۰ ug / kg ۱۰ دقیقه بعد است. بعد از بولوس اول باید تزریق مداوم ۲ میکروگرم / کیلوگرم در دقیقه شروع شود.

### نقش فعلی مهارکننده‌های GP IIb / IIIa

در دوره پیش از تینوپیریدین، مهارکننده‌های GP IIb / IIIa با بهبود نتایج در بیمارانی که تحت PCI و برای سندرم حاد کرونر هستند، همراه بودند. به نظر می‌رسد اکنون فایده محدود به سندرم حاد کرونر است که بیماران تروپونین مثبت یا PCI هستند و در معرض خطر بالای عوارض ترومبوتیک هستند.

### عوارض GP IIb / IIIa

عارضه جانبی عمده این عوامل جدید خون‌ریزی و ترومبوسیتوپنی است. خون‌ریزی با تزریق پلاکت که برای abciximab منجر به توزیع مجدد بازدارنده‌ها و بازگشت عملکرد پلاکت می‌شود، درمان می‌شود. انجام تزریق پلاکت قبل از بای پس یا اوایل عمل در بیمارانی که داروهای مهارکننده GP IIa / IIIa دریافت کرده و در صورت مشاهده خون‌ریزی بیش از حد نیاز به بای پس اورژانسی دارند، عاقلانه است. برای مهارکننده‌های مولکول کوچک تیروفیبیان و تزریق اپتی فیپاتید با ۱۰ واحد انجماد نیز ممکن است به خون‌ریزی کمک کند. ترومبوسیتوپنی شدید در ۲/۰ - ۰/۵ از بیماران دریافت کننده مهار کننده‌های GP IIb / IIIa گزارش شده است. مکانیسم ترومبوسیتوپنی ناشناخته است اما حدس زده می‌شود که مربوط به تغییرات ساختاری در GP IIb / IIIa ناشی از اتصال مهار کننده‌ها باشد. اگر بیماری که مهار کننده IIb / IIIa را دریافت کرده است، ترومبوسیتوپنی شدید داشته باشد، باید بررسی شود.

برای اطمینان از اینکه تعداد کم پلاکت به دلیل جمع شدن پلاکت در نمونه خون نیست، آن را لکه بزینید. اگر بیمار در ۳ ماه گذشته هپارین دریافت کرده است، باید ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین را نیز در دیفرانسیل در نظر گرفت. تجربه با abciximab نشان داده است که تزریق گلوبولین ایمنی یا استفاده از استروئیدها مفید نیست. بازدارنده‌ها باید سریعاً متوقف شوند. در صورت وجود ترومبوسیتوپنی شدید، انتقال پلاکت منجر به افزایش سریع تعداد پلاکت می‌شود.

## فصل بیست و هفتم: درمان ترومبولیتیکی

نوع سوم درمان ضد انعقادی - علاوه بر مهار انعقاد یا پلاکت - لیزر یک ترومبولیز تشکیل شده است (جدول ۱، ۲۷). در فیبرینولیز طبیعی، tPA به فیبرین متصل می‌شود و سپس پلاسمینوژن را به پلاسمین تبدیل می‌کند که لخته را لیز می‌کند. توانایی tPA در تجزیه پلاسمینوژن به پلاسمین وقتی پلاسمینوژن و tPA هر دو به لخته فیبرین متصل شوند بسیار بیشتر است. علاوه بر این، هنگامی که پلاسمین به فیبرین متصل می‌شود، پلاسم از عمل آلفا در گردش - آنتی پلاسمین محافظت می‌شود. هر TPA اضافی که به داخل پلاسم فرار کند، به سرعت توسط مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن -۱ (PAI-1) غیرفعال می‌شود. هر گونه پلاسمین که به داخل پلاسم فرار کند، به سرعت توسط آلفا، -انتیپلاسمین خارج می‌شود. بنابراین، فیبرینولیز فعال محدود به خود ترومبولوس است. در فیبرینولیز دارویی، مقدار بیش از حد فعال کننده‌های پلاسمینوژن درون زا مهارکننده‌های فیبرینولیز را غرق می‌کند و منجر به فیبرینولیز عمومی می‌شود. پلاسمین اضافی می‌تواند هر ترومبی را از بین ببرد و فیبرینوژن در گردش را تخریب کند. اگرچه tPA به دلیل وجود نواحی کرینگل که می‌توانند فیبرین را متصل کنند، نسبت به استرپتوکینازاز "خاصیت لخته‌ای" بیشتری دارد، اما در عمل استفاده از tPA منجر به خون‌ریزی کمتر نشده است.

### عوامل

استرپتوکیناز اولین عامل ترومبولیتیک بود که به طور گسترده مورد استفاده قرار گرفت. این ماده از استرپتوکوک مشتق شده و دارای نیمه عمر نسبتاً طولانی ۲۰ دقیقه است. این دارو به مدت ۱ ساعت به صورت تزریق تجویز می‌شود. استرپتوکیناز با یک سازوکار دست و پا گیر، پلاسمینوژن را می‌شکافد و در آنجا استرپتوکیناز ابتدا به ژن پلاسمین متصل می‌شود. سپس این مجموعه مولکول جدیدی از پلاسمین را شکافته و پلاسمین را تشکیل می‌دهد. یک عارضه جانبی منحصر به فرد این است که بیماران می‌توانند به دلیل استفاده قبلی یا به دلیل عفونت استرپتوکوکی اخیر، آنتی‌بادی‌های

استرپتوکیناز ایجاد کند. tPA (آلتپلاز) یکی از اولین داروهایی است که توسط فناوری DNA نوترکیب تولید شده است.

همانطور که در بالا ذکر شد، tPA درون زا توسط سلول‌های اندوتلیال ترشح می‌شود و یک فعال‌کننده مستقیم پلاسمینوژن است. در حال حاضر tPA از طریق فناوری DNA نوترکیب ساخته می‌شود. هزینه tPA بیشتر از استرپتوکیناز است اما موثرتر است و به همان اندازه واکنش آلرژیک ندارد. در حالی که هنوز در سگته مغزی و ترومبوز وریدی استفاده می‌شود، استفاده از سگته قلبی اکنون به سمت استفاده از نسخه‌های اصلاح شده ژنتیکی tPA تغییر یافته است.

اوروکیناز فعال‌کننده مستقیم پلاسمینوژن است. اوروکیناز برای بیماری عروق کرونر استفاده نمی‌شود اما برای درمان ترومبولیتیک در سایت‌های دیگر، به ویژه برای استفاده بر اساس کاتتر، محبوب بود. این ماده از محیط کشت بافت انسانی گرفته شده و مشتقات نوترکیب در حال تولید هستند. در حال حاضر اوروکیناز در ایالات متحده موجود نیست.

Reteplase مشتق tPA است. از طریق ژنتیکی فقط با بیان یک ناحیه کرینگل و ناحیه تولید پروتئین tPA ایجاد می‌شود. مانند tPA، یک فعال‌کننده پلاسمینوژن مستقیم است. این دارو به صورت دو بولوس ۲ دقیقه‌ای و ۱۰ واحدی تجویز می‌شود. بولوس دوم ۳۰ دقیقه بعد از بولوس اول داده می‌شود. Tenecteplase (TNK-tPA) دارای سه جایگاه اسید آمینه است که یک فعال‌کننده پلاسمینوژن با نیمه عمر طولانی‌تر (۲۲ دقیقه) و مقاوم‌تر در برابر PAI-1 تولید می‌کند. این می‌تواند به عنوان یک بولوس مبتنی بر وزن منفرد ارائه شود که به طور چشمگیری درمان را ساده می‌کند. در حال حاضر به دلیل سهولت استفاده، بیشترین استفاده را برای درمان ترومبولیتیک در سگته‌های قلبی دارد.



جدول ۲۷،۱ درمان ترومبولیتیکی

<i>Streptokinase</i>
Myocardial infarction: 1.5 million units IV over 1 h
<i>Urokinase</i>
Pulmonary embolism: 4,400 units/kg over 1 min load then 4,400/kg/h for 12 h
Arterial thrombosis: 4,000 units/min for 4 h then 2,000 units/min for up to 44 h
<i>Tissue plasminogen activator (alteplase)</i>
Myocardial infarction: 15 mg bolus bolus, 0.75 mg/kg over 30 min, then 0.5 mg/kg over next hour
Stroke: 0.9 mg/kg (maximum 90 mg) with 10 % of the dose given in 1 min
Pulmonary embolism: 100 mg given over 2 h
<i>Retepase</i>
Myocardial infarction: two 10 unit boluses separated by 30 min
<i>Tenecteplase</i>
Myocardial infarction: weight-based bolus over 5 s
<60 kg = 30 mg
60–69 kg = 35 mg
70–79 kg = 40 mg
80–89 kg = 45 mg
>90 kg = 50 mg

## موارد مصرف

### سکته قلبی

یکی از بزرگترین پیشرفت‌ها در درمان سکته‌های قلبی، استفاده از درمان ترومبولیتیک در سکته قلبی حاد است که میزان مرگ و میر ۱ ماهه را کاهش می‌دهد.

با ۱۸٪ در صورت استفاده از درمان ترومبولیتیک در اوایل سکته قلبی، این اثر بیشتر است. در صورت استفاده از ترومبولیتیک در مدت ۱ ساعت، ۲۲/۶٪ ۶ ساعت و ۱۰٪ در ۱۰-۶ ساعت در یک آزمایش

مرگ و میر ۴۷٪ کاهش یافت. بیماران مبتلا به سکته قلبی قدامی هنگام درمان با درمان ترومبولیتیک میزان مرگ و میر را به طور قابل توجهی کاهش داده‌اند. بیشترین خطر این عوامل خون‌ریزی جدی است. خطر مرگ ناشی از خون‌ریزی ۱/۱٪ در مقابل ۰/۴٪ در افراد کنترل است، اما افزایش خطر خون‌ریزی با کاهش مرگ ناشی از سکته قلبی بیش از حد است. بیماری که قبلاً اقدامات تهاجمی مانند آنژیوگرافی را انجام داده است، در معرض خطر خون‌ریزی از محل‌های پنچری شریانی است. همانطور که در فصل ۲۰ اشاره شده است، استفاده از مداخله فوری با استنت نشان داده شده است که نتایج بهتری را در مقایسه با درمان با ترومبولیتیک ارائه می‌دهد. با این حال، اگر آزمایشگاه‌های کاتریشن بلافاصله در دسترس نباشند، تأخیر در مراقبت که از انتظار برای انتقال بیمار ناشی می‌شود، باید با مزایای درمان فوری ترومبولیتیک سنجیده شود.

### سکته مغزی

از آنجا که منشأ اکثر سکته‌ها ترومبوتیک است، در نظر گرفتن درمان ترومبولیتیک و سوسه‌انگیز است، اما اثر جانبی جدی خون‌ریزی داخل جمجمه باعث شده است که پزشکان تمایلی به بررسی این روش درمانی نداشته باشند. مطالعاتی که در آن بیماران به دقت انتخاب شده‌اند نشان داده شده که، بیماران - اگر TPA درمانی در ۳ ساعت از شروع سکته مغزی انجام شود (و بعضی از بیماران ۴/۵ - ۳ ساعت)، در ۶ ماه نتیجه بهبودی حاصل می‌شود. در حال حاضر باید در بیماران مبتلا به سکته مغزی، درمان ترومبولیتیک را در نظر گرفت، در صورتی که در مراحل اولیه سکته مغزی ارزیابی شوند و هیچ عامل خطر عمده‌ای برای خون‌ریزی ندارند.

### ترومبوز وریدی عمقی / آمبولی ریه

درمان سیستمیک ترومبولیتیک برای ترومبوز وریدی عمیق در مطالعات اولیه بسیار موفقیت آمیز نبود، اما با ظهور ترومبولیتیک کاتتر دار، برای بیمار مناسب با ترومبوز وریدی عمقی بسیار نزدیک بسیار واضح است که این با بهبود وضوح ترومبوس و کاهش سندرم پس از ترومبوز. برای اکثر بیماران مبتلا به آمبولی ریوی، ترومبولیتیک درمانی قابل توجه نیست زیرا خطرات بیشتری از مزایا دارد. این استثنا در مورد بیماران مبتلا به افت فشار خون مقاوم باقی می‌ماند. بیماران باید از نظر خطرات خون‌ریزی بررسی شوند زیرا بسیاری از عوامل خطر آمبولی برای خون‌ریزی (سرطان، جراحی اخیر و سن بالاتر است).

## عوارض

عمده‌ترین عارضه درمان ترومبولیتیک خون‌ریزی است. بیماران به دلیل لیز ترومبوز که قبلاً تشکیل شده بود، در محل آسیب قبلی خون‌ریزی می‌کنند. بیماران همچنین ممکن است به دلیل مشکلات اساسی عروقی خون‌ریزی داشته باشند. بیماری که با درمان ترومبولیتیک دچار خون‌ریزی داخل جمجمه می‌شود، اغلب آمیلوئید عروقی مغزی زمینه‌ای دارد. درمان ترومبولیتیک بر همه جنبه‌های سیستم هم‌استاتیک تأثیر می‌گذارد. به دلیل تخریب عوامل V و VIII، بیماران فیبرینوژن کم و PT و aPTT بالایی خواهند داشت. اختلال در کارکرد پلاکت‌ها به دلیل اتصال قطعات فیبرینوژن باعث مسدود شدن گیرنده‌های پلاکت و همچنین شکاف گیرنده‌های پلاکت می‌شود. سرانجام، لیزی از ترومبوزهای تشکیل شده وجود خواهد داشت. بیمارانی که پس از اتمام درمانی از طریق ترومبولیتیک دچار خون‌ریزی شدید می‌شوند، باید بلافاصله PT، APTT، سطح فیبرینوژن و شمارش پلاکت انجام دهند. برای جایگزینی فیبرینوژن و فاکتور VIII باید ده واحد انجماد تزریق شود. اگر PT و aPTT بالا بمانند، دو واحد پلاسما باید تزریق شود. در صورت ادامه خون‌ریزی، باید پلاکت داده شود. اگر بیمار خون‌ریزی داخل جمجمه‌ای دارد، باید تجربی با ریزش، پلاکت و پلاسما انجام شود. اگر چه با استفاده از عوامل ضد فیبرینولیتیک می‌توان حالت معکوس وضعیت فیبرینولیتیک را به دست آورد، اما به ندرت به این مورد نیاز است. حالت فیبرینولیتیک، به ویژه با tPA، کوتاه مدت است. تزریق فیبرینوژن و پلاسما مدت زمان حالت فیبرینولینچتیک را کاهش می‌دهد.

