

نسخة مرجعية للنشر المكتبي بشأن إعطاء مضادات التجلط

(النسخة رقم 2.5)

ملخص وضعه الائتلاف لمعلومات إعطاء مضادات التجلط

قامت بإنتاج هذا المرجع مبادرة ميشيغان لتحسين جودة إعطاء مضادات التجلط (Michigan Anticoagulation Quality Improvement Initiative, MAQI²)، وائتلاف من عيادات وخبراء إعطاء مضادات التجلط من أنحاء ولاية ميشيغان. يجري تمويل MAQI² من طرف Blue Cross Blue Shield of Michigan و Blue Care Network من خلال برنامج تحسين الجودة التعاوني (Collaborative Quality Improvement, CQI).

يهدف هذا المرجع إلى أن يقدم للممارسين مصدرًا محدثًا وموثوقًا وسهل الاستخدام للمعلومات المتعلقة بإعطاء مضادات التجلط. ويقوم المحتوى على أحدث التوجيهات والأبحاث العلمية المتاحة المثبتة بالأدلة، قدر الإمكان. إن كنت على دراية بتوجيهات أو أبحاث جديدة، أو إن كانت لديك اقتراحات يمكن أن تساعد على تحسين هذا المرجع، فيرجى مراسلة البريد الإلكتروني.

ما الجديد في النسخة رقم 2.5؟

- معلومات محدثة بشأن مضادات التجلط الفموية المباشرة (Direct oral anticoagulants, DOAC) بناءً على المرجع السريع من منتدى مضادات التجلط (AC Forum) بشأن التفاعلات الدوائية-الدوائية وأحدث النشرات المرفقة بعبوات الأدوية (صفحة 6)
- التعريف المحدث للرجفان الأذيني الصمامي لتوضيح المرضى المؤهلين لمضادات التجلط الفموية المباشرة (DOACs) بناءً على أحدث التوجيهات (صفحة 13)
- الاختيار المحدث لمضاد التجلط في جدول الرجفان الأذيني بناءً على أحدث توجيهات الكلية الأمريكية لطب القلب (American College of Cardiology, ACC)/جمعية القلب الأمريكية (American Heart Association, AHA) بشأن استخدام DOACs في الصمامات الحيوية الاصطناعية (صفحة 15)

إخلاء للمسؤولية: هذه الوثيقة لأغراض توفير المعلومات فقط ولا تمثل في حد ذاتها مشورة طبية. المعلومات المدرجة لا تحل محل الأحكام الطبية الدقيقة من طرف مهني طبي مؤهل قد ترد معلومات ضمن هذه الوثيقة لا تنطبق على الحالة الطبية المطروحة أو قد لا تكون ملائمة لها.

جدول المحتويات

(اضغط Ctrl+F للبحث عن كلمة مفتاحية في الوثيقة بالكامل)

<p>اختيار مضاد التجلط</p> <ul style="list-style-type: none"> • معلومات وارفارين (Warfarin) (صفحة 5) • معلومات DOAC (صفحة 6) • تعريفات الرجفان الأذيني غير الصمامي (صفحة 13) • مقارنة مضادات التجلط (صفحة 14) • اختيار مضاد التجلط بناءً على عوامل متعلقة بالمريض (صفحة 16) • تحديد المرضى الملازمين لأدوية DOACs (صفحة 20) • مزايا أدوية DOACs وعيوبها (صفحة 21) • شجرة قرار اختيار مضاد التجلط (صفحة 22) 	<p>تحديد الحاجة وتقييم الخطر</p> <p>أدوات تقييم خطر الرجفان الأذيني</p> <ul style="list-style-type: none"> • تقييم خطر السكتة الدماغية في مرضى الرجفان الأذيني (Atrial Fibrillation, A-fib) (صفحة 1) • تقييم خطر النزيف (p. 2) <p>أدوات تقييم خطر الانصمام الخثاري الوريدي (Venous Thromboembolism, VTE)</p> <ul style="list-style-type: none"> • تقييم خطر النزيف (p. 3) <p>نماذج أخرى لتقييم الخطر</p> <ul style="list-style-type: none"> • نماذج خطر النزيف (صفحة 4) • حسابات وتطبيقات أخرى عبر الإنترنت (الصفحة 4)
<p>DOACs</p> <p>البدء</p> <ul style="list-style-type: none"> • قائمة تدقيق بدء أحد أدوية DOAC (صفحة 56) • الاختصار المساعد للذاكرة ICHECK'D بشأن بدء أحد أدوية DOAC (صفحة 57) • الانتقال من مضادات تجلط أخرى (صفحة 62) • مدة علاج VTE (صفحة 26) • الإعداد المبدئي لعلاج VTE (صفحة 32) • التفاعلات الدوائية-الدوائية/بين الأدوية والمكملات (صفحة 60) <p>توعية المريض</p> <ul style="list-style-type: none"> • قائمة تدقيق موضوعات التوعية (صفحة 63) • مواد التوعية (صفحة 64) <p>المعالجة طويلة الأمد</p> <ul style="list-style-type: none"> • قائمة تدقيق أسئلة المتابعة الروتينية (صفحة 65) • المخطط الانسيابي لخطة إدارة DOAC (صفحة 66) • المعالجة في الفترة المحيطة بالإجراء (صفحة 67) • القياس وعكس التأثير (صفحة 72) • معالجة النزيف (صفحة 73) • الانتقال إلى مضادات تجلط أخرى (صفحة 78) • بطاقات مرضى DOAC (صفحة 79) • النزيف الطفيف أثناء العلاج بمضادات التجلط (صفحة 50) • بروتوكول معالجة نزيف الأنف (صفحة 51) • إعادة بدء استخدام مضاد التجلط بعد النزيف (صفحة 54) 	<p>وارفارين (Warfarin)</p> <p>البدء</p> <ul style="list-style-type: none"> • أشياء ينبغي مراعاتها قبل بدء استخدام المريض للوارفارين (Warfarin) (صفحة 23) • النسبة الدولية القياسية (International Normalized Ratio, INR) ومدة العلاج (صفحة 24) • الجرعة المبدئية (صفحة 28) • المخططات البيانية للجرعات المبدئية (صفحة 30) • الإعداد المبدئي لعلاج VTE (صفحة 32) • التحول من أحد أدوية DOAC إلى الوارفارين (Warfarin) (صفحة 33) • التفاعلات الدوائية-الدوائية (صفحة 34) <p>توعية المريض</p> <ul style="list-style-type: none"> • قائمة تدقيق موضوعات التوعية (صفحة 35) • مواد التوعية (صفحة 36) <p>المعالجة طويلة الأمد</p> <ul style="list-style-type: none"> • المخططات البيانية للجرعات الصائنة والتكرار (صفحة 37) • المعالجة في الفترة المحيطة بالإجراء (صفحة 39) • تقويم نظم القلب الاختياري (صفحة 45) • إدارة الأدوية التفاعلية (صفحة 46) • أسئلة المتابعة الروتينية (صفحة 48) • المعالجة الذاتية للمريض (صفحة 49) • النزيف الطفيف أثناء العلاج بمضادات التجلط (صفحة 50) • بروتوكول معالجة نزيف الأنف (صفحة 51) • عكس تأثير وارفارين (Warfarin) (صفحة 52) • إعادة بدء استخدام مضاد التجلط بعد النزيف (صفحة 54)
<p>فئات خاصة</p> <ul style="list-style-type: none"> • الوقاية من VTE في مرضى السرطان القادرين على السير (صفحة 93) • علاج/الوقاية من VTE في حالة فيروس كورونا (COVID-19) (صفحة 95) 	<ul style="list-style-type: none"> • الرجفان الأذيني (Atrial Fibrillation, AF) أثناء الحمل (صفحة 86) • VTE أثناء الحمل (صفحة 88) • العلاج التوليفي بمضاد التجلط مع مضاد الصفائح (صفحة 91)
<p>معلومات أخرى</p> <ul style="list-style-type: none"> • روابط إعطاء مضادات التجلط (صفحة 96) 	<ul style="list-style-type: none"> • أدوات تحسين الجودة (صفحة 80)