سرانجام، معکوس شدن فیبرینولیز ممکن است منجر به اصلاح ترومبوس مقصر شود که پس از آن مقاومت در برابر لیز را ایجاد می‌کند.



## فصل بیست و هشتم: خون‌ریزی و ترومبوز در بیماران سرطانی

سرطان یک بیماری شایع است. تخمین زده می‌شود از هر چهار نفر یک نفر در طول زندگی به نوعی به سرطان مبتلا می‌شود. هم خون‌ریزی بیش از حد و هم ترومبوز ممکن است در بیماران سرطانی دیده شود. این ممکن است به دلیل تأثیر مستقیم سلول بدخیم یا محصولات جانبی سرطان باشد که بر سیستم هموستاتیک تأثیر می‌گذارد. سندرم خون‌ریزی سرطان خون حاد پرومیلوسیتیک نقایص هموستاتیک در بیماران مبتلا به سرطان خون حاد پرومیلوسیتیک (APL) متعدد است. بیشتر بیماران، اگر نه همه، در زمان تشخیص، شواهدی از DIC دارند. بیماران مبتلا به APL در مقایسه با بیماران مبتلا به سایر اشکال لوسمی، در هنگام آزمایش القایی خطر مرگ بیشتری دارند. اما، یک بار در بهبودی، بیماران مبتلا به APL نسبت به اکثر بیماران مبتلا به سرطان خون سرعت بهبودی بیشتری دارند. APL همچنین در بین لوسمی‌ها منحصر به فرد است زیرا درمان بیولوژیکی با اسید رتینوئیک و آرسنیک در القاء بهبودی مؤثر است. بیماران می‌توانند به دلیل جایگزینی مارک لوسمی یا خون‌ریزی منتشر ناشی از DIC و ترومبوسیتوپنی، دچار پانسیتوپنی شوند. خون‌ریزی تهدیدکننده زندگی، مانند خون‌ریزی داخل جمجمه، در هر زمان و تا زمان بهبودی سرطان خون رخ می‌دهد.

### اتیولوژی

علت ابتلا به نقص‌های هموستاتیک در APL پیچیده است و تصور می‌شود که نتیجه DIC، فیرینولیز اولیه، به علاوه آزاد سازی سایر آنزیم‌های پیش انعقادی از سلول لوسمی باشد. سلول سرطان خون حاوی فاکتور بافتی است که می‌تواند به طور مستقیم لخته شدن را فعال کند. در لوله آزمایش، سلول‌های APL ممکن است به عنوان فعال کننده‌های انعقاد عمل کرده و تولید ترومبین را تحریک

کنند. در بیماران مبتلا به APL نشانگرهای زیادی از DIC مانند کمپلکس‌های ترومبین-آنتی ترومبین III وجود دارد. با این حال، برخلاف بیماران مبتلا به DIC به دلایل دیگر، بیماران مبتلا به APL تمایل به سطح طبیعی آنتی ترومبین E III دارند. بیماران مبتلا به APL همچنین علائمی از افزایش فیبرینولیز را نشان می‌دهند. سلول‌های لوسمیک حاوی آنزیم‌های فیبرینولیتیک مانند اوروکیناز هستند. علاوه بر این، فیبرینولیز سریع به دلیل تولید ترومبین نیز وجود دارد. بازدارنده‌های فیبرینولیز مانند آلفا دو آنتی پلاسمین کاهش می‌یابد، گاهی اوقات به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد. سلول‌های APL، مانند نمونه‌های غیر بدخیم خود، حاوی تعدادی پروتئاز هستند که در نقص انعقاد APL نقش دارند. این پروتئازها می‌توانند فاکتور فون ویلبراند و فیبرینوژن را تخریب کنند، که بیشتر نقایص انعقادی را تقویت می‌کند. علاوه بر این، پروتئازها ممکن است یکپارچگی عروق را از بین ببرند و منجر به خون‌ریزی شوند. پیش‌انعقاد سرطان یک پروتئاز است که فاکتور X را مستقل از فاکتور VII فعال می‌کند و در APL و چندین تومور جامد یافت می‌شود. افزایش بیان گیرنده‌های آنکسین II در سطح پرومیلوسیت‌ها، پلاسمینوژن و فعال کننده آن، فعال کننده پلاسمینوژن بافتی را متصل می‌کند و تشکیل پلاسمین را افزایش می‌دهد.

### تشخیص

هنگامی که سلول‌های لوسمی پرومیلوسیت پر از میله‌های Auer هستند، تشخیص APL ساده است. با این حال، برخی از بیماران فرم میکرو دانه‌ای بدون میله‌های آشکار Auer دارند. نشان دادن انتقال کلاسیک با شناسایی مستقیم بازآرایی ۱۵؛۱۷ (q12;q22) با استفاده از هیبریداسیون در محل و با استفاده از فلئوژور، در حال حاضر استاندارد است.

هنگامی که بیمار به سرطان خون مشکوک است، باید مشخصات انعقادی کاملی از جمله PT-INR، aPTT، فیبرینوژن، تعداد پلاکت و دیمرها D بدست آورد. بیماران لوسمی با هرگونه علائم انعقاد اساسی باید بلافاصله آزمایش را برای APL ارسال کنند و برای درمان تجربی ATRA به منظور کاهش احتمال خون‌ریزی کشنده مورد توجه قرار گیرند. تغییر در سطح فیبرینوژن نشانگر خوبی برای پیشرفت در درمان نقص انعقاد است.

## درمان

درمان APL شامل درمان سرطان خون و انعقاد خون است. در حال حاضر درمان القایی استاندارد برای APL اسید تمام ترانس رتینوئیک (ATRA) در ترکیب با آرسنیک برای بیماران کم خطر و افزودن شیمی درمانی برای موارد پرخطر است. این امر باعث بهبودی بیش از ۹۰٪ بیماران می‌شود و اکثریت قابل توجهی از این بیماران از APL خود درمان می‌شوند. درمان ATRA همچنین منجر به اصلاح زود هنگام نقایص انعقادی، اغلب در هفته اول آزمایش می‌شود.

این کاملاً در تضاد با دوره شیمی درمانی است که با درمان نقایص انعقادی بدتر می‌شود. گزارش نادر از عارضه ترومبوز عظیم درمان با ATRA وجود دارد، اما رابطه یا با APL یا ATRA ناشناخته است. درمان برای نقص انعقاد شامل حمایت از درمان انتقال خون تهاجمی و استفاده احتمالی از سایر عوامل دارویی برای کنترل DIC است (جدول ۲۸،۱). بیماران باید نظارت مکرر در آزمایشگاه را تا حداکثر هر ۶ ساعت دریافت کنند، بنابراین می‌توان اثربخشی درمان انتقال خون را مشاهده کرد و درمان بیشتری انجام داد. اگر خونریزی آشکار یا DIC وجود داشته باشد، باید سعی شود سطح فیبرین در بیش از ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی لیتر و تعداد پلاکت در ۲۰۰۰۰ یا بیش از ۵۰۰۰۰ در دسی لیتر حفظ شود. هنوز در مورد نقش هپارین در درمان APL اختلاف نظر وجود دارد. استفاده از هپارین اگرچه به دلیل توانایی آن در مهار ترومبین جذاب است اما می‌تواند منجر به خونریزی عمیق شود. باید در موارد خاص استفاده از هپارین را در نظر گرفت. بیمارانی که نیاز به مقدار زیادی انجماد دارند (< ۴۰ واحد در روز) باید برای هپارین درمانی در نظر گرفته شود. بیمار نادری که ترومبوز دارد نیز باید هپارین دریافت کند. باید با دوز کم ۵۰۰ واحد در ساعت بدون بولوس شروع شود و با سطح هپارین کنترل شود. به همراه هپارین باید از جایگزینی عامل انعقادی تهاجمی استفاده شود.

جدول ۲۸،۱ شروع ارزیابی و مدیریت DIC در بیماران APL

1. Obtain baseline INR, aPTT, platelet count, fibrinogen, D-dimer
2. Based on laboratories, replace using following goals:
  - INR > 2 or aPTT > 1.5 × normal: two units of fresh frozen plasma
  - Platelets under 50,000/μL: give one plateletpheresis unit or 6–8 platelet concentrates
  - Fibrinogen under 150 mg/dL: give 10 units of cryoprecipitate
3. If coagulation defects are initially present, follow coagulation labs every 6 h
4. If patient requires over 40 units of cryoprecipitate in 24 h or has thrombosis, consider starting heparin at 500 units/h

### خونریزی در سایر سندرم‌های لوسمی و میلو دیسپلاستیک

همراه با ترومبوسیتوپنی آشکار به دلیل جایگزینی مغز، سایر نقایص انعقادی ممکن است در لوسمی‌ها دیده شود. DIC به غیر از APL در انواع دیگر سرطان خون حاد نیز دیده می‌شود. DIC غالباً در لوسمی حاد منوسیتی دیده می‌شود. بیماران مبتلا به سرطان خون حاد لنفوسیتی ممکن است دارای DIC نیز باشند. یک گزارش نشان داد که بیشتر بیماران با القا IC درمانی علائم DIC را نشان می‌دهند. شایع‌ترین نقص انعقادی در ALL با استفاده از L-آسپاراژیناز همراه است. خونریزی و عوارض ترومبوتیک با استفاده از این ماده شیمی درمانی مؤثر گزارش شده است. ال-آسپاراژیناز باعث کاهش سنتز کبدی بسیاری از پروتئین‌ها، از جمله عوامل انعقادی می‌شود، که از نظر تئوری منجر به خطر خونریزی می‌شود، اما در زیر بحث می‌شود که در بیشتر موارد، ترومبوز مراقبت از بیمار را پیچیده می‌کند. نقص‌های متعدد در پلاکت بیماران مبتلا به سندرم میلودیسپلاستیک مشاهده می‌شود. این موارد شامل کاهش تجمع پلاکت در پاسخ به انواع آگونیست‌ها و کاهش ذخیره پلاکت‌های پروتئین فون ویلبراند و فیبرینوژن است. این بیماران ممکن است خونریزی شدید حتی با تعداد پلاکت بیش از ۵۰۰۰۰ میلی لیتر داشته باشند. درمان خونریزی در myelodys-plasia اغلب با برخی از بیماران که حتی به تزریق پلاکت پاسخ نمی‌دهند ناخوشایند است.



## سندرم‌های میلوپرولیفراتیو

شیوع بالاتری از خونریزی در بسیاری از سندرم‌های میلوپرولیفراتیو دیده می‌شود، اما خونریزی به ندرت منجر به عوارض عمده می‌شود. یک چهارم بیماران مبتلا به پلی‌سیتمی ورا دچار برخی خونریزی‌ها می‌شوند، اما این امر به ندرت علت مرگ است. بیشتر مجموعه‌ها گزارش می‌دهند که ۳۰٪ از بیماران مبتلا به ترومبوسیتوز ضروری خونریزی دارند. به طور متناقضی، به نظر می‌رسد خطر خونریزی با افزایش پلاکت در یک میلیون نفر افزایش می‌یابد. برخی از بیماران با ترومبوسیتوز شدید شواهدی از بیماری فون ویلبراند اکتسابی دارند. بیشتر خونریزی‌ها در سندرم‌های میلوپرولیفراتیو شامل خونریزی مخاطی یا کبودی است که فقط چند مورد از خونریزی‌های عمده گزارش شده است. استفاده از داروهایی که عملکرد پلاکت را مهار می‌کنند با بروز خونریزی بالاتر همراه است. با وجود تعداد زیادی از ناهنجاری‌های آزمایشگاهی گزارش شده، به جز دو مورد، هیچ یک از نقص‌های پلاکت خاص وجود ندارد که به نظر می‌رسد خونریزی در بیماران را با سندرم‌های میلوپرولیفراتیو توضیح دهد یا پیش‌بینی کند. شناخته شده است که بیماران با پلاکت بیش از ۱۰۰۰۰۰۰ در میکرولیتر می‌توانند به بیماری فون ویلبراند دست پیدا کنند. همچنین گزارش شده است که بیماران نادر دارای کمبود فاکتور V اکتسابی هستند. بیمارانی که تعداد پلاکت آنها به میزان قابل توجهی افزایش یافته و VWD اکتسابی دارند، به کاهش تعداد به زیر ۱۰۰۰۰۰۰ در میکرولیتر پاسخ می‌دهند. تزریق پلاکت و یا پلاسما می‌تواند به بیماران مبتلا به کمبود فاکتور V اکتسابی کمک کند. بعضی از بیماران خونریزی می‌کنند بدون نقص قابل اثبات. گاهی اوقات انتقال پلاکت یا درمان ضد فیبرینولیتیک با اسید ترانکسامیک می‌تواند کمک کند.