أدوات تقييم خطر النزيف/التجلط لمرضى الرجفان الأذيني

قبل وصف مضادات التجلط، ينبغي أن يوازن مقدمو الرعاية بين خطر التخثر بالمقارنة بخطر النزيف. يمكن استخدام الأدوات أدناه لمساعدة مقدمي الرعاية والمرضى على اتخاذ قرارات مستنيرة بشأن ما إذا كان هناك داعٍ لإعطاء مضادات التجلط أم لا.

مقاييس خطر السكتة الدماغية

مقياس CHA₂DS₂-VASC

مقياس CHA₂DS₂-VASC هو امتداد للمقياس الأصلي CHADS₂ بالتوسع فيه ليشمل 3 عوامل خطر إضافية للسكتة الدماغية وهي: أن يكون العمر 65-74 عامًا، وأن يكون الجنس أنثى، وسابق الإصابة بمرض بالأوعية الدموية. يُعتقد أن عوامل الخطر الإضافية تحدد بشكل أكثر دقة خطر السكتة الدماغية والحاجة إلى إعطاء مضادات التجلط في المرضى ذوي مقاييس CHADS₂ تبلغ 0 أو 1. يوصى بأفضلية CHA₂DS₂-VASC على CHADS₂ منذ توجيهات AHA/ACC/HRS للرجفان الأذيني لعام 2014.¹

الدرجة	الخطر	توجيهات AHA/ACC/HRS ¹
3 ≤	مرتفع	إعطاء مضاد تجلط (الرجال والنساء)
2	مرتفع (الرجال) متوسط (النساء)	إعطاء مضاد التجلط (الرجال) النظر في إعطاء مضادات التجلط (النساء)
1	متوسط (الرجال) منخفض (النساء)	النظر في إعطاء مضادات التجلط (الرجال) من المنطقي نبذ مضادات التجلط (النساء)
0	منخفض	من المنطقي نبذ إعطاء مضادات التجلط

أداة قياس CHA ₂ DS ₂ -VASC ²	
النقاط	الحالة
1	فشل القلب الاحتقاني
1	ارتفاع ضغط الدم
2	العمر ≤ 75 عامًا.
1	داء السكري
2	السكتة الدماغية/النوبة الإقفارية العابرة (Transient Ischemic Attack. TIA) أو الانصمام الخثاري (مسبقًا)
1	المرض الوعائي (احتشاء عضلة القلب Myocardial Infarction, MI) أو مرض الشريان المحيطي (Disease, PAD) أو اللويحة الأورطية)
1	العمر 65-74 عامًا
1	تصنيف الجنس (أنثى)
	الدرجة الإجمالية=

الأسبرين (Aspirin) وحده أو مع مضاد صفائح آخر مثل كلوبيدوجريل (clopidogrel) لم يعد يوصى به للوقاية من السكتة الدماغية في الرجفان الأذيني وحده.⁵

الخطر السنوي للسكتة الدماغية (%)			مقياس CHA ₂ DS ₂ -VASC
مع وارفارين (Warfarin) ⁴	مع الأسبرين (Aspirin) ⁴	دون وارفارين (Warfarin)	
0	0	0	0
0.5	1.0	1.3	1
0.8	1.8	2.2	2
1.1	2.6	3.2	3
1.4	3.2	4.0	4
2.3	5.4	6.7	5
3.4	7.8	9.8	6

1. Circulation. January CT, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation

CIR.0000000000000665/10.1161: (Digital Object Identifier, DOI) معرف الغرض الرقمي e000-e000:139;2019

2. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest. 2010 Feb;137(2):263-72. doi: 10.1378/chest.09-1584.