## دیسپروتئینمیا

دیسپروتئینمی می‌تواند بسیاری از مراحل سیستم انعقادی را تحت تأثیر قرار داده و منجر به خونریزی شدید شود. چندین ناهنجاری در انعقاد در بیماران مبتلا به دیسپروتئینمیا شرح داده شده است (جدول ۲۸،۲). اکثر عوارض خونریزی به دلیل اثرات هایپروویسکوزیته است. اول، ممکن است ساختار فیزیکی لخته فیبرین به دلیل افزایش گلوبولین‌های سرم غیرطبیعی باشد. پلیمریزاسیون فیبرین در بعضی از بیماران با زنجیره سبک در گردش خون مختل می‌شود، که این امر توسط مدت زمان طولانی ترومبین یا رپتیلز پیشنهاد می‌شود. همچنین نشان داده شده است که پروتئین‌های میلوم باعث مهار فاکتور XIII در رشته‌های فیبرین می‌تواند توسط یک پروتئین غیر طبیعی مسدود

شود. ناهنجاری‌های پلاکت در بیماران کمتر تعریف شده است. با میلوم گرچه زمان طولانی خون‌ریزی توصیف شده است. احتمالاً نقص ناشی از مهار عملکرد پلاکت توسط پروتئین‌های غیر طبیعی است. پروتئین غیرطبیعی می‌تواند به فاکتورهای انعقادی منجر شود که منجر به مهار عملکرد فاکتور، به ویژه فاکتور VIII شود. پروتئین‌های مونوکلونال با ویژگی نسبت به پلاکت GP IIb / IIIA گزارش شده است. این بیماران ممکن است ترومبوسیتوپنی خفیف یا بدون داشته باشند اما دیاتز خون‌ریزی بسیار شدید دارند. درمان نقایص هموستاتیک در سندرم‌های دیسپروتئینمی شامل حذف پروتئین متخلف است، یا با کاهش سنتز از طریق درمان دیسکرازی سلول پلاسما یا با استفاده از پلاسمافرز شدید. در چندین بیمار، بازگشت هموستاز طبیعی با کاهش قابل توجهی در غلظت پروتئین مونوکلونال در ارتباط بود. بیماران مبتلا به آمیلوئیدوز سیستمیک، اعم از اولیه یا همراه با میلوم، غالباً مشخص شده‌اند ترومبین در پلاسما طبیعی می‌شوند. محل فعالیت فاکتور افزایش کبودی و سایر علائم خون‌ریزی در یک مطالعه از ۳۳۷ بیمار، آزمایش خون‌ریزی غیرعادی و انعقادی به ترتیب در ۲۸ و ۵۱٪ مشاهده شد. در میان سایر مطالعات، شایع‌ترین نقص در آزمایش انعقادی بیماران مبتلا به آمیلوئید افزایش زمان ترومبین است که در ۸۰-۳۰٪ موارد مشاهده می‌شود. افزایش زمان پروترومبین در ۲۴-۲۰٪ موارد و aPTT افزایش یافته تا ۷۰٪ مشاهده شد. کمبود فاکتور X اولین بار در سال ۱۹۶۲ با آمیلوئیدوز مرتبط بود. مطالعات بعدی نشان داده است که عامل لخته شدن بر روی پروتئین‌های آمیلوئید جذب می‌شود. اسپلنکتومی، پلاسمافرز و درمان با ملفalan و پردنیزون گزارش شده است که باعث کاهش بار آمیلوئید و افزایش سطح فاکتور X می‌شود. در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور X که پیوند مغز استخوان دریافت می‌کنند، بهبودی در میزان فاکتور X در بیمارانی مشاهده می‌شود که به پیوند پاسخ می‌دهند. علت دیگر خون‌ریزی در بیماران مبتلا به آمی لویدوز سیستمیک، لیز سیستمیک فیبرینوژن است. زمان لیز شدن اوگلوبولین با کاهش چشمگیر در، PI-، مینوژن پلاسما و مجتمع‌های پلاسمین-آنتی پلاسمین در گردش کاهش می‌یابد. همچنین گزارش شده است که در برخی از بیماران سطح پلاسمای فعال کننده پلاسمینوژن از نوع بافت افزایش یافته است. مکانیسم‌های مربوط به حالت فیبرینولیتیک مشخص نیستند، اما فرضیه‌ها شامل افزایش آزادسازی فعال کننده‌های پلاسمین - اوژن، کاهش مهارکننده‌های فعال کننده پلاسمینوژن، رگهای خونی نفوذ شده با آمیلوئید، کاهش a2-PI به دلیل جذب آن روی فیبرهای آمیلوئید یا شاید بیماری کبد آمیلوئید است. استفاده از مهارکننده‌های فیبرینولیتیک مانند ترانکسامیک اسید هم آزمایش‌های آزمایشگاهی فیبرینولیز را اصلاح کرده و هم علائم خون‌ریزی را کاهش داده است.

## کمبودهای فاکتورهای اکتسابی

بیماری فون ویلبراند (VWD) در اکثر موارد در بدخیمی‌های خون، لنفوم، سندرم‌های میلوپرولیپاف، میلوما و گاموپاتی‌های مونوکلونال دیده می‌شود اما در تومورهای ویلمز و با استفاده از داروهای خاص مانند سیپروفلوکساسین دیده می‌شود. بیماران مبتلا به VWD اکتسابی می‌توانند به عنوان بیماری نوع ۱ (کاهش کل پروتئین فون ویلبراند) یا نوع ۲ (از بین رفتن مولتی‌های با وزن مولکولی بالا) بیماری ظاهر شوند. شایع‌ترین سرطان‌های مرتبط با VWD اکتسابی، اختلالات لنفاوی و تکثیر هستند و همانطور که در بالا ذکر شد، نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو هستند. بیماران مبتلا به VWD اکتسابی می‌توانند پاسخ متغیر داشته باشند. دسموپرسین در بسیاری از بیماران مبتلا به VWD اکتسابی نوع ۱ و ۲ مؤثر است، اما اثر و مدت اثر آن اغلب کاهش می‌یابد. برای بیماران خون‌ریزی کننده، دوزهای بالای کنسانتره فون ویلبراند Humate-P با نظارت دقیق بر سطح نشان داده می‌شود. برای بیماران با مهارکننده‌های بسیار قوی که غلظت فاکتور قادر به غلبه بر خون‌ریزی تهدید کننده حیات یا شدید نیست، rVIIa می‌تواند مفید واقع شود.

کمبود فاکتور VIII به علت آنتی‌بادی شایع‌ترین عارضه کمبود فاکتور انعقادی اکتسابی در بیماران سرطانی مسن است. aPTT‌های طولانی مدت در بیماران، آزمایش غربالگری مثبت برای مهار کننده فاکتور و سطح فاکتور VIII پایین خواهد بود. برای خون‌ریزی شدید یا تهدید کننده زندگی، VIIIa نوترکیب درمان انتخابی است. دوز ۹۰ mg/kg هر ۲-۳ ساعت تکرار می‌شود تا زمانی که خون‌ریزی متوقف شود. سرکوب سیستم ایمنی برای از بین بردن آنتی‌بادی استفاده می‌شود. استروئیدها خط اول درمان هستند، اما اغلب سیکلوفسفامید خوراکی و ریتوکسیماب به آنها افزوده می‌شود. پاک کردن بیمار از مهارکننده نیازی به درمان تومور موفقیت آمیز ندارد و باید قبل از اقدامات اصلی مانند برداشتن سرطان جراحی اقدام شود.

جدول ۲۸،۲ نقص انعقادی همراه با پاراپروتئینی

1. Monoclonal antibodies inhibiting coagulation factors
2. Monoclonal antibodies inhibiting platelet receptors
3. Monoclonal antibodies inhibiting fibrin formation
4. Amyloid deposits adsorbing factor X
5. Amyloid deposits adsorbing alpha<sub>2</sub>-antiplasmin

## سرطان و ترومبوز

ترومبوز می‌تواند نشانه‌ای از سرطان باشد. در ارزیابی اولیه، ۲۰-۱۰٪ از بیماران مسن که مبتلا به ترومبوز وریدی عمیق هستند، مبتلا به سرطان می‌شوند. به علاوه، طی ۲ سال آینده، از ۲۵٪ بیماران به سرطان مبتلا می‌شوند. برخی علائم نگران کننده تر هستند - برخی از آنها برای سرطان به عنوان دلیل اصلی ایجاد ترومبوز نگران کننده هستند. به نظر می‌رسد بیماران مبتلا به ترومبوز مقاوم به وارفارین، ترومبوز دو طرفه ورید عمقی ایدیوپاتیک یا هر دو ترومبوز شریانی و وریدی در معرض خطر خاصی برای ابتلا به بدخیمی زیربنایی هستند. یک سؤال که معمولاً مطرح می‌شود این است که آیا بیمار مبتلا به ترومبوز ایدیوپاتیک باید به طور تهاجمی برای سرطان کار کند. توصیه‌های فعلی، غربالگری سرطان متناسب با سن و درمان تهاجمی علائم نگران کننده مانند مدفوع مثبت گایاک است. مسئله دیگری که معمول است یافتن آمبولی ریوی "اتفاقی" در CT به دست آمده برای مرحله بندی تومور یا ارزیابی پاسخ به شیمی درمانی است. با وجود روش "اتفاقی" یافتن ترومبوز، پیش آگهی مانند هر ترومبوز شومی است، و این نیاز به درمان تهاجمی دارد. بیماران نادر می‌توانند با ترومبوز و انعقاد داخل عروقی منتشر منتشر شوند. بیماران مبتلا به DIC مرتبط با تومور دارای ترومبوز با پلاکت پایین و مشخصات انعقادی غیر طبیعی هستند. این بیماران همچنین ممکن است به یک آندوکاردیت ترومبوتیک غیر باکتریایی مبتلا شوند و چندین رویداد آمبولی شریانی داشته باشند. سرطان‌هایی که اغلب با ترومبوز همراه هستند، آدنوکارسینومای سرطان‌های ریه و دستگاه گوارش، به ویژه آدنوکارسینومای لوزالمعده هستند. تومورهای اولیه مغزی نیز با خطر بیشتری برای ترومبوز همراه هستند. میزان ترومبوز برای سرطان پستان و پروستات خیلی زیاد نیست. علت ترومبوز ممکن است فعال سازی مستقیم فاکتور VII توسط فاکتور بافتی بیان شده از تومور باشد. یک فعال کننده مستقیم X نیز نقش دارد. بیماران مبتلا به سرطان دارای افزایش سایتوکاین‌های التهابی هستند که می‌توانند حالت انعقادی را افزایش دهند.

درمان سرطان همچنین می‌تواند منجر به ترومبوز شود. شیمی درمانی به ویژه سیس پلاتین، فلوروراسیل و آسپارازیناز احتمال ترومبوز را احتمالاً به دلیل آسیب اندوتلیال افزایش می‌دهد. عوامل بیولوژیکی مانند تالیدومید و لنالیدومید نیز خطر ترومبوز را افزایش می‌دهند. جراحی برای بیماران سرطانی خطر ترومبوز را افزایش می‌دهد. درمان هورمونی مانند تاموکسیفن نیز با افزایش خطر ترومبوز همراه است. ترومبوز مرتبط با سرطان نیاز به انعقاد خون تهاجمی دارد. درمان اولیه ترومبوز باید با هیپارین با وزن مولکولی کم باشد. چهار آزمایش تصادفی نشان داده است که ۳-۶ ماه درمان با

## فصل بیست و هشتم: خون‌ریزی و ترومبوز در بیماران سرطانی ۳۲۷

LMWH نسبت به وارفارین برتر است. در حال حاضر مشخص نیست که آیا درمان طولانی‌تر با LMWH همان مزیت را خواهد داشت یا اینکه بازگشت به وارفارین محتاطانه است. بیمارانی که تومورهای پرخطری مانند سرطان ریه یا مغز دارند بهتر است با ماندن در LMWH خدمت کنند. فقط داده‌های محدودی برای داروهای ضد انعقاد مستقیم خوراکی در بیماران سرطانی وجود دارد. برای بیمارانی که نمی‌توانند S LMWH مصرف کنند، گزینه مناسبی هستند زیرا سهولت استفاده و عدم تداخلات غذایی و دارویی باعث انعطاف پذیری استفاده از وارفارین می‌شود. بیمارانی که وارفارین را از کار انداخته‌اند، باید به طور نامحدود با LMWH معالجه شوند. بیماران نادری که دچار LMWH نشوند ممکن است از افزایش ۲۵ درصدی دوز یا تغییر در فونداپارینوکس بهره‌مند شوند. تومورهای مغزی یا متاستازهای مغزی منفی برای وارفارین نیستند. تنها استثناء متاستازهای مغزی ناشی از تیروئید، ملانوم، کلیه یا کوریوکارسینوماست زیرا این متاستازهای تومور میزان خون‌ریزی بالایی دارند. لازم به یادآوری است که قرار دادن فیلتر ورید اجوف تحتانی بدون ضدانعقاد مداوم با میزان غیر قابل قبولی از عوارض، از جمله مرگ ناشی از ترومبوز عظیم همراه است.

### سندرم‌های میلوپرولیفراتیو

ترومبوز شایع‌ترین علت مرگ در سندرم‌های تکثیر دهنده myelo-1 است. اگرچه تعداد زیادی از بیماران شمارش خون به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد، اما بیماران با ترومبوسیتوز ضروری ممکن است دچار عوارض ترومبوتیک شوند در حالی که تعداد پلاکت در محدوده،  $4 \mu\text{L} - 600000$  باشد. بیماران با "پلی سایتمی روبرا ورا" نیز در صورت افزایش هماتوکریت بالای ۴۵٪ یا در صورت وجود لکوسیتوز همراه، در معرض خطر ابتلا به ترومبوز قرار دارند. ترومبوز ممکن است به دلیل حوادث رگ‌های کوچک باشد، شاید تا حدی ناشی از افزایش ویسکوزیته یا ترومبوز رگ بزرگ. بیماران مبتلا به سندرم‌های میلوپرولیفراتیو حتی با شمارش خون نسبتاً طبیعی در معرض خطر بیشتری برای ترومبوز هستند، که نشان دهنده نقص ذاتی سلول‌های خونی منجر به ترومبوز است. بیماران مبتلا به سندرم میلوپرولیفراتیو ممکن است در هر مکانی ترومبوز داشته باشند، اما ترومبوز در دو محل خاص باید نگرانی را در مورد یک سندرم زمینه‌ای مایلوپروتراپی ایجاد کند. بیماران مبتلا به Bud-Chiari و دیگر ترومبوزهای وریدی احشایی شیوع بالایی از سندرم‌های میلوپرولیفراتیو زمینه‌ای دارند. بیماران مبتلا به ترومبوسیتوز ضروری همچنین می‌توانند پلاکت عروق کوچک دیجیتالی را که منجر به اریتروما لالژی می‌شود، داشته باشند. این بیماران رقم متورم، قرمز و بسیار دردناکی خواهند داشت. بیماران ممکن است فقط تعداد پلاکت آنها کمی افزایش داشته باشد و اغلب با آرتروز اشتباه

تشخیص داده می‌شوند. یکی از سرنخ‌های تشخیصی مفید این است که این بیماران به طور چشمگیری به یک آسپرین در روز پاسخ می‌دهند. بیماران خاص، به ویژه بیماران مبتلا به سیندرم Bud-Chiari، ممکن است یک سندرم میلوپرولیفراتیو "پنهانی" داشته باشند که ممکن است فاقد هرگونه اختلال در خون در لکه محیطی یا آسپیرات مغز استخوان باشد اما شواهد ژنتیکی بیماری میلوپرولیفراتیو با آزمایش مثبت برای جهش JAK2 یا CALR. تشخیص سندرم میلوپرولیفراتیو در بیماران با شمارش خون بسیار غیر طبیعی آسان است.