3. Camm, AJ et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Journal (2012)33, 2719– 2747. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253

4. Robert G. Hart, MD; Lesly A. Pearce, MS; and Maria I. Aguilar, MD. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. Ann Intern Med. 2007;146:857-8673. doi:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007

5. Lipp G, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST 2018; 154(5):1121-1201

مقاييس خطر النزيف

ينبغي تقييم خطر النزيف في كل تواصل مع المريض وينبغي التركيز مبدئيًا على عوامل الخطر التي يمكن أن تكون قابلة للتعديل. ويمكن استخدام أداة HAS-BLED لتحديد عوامل الخطر القابلة للتعديل (بالأحمر). ينبغي متابعة المرضى ذوي الدرجة التي تشير إلى ارتفاع خطر النزيف (≤ 3) عن كثب أكثر.¹

مقياس HAS-BLED (وارفارين (warfarin) في مرضى الرجفان الأذيني)²
يقدر خطر النزيف الكبير في المرضى الذين يتلقون وارفارين (warfarin) لعلاج الرجفان الأذيني.

إجمالي النقاط	خطر النزيف الكبير سنويًا (%)	النزيف داخل الجمجمة لكل 100-مريض-سنة ³	فئة خطر النزيف الكبير
0	1.13		منخفض
1	1.02		منخفض
2	1.88	0.6	متوسط
3	3.74	0.7	مرتفع
4	8.7	1.0	مرتفع
5	12.5	1.2	مرتفع

النقاط	الحالة	النقاط
1	ارتفاع ضغط الدم (Hypertension)	H
1 أو 2	الوظيفة غير الطبيعية (Abnormal) للكلى/الكبد (نقطة لكل من ذلك)	A
1	السكتة الدماغية (Stroke)	S
1	تاريخ النزيف (Bleeding) أو التصرف	B
1	تذبذب (Labile) نتائج فحص INR	L
1	المسنون (Elderly)	E
1 أو 2	الأدوية (Drugs) الحالية أو تعاطي الكحوليات (نقطة واحدة لكل من ذلك)	D
	إجمالي النقاط	

عوامل الخطر القابلة للتعديل باللون الأحمر.

عند تقييم خطر/فائدة إعطاء مضادات التجلط في الرجفان الأذيني، من المهم النظر في مخاطر السكتة الدماغية الإقفارية، والنزيف داخل الجمجمة، والنزيف خارج الجمجمة بصورة مستقلة.

التعريف	الحالة
ضغط الدم الانقباضي <160	ارتفاع ضغط الدم (Hypertension)
الغسيل الكلوي المزمن، أو زرع الكلى، أو أن يكون مستوى الكرياتينين في المصل ≤ 200 ميكرومول/لتر، أو أن تكون تصفية الكرياتينين <50 (Creatinine Clearance, CrCl)	اضطراب وظيفة الكلى
مرض الكبد المزمن/الأدلة الكيميائية الحيوية على تدهور الكبد (مثل أن يكون مستوى البيليروبين أعلى من ضعف الحد الأقصى الطبيعي، مع ارتفاع مستوى ناقلة أمين الأسبرتات (Aspartate transaminase, AST)/ناقلة أمين الألانين (Alanine transaminase, ALT)/الفوسفاتيز القلوي أعلى من ثلاثة أضعاف الحد الأقصى الطبيعي)	اضطراب وظيفة الكبد
أي تاريخ سابق مع السكتة الدماغية	السكتة الدماغية (Stroke)
تاريخ مع حدث نزفي (يرد تعريفه أدناه)، والقابلية الوراثية، وفقر الدم.	تاريخ النزيف (Bleeding) أو التصرف
$>60\%$ من الوقت تكون ضمن النطاق العلاجي لنسبة INR (INR تبلغ 2-3)	تذبذب (Labile) نتائج فحص INR
العمر ≤ 65 عامًا	المسنون (Elderly)
الاستخدام المتزامن لعقار مضاد للصفائح/للأسبرين (Aspirin)، أو مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)، أو الكحول بمعدل <16 عبوة بييرة/أسبوعيًا أو <10 كؤوس نبيذ/أسبوعيًا أو ما يكافئ ذلك	الأدوية الحالية أو تعاطي الكحوليات
نزيف يتطلب الإقامة في المستشفى و/أو يسبب نقص مستوى الهيموجلوبين بمقدار <2 جم/ديسيلتر و/أو يتطلب نقل \leq وحدتي دم.	حدث نزفي

¹ Lipp G, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST 2018; 154(5):1121-1201

Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest. 2010 Nov;138(5):1093-100. doi: 10.1378/chest
 Friberg L, Rosenqvist M, Lip G. Net Clinical Benefit in Patients With Atrial Fibrillation: A Report From the Swedish Atrial Fibrillation Cohort Study. Circulation. 2012; 125: 2298-2307. Doi: 10:1161/CIRCULATIONAHA.111.055079

مقياس RIETE للتنبؤ بالنزيف (وارفارين (warfarin) في الانصمام الخثاري الوريدي الحاد)

يقدر خطر النزيف الكبير في المرضى الذين يتلقون وارفارين (warfarin) لعلاج الانصمام الخثاري الوريدي الحاد.

مستوى الخطر	النزيف الكبير (%)	إجمالي النقاط
منخفض	0.1	0
معتدل	1.4	1
	2.2	2-1.5
	4.4	3-2.5
	4.2	4-3.5
مرتفع	4.9	5-4.5
	11	6-5.5
	20	6>

النقاط	الحالة
2	نزيف كبير مؤخرًا (قبل الانصمام الخثاري الوريدي بأقل من 15 يومًا)
1.5	الكرياتينين <1.2 مجم/ديسيلتر
1.5	فقر الدم (الهيموجلوبين >13 جم/ديسيلتر في الرجال أو >12 جم/ديسيلتر في النساء)
1	السرطان
1	الانصمام الرئوي الظاهر سريريًا
1	العمر <75 عامًا
	إجمالي النقاط

Ruíz-Giménez et al. Thromb Haemost. 2008 Jul;100(1):26-31. doi: 10.1160/TH08-03-0193

نماذج أخرى لخطر النزيف

خطر النزيف بصفة عامة

IMPROVE: Factors at Admission Associated With Bleeding Risk in Medical Patients. Chest. 2011;139(1):69-79.