با این حال، در بسیاری از بیماران مبتلا به ورید کبدی یا ترومبوز غیرمعمول دیگر، تعداد خون خفیف یا شمارش طبیعی وجود دارد. در این بیماران آزمایش ژنتیکی برای جهش JAK2 یا CALR تشخیصی است.

### درمان ترومبوز در سندرم‌های میلوپرولیفراتیو

هپارین داخل وریدی و به دنبال آن وارفارین برای بیشتر بیماران مبتلا به ترومبوآمبولی وریدی حاد که با اختلالات میلوپرولیفراتیو همراه است، نشان داده شده است. درمان ترومبولیتیک مبتنی بر کاتتر باید در بیمارانی که انسداد حاد وریدهای کبدی یا پورت را دارند در نظر گرفته شود. داروهای ضد انعقاد خوراکی طولانی مدت (INR 2-3) معمولاً برای پیشگیری از ترومبوزهای مکرر توصیه می‌شود. در چند مورد، پیوند کبد در درمان نارسایی کبد به دلیل سندرم Bud-Chiari موفقیت آمیز بوده است. درمان ضد پلاکت، معمولاً با آسپرین، برای درمان بیماران مبتلا به ترومبوز عروقی مغزی، عروق کرونر یا محیطی توصیه می‌شود. دوزهای پایین آسپیرین (۸۱ میلی‌گرم در روز) در بیماران مبتلا به بیماری میلوپرولیپ ترجیح داده می‌شود زیرا خطر خون‌ریزی با آسپیرین به دوز مربوط می‌شود. برخی شواهد نشان می‌دهد که دوز با ۸۱ میلی‌گرم دو بار در روز ممکن است اثر ضد پلاکتی بهبود یافته‌ای داشته باشد. در حال حاضر هیچ اطلاعاتی در مورد استفاده از داروهای جدیدتر مانند کلوپیدوگرل وجود ندارد، اما این ممکن است برای بیماران آلترژیک به آسپیرین منطقی باشد. علاوه بر درمان ضدترومبولیتیک، درمان تعداد خون بالا نیز مهم است. برای بیماران مبتلا به ترومبوسیتوز، هیدروکسی اوره (۱ گرم در روز برای شروع) درمان ترجیحی است زیرا آزمایشات سود آنتی ترومبولیتیک را نشان داده‌اند. برای بیماران جوان که نگرانی در مورد هیدروکسی اوره دارند، اینترفرون پگیله با شروع از ۴۵-۹۰ میکروگرم یکی دیگر از موارد مهم است. برای بیماران مبتلا به پلی سیتمی، کاهش هماتوکریت به زیر ۴۵٪ با فلبوتومی، هیدروکسی اوره یا اینترفرون بسیار مهم است.

## فصل بیست و هشتم: خون‌ریزی و ترومبوز در بیماران سرطانی ۳۲۹

مسئله دیگر این است که آیا تعداد پلاکت‌ها کاهش می‌یابد یا به بیماران مبتلا به اختلالات میلوپرولیفراتیو که سابقه ترومبوز ندارند، آسپرین داده شود. کاهش پلاکت با هیدروکسی اوره در افراد بدون علامت در افراد مسن (< ۶۵ سال) در صورت داشتن آترواسکلروز، عوامل خطر بیماری شریانی یا علائم ایسکمی عروقی باید مورد توجه قرار گیرد. همچنین مهم کنترل عوامل خطر برگشت پذیر مانند سیگار کشیدن یا افزایش کلسترول است. همه بیماران مبتلا به پلی سیتمی باید هماتوکریت خود را به کمتر از ۴۵ درصد کاهش دهند. درمان با دوز پایین آسپرین برای اکثر بیماران به عنوان یک عامل ضد ترومبوتیک مناسب است. استثناء patients بیماران با تعداد پلاکت بالا و بیماری فون ویلبراند اکتسابی خواهند بود.

### Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه همچنان یک اختلال خونساز کلونال است که به خوبی درک نشده است. یکی از علت اصلی مرگ و میر در بیماران مبتلا به PNH، ترومبوز است. بیماران می‌توانند با ترومبوز وریدی یا شریانی مواجه شوند. همچنین، مانند سندرم‌های میلوپرولیفراتیو، PNH با شیوع بالای ترومبوز ورید احشایی همراه است. علت حالت افزایش انعقاد خون ناشناخته است، اما پلاکت‌های فعال شده با مکمل نیز در این امر دخیل هستند. در دو سری بزرگ، میزان ترومبوز در PNH ۳۹-۲۸٪ با ترومبوز منجر به مرگ در ۵۸٪ بود. معرفی مهارکننده مکمل اکولیزوماب منجر به کنترل همولیز در بیشتر بیماران مبتلا به PNH شده است و شواهد زیادی وجود دارد که باعث کاهش میزان ترومبوز می‌شود. Eculizumab در هر بیمار مبتلا به PNH که دارای ترومبوز، همولیز شدید یا یک کلون PNH قابل توجه است (< ۵۰٪) باید استفاده شود.

### کاتتر ترومبوز

کاتترهای وریدی مرکزی برای بسیاری از جنبه‌های درمان سرطان ضروری هستند. میزان بروز ترومبوز از نظر بالینی برای کاتترها ۳۰-۵٪ تخمین زده شده است. علائم ترومبوز کاتتر غیر اختصاصی است و تصور می‌شود که بروز ترومبوز دست کم گرفته شود. همچنین ترومبوز کاتتر می‌تواند نشانه‌ای از HIT باشد زیرا هیپارین اغلب برای اطمینان از باز بودن استفاده می‌شود. بیماران مبتلا به ترومبوز اغلب متوجه درد بازو و تورم می‌شوند. تشخیص توسط داپلر انجام می‌شود. بعضی از بیماران ممکن است فقط ترومبوز ورید مرکزی داشته باشند و برای تشخیص نیاز به ونوگرافی یا CT آنژیوگرافی داشته باشند. به دلایل دیگر، تشخیص بسیاری از بیماران در حین انجام اسکن وجود دارد. درمان به



خوبی تعریف نشده است. داده‌ها برای سوندهای مرکزی حاوی مغز در حال افزایش است که به سادگی برداشتن کاتتر ممکن است ایمن‌ترین روش باشد زیرا خطر خونریزی با ضدانعقاد ضد انعقاد با رزرو بالا، به شدت علامت دار است. برای ترومبوز با خطوط تونل شده باید ضد انعقاد داده شود - مگر اینکه خطر خونریزی قابل توجه باشد. یک آزمایش نشان می‌دهد که می‌توان با ۳ ماه ضد انعقاد کاتتر را در جای خود نگه داشت. پیشگیری از ترومبوز کاتتر مشکل است زیرا اثبات نشده است که پروفیلاکسی فوایدی داشته باشد.

## عوامل شیمی درمانی

شیمی درمانی کمکی برای سرطان پستان با افزایش خطر ترومبوآمبولی شریانی و وریدی همراه است (در ۷-۵٪ بیماران). محرک ترومبوژنیک مشخص نیست، اما این می‌تواند آسیب عروقی توسط عوامل شیمی درمانی یا شاید کاهش غلظت پروتئین C یا پروتئین S را منعکس کند. آل - آسپاراژیناز - یک درمان مؤثر برای لوسمی لنفوسیتیک حاد - با ترومبوز همراه است. میزان کلی ترومبوز در کودکان ۵٪ است اما در صورت وجود ترومبوزهای بدون علامت ممکن است تا ۳۶٪ باشد و در بزرگسالان می‌تواند از ۵ تا ۱۸٪ باشد. میزان ترومبوز بالقوه ویرانگر CNS تقریباً ۲-۱٪ بیماران با ALL کودکی و تا ۴٪ بزرگسالان است. ترومبوز معمولاً ۲-۳ هفته پس از شروع دوره درمانی رخ می‌دهد. بیشتر بیماران بهبود می‌یابند، اگرچه مرگ‌های متعددی گزارش شده و عده‌ای دیگر با نقص عصبی ناتوان کننده‌ای روبرو هستند. پاتوژنز عوارض ترومبوتیک آل-آسپاراژیناز ممکن است مربوط به کاهش سطح ضد ترومبین III، پروتئین C، پروتئین S و پلاسمینوژن از طریق مهار عادی سنتز پروتئین کبدی توسط L-asparaginase باشد. قبل از استفاده از هیپارین برای درمان ترومبوز، اندازه‌گیری فیبرینوژن باید انجام شود و در حین ضد انعقاد بیشتر از ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی لیتر نگه داشته شود. از آنجا که سطح آنتی ترومبین نیز می‌تواند کم باشد، باید سطح آن اندازه‌گیری شود و در صورت کم شدن پروتئین جایگزین شود. پلاکت‌ها باید بیشتر از ۵۰۰۰۰ / میکرولیتر نگهداری شوند. با توجه به نتایج مختلف آزمایشات بالینی، هیچ توافقی در مورد پیشگیری از ترومبوز وجود ندارد. بیشتر افراد در شروع درمان با آسپاراژیناز و سپس شاید هر روز در طی ۷ روز بعد از هر دوز، توصیه می‌کنند aPTT، PT-INR، آنتی ترومبین و فیبرینوژن را بررسی کنند. در صورت استفاده از PEG-آسپاراژیناز، با توجه به نیمه عمر ۵-۶ روزه، ممکن است نیاز به نظارت بیشتر باشد. بحث درباره اثربخشی آنتی ترومبین یا پیشگیری از LMWH باقی مانده است. عوامل ضد میلوم تالیدومید و لنالیدومید ژن - هر دو با میزان قابل توجهی از ترومبوز مرتبط هستند که می‌تواند تا ۳۶-۷۵٪ باشد.



## فصل بیست و هشتم: خون‌ریزی و ترومبوز در بیماران سرطانی ۳۳۱

با استفاده از دگزامتازون و شیمی درمانی به ویژه دوکسوروبیسین میزان بروز آن بیشتر است. این عوامل ممکن است یک اثر سمی مستقیم بر روی اندوتلیوم عروقی داشته باشند که باعث تقویت حالت پروترومبوتیک می‌شود. آسپیرین برای پیشگیری از ترومبوز در بیماران کم خطر مفید به نظر می‌رسد، در حالی که کسانی که قبلاً ترومبوز داشته‌اند، از دگزامتازون یا شیمی درمانی استفاده می‌کرده‌اند یا از خطوط مرکزی برخوردار هستند، ممکن است از پیشگیری از وارفارین یا LMWH بهره‌مند شوند.

میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک (TM) می‌توانند با داروهایی مانند مهارکننده‌های کلسینورین، میتومایسین و تینوپیریدین‌ها همراه باشند. با مهارکننده‌های کلسینورین، TM چند روز پس از شروع عامل با ظهور کاهش تعداد پلاکت، افتادن هماتوکریت و افزایش سطح LDH سرم اتفاق می‌افتد. برخی موارد کشنده بوده است، اما اغلب TM با کاهش دوز مهارکننده کلسینورین یا تغییر به عامل دیگر برطرف می‌شود. در حال حاضر، متداول‌ترین داروی آنتی‌نئوپلاستیک که باعث TM می‌شود، ژمسیتابین است که میزان آن ۱/۱ تا ۰.۱٪ است. ظهور سندرم TM در ارتباط با جمسیتابین می‌تواند به تأخیر بیفتد و این وضعیت اغلب کشنده است. فشار خون شدید اغلب مقدم بر ظهور بالینی TM است. استفاده از تبادل پلاسما بحث‌برانگیز است و گزارشات فزاینده‌ای در مورد استفاده از مهار کننده مکمل ecilizumab وجود دارد.

### پیوند مغز استخوان

بیماری کبدی وریدی - انسداد (VOD یا سندرم انسداد سینوسی) عارضه نسبتاً شایع پیوند سلول‌های بنیادی است و در ۵۰-۱٪ بیماران دیده می‌شود، اما به نظر می‌رسد فراوانی آن از یک مرکز به مرکز دیگر متفاوت باشد. این سندرم بالینی شامل افزایش وزن، حساسیت کبدی و زردی بلافاصله پس از پیوند است که می‌تواند منجر به نارسایی کبد و سندرم کبد شود. ترومبوز زودرس ونول‌های کبدی که منجر به انسداد و در نهایت فیبروز می‌شود رایج‌ترین مکانیسم VOD است. اختلال عملکرد کبدی از قبل موجود، به ویژه هپاتیت C، درمان قبلی با gemtuzumab ozogamicin، استفاده از وانکومایسین در دوره قبل از پیوند و سن بالا برخی از عوامل خطر مهم در بروز این اختلال هستند. رژیم‌های مطبوع شامل بوسولفان نیز میزان بروز را افزایش می‌دهد و همچنین به نظر می‌رسد که خطر در بیماران تحت پیوند آلوژنیک بیشتر از پیوند اتولوگ باشد. نقص‌های انعقادی متعدد در

بیماران در معرض خطر VOD نشان داده شده است. افزایش سطح مهارکننده فعال کننده ۱ پلاسمینوژن به عنوان یک آزمایش غیرتهاجمی برای VOD پیشنهاد شده است. جهش فاکتور V لیدن و جهش پروترومبین ۲۰۲۱۰ نیز به عنوان عامل خطر بالقوه گزارش شده است و نشان داده شده است که افزایش سطح سایتوکین‌های پروترومبوتیک مانند TNF و IL-6 در بیماران مبتلا به VOD افزایش یافته است. علیرغم نقش ترومبوز در پاتوژنز VOD، مطالعات با استفاده از درمان ضد ترومبوتیک ناامیدکننده بوده است، اما امیدوار کننده است استفاده از دفیپروتید - یک الیگونوکلوئوتید با اقدامات ضد التهابی متعدد. مطالعه اخیر چند نهادی بر روی ۸۸ بیمار مبتلا به VOD مرتبط با پیوند نشان داد که استفاده از دفیپروتید نشان داد که بدون هیچ گونه سمیت عمده‌ای مؤثر است. مطالعات برای تعریف بهتر موثرترین دوز در حال انجام است.

TM می‌تواند پیوند مغز استخوان اتولوگ و آلونژیک را پیچیده کند. شیوع آن از ۱۵٪ برای آلونژیک تا ۵٪ برای گیاهان پیوند مغز استخوان اتولوگ است. انواع مختلفی از TM در پیوند مغز استخوان شناخته می‌شود. یکی از آنها "چند ارگانیک فولمینانت" است که در اوایل (۲۰ تا ۶۰ روز) اتفاق می‌افتد، دارای درگیری سیستم چند ارگانیک است و اغلب کشنده است. نوع دیگر TM مشابه TM های بازدارنده کلسینورین است. TM "شرایطی"، که ۶ ماه یا بیشتر پس از تابش کامل بدن رخ می‌دهد، با درگیری اولیه کلیه همراه است. سرانجام، بیماران مبتلا به عفونت CMV سیستمیک می‌توانند یک سینرومای TM مربوط به عفونت عروقی با CMV داشته باشند. به نظر می‌رسد علت TM مربوط به پیوند مغز استخوان با TTP "کلاسیک" متفاوت باشد زیرا تغییرات ADAMTS13 در آسیب عروقی مربوط به درمان مربوط به TTP مربوط به BMT یافت نشده است. درمان پیوند مغز استخوان TM نامشخص است. دوزهای مهارکننده کلسینورین در بیماران باید کاهش یابد. اگرچه تبادل پلازما اغلب امتحان می‌شود، پاسخ با TM کامل یا مرتبط با شرایطی ضعیف است.

## فصل بیست و نهم: خون ریزی و ترومبوز: مسائل در زنان

### ترومبوسیتوپنی

حداکثر تا ۲٪ از زنان باردار در طول بارداری به تعداد پلاکت‌های زیر ۱۰۰۰۰۰ / میکرولیتر مبتلا می‌شوند (جدول ۲۹،۱). شایع‌ترین علت آن "ترومبوسیتوپنی حاملگی" نامیده می‌شود. این اغراق در میزان طبیعی کاهش پلاکت در زنان باردار است. تعداد آنها معمولاً بالاتر از ۷۵۰۰۰ در میکرولیتر است اما ممکن است در زمان زایمان به ۵۰۰۰۰ / میکرولیتر هم برسد. به دلیل اینکه جنین تحت تأثیر قرار نگرفته و مادر احتمال خطر خون‌ریزی ندارد، هیچ درمانی لازم نیست. تشخیص از طریق سابقه و با دنبال کردن روند شمارش پلاکت انجام می‌شود. از آنجا که بارداری ممکن است اولین باری است که زن پلاکت دارد، ترومبوسیتوپنی مادرزادی نیز باید مورد توجه قرار گیرد. نشانه‌های این تشخیص وجود پلاکت‌های بسیار بزرگ (اندازه RBC و بزرگتر)، سابقه خانوادگی "ترومبوسیتوپنی ایمنی" یا سابقه خون‌ریزی است. عوارض حاملگی مانند سندرم HELLP و میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک نیز با تعداد پلاکت پایین همراه است، اما این موارد را می‌توان با سابقه و تظاهرات بالینی که در زیر بحث شده تشخیص داد. زنان مبتلا به ITP یا می‌توانند در دوران بارداری به این بیماری مبتلا شوند یا در بارداری علائم آنها بدتر می‌شود. تعداد پلاکت‌ها اغلب در سه ماهه اول در زنان مبتلا به ITP به طرز چشمگیری کاهش می‌یابد. مدیریت اولیه با دوزهای کم پردنیزون (۲۰-۴۰ میلی‌گرم در روز) برای نگه داشتن تعداد بالاتر از ۳۰۰۰۰ در میکرولیتر مؤثر است (جدول ۲۹،۲). ایمونوگلوبولین با دوز ۱ گرم در کیلوگرم نیز مؤثر است، اما مواردی وجود دارد که آدم ریوی را در اواخر بارداری تجویز می‌کنند. بندرت بیمارانی که به گلوبولین ایمنی و پردنیزون پاسخ نمی‌دهند یا نیاز به دوز مکرر دارند، به اسپلنکتومی احتیاج دارند که می‌تواند طی سه ماهه دوم انجام شود. برای

بیماران مقاوم به درمان می‌توان از آزاتیوپرین آزاتیوپرین، سیکلوسپورین یا ریتوکسوماب در دوران بارداری استفاده کرد.

در گذشته این نگرانی وجود داشت که ترومبوسیتوپنی جنین منجر به خون‌ریزی داخل جمجمه شود. بنابراین، سزارین همیشه برای زایمان توصیه می‌شود. اکنون به نظر می‌رسد که بیشتر موارد خون‌ریزی داخل جمجمه به علت ترومبوسیتوپنی آلوایمون نوزادان و نه ITP است. علاوه بر این، در مادری که ITP دارد، تعداد پلاکت کودک نه هنگام تولد بلکه چندین روز بعد اتفاق می‌افتد. بنابراین، زایمان باید توسط نشانه‌های زنان و زایمان تعیین شود و نه با ITP.

## بیماری فون ویلبراند

سطح پروتئین فون ویلبراند با حاملگی به میزان چشمگیری افزایش می‌یابد. اکثریت قریب به اتفاق بیماران مبتلا به بیماری فون ویلبراند نوع ۱ سطح خود را با بارداری نرمال می‌کنند و برای زایمان به هیچ درمانی نیاز ندارند. برای اطمینان از سطح طبیعی زایمان، باید ۳۲ هفته یک پنل von Willebrand تهیه شود. انواع دیگر از نوع ۱ ممکن است در هنگام زایمان به درمان نیاز داشته باشد از DDAVP می‌توان قبل از زایمان استفاده کرد، اما برای جلوگیری از قرار گرفتن در معرض جنین در فرآورده‌های خونی، بهتر است منتظر جایگزینی فاکتور باشید تا بعد از بستن بند ناف. بیماران مبتلا به بیماری غیر نوع ۱ فون ویلبراند ممکن است خون‌ریزی شدید پس از زایمان داشته باشند و پس از زایمان باید درمان پیشگیری کننده تهاجمی داشته باشند. بیماران مبتلا به بیماری فون ویلبراند نوع B<sub>2</sub> ممکن است دارای ترومبوسیتوپنی خفیف تا متوسط باشند. این به دلیل افزایش تولید فاکتور غیرطبیعی فون ویلبراند است که می‌تواند به پلاکت‌ها متصل شود.

## سایر اختلالات خون‌ریزی

زنانی که از اختلالات خون‌ریزی نادر رنج می‌برند ممکن است در زمان زایمان و تا چند روز پس از آن تا توقف خون‌ریزی پس از زایمان به تزریق‌های پلازما یا پلاکت نیاز داشته باشند. جزئیات خاص باید از توصیه‌های موجود در فصل ۶ پیروی کند. به نظر می‌رسد در بیماران با اختلالات شدید خون‌ریزی، احتمال سقط جنین افزایش یافته است، شاید به دلیل جدا شدن جفت به دلیل خون‌ریزی. سطح فیبرینوژن و عوامل VII، VIII و X در دوران بارداری افزایش می‌یابد، در حالی که سطح فاکتور XIII کاهش می‌یابد.

## فصل بیست و نهم: خون‌ریزی و ترومبوز: مسائل در زنان ۳۳۵

جدول ۲۹،۱ دلایل ترومبوسیتوپنی مرتبط با حاملگی

Congenital thrombocytopenia
Drug-related thrombocytopenia
Gestational thrombocytopenia
HELLP syndrome
HIV disease
Immune thrombocytopenia
Thrombotic microangiopathies
Type 2B von Willebrand disease

جدول ۲۹،۲ ITP درمانی در حاملگی

Prednisone 20–40 mg/day to achieve platelet count over 30,000/ $\mu$ L
Immune globulin 1 g/kg repeated in 24 h
Consider splenectomy in second trimester if ITP is refractory
Severe cases: azathioprine, cyclosporine, or rituximab

### مدیریت منوراژی

دوره‌های سنگین از عوارض شایع اختلالات خون‌ریزی در زنان است. حتی گفته شده است که زنان با دوره‌هایی که به اندازه کافی سنگین هستند و منجر به کمبود آهن می‌شوند، باید برای اختلالات خون‌ریزی شوند. چندین گزینه برای کنترل خون‌ریزی وجود دارد. پیشگیری از بارداری مداوم خوراکی می‌تواند دوره‌ها را کاهش دهد و در زنان مبتلا به بیماری فون ویلبراند نوع ۱، ممکن است سطح را در محدوده طبیعی خون‌ریزی افزایش دهد. ترانکسامیک اسید خوراکی ۱۳۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز با شروع پریود یک گزینه مفید دیگر است. سرانجام، استفاده از IUD پروژسترون همچنین می‌تواند از دست دادن خون را کاهش دهد.

## میکرو آنژیوپاتی‌های ترومبوتیکی مرتبط با حاملگی

### TTP مرتبط با بارداری

TTP می‌تواند در هر زمان از بارداری رخ دهد. به دلیل همپوشانی سندرم TTP و HELLP، عیب تشخیصی اغلب وجود دارد. یک نمایش منحصر به فرد از TTP ممکن است در سه ماهه دوم در ۲۰-۲۲ هفته رخ دهد. در صورت زنده ماندن مادر، جنین درگیر نیست و هیچ مدرکی از انفارکتوس یا ترومبوسیتوپنی وجود ندارد.

بارداری TTP را تقویت می‌کند زیرا TTP با خاتمه رفع می‌شود و می‌تواند با بارداری بعدی عود کند. درمان در تلاش است تا بیمار را با تبادل پلاسما تا زمان زایمان پشتیبانی کند. اکثر بیماران مبتلا به TTP مادرزادی با بارداری عود می‌کنند و به پرولاکس‌های پلاسما احتیاج دارند. برای بیماران مبتلا به TTP خود ایمنی، میزان عود ۲۰٪ است و نظارت دقیق بر پلاکت‌ها و LDH توصیه می‌شود.

### سندرم HELLP

مخفف سندرم HELLP (همولیز، آزمایشات عملکرد کبدی بالا، پلاکت پایین) یک نوع پره اکلامپسی را توصیف می‌کند. به طور کلاسیک، سندرم HELLP پس از ۲۸ هفته در بیمار مبتلا به پره اکلامپسی رخ می‌دهد. پره اکلامپسی لازم نیست شدید باشد. اولین علامت کاهش تعداد پلاکت است و به دنبال آن آزمایش‌های عملکرد کبد افزایش می‌یابد مانند AST. شیبستوسیت‌ها روی لکه محیطی فراوان هستند. HELLP می‌تواند تا نارسایی کبدی پیشرفت کند و مرگ و میر ناشی از پارگی کبد گزارش می‌شود. برخلاف TTP، درگیری جنین در سندرم HELLP با ترومبوسیتوپنی جنینی گزارش شده در ۳۰٪ موارد وجود دارد. در موارد شدید، افزایش دایمرهای D سازگار با DIC نیز یافت می‌شود. زایمان کودک اغلب منجر به قطع TTP می‌شود، اما موارد مقاوم به تبادل پلاسما نیاز دارد. یک نوع سندرم HELLP در بیماران مبتلا به بیماری آنتی‌بادی آنتی فسفولیپید دیده می‌شود که ممکن است در هفته‌های ۲۰-۲۴ با HELLP مشاهده شود. این بیماران ممکن است ترومبوز مقاوم به هپارین داشته باشند و برای متوقف کردن HELLP نیاز به زایمان دارند.

## سندرم همولیتیک اورمیک پس از زایمان

یک عارضه غیرمعمول بارداری، یک سینرومای نوع HUS است که تا ۲۸ هفته پس از زایمان دیده می‌شود. این شکل از HUS نارسایی شدید و دائمی کلیه است که علی‌رغم درمان تهاجمی، اغلب نتیجه می‌شود. اکنون مشخص شده است که اکثر این بیماران در حقیقت به دلیل نقص ارثی در تنظیم مکمل دارای HUS غیر معمولی هستند و باید برای درمان با مهارکننده‌های کامل در نظر گرفته شوند.

## استروژن، بارداری/بیماری‌های ترومبوآمبولیک وریدی

### ضد بارداری‌های خوراکی و ترومبوز

از زمان معرفی آنها چندین دهه پیش، قرص‌های ضد بارداری خوراکی (OCP) باعث افزایش خطر ترومبوز شده است. در حال حاضر خطر نسبی ترومبوز در افراد مبتلا به OCP حدود سه برابر افزایش می‌یابد. با این حال، با توجه به اینکه خطر ابتلا به ترومبوز در زنان جوان فقط حدود ۱:۱۰۰۰۰ است، استفاده از OCP منجر به یک ترومبوز اضافی در هر ۱۶۶۶ زن می‌شود. وجود فاکتور V لیدن خطر نسبی را ۳۳ برابر می‌کند که به معنای خطر یک ترومبوز برای هر ۳۳۳ زن تحت درمان با OCP است. با این وجود، غربالگری فاکتور V لیدن قبل از شروع OCP، ۶۰ زن در برابر پیشگیری از بارداری را برای هر ترومبوز پیشگیری شده انکار نمی‌کند. همچنین افزایش خطر مشابهی برای ترومبوز در زنان مبتلا به OCP با جهش ژن پروترومبین وجود دارد. خطر ترومبوز در قرص‌های "نسل سوم" که حاوی قرص‌های دزوژسترل، ژستودن و نورژستیم به علاوه که از داروپیرنون استفاده می‌کنند، کمی بیشتر است، اما خطر مطلق ترومبوز قرص‌های سوم در مقابل نسل دوم یک یا دو واقعه اضافی در هر ۱۰۰۰ زن است. این خطر بالاتر ترومبوز در تکه‌های حلقه‌های پیشگیری از بارداری نیز وجود دارد. به نظر نمی‌رسد که قرص‌های مینی پروژسترون افزایش ترومبوز داشته باشند، اما اطلاعات اخیر نشان می‌دهد که پروژسترون تزریقی و دپو نیز خطر ترومبوز را افزایش می‌دهد. ای یو دی پروژسترون خطر ترومبوز را افزایش نمی‌دهد و یک گزینه پیشگیری مفید برای زنان مبتلا به ترومبوفیلی است. زنانی که قبلاً ترومبوز داشته‌اند و در حال حاضر ضد انعقاد نیستند، نباید از پیشگیری از بارداری حاوی استروژن استفاده کنند. همانطور که گفته شد قرص فقط پروژسترون و IUD پروژسترون گزینه‌هایی برای این بیماران است. به نظر می‌رسد که OCP حاوی استروژن برای زنانی که از قبل

ضد انعقاد هستند گزینه مناسبی است. هرگونه افزایش اندک در خطر ترومبوز با مزیت جلوگیری از بارداری بدون برنامه بیشتر می‌شود. دوباره، IUD پروژسترون گزینه دیگری برای پیشگیری از بارداری است، به علاوه می‌تواند افزایش ضدانعقاد خون در از دست دادن خون قاعدگی را کاهش دهد. استفاده از OCP در بیمارانی که فاکتور V یا ترومبو فیلی دیگر شناخته شده است اما بدون سابقه ترومبوز بحث برانگیز است. اگرچه احتمالاً خطر کم است، اما بیشتر آنها توصیه می‌کنند که خطر را کاهش دهند، مگر اینکه نیاز به OCP جبران کننده باشد.