علاج الاتصمام الخثاري الوريدي

Outpatient Bleeding Risk Index: The outpatient bleeding risk index: validation of a tool for predicting bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Arch Intern Med. 2003 Apr 28;163(8):917-20.

Kuijjer: Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. Arch Intern Med 1999; 159: 457–60.

Kearon: Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med. 2003 Aug 14;349(7):631-9.

علاج AF

ATRIA: A New Risk Scheme to Predict Warfarin-Associated Hemorrhage. The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. J Am Coll Cardiol. 2011;58(4):395-401.

HEMORR₂HAGES: Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). Am Heart J 2006;151:713–9.

حسابات مخاطر وتطبيقات عبر الإنترنت

<http://www.mdcalc.com/chads2-score-for-atrial-fibrillation-stroke-risk>

حاسبة CHADS₂

<http://www.mdcalc.com/cha2ds2-vasc-score-for-atrial-fibrillation-stroke-risk>

حاسبة CHA₂DS₂-VASc

<http://www.sparctool.com>

أداة توليفية تحسب مقاييس CHADS₂، وCHA₂DS₂-VASc، وHAS-BLED وتقدم تقديرات تفصيلية للخطر للعديد من مضادات التجلط بناءً على تلك المقاييس.

<https://itunes.apple.com/us/app/anticoagevaluator/id609795286?mt=8>

AnticoagEvaluator من الكلية الأمريكية لطب القلب (ACC) من الكلية الأمريكية لطب القلب هي طريقة سهلة وسريعة لتقييم خطر السكتة الدماغية والنزيف، ومنافع العلاج المضاد للتخثر ومخاطره في المرضى المصابين بالرجفان الأذيني المزمن.

معلومات وارفارين (Warfarin)

تحذيرات ومعلومات إضافية	الدواعي التي وافقت عليها إدارة الغذاء والدواء (Food and Drug Administration, FDA)	الاسم الجنييس (الاسم التجاري)
<p>ضبطت الجرعة بحيث تكون نسبة INR ضمن النطاق العلاجي. طالع جدول نطاق INR المستهدف لنطاقات INR المستهدفة الموصى بها.</p> <p>متوفر في أقراص بالتركيزات التالية: 1 مجم و2 مجم و2.5 مجم و3 مجم و4 مجم و5 مجم و6 مجم و7.5 مجم و10 مجم</p> <p>في المرضى الذين يتلقون الوارفارين (warfarin) مع مدة منخفضة باستمرار في نطاق INR العلاجي (مثل أن تكون المدة ضمن النطاق العلاجي (Time in therapeutic range,) (TTR > 65%)، فإن توجيهات منظمة CHEST توصي بالنظر في تدخلات لتحسين TTR أو الانتقال إلى أحد أدوية DOAC. تتضمن التدخلات المحتملة: اختبارات INR أكثر انتظامًا، ومراجعة الالتزام بالأدوية، والتعامل مع العوامل الأخرى المعروف عنها التأثير في السيطرة على INR، والتوعية/المشورة²</p>	<ul style="list-style-type: none"> الوقاية من الانصمام الخثاري الوريدي (VTE) وعلاجه* الوقاية من المضاعفات الانصمامية الخثارية المرتبطة بالرجفان الأذيني* و/أو استبدال صمام القلب وعلاجها الحد من خطر الوفاة، واحتشاء عضلة القلب المتكرر، والأحداث الانصمامية الخثارية مثل السكتة الدماغية أو الانصمام الجهازى بعد احتشاء عضلة القلب <p>*يُوصى حاليًا بأفضلية أدوية DOACs على الوارفارين (warfarin) في مرضى التخثر الوريدي العميق (Deep Venous Thrombosis, DVT) بالساق أو الانصمام الرئوي (Pulmonary Embolism, PE) (في غير مرضى السرطان) والرجفان الأذيني (إلا في المرضى المصابين بتضييق معتدل إلى شديد بالصمام المترالي أو من لديهم صمام آلي في القلب)</p>	<p>وارفارين (كومادين®) (Coumadin®)، وجانتوفين® (Jantoven®)¹</p>

¹ نشرة عبوة كومادين® (Coumadin®)

² Lipp G, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST 2018; 154(5):1121-1201