### درمان جایگزینی هورمونی و ترومبوز

HRT همچنین منجر به سه برابر خطر بالاتر ترومبوز می‌شود. با این حال، از آنجا که خطر ابتلا به DVT در زنان مسن بیشتر است (۲: ۱۰۰۰-۱)، افزایش مطلق خطر نیز بیشتر است. همانند OCP، این خطر در زنانی که ناقل فاکتور V لیدن هستند، افزایش می‌یابد و خطر نسبی آن ۱۴ برابر است. در زنانی که سابقه DVT آن‌ها در گذشته است، خطر ابتلا به DVT جدید هنگام HRT ۱۰٪ سالخوردگی است. بنابراین، مگر اینکه ضد انعقاد شود، زنان با سابقه DVT نباید از HRT استفاده کنند. به نظر می‌رسد که برخلاف جلوگیری از بارداری، تکه‌های HRT پروترومبوتیک نیستند و ممکن است گزینه‌ای برای بیماران با علائم غیر قابل تحمل باشد.

### چرا استروژن باعث ایجاد ترومبوز می‌شود؟

با استفاده از استروژن، تغییرات زیادی در سیستم هموستاتیک ایجاد می‌شود که زنان را به سمت یک حالت انعقادی انعقادی سوق می‌دهد. سطح پروتئین‌های پیش انعقادی مانند فاکتورهای VII و VIII و فیبرینوژن افزایش می‌یابد. از اهمیت بیشتری می‌توان به کاهش داروهای ضد انعقاد طبیعی در سطوح معمول مرتبط با ترومبوز اشاره کرد. سطح پایین‌تر آنتی ترومبین III و پروتئین S معمول است. این تغییرات طبیعی با هر حالت زیره انعقادی زمینه‌ای هم افزایی دارند. مشخص می‌شود که تا ۶۰٪ زنانی که در حین بارداری به ترومبوز مبتلا می‌شوند، فاکتور V لیدن دارند. زنان مبتلا به فاکتور V لیدن به احتمال زیاد دچار ترومات می‌شوند با هر گونه قرار گرفتن در معرض استروژن از آنجا که استروژن‌ها سطح فاکتور VIII را افزایش می‌دهند، زنان ممکن است بیشتر وابسته باشند - پروتئین C برای تخریب فاکتور V و کنترل هموستاز. اگر توانایی تخریب فاکتور V مختل شود، این ممکن است باعث افزایش حالت انعقادی شود.



## بروز حاملگی و ترومبوز

ترومبوز وریدی عمیق و عوارض ناشی از آن، آمبولیسم ریوی، شایع‌ترین علل مرگ مادر است. بروز ترومبوآمبولی وریدی در دوران بارداری ۵-۱ / ۱۰۰۰ بارداری است (شامل دوره پس از زایمان). در زنان مبتلا به ترومبوز وریدی عمقی قبلی، خطر ترومبوز مکرر ۱۵-۵٪ است. این در زنان با کمبود آنتی ترومبین III تا ۷۵-۶۰٪ افزایش می‌یابد. خطر ترومبوز در دوران بارداری نیز در بیماران مسن افزایش می‌یابد - این یک عامل خطر عمده است زیرا زنان مسن بچه دار می‌شوند. خطر ابتلا به ترومبوز در تمام دوران بارداری با اوج حدود زمان زایمان وجود دارد. این خطر پس از زایمان کاهش می‌یابد اما تا ۱۲ هفته پس از زایمان ادامه دارد.

## بررسی‌های تشخیصی

اگرچه رویکرد تشخیصی اصلی ترومبوآمبولیسم در زنان باردار و غیر باردار یکسان است، اما توجه به قرار گرفتن در معرض اشعه و تغییرات آناتومیکی طبیعی در زنان باردار، پیچیدگی الگوریتم تشخیصی را اضافه می‌کند. سطح دایمرهای D زیر یک سطح خاص (اغلب ۵۰۰ نانوگرم در میلی لیتر) به طور مؤثر DVT / PE را رد می‌کند. در سری‌های سرپایی، تا ۳۰٪ از بیماران دارای D-dimers کم بودند که این امر بسیار ساده کار آنها بود. متأسفانه، سطح دایمرهای D در حاملگی طبیعی افزایش می‌یابد، بنابراین در سه ماهه سوم بیشتر خانم‌ها دارای "افزایش" دی دایمرها هستند که کاربرد این آزمایش را بسیار کاهش می‌دهد. یکی از راه‌های جلوگیری از قرار گرفتن در معرض اشعه در شرایط بارداری، انجام مطالعات غیرتهاجمی روی پا است. این امر حتی در موارد مشکوک به آمبولی ریوی نیز وجود دارد زیرا ترومبوز وریدی عمقی در ۷۰-۳۰٪ زنان با آمبولی ریوی اثبات شده وجود دارد. اگر ترومبوز وریدی عمقی وجود داشته باشد، این امر نیاز به درمان ضد انعقادی را تأیید می‌کند و نیاز به مطالعات بیشتر را نفی می‌کند. اسکن‌های تهویه / پرفیوژن (V / Q) به دلیل کاهش قرار گرفتن در معرض تابش مادر، جذابیت دارد. با این حال، بسیاری از اسکن‌ها تشخیصی نیستند و تعداد کمتری از مؤسسات در دسترس بودن این آزمایش هستند. آنژیوگرافی CT اکنون محبوب‌ترین روش برای تشخیص آمبولی ریه است و برای زنانی که مشکوک به آمبولی ریوی هستند اما با مطالعات منفی پا، CT آزمایش بعدی است که معمولاً انجام می‌شود.

به طور خلاصه، یک روش منطقی برای یک زن باردار که مشکوک به ترومبوز وریدی است، انجام داپلرهای پا است. در صورت منفی بودن، این امر وجود ترومبوز وریدی عمقی را منتفی می‌داند. برای زنی که مشکوک به آمبولی ریه است، اگر مطالعات پا منفی باشد، آزمایش بعدی آنژیوگرام CT است.

جدول ۲۹،۳ قرارگیری جنین در معرض تابش

جدول ۲۹،۴ درمان ترومبوز ورید عمقی در حاملگی

Procedure	Fetal radiation (mrads)
Chest X-ray	50
Limited venography	<50
Pulmonary angiography via femoral route	405
Pulmonary angiography via brachial route	6-18
Perfusion lung scan	18
Ventilation lung scan	3-20
Radionuclide venography	205
CT scan	<16

Enoxaparin 1 mg/kg every 12 h to achieve levels of 0.7-1.2 anti-Xa units 4 h after injection
Or
Dalteparin 100 units every 12 h to achieve levels of 0.7-1.2 anti-Xa units 4 h after injection
Hold dose before delivery
Resume after delivery and start warfarin with 10 mg loading dose
Continue warfarin for minimum of 3 months of antithrombotic therapy (heparin plus warfarin) which must be extended to include 6 weeks postpartum period in women with thrombosis early in pregnancy

### قرارگیری جنین در معرض تابش

قرار گرفتن در معرض تابش جنین هنگام ارزیابی بیمار باردار از نظر ترومبوز وریدی / آمبولی ریوی، نگرانی قابل توجهی دارد (جدول ۳-۲۹). قرار گرفتن در معرض تابش در کمتر از ۵۰۰۰ mrad تراژدیک نیست (آستانه در محدوده ۲۵۰۰۰ mrad است). آستانه سرطان زایی بدون مطالعات مشخص بحث برانگیزتر است. مرور متون مربوطه نشان می‌دهد که احتمالاً قرار گرفتن در معرض جنین در مقادیر کم (کمتر از ۵۰۰۰ ماده) با خطر نسبی سرطان خون از ۱/۸ - ۱/۳ همراه است. این خطر به دلیل نیاز به تشخیص دقیق ترومبوز وریدی عمقی / آمبولی ریوی بسیار بیشتر از این است.

### درمان ترومبوز وریدی عمقی

هیپارین با وزن مولکولی پایین، هم در دوران بارداری ایمن و هم مؤثر است. دوز اولیه یکسان است (به عنوان مثال، انوکسپارین ۱ میلی‌گرم / کیلوگرم هر ۱۲ ساعت) (جدول ۴-۲۹). بیماران مبتلا به ترومبوز برای مدت حاملگی تحت هیپارین LMW قرار می‌گیرند، بنابراین سطح باید با هدف درمانی ۱/۱ - ۰/۷ واحد ضد ۴Xa ساعت پس از تزریق دنبال شود. با توجه به افزایش کلیرانس کلیه از LMWH، باید از دوز پیشنهادی استفاده شود. استفاده از وارفارین در هر زمان از بارداری با افزایش خطر ابتلا به ناهنجاری جنینی (به خصوص از ۶ تا ۱۲ هفتگی) همراه است و بهتر است از آن اجتناب شود. هیپارین استاندارد خطر پوکی استخوان را افزایش می‌دهد (تا ۳۰٪) و در صورت استفاده باید با

## فصل بیست و نهم: خون‌ریزی و ترومبوز: مسائل در زنان ۳۴۱

سطح هیپارین کنترل شود زیرا اندازه‌گیری aPTT غیرقابل اطمینان بوده برای اثر هیپارین در طی بارداری.

تمام داروهای ضد انعقاد مستقیم خوراکی مولکول‌های کوچکی هستند که می‌توانند از جفت عبور کنند و در بارداری منع مصرف دارند.

### زایمان

هیپارین‌های LMW باید در ابتدای زایمان متوقف شوند. اگرچه هفته‌ها قبل از زایمان برخی از موارد به هیپارین استاندارد تغییر می‌کنند، اما این غیر منطقی است زیرا نیمه عمر LMWH با هیپارین استاندارد تفاوت چندانی ندارد و در بسیاری از بیماران نیمه عمر هیپارین استاندارد با شروع زایمان بسیار طولانی می‌شود. پس از زایمان، هیپارین باید همراه وارفارین مجدداً شروع شود. وارفارین هرگز نباید بدون پوشش هیپارین شروع شود زیرا ممکن است نکروز پوستی وارفارین در این شرایط ایجاد شود. مادران وارفارین می‌توانند پرستار شوند زیرا فقط یک شکل غیرفعال از وارفارین در شیر مادر ترشح می‌شود. وارفارین برای حداقل ۳ ماه درمان باید INR از ۲-۳ ادامه یابد. زنان مبتلا به ترومبوز در اوایل بارداری باید وارفارین را به مدت ۶ هفته پس از زایمان دریافت کنند.

### پیشگیری

#### ترومبوز وریدی عمقی قبلی

این زنان در معرض خطر عود مجدد هستند و باید پروفیلاکسی دریافت کنند. اکثر زنانی که سابقه ترومبوز دارند باید در طول بارداری پروفیلاکسی دریافت کنند (جدول ۲۹،۵). زنانی که سابقه DVT مرتبط با استروژن ندارند، فقط ممکن است برای زایمان و ۶ هفته پس از زایمان به پروکسیکس نیاز داشته باشند. مثالی از این مورد، بیماری است که پس از شکستگی پا دچار DVT شده است. بیشترین تجربه با انوکسپارین ۴۰ میلی‌گرم در هر روز یا با مصرف داروی دلتپارین ۷۰۰۰-۵۰۰۰ واحد در روز است. وارفارین (هدف ۲-۳ INR) یا LMWH به مدت ۶ هفته پس از زایمان تجویز می‌شود.

جدول ۲۹،۵ پیشگیری

<i>Previous deep venous thrombosis—not currently being anticoagulated</i>
<b>Dalteparin 5,000 units every 12 h</b>
Or
<b>Enoxaparin 40 mg every day</b>
Duration: estrogen-related or idiopathic, throughout pregnancy and 6 weeks after; provoked, 6 weeks after delivery
<i>Patient currently being anticoagulated</i>
<b>Enoxaparin 1 mg/kg every 12 h to achieve levels of 0.7–1.2 four hours after injection</b>
Or
<b>Dalteparin 100 units every 12 h to achieve levels of 0.7–1.2 four hours after injection</b>
<i>Patients with identified hypercoagulable states but no history of thrombosis</i>
<b>Dalteparin 5,000 units every 12 h</b>
Or
<b>Enoxaparin 40 mg every day</b>
Duration: 6 weeks after delivery, other risk factors (obesity, age > 35, bedrest)—throughout pregnancy

### دریچه‌های پروتزی قلبی مکانیکی

این یک وضعیت بسیار پیچیده است. وارفارین "بهترین" ضد انعقاد برای مادری است که کمترین خطر ترومبوزیس را دارد اما اگر از هفته ۶ تا ۱۲ استفاده شود منجر به جنین می‌شود. هپارین استاندارد دارای مشکلات پوکی استخوان و نظارت است. LMWH بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرد، اما سطح آن باید در جوی‌های فرعی ۰/۷ - ۰/۴ IU میلی‌لیتر و قله‌های ۱/۲ - ۱/۰ IU میلی‌لیتر با سطوح بسیار مکرر حفظ شود. LMWH باید در بیشتر دوران بارداری برای بیشتر خانم‌ها استفاده شود، اما برای بیماران با دریچه‌های بسیار خطرناک - دریچه‌های میترال، چند دریچه، یا سکتی قلبی LMWH - فقط در هفته‌های ۶ تا ۱۲ و سپس بعد از هفته ۳۲ با وارفارین در طول بقیه زمان این امر با ترومبوز دریچه کمتر اما افزایش خطر خونریزی داخل جمجمه جنین همراه است.

## زنان مبتلا به بیماری‌های انعقادی بیش از حد اما فاقد سابقه DVT

زنانی که ترومبوفیلی دارند، باید برای زایمان و ۶ هفته بعد از آن پروفیلاکسی دریافت کنند. زنانی که سایر عوامل خطر ترومبوز را دارند (سن < ۳۵ سالگی، چاقی، تختخواب) باید از نظر پروفیلاکسی در تمام دوران بارداری در نظر گرفته شوند.

## موضوعات ویژه

### زنان با آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید

زنان با آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید (APLA) و ترومبوز باید در دوران بارداری به شدت تهاجم ضد انعقاد خون داشته باشند. با این حال، مدیریت زنان مبتلا به APLA بدون ترومبوز بسیار بحث برانگیز است. نشان داده شده است که استفاده از هپارین به علاوه دوز پایین آسپیرین در بیماران مبتلا به APLA که دارای شرح حال عوارض بارداری هستند، از آسپیرین به تنهایی موثرتر است. مشخص نیست که آیا آسپیرین واقعاً لازم است یا خیر، اما تا زمانی که این مورد بررسی نشود، باید از ترکیب درمانی استفاده شود. به نظر می‌رسد زنان با APLA با تیترا بالا با سابقه بارداری منفی یا سابقه ترومبوتیک از پروفیلاکسی بهره‌مند نمی‌شوند.

### زنانی که مصرف‌کننده ضد انعقاد خون هستند و می‌خواهند باردار شوند

چندین گزینه درمانی وجود دارد: ۱. جلوگیری از انعقاد خون را متوقف کنید. بدیهی است که این حداقل مطلوب نیست، اما ممکن است زمان مفیدی برای بررسی شاخص‌های ضد انعقاد بیمار باشد. ۲. بیمار را به هپارین با وزن مولکولی کم تغییر دهید در حالی که زوجین در تلاش باردار شدن هستند. این "مطلوب" ترین حد برای کودک است اما این احتمال را دارد که زن در دوره طولانی LMWH باشد. ۳. بررسی‌های مکرر بارداری و تبدیل فوری به هپارین در صورت مثبت بودن. این خطر را در خطرناکترین زمان وارفارین درمانی برای کودک به حداقل می‌رساند.



## فصل سی‌ام: ترومبوز کودکان

ترومبوز یک اتفاق نادر در جمعیت کودکان است، اما میزان بروز آن در دهه گذشته افزایش یافته است و برآوردهای فعلی نشان دهنده بروز تقریباً ۱۸۸ مورد ترومبوآمبولی وریدی در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر است. ترومبوز کودکان در یک توزیع دوقلوی، با اوج اول در دوره نوزادی و قله دوم در سال‌های نوجوانی، رخ می‌دهد. با این حال، وقتی برای پذیرش و ترخیص از بیمارستان عادی می‌شود، با افزایش سن، میزان ترومبوز افزایش می‌یابد. به طور کلی، ترومبوز کودکان یک مشکل مراقبت سوم است که بیشتر در کودکان مبتلا به بیماری‌های مراقبت مزمن مانند نقص مادرزادی قلب، بیماری کلیوی یا بدخیمی و همچنین در کودکانی که در ICU پذیرفته شده‌اند، یا دچار تروما شده‌اند و یا در آنها اتفاق افتاده است، اتفاق می‌افتد. کاتترهای وریدی مرکزی بیش از ۹۰٪ از ترومبوزهای کودکان تحریک شده یا با یک بیماری زمینه‌ای مرتبط هستند. درمان ترومبوز در جمعیت کودکان به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد سیستم هموستاتیک در حال رشد، احتمال زنده ماندن کودکان مبتلا به زندگی برای دهه‌ها سال پس از رویداد ترومبوتیک و خطر انعقاد خون در افراد جوان و فعال، نیاز به توجه ویژه‌ای دارد.

### دامنه‌های طبیعی

سیستم هموستاتیک از نظر تکاملی تنظیم می‌شود و نتیجه آن تفاوت کیفی و کمی در فاکتورهای انعقادی، پروتئین‌های فیبرینولیتیک و عملکرد پلاکت‌ها به روشی وابسته به سن است. اصطلاح "هموستاز رشدی" برای دوره زمانی در نوزاد استفاده می‌شود که سیستم هموستاتیک در تعادل در حال تکامل عملکردهای پیش و ضد انعقاد وجود داشته باشد. بیشتر سطح پروتئین‌های انعقادی در بدو تولد کم است و در سال اول زندگی به آرامی به دامنه بزرگسالان می‌رسد. با این حال، سطح پروتئین‌های وابسته به ویتامین K تا سال‌های نوجوانی زندگی به محدوده طبیعی بزرگسالان نمی‌رسد.

سطح آنتی ترومبین و پروتئین‌های C و S در بدو تولد به طور قابل توجهی پایین تر است، همچنین سطح پروتئین C نیز کمتر از حد بزرگسالان تا سال‌های نوجوانی است. هنگام تفسیر مقادیر آزمایشگاهی در بیماران جوان، استفاده از دامنه‌های طبیعی مخصوص سن بسیار مهم است.

### ترومبوز وریدی عمقی و آمبولی ریه

ترومبوز وریدی در کودکان غیر معمول است. اکثریت قریب به اتفاق موارد ثانویه به فرآیندهای بیماری مزمن مانند بیماری مادرزادی قلب، سندرم نفروتیک یا سرطان خون است. سایر عوامل خطر مرتبط با ترومبوز کودکان شامل پذیرش در ICU، بستری طولانی مدت در بیمارستان (< ۵ روز)، تهویه مکانیکی، عفونت سیستمیک و وجود یک خط وریدی مرکزی است. سایر عوامل خطر اکتسابی شامل استروژن درمانی، کم آبی، چاقی و داروهای ضد انعقاد لوپوس یا سندرم آنتی فسفولیپید است. به نظر نمی‌رسد که حالت‌های انعقادی ارثی نقش مهمی در تحریک ترومبوز وریدی کودکان دارند اما ممکن است خطر را در همکاری با عوامل خطر اکتسابی افزایش دهد. مهم‌ترین جنبه تشخیص DVT و PE در کودکان داشتن شاخص بالایی از سوء ظن است زیرا این یک اتفاق نادر در جمعیت کودکان است. مشابه بزرگسالان، بیماران با درد، تورم و گرمای پوست پوشاننده ظاهر می‌شوند. آن‌ها ممکن است با عوارض انسداد مانند سندرم SVC یا کاتتر ورید مرکزی ناکارآمد ظاهر شوند. اگرچه مطالعات مربوط به کودکان وجود ندارد، اما استفاده از سونوگرافی داپلر همچنان اولین انتخاب برای آزمایش تشخیصی است. تجسم پروگزیمال ترومبوز ورید مرکزی می‌تواند با سونوگرافی داپلر چالش برانگیز باشد، و گاهی اوقات اکوکاردیوگرافی، آنژیوگرافی CT یا MRA انجام می‌شود که سوء ظن بالینی برای ترومبوز ورید مرکزی در نزدیکی بالا باشد اما داپلر منفی باشد. آنژیوگرام CT تصویربرداری تشخیصی برای کودکان خردسالی است که برای آنها سوء ظن زیادی به PE وجود دارد زیرا تهیه اسکن V/Q برای یک کودک خردسال غیر همکاری ممکن است چالش برانگیز باشد.

اطلاعات محدودی در مورد کاربرد D-dimers در جمعیت کودکان وجود دارد و ارزش پیش‌بینی منفی D-dimer در کودکان تأیید نشده است. تا زمانی که این داده‌ها قویتر شوند، از D-dimers حتی در جمعیت بزرگسال نیز باید با احتیاط استفاده شود. نقش آزمایش برای ترومبوفیلی وراثتی در گروه سنی کودکان بحث برانگیز است و نتایج به ندرت بر تصمیمات حاد یا مزمن درمانی تأثیر می‌گذارد. وجود ماده ضد انعقاد لوپوس مداوم نشان دهنده نیاز به انعقاد نامشخص است. بنابراین، آزمایش این موضوع در زمان تشخیص و دوباره در ۲۲ هفته بخش مهمی از ارزیابی آزمایشگاهی در ترومبوز کودکان



## فصل سی‌ام: ترومبوز کودکان ۳۴۷

است. CBC، PT / INR، PTT و عملکرد کلیوی / کبدی باید قبل از شروع ضد انعقاد در بیماران اطفال به دست آید. خطرات آمبولیزاسیون یا مرگ و میر ناشی از ترومبوز از ملاحظات مهم در گروه سنی کودکان است. با این حال، این حوادث در این جمعیت نسبتاً نادر است. در عوض، مهم‌ترین پیامد مخرب ترومبوز اطفال سندرم پس از ترومبوتیک و نتیجه آناتومی وریدی غیرطبیعی و نارسایی مزمن وریدی است. بیمار اطفال به دنبال وقوع ترومبوتیک خود احتمالاً دهه‌ها زنده خواهد ماند. بنابراین، جلوگیری از این عارضه طولانی مدت که می‌تواند تأثیر قابل توجهی بر کیفیت زندگی و هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی داشته باشد، امری حیاتی است. بازیابی جریان عروقی طبیعی از طریق تفکیک لخته یک هدف مهم ضد انعقاد خون است. درمان ترومبوز در جمعیت نوزادی با توجه به میزان ترومبوز و همچنین علائم آن هدایت می‌شود و شرایطی وجود دارد که تصویربرداری به جای شروع فوری ضد انعقاد، توصیه می‌شود. برای کودکان بزرگتر مبتلا به ترومبوز تحریک شده، ۳ ماه ضد انعقاد به طور کلی استاندارد مراقبت است. با این حال، در کودکان مبتلا به ترومبوز ایدیوپاتیک، درمان به ۶-۱۲ ماه و در برخی مواقع به طور نامحدود افزایش می‌یابد. درمان ترومبوز کودکان از رهنمودهای بزرگسالان برون یابی می‌شود. در حال حاضر مطالعات برای تعیین مدت زمان بهینه ضد انعقاد خون در ترومبوز تحریک شده کودکان ادامه دارد. نقش پروفیلاکسی برای نوزادان و کودکان به وضوح مشخص نشده است، اما حداقل باید در جمعیت بزرگسال بزرگتر پروفیلاکسی مبتنی بر خطر را در نظر گرفت.

### ترومبوز مرتبط با کاتتر

همانند بزرگسالان، استفاده از کاتتر در کودکان با میزان بالای ترومبوز وریدی همراه است. بیشترین میزان ترومبوز مربوط به کاتتر در کودکان کمتر از ۱ سال اتفاق می‌افتد و احتمالاً عروق با قطر کوچکتر را منعکس می‌کند. سپسیس، وزن کم هنگام تولد و ناراحتی مادرزادی قلب، خطر ترومبوز مرتبط با کاتتر را افزایش می‌دهد. انسداد خط مرکزی یا عفونت‌های مکرر خط مرکزی گاهی اوقات اولین علامت ترومبوز است. در نوزادان مبتلا به ترومبوز مربوط به کاتتر، ترومبوسیتوپنی ممکن است علامت ارائه دهنده باشد.

عروق ناف و ورید مکان‌های منحصر به فردی هستند که برای کاتتریزاسیون در نوزادان استفاده می‌شوند. میزان ترومبوز از نظر بالینی آشکار برای کاتترهای ورید ناف از ۱۰ تا ۲۰ درصد است. عوارض طولانی مدت شامل بیماری کلیوی، افزایش فشار خون در درگاه و واریس است. ترومبوز شریان ناف نادرتر است اما ممکن است با عوارض شدید مانند ترومبوز شریان کلیوی یا مزانتریک یا حتی انسداد

کامل آئورت همراه باشد. عارضه منحصر به فرد ترومبوز خط وریدی مرکزی اندام فوقانی، ترومبوز دهلیزی راست است. در نوزادان، توصیه برای درمان این است که بلافاصله ضد انعقاد خون شروع شود یا طی ۱ هفته مجدداً تصویربرداری شود. اگر لخته در آن دوره گسترش یابد، آنتی انعقاد خون توصیه می‌شود. برای نوزادان، مدت زمان توصیه شده برای درمان ۶ هفته تا ۳ ماه است. برای کودکان بزرگتر، ۳ ماه درمان برای درمان ترومبوز خط وریدی توصیه می‌شود، و در صورت نیاز به خط، ضد انعقاد پرولیلکتیک با  $INR\ 1/8 - 1/5$  یا LMWH پیشگیری برای مدت زمان قرار دادن خط توصیه می‌شود. ترومبوز خط شریانی برداشتن خط را الزامی می‌کند. اگر ایسکمی قابل توجهی اتفاق بیفتد، باید درمان ترومبولیتیک با استفاده از کاتتر در نظر گرفته شود.