معلومات DOAC

ريفاروكسابان (Rivaroxaban) زاريلتو® (Xarelto®) 4	إدوكسابان (Edoxaban) سافايسا® (Savaysa®) 3	دابيجاتران (Dabigatran) براداكسا® (Pradaxa®) 2	(أبيكسابان (apixaban)) إليكويس® (Eliquis®) 1	معلومات هامة عن كل الدواعي
<ul style="list-style-type: none"> لا يوصى بذلك في المرضى المصابين بقصور كبدى معتدل أو شديد (الدرجة "ب" أو "ج" حسب تصنيف تشايلد-جو أو إذا صاحب ذلك اعتلال تجلطي)، أو من لديهم صمامات قلب صناعية، أو الحوامل لا تتوفر بيانات عن الاستخدام في المرضى المصابين بالمرحلة النهائية من القصور الكلوي ممن يخضعون للغسيل الكلوي. لا يوصى بذلك في المرضى المصابين بمتلازمة أضداد الشحوم الفوسفورية (antiphospholipid syndrome, APS) ثلاثية الإيجابية لا يوصى بذلك في المرضى الخاضعين لاستبدال الصمام الأورطي عبر القسطرة (transcatheter aortic valve replacement, TAVR)، إن كان TAVR هو الداعي الوحيد لإعطاء مضادات التجلط تجنب الاستخدام بالتزامن مع الأدوية المحفزة لـ P-gp والمحفزة القوية لـ CYP3A4 (أمثلة): أبالوتاميد (apalutamide)، وكاربامازيبين (carbamazepine)، وفوسفينيتوين (fosphenytoin)، وفينيتوين (phenytoin)، وريفامبيسين (rifampin)، وعشبة القديس يوحنا تجنب الاستخدام بالتزامن مع الأدوية المحفزة لـ P-gp والمحفزة القوية لـ CYP3A4 (أمثلة): (#= جهازية) إتراكونازول (itraconazole) #، كيتوكونازول (ketoconazole) #، ريتونافير (ritonavir) <p>ملاحظة: رغم أن كلاريثرومايسين (clarithromycin) يجمع بين التثبيط القوي لكل من CYP3A4 و P-gp، فإن بيانات الحرائك الدوائية تشير إلى أنه ليس من الضروري ضبط الجرعة عند الإعطاء المتزامن.</p>	<ul style="list-style-type: none"> لا يوصى به في المرضى المصابين بقصور كبدى معتدل أو شديد (الدرجة "ب" أو "ج" حسب تصنيف تشايلد-جو) لا يوصى به في المرضى ذوي صمامات القلب الآلية أو التضيق المترالي المعتدل إلى الشديد. تجنب الاستخدام في النساء الحوامل. البيانات المتاحة بشأن الاستخدام في النساء الحوامل غير كافية لحسم ما إذا كانت هناك مخاطر مرتبطة بالدواء فيما يتعلق بالنتائج الإنمائية الضارة لا يوصى بذلك في المرضى المصابين بمتلازمة أضداد الشحوم الفوسفورية (antiphospholipid syndrome, APS) ثلاثية الإيجابية تجنب الاستخدام بالتزامن مع محفزات P-gp (أمثلة): أبالوتاميد (apalutamide)، وكاربامازيبين (carbamazepine)، وفوسفينيتوين (fosphenytoin)، وفينيتوين (phenytoin)، وريفامبيسين (rifampin)، وعشبة القديس يوحنا 	<ul style="list-style-type: none"> يحظر الاستخدام في المرضى ذوي صمامات القلب الآلية تجنب الاستخدام في النساء الحوامل. توجد بيانات محدودة بشأن دابيجاتران (dabigatran) أثناء الحمل؛ لذلك لا يمكن حسم المخاطر المرتبطة بالدواء لا يوصى بذلك في المرضى المصابين بمتلازمة أضداد الشحوم الفوسفورية (antiphospholipid syndrome, APS) ثلاثية الإيجابية ينبغي بصفة عامة تجنب الاستخدام بالتزامن مع محفزات P-gp (أمثلة): أبالوتاميد (apalutamide)، وكاربامازيبين (carbamazepine)، وفوسفينيتوين (fosphenytoin)، وفينيتوين (phenytoin)، وريفامبيسين (rifampin)، وعشبة القديس يوحنا 	<ul style="list-style-type: none"> لا يوصى بذلك في المرضى المصابين بقصور كبدى معتدل/شديد (الدرجة "ب" أو "ج" حسب تصنيف تشايلد-جو)، أو من لديهم صمامات قلب صناعية، أو الحوامل لا يوصى بذلك في المرضى المصابين بمتلازمة أضداد الشحوم الفوسفورية (antiphospholipid syndrome, APS) ثلاثية الإيجابية تجنب الاستخدام بالتزامن مع المحفزات المزوجة القوية لكل من CYP3A4 والبروتين السكري-ب (P-Glycoprotein, P-gp) (أمثلة): أبالوتاميد (apalutamide)، وكاربامازيبين (carbamazepine)، وفوسفينيتوين (fosphenytoin)، وفينيتوين (phenytoin)، وريفامبيسين (rifampin)، وعشبة القديس يوحنا في حالة تلقي 5 مجم أو 10 مجم مرتين يوميًا، ينبغي خفض الجرعة بنسبة 50% عند الإعطاء مع مثبطات مزدوجة قوية لكل من CYP3A4 و P-gp* في حالة تلقي 2.5 مجم مرتين يوميًا، تجنب الاستخدام مع مثبطات مزدوجة قوية لكل من CYP3A4 و P-gp* *المثبطات المزوجة القوية لكل من CYP3A4 و P-gp (أمثلة): (#= جهازية) إتراكونازول (itraconazole) #، كيتوكونازول (ketoconazole) #، ريتونافير (ritonavir) <p>ملاحظة: رغم أن كلاريثرومايسين (clarithromycin) يجمع بين التثبيط القوي لكل من CYP3A4 و P-gp، فإن بيانات الحرائك الدوائية تشير إلى أنه ليس من الضروري ضبط الجرعة عند الإعطاء المتزامن.</p>	