### ترومبوز وریدی داخل شکمی

ترومبوز ورید کلیوی در طول ماه اول زندگی شایع است و اکثریت آن در هفته اول زندگی رخ می‌دهد. شرایطی که زمینه بروز ترومبوز ورید کلیوی را فراهم می‌کند بیماری قلبی سیانوتیک، کم آبی، سپسیس و کاتتریزاسیون ورید چتری است. ترومبوسیتوپنی، هماچوری، اختلال عملکرد کلیه و توده پهلو از علائم شایع هستند. با سونوگرافی با عکسبرداری عروقی می‌توان تشخیص داد. درمان همچنان در نوزادان بحث برانگیز است. در ترومبوز ورید کلیوی بدون تهاجم IVC، در صورت ایجاد پسوند، درمان محافظه کارانه با تصویربرداری مکرر و شروع ضد انعقاد توصیه می‌شود. برای RVT همراه با تهاجم IVC، ضد انعقاد با LMWH توصیه می‌شود. ترومبوز ورید پورتال در جمعیت کودکان غیر معمول است. در نوزادان، غالباً با کاتتریزاسیون ورید چتر همراه است. در کودکان بزرگتر، این امر با پیوند کبد، عفونت‌های داخل شکمی، جراحی طحال، بیماری سلول داسی شکل و آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید همراه بوده است، اما در  $< 50\%$  علت زمینه‌ای شناسایی نشده است. درمان بهینه ناشناخته است، اما باید از نظر انعقاد خون برای PVT حاد در کودکان در نظر گرفته شود.

### سکته مغزی کودکان

بروز سکته مغزی کودکان در آمریکای شمالی حدود  $2/4$  /  $100000$  سال است. سکته مغزی نوزادی حدود یک سکته مغزی در کودکان را تشکیل می‌دهد و تقریباً از هر  $3500$  مورد زنده یک مورد در هر تولد اتفاق می‌افتد.

## فصل سی‌ام: ترومبوز کودکان ۳۴۹

عوامل خطر ساز سکته نوزادی را می‌توان به مادر، جفت یا نوزاد نسبت داد. عوامل خطر خاص شامل تب مادر، پارگی طولانی مدت غشاهای نمرات کم آپگار، ترومبوز جفتی، اسیدوز نوزاد، تب نوزادی، سپسیس نوزاد و بیماری مادرزادی قلبی نوزادان است. سکته مغزی حاد ایسکمیک در کودکان به طور کلی با یک بیماری زمینه‌ای در نتیجه تصلب شرایین یا بیماری قلبی زمینه‌ای مرتبط است. بیماری سلول داسی شکل یکی دیگر از دلایل عمده سکته مغزی ایسکمیک کودکان با میزان عود تا ۵۰٪ است. آبله مرغان (واریسلا زوستر) با آنژیوپاتی موقتاً مرتبط است که می‌تواند منجر به سکته شود. عفونت‌های واریسلا همچنین با ضد بدن اکتسابی پروتئین S در ارتباط بوده و این نیز ممکن است در تشکیل سکته مغزی نقش داشته باشد. یکی دیگر از علل عفونی سکته مغزی، التهاب عروقی ناشی از مننژیت یا انسفالیت است. عوامل خطر اضافی برای سکته مغزی ایسکمیک حاد کودکان شامل عفونت، کم آبی، کم خونی فقر آهن و مهم‌تر از همه ضربه می‌باشد. تشریح کاروتید دلیل غیرمعمول سکته مغزی کودکان نیست. علی‌رغم این عوامل خطر شناخته شده، یک علت زمینه‌ای در یک سوم نوزادان و تقریباً ۱۰٪ از بیماران کودکان با سکته مغزی ایسکمیک حاد مشخص نیست. سکته مغزی حاد ایسکمیک در کودکان به عنوان یکی از ده علت اصلی مرگ و میر در جمعیت کودکان ذکر شده است و در جمعیت غیر نوزادان ۵۰-۱۰٪ دارای نرخ عود است. سکته ایسکمیک حاد نوزادان منجر به مرگ در کمتر از ۱۰٪ از نوزادان مبتلا می‌شود، اما شیوع عوارض طولانی مدت شامل تشنج و نقص حرکتی و یا شناختی وجود دارد. میزان عود در جمعیت نوزادان کمتر از جمعیت کودکان است: کمتر از ۵٪ بیماران نوزادی سکته‌های مکرر را تجربه می‌کنند. درمان سکته حاد ایسکمیک کودکان در ابتدا محافظت از مغز در برابر آسیب مداوم از طریق اقدامات محافظتی عصبی مانند نرموترمی، نورموگلیسمی، جلوگیری از افت فشار خون و جلوگیری از تشنج است. در صورت عدم شناسایی خونریزی داخل جمجمه، باید ضد انعقاد خون شروع شود. ضد انعقاد با LMWH به طور کلی برای سکته مغزی منتسب به پدیده‌های قلبی-آمبولیک و تشریح کاروتید به مدت حداقل ۳ ماه نشان داده می‌شود. هنگامی که پدیده‌های قلبی-آمبولی یا کالبد شکافی رد شد، درمان با آسپرین برای بیشتر دلایل سکته مغزی نشان داده می‌شود. آسپرین باید حداقل برای ۲ سال ادامه یابد. بروز ترومبوز وریدی سینوس مغزی (CSVT) تقریباً ۰/۷ - ۰/۴ / ۱۰۰، کودک در سال است که ۰/۴٪ CSVT در دوره نوزاد متولد می‌شود. CSVT عمدتاً با بیماری‌های زمینه‌ای مانند کم آبی، عفونت سر و گردن، ضربه یا جراحی اخیر CNS همراه است. نتایج CSVT منجر به انسداد خروجی، احتقان وریدی، ورم و در نهایت انفارکتوس با یا بدون خونریزی همراه می‌شود. ضد انعقاد در درمان CSVT نشان داده شده است، و خونریزی کوچک لزوماً منعی برای درمان نیست زیرا خونریزی

احتمالاً در نتیجه یک انسداد وریدی است. برای نوزادان، درمان با LMWH به مدت ۶ هفته تا ۳ ماه به طور کلی توصیه می‌شود. برای کودکان بزرگتر، ۳ ماه درمان با LMWH یا VKA توصیه می‌شود. اکثر کودکان از CSVT حاد زنده مانده و تقریباً ۰.۵٪ به زندگی عادی ادامه می‌دهند. با این حال، تا ۴۰٪ نقص عصبی خواهد داشت.

### کمبود پروتئین C یا S هموزیگوت

در کمبود پروتئین C یا S در هموزیگوت باید هنگام ظهور purpura fulminans چند ساعت تا چند روز پس از زایمان مشکوک شود. علائم دیگر شامل کوری ناشی از ترومبوز شبکیه و خون‌ریزی، خون‌ریزی سیستم عصبی مرکزی، DIC شدید و ترومبوز عروق بزرگ است. با اثبات عدم وجود پروتئین C یا S در نوزاد و تشخیص هتروزیگوت والدین برای کمبود پروتئین C یا S، تشخیص داده می‌شود. هدف درمان جایگزینی پروتئین از دست رفته است و به طور معمول پلاسمای منجمد تازه (۲۰-۱۰ میلی‌لیتر در کیلوگرم) هر ۶-۱۲ ساعت انجام می‌شود. کنسانتره پروتئین C موجود است و درمان اختصاصی تری را ارائه می‌دهد و برای رسیدن به حداکثر سطح ۶۰٪ (۰/۶ واحد در میلی‌لیتر) در ۲۰-۶۰ واحد تجویز می‌شود. هیچ کنسانتره‌ای برای پروتئین S در دسترس نیست، وقتی بیمار تثبیت شد و همه ضایعات پوستی بهبود یافت، ضد انعقاد طولانی مدت یا جایگزینی معمول با FFP یا کنسانتره پروتئین C شروع می‌شود.

### استفاده کودکان از داروهای ضد ترومبوتیک

#### ضد پلاکت درمانی

علیرغم نیاز و استفاده از درمان ضد پلاکت در کودکان، اطلاعات کمی در مورد دوز این عوامل وجود دارد. برای دریچه‌های مکانیکی، از دوزهای آسپرین در محدوده ۲۰-۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز استفاده شده است. برای سکتة مغزی ایسکمیک شریانی حاد که مربوط به پدیده قلبی-آمبولیک یا کالبد شکافی شریانی نیست، - مصرف آسپرین در محدوده ۵-۱ میلی‌گرم در کیلوگرم در روز توصیه می‌شود. برای کلوییدوگرل، دوز  $0.2 \text{ mg / kg}$  پیشنهاد می‌شود. هیچ داده‌ای در مورد دوزهای تیکلوپیدین یا مهارکننده‌های GP IIb / IIIA در کودکان وجود ندارد.

## هپارین و ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین

استفاده از هپارین استاندارد در کودکان خردسال به دلیل مقادیر کم آنتی ترومبین و سایر اختلافات در سیستم انعقاد، چالش برانگیز است. غالباً، درمان با هپارین با دوز بولوس ۷۵ واحد / کیلوگرم آغاز می‌شود. دوز نگهدارنده برای کودکان زیر یک سال ۲۸ واحد در کیلوگرم در ساعت است و برای کودکان بالاتر از یک ۲۰ واحد در کیلوگرم در ساعت است. اندازه‌گیری سطح ضد Xa با استفاده از aPTT ترجیح داده می‌شود.

تزریق باید تنظیم شود تا سطح ضد  $0.1-0.3 \text{ IU/ml}$  حفظ شود. برای فونداپارینوکس، مقدار مصرف  $0.1 \text{ mg/kg}$  روزانه است. ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT) می‌تواند در نوزادان و کودکان رخ دهد. به دلیل نیاز به کاتتریزاسیون مکرر با قرار گرفتن در معرض هپارین، HIT به خصوص در کودکان مبتلا به بیماری قلبی شایع است.

## هپارین با وزن مولکولی پایین

همانند بیماران بزرگسال، LMWH مزایای زیادی در کودکان دارد، به ویژه در سهولت دوز و نظارت (جدول ۳۰-۱). نوزادان نسبت به کودکان مسن به دوزهای بالاتر نیاز دارند. بهترین عامل مورد مطالعه انوکسپارین است، با دوز  $1 \text{ mg/kg/q12 h}$  برای سن بیش از ۲ ماه و  $1.5 \text{ mg/kg/q12 h}$  برای کمتر از ۲ ماه. سطح Anti-Xa باید ۴ ساعت پس از دوز دوم یا سوم با سطح هدف ۱-۱.۵ IU/ml بررسی شود.

## وارفارین

علی‌رغم اینکه غالباً دارای سطح پایین‌تری پروتئین وابسته به ویتامین K است، کودکان نسبت به بزرگسالان به وارفارین بیشتری در هر واحد وزن بدن نیاز دارند (جدول ۳۰-۲). دوزهای مبتنی بر سن برای دوزها موجود است: ۲ ماه تا ۱ سال،  $0.2 \text{ میلی‌گرم در کیلوگرم}$ . ۵-۱ سال،  $0.09 \text{ میلی‌گرم بر کیلوگرم}$ ؛ ۱۰-۶ سال،  $0.07 \text{ میلی‌گرم در کیلوگرم}$ ؛ و ۱۱-۱۸ سال،  $0.06 \text{ میلی‌گرم در کیلوگرم}$ . وارفارین به دلیل تنوع در رژیم غذایی ممکن است در یک کودک خردسال یا کودک دشوار باشد و برای ضد انعقاد حاد، LMWH به طور کلی ترجیح داده می‌شود. در صورت قرار دادن بیمار بر روی وارفارین، باید INR از نزدیک کنترل شود تا در محدوده بیماری کنترل شود.

## درمان با ترومبولیتیک

نقش ترومبولیتیک درمانی در ترومبوز کودکان بحث برانگیز است و به خوبی مطالعه نشده است (جدول ۳۰،۱). بیشترین عامل ترومبولیتیک مورد مطالعه در کودکان، فعال کننده پلاسمینوژن بافت (tPA) است. دوز سیستمیک استاندارد ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم در مدت زمان ۶ ساعت برای کودکان زیر ۱ سال است، پلاسمای دوز ۱۵ میلی گرم در کیلوگرم اغلب برای تأمین پروتئین‌های پروبیبرینولیتیک داده می‌شود. هپارین همزمان با دوز ۱۰ واحد در کیلوگرم در ساعت تجویز می‌شود. اگر کودک هپارین بود، ۳۰ دقیقه قبل از شروع تزریق و ادامه دوز ۳۰ دقیقه بعد از آن دوز اصلی از سر گرفته می‌شود. از دوز ۰/۰۵ – ۰/۰۱ میلی گرم / کیلوگرم tPA برای ترومبولیز با هدایت سوند استفاده می‌شود.

جدول ۳۰،۱ دوز درمانی هپارین و LMWH در کودکان

<b>Standard heparin</b>
Bolus: 75 units/kg
Maintenance
<1 year: 28 units/kg/h
>1 year: 20 units/kg/h
Adjust to aPTT range that reflects heparin level of 0.35–0.70 anti-Xa units
<b>Enoxaparin</b>
Treatment dose
<5 kg: 1.5–1.75 mg/kg every 12 h
>5 kg: 1.0 mg/kg every 12 h

جدول ۳۰،۲ دوز درمانی وارفارین در کودکان

INR	Action
<i>Day 1: warfarin 0.2 mg/kg</i>	
<i>Day 2–4: protocol</i>	
1.1–1.3	Repeat day 1 dose
1.4–1.9	50 % of day 1 dose
2.0–3.0	50 % of day 1 dose
3.1–3.5	25 % of day 1 dose
>3.5	Hold until INR < 3.5, then 50 % of previous dose
<i>Maintenance guidelines</i>	
1.1–1.3	Increase dose by 20 %
1.4–1.9	Increase dose by 10 %
2.0–3.0	No change
3.1–3.5	Decrease by 10 %
>3.5	Hold until INR < 3.5, then 20 % of previous dose

جدول ۳۰،۳ دوز درمانی ترومبوتیکی در کودکان

tPA: No loading dose. Infuse 0.1–0.6 mg/kg for 6 h
Urokinase: Load with 4,400 units/kg and infuse 4,400 units/kg/h for 4–6 h
Streptokinase: Load with 2,000 units/kg and infuse 2,000 units/kg over 4–6 h

### داروهای ضد انعقاد خوراکی جدید

هنوز داروهای ضد انعقاد خوراکی جدید در جمعیت کودکان مورد مطالعه قرار نگرفته است، اما ممکن است فرصتی عالی برای بهبود انعقاد خون در این جمعیت باشد.



# Hemostasis & Thrombosis

Thomas G. Delouger

Translated By:  
Soroush Taherkhani  
Faegheh Bahri