ريفاروكسابان (Rivaroxaban) زاريلتو® (Xarelto®) 4	إدوكسابان (Edoxaban) سافايسا® (Savaysa®) 3	دابيجاتران (Dabigatran) براداكسا® (Pradaxa®) 2	أبيكسابان (apixaban) إليكويس® (Eliquis®) 1	
<ul style="list-style-type: none"> تجنب الاستخدام إن كانت تصفية الكرياتينين $CrCl > 80$ ملليترًا/دقيقة وتجنب تلقي ذلك بالتزامن مع مثبطات P-gp ومثبطات CYP3A4 المعتدلة (أمثلة): (#= جهازية) درونيدارون (dronedarone)، وإريثرومايسين (erythromycin) #، وفيراباميل (verapamil) التداعيات السريرية لتلك التوليفة الدوائية غير محسومة إلى حد ما، ويُرجى الرجوع إلى منشور Pham P, et al في الحواشي السفلية. توجد بيانات محدودة تقيم الأهمية السريرية للتفاعل المحتمل مع مثبطات CYP3A4 القوية (إنزالوتاميد (enzalutamide)، ولوماكافتور (lumacaftor)، وميتوتان (mitotane)، وفينو باربيتال (phenobarbital)، وبريميديون (primidone))، وينبغي اعتبار المرضى عرضة للتخثر 	<p>الجرعة القياسية = 60 مجم مرة يوميًا</p> <ul style="list-style-type: none"> تجنب ذلك إن كانت تصفية الكرياتينين < 95 ملليترًا/دقيقة قلل الجرعة إلى 30 مجم مرة يوميًا إن كانت تصفية الكرياتينين 15-50 ملليترًا/دقيقة 	<p>الجرعة القياسية = 150 مجم مرتين يوميًا</p> <ul style="list-style-type: none"> تجنب ذلك إن كانت تصفية الكرياتينين > 15 ملليترًا/دقيقة أو في حالة الخضوع للغسيل الكلوي قلل الجرعة إلى 75 مجم مرتين يوميًا إن كانت تصفية الكرياتينين 15-30 ملليترًا/دقيقة تصفية الكرياتينين 30-50 ملليترًا/دقيقة مع الاستخدام المتزامن لمثبطات P-gp: قلل الجرعة إلى 75 مجم مرتين يوميًا إن أعطيت مثبطي P-gp درونيدارون (dronedarone) أو كيتوكونازول (ketoconazole) الجهازية ملاحظة: لا داعي لضبط الجرعة في حالة أميودارون (amiodarone)، أو فيراباميل (verapamil)، أو كينيدين (quinidine)، أو كلاريثرومايسين (clarithromycin). تصفية الكرياتينين > 30 ملليترًا/دقيقة مع الاستخدام المتزامن لمثبطات P-gp: تجنب الإعطاء المشترك 	<ul style="list-style-type: none"> توجد بيانات محدودة تقيم الأهمية السريرية للتفاعل المحتمل مع مثبطات CYP3A4 القوية (إنزالوتاميد (enzalutamide)، ولوماكافتور (lumacaftor)، وميتوتان (mitotane)، وفينو باربيتال (phenobarbital)، وبريميديون (primidone))، وينبغي اعتبار المرضى عرضة للتخثر <p>الجرعة القياسية = 5 مجم مرتين يوميًا</p> <ul style="list-style-type: none"> إن وجدت اثنتين على الأقل من الخصائص التالية: العمر ≤ 80 عامًا، أو وزن الجسم ≥ 60 كجم، أو الكرياتينين في المصل ≤ 1.5 مجم/ديسيلتر، فانتقل إلى الجرعة الموصى بها وتبلغ 2.5 مجم مرتين يوميًا 	<p>الرجفان الأذيني (Afib) غير الصمامي</p>
<p>الجرعة القياسية = 20 مجم مرة يوميًا</p> <ul style="list-style-type: none"> 15 مجم مرة يوميًا في حالة المرحلة النهائية للفشل الكلوي (End-stage renal disease, ESRD) أو الخضوع للغسيل الكلوي قلل الجرعة إلى 15 مجم مرة يوميًا إن كانت تصفية الكرياتينين ≥ 50 ملليترًا/دقيقة 	<p>الجرعة القياسية = 60 مجم مرة يوميًا</p> <ul style="list-style-type: none"> تجنب ذلك إن كانت تصفية الكرياتينين < 95 ملليترًا/دقيقة قلل الجرعة إلى 30 مجم مرة يوميًا إن كانت تصفية الكرياتينين 15-50 ملليترًا/دقيقة 	<p>الجرعة القياسية = 150 مجم مرتين يوميًا</p> <ul style="list-style-type: none"> تجنب ذلك إن كانت تصفية الكرياتينين > 15 ملليترًا/دقيقة أو في حالة الخضوع للغسيل الكلوي قلل الجرعة إلى 75 مجم مرتين يوميًا إن كانت تصفية الكرياتينين 15-30 ملليترًا/دقيقة تصفية الكرياتينين 30-50 ملليترًا/دقيقة مع الاستخدام المتزامن لمثبطات P-gp: قلل الجرعة إلى 75 مجم مرتين يوميًا إن أعطيت مثبطي P-gp درونيدارون (dronedarone) أو كيتوكونازول (ketoconazole) الجهازية ملاحظة: لا داعي لضبط الجرعة في حالة أميودارون (amiodarone)، أو فيراباميل (verapamil)، أو كينيدين (quinidine)، أو كلاريثرومايسين (clarithromycin). تصفية الكرياتينين > 30 ملليترًا/دقيقة مع الاستخدام المتزامن لمثبطات P-gp: تجنب الإعطاء المشترك 	<p>الجرعة القياسية = 5 مجم مرتين يوميًا</p> <ul style="list-style-type: none"> إن وجدت اثنتين على الأقل من الخصائص التالية: العمر ≤ 80 عامًا، أو وزن الجسم ≥ 60 كجم، أو الكرياتينين في المصل ≤ 1.5 مجم/ديسيلتر، فانتقل إلى الجرعة الموصى بها وتبلغ 2.5 مجم مرتين يوميًا 	<p>الرجفان الأذيني (Afib) غير الصمامي</p>

ريفاروكسابان (Rivaroxaban) زاريلتو® (Xarelto®) 4	إدوكسابان (Edoxaban) سافايسا® (Savaysa®) 3	دابيجاتران (Dabigatran) براداكسا® (Pradaxa®) 2	أبيكسابان (apixaban) إليكويس® (Eliquis®) 1	
		<p>* مثبطات P-gp (أمثلة): (#=جهاز ي) أميودارون (amiodarone)، وأزيترومايسين (azithromycin)، وكارفيديلول (carvedilol)، وكلاريثرومايسين (clarithromycin)، وسيكلوسبورين (cyclosporine)، وداكلتاسفير (daclatasvir)، ودرونيدارون (dronedarone)، وإيلاجوليكس (elagolix)، وإيليجلوستات (eliglustat)، وإريثرومايسين (erythromycin)، وفليبانسيرين (flibanserin)، وفوساتاماتينيب (fostamatinib)، وجليكابريفير (glecaprevir)، وبيبرينتاسفير (pibrentasvir)، وإتراكونازول (itraconazole)، وإيفاكاكتور (ivacaftor)، وكيتوكونازول (ketoconazole)، ولاياتينيب (lapatinib)، وليديباسفير (ledipasvir)، ونيراتينيب (neratinib)، وأوسيميرتينيب (osimertinib)، وبروبافينون (propafenone)، والكينين (quinine)، وكينيدين (quinidine)، ورانولازين (ranolazine)، وريتونافير (ritonavir)، ورولابيتانت (rolapitant)، وسيمبيريفير (simeprevir)، وفيلباتاسفير (velpatasvir)، وفيمورافينيب (vemurafenib)، وفيراباميل (verapamil)</p>		
<p>الجرعة القياسية = 15 مجم مرتين يوميًا لمدة 21 يومًا، ثم 20 مجم يوميًا بعد ذلك</p> <ul style="list-style-type: none"> تجنب ذلك إن كانت تصفية الكرياتينين >15 ملليلترًا/دقيقة أو في حالة الخضوع للغسيل الكلوي 	<p>الجرعة القياسية = 60 مجم مرة يوميًا بعد 5-10 أيام من مرحلة انتقالية بالحقن</p> <ul style="list-style-type: none"> قلل الجرعة إلى 30 مجم مرة يوميًا إن كانت تصفية الكرياتينين 15-50 ملليلترًا/دقيقة، أو إن كان الوزن ≥60 كجم، أو في حالة استخدام مثبطات P-gp معينة (أمثلة): (#=جهاز ي) فيراباميل (verapamil)، وكينيدين (quinidine)، وأزيترومايسين (azithromycin)، وكلاريثرومايسين (clarithromycin)، ودرونيدارون (dronedarone)، وإريثرومايسين (erythromycin)، وإتراكونازول (itraconazole)، وكيتوكونازول (ketoconazole) 	<p>الجرعة القياسية = 150 مجم مرتين يوميًا بعد 5-10 أيام من مرحلة انتقالية بالحقن</p> <ul style="list-style-type: none"> تجنب ذلك إن كانت تصفية الكرياتينين ≥30 ملليلترًا/دقيقة أو في حالة الخضوع للغسيل الكلوي تصفية الكرياتينين >50 ملليلترًا/دقيقة مع الاستخدام المتزامن لمثبطات P-gp: تجنب الإعطاء المشترك <p>* مثبطات P-gp (أمثلة): (#=جهاز ي) أميودارون (amiodarone)، وأزيترومايسين (azithromycin)، وكارفيديلول (carvedilol)، وكلاريثرومايسين (clarithromycin)، وسيكلوسبورين (cyclosporine)، وداكلتاسفير (daclatasvir)، ودرونيدارون (dronedarone)، وإيلاجوليكس (elagolix)، وإيليجلوستات (eliglustat)، وإريثرومايسين (erythromycin)</p>	<p>الجرعة القياسية = 10 مجم مرتين يوميًا لمدة 7 أيام، ثم 5 مجم مرتين يوميًا بعد ذلك</p>	<p>علاج VTE</p>

ريفاروكسابان (Rivaroxaban) زاريلتو® (Xarelto®) 4	إدوكسابان (Edoxaban) سافايسا® (Savaysa®) 3	دابيجاتران (Dabigatran) براداكسا® (Pradaxa®) 2	أبيكسابان (apixaban) إليكويس® (Eliquis®) 1	
	<p>لم يُدرس استخدام مثبطات p-gp أخرى مع إدوكسابان (edoxaban)، ولكن يرجح أن يكون نهج تقليل الجرعة المشابه معقولاً.</p>	<p>وفليبانسيرين (flibanserin)، وفوساتاماتينيب (fostamatinib)، وجليكابريفير (glecaprevir)/بيبيرينتاسفير (pibrentasvir)، وإتراكونازول (itraconazole) #، وإيفاكافتور (ivacaftor)، وكيوتوكونازول (ketoconazole) # ولاباتينيب (lapatinib)، وليديباسفير (ledipasvir)، ونيراتينيب (neratinib)، وأوسيميرتينيب (osimertinib)، وبروبافينون (propafenone)، والكينين (quinine)، وكنيديين (quinidine)، ورائولازين (ranolazine)، وريتونافير (ritonavir)، ورولابيتانت (rolapitant)، وسيميبريفير (simeprevir)، وفيلباتاسفير (velpatasvir)، وفيمورافينيب (vemurafenib)، وفيراباميل (verapamil)</p> <p>• في حالة جرعات الأطفال القائمة على الوزن (بعد 5 أيام على الأقل من مضادات التجلط بالحقن) راجع النشرات المرفقة بالعبوات.</p>		
<ul style="list-style-type: none"> تجنب ذلك إن كانت تصفية الكرياتينين >15 ملليترًا/دقيقة أو في حالة الخضوع للغسيل الكلوي بعد 6 أشهر على الأقل من العلاج يمكن الانتقال القياسي بمضاد التجلط إلى 10 مجم مرة يوميًا 	<p>غير حاصل على موافقة FDA لداعي الاستعمال هذا</p>	<ul style="list-style-type: none"> تجنب ذلك إن كانت تصفية الكرياتينين >=30 ملليترًا/دقيقة أو في حالة الخضوع للغسيل الكلوي 150 مجم مرتين يوميًا بعد العلاج السابق تصفية الكرياتينين >50 ملليترًا/دقيقة مع الاستخدام المتزامن لمثبطات P-gp: تجنب الإعطاء المشترك <p>* مثبطات P-gp (أمثلة): (#=جهازية) أميودارون (amiodarone)، وأزيترومايسين (azithromycin) #، وكارفيديلول (carvedilol)، وكلاريفثرومايسين (clarithromycin)، وسيكلوسبورين (cyclosporine) #، وداكلتاسفير (daclatasvir)، ودرونيدارون (dronedarone)، وإيلاجوليكس (elagolix)، وإيليجلوسستات (eliglustat)، وإريثرومايسين (erythromycin) #، وفليبانسيرين (flibanserin)، وفوساتاماتينيب (fostamatinib)، وجليكابريفير (glecaprevir)/بيبيرينتاسفير</p>	<ul style="list-style-type: none"> بعد 6 أشهر على الأقل من العلاج يمكن الانتقال إلى 2.5 مجم مرتين يوميًا 	<p>الحد من المخاطر الثانوية لـ VTE بعد العلاج المبدئي</p>

ريفاروكسابان (Rivaroxaban) زاريلتو® (Xarelto®) 4	إدوكسابان (Edoxaban) سافايسا® (Savaysa®) 3	دابيجاتران (Dabigatran) براداكسا® (Pradaxa®) 2	أبيكسابان (apixaban) إليكويس® (Eliquis®) 1	
		<p>(pibrentasvir)، وإتراكونازول (itraconazole) #، وإيفاكافتور (ivacaftor)، وكيتوكونازول (ketoconazole) # ولاپاتينيب (lapatinib)، ولبيديباسفير (ledipasvir)، ونيراتينيب (neratinib)، وأوسيميرتينيب (osimertinib)، وبروبافينون (propafenone)، والكينين (quinine)، وكينيدين (quinidine)، ورائولازين (ranolazine)، وريتونافير (ritonavir)، ورولاپيتانت (rolapitant)، وسيمبيريفير (simeprevir)، وفيلباتاسفير (velpatasvir)، وفيمورافينيب (vemurafenib)، وفيراباميل (verapamil)</p> <ul style="list-style-type: none"> • في حالة جرعات الأطفال القائمة على الوزن (بعد العلاج السابق) راجع النشرات المرفقة بالعبوات. 		
<p>الجرعة القياسية = 10 مجم مرة يوميًا لمدة 12 يومًا (في حالة الركبة) أو 35 يومًا (في حالة الورك)</p> <ul style="list-style-type: none"> • تجنب ذلك إن كانت تصفية الكرياتينين >15 ملليترًا/دقيقة أو في حالة الخضوع للغسيل الكلوي 	<p>غير حاصل على موافقة FDA لداعي الاستعمال هذا</p>	<p>الجرعة القياسية = 110 مجم يوميًا في اليوم 1 ثم 220 مجم مرة يوميًا لمدة 28-35 يومًا • غير حاصل على موافقة FDA في حالة استبدال الركبة • تجنب ذلك إن كانت تصفية الكرياتينين ≥30 ملليترًا/دقيقة أو في حالة الخضوع للغسيل الكلوي • إن كانت تصفية الكرياتينين <30 ملليترًا/دقيقة فغير الجرعة إلى 220 مجم مرة يوميًا (لمدة 28-35 يومًا) بعد الجرعة الأولى التي تبلغ 110 مجم • تصفية الكرياتينين >50 ملليترًا/دقيقة مع الاستخدام المتزامن لمثبطات P-gp*: تجنب الإعطاء المشترك * مثبطات P-gp (أمثلة): (#=جهاز) أميودارون (amiodarone)، وأزيترومايسين (azithromycin) #، وكارفيديلول (carvedilol)، وكلاريفثرومايسين (clarithromycin)، وسيكلوسبورين (cyclosporine) #، وداكلتاسفير (daclatasvir)، ودرونيدارون (dronedarone)، وإيلاجوليكس (elagolix)، وإيليجلوستات (eliglustat)، وإريثرومايسين (erythromycin) #، وفليبانتسيرين (flibanserin)، وفوساتاماتينيب</p>	<p>الجرعة القياسية = 2.5 مجم مرتين يوميًا (الجرعة الأولى بعد 12-24 ساعة من الجراحة) لمدة 12 يومًا (في حالة الركبة) أو 35 يومًا (في حالة الورك)</p>	<p>الوقاية من VTE بعد استبدال الورك/الركبة</p>

ريفاروكسابان (Rivaroxaban) زاريلتو® (Xarelto®) 4	إدوكسابان (Edoxaban) سافايسا® (Savaysa®) 3	دابيجاتران (Dabigatran) براداكسا® (Pradaxa®) 2	أبيكسابان (apixaban) إليكويس® (Eliquis®) 1	
		(fostamatinib)، وجليكابريفير (glecaprevir)/بيبرينتاسفير (pibrentasvir)، وإتراكونازول (itraconazole) #، وإيفاكافتور (ivacaftor)، وكيوتوكونازول (ketoconazole) # ولاياتينيب (lapatinib)، وليديباسفير (ledipasvir)، ونيراتينيب (neratinib)، وأوسيميرتينيب (osimertinib)، وبروبافينون (propafenone)، والكينين (quinine)، وكنيدين (quinidine)، ورانولازين (ranolazine)، وريتونافير (ritonavir)، ورولابيتانت (rolapitant)، وسيميبريفير (simeprevir)، وفيلباتاسفير (velpatasvir)، وفيمورافينيب (vemurafenib)، وفيراباميل (verapamil)		
الجرعة القياسية = 2.5 مجم مرتين يوميًا مع حمض الأسيتيل ساليسيليك (acetylsalicylic acid, ASA) يوميًا (على الأقل 75-100 مجم)	غير حاصل على موافقة FDA لداعي الاستعمال هذا	غير حاصل على موافقة FDA لداعي الاستعمال هذا	غير حاصل على موافقة FDA لداعي الاستعمال هذا	الحد من الأحداث القلبية الوعائية Cardiovascular,) (CV في حالات مرض الشريان التاجي Coronary artery) (disease, CAD أو مرض الشريان المحيطي (PAD)

ريفاروكسابان (Rivaroxaban) زاريلتو® (Xarelto®) 4	إدوكسابان (Edoxaban) سافايسا® (Savaysa®) 3	دابيجاتران (Dabigatran) براداكسا® (Pradaxa®) 2	أبيكسابان (apixaban) إليكويس® (Eliquis®) 1	
<p>في المرضى المعرضين لخطر الإصابة بمضاعفات انصمامية خثارية بسبب محدودية الحركة المعتدلة أو الشديدة أو غير ذلك من عوامل خطر VTE، وليسوا ضمن الأكثر عرضة لخطر النزيف (المرضى المصابين بتوسع القصبات/التكهف الرئوي، أو السرطان النشط، أو من يتلقون العلاج المزدوج بمضادات الصفائح، أو المصابين بقرحة المعدة والاثني عشر النشطة، أو أي نزيف في آخر ثلاثة أشهر)</p> <p>الجرعة القياسية = 10 مجم يوميًا لمدة 39-31 يومًا.</p> <ul style="list-style-type: none"> تجنب ذلك إن كانت تصفية الكرياتينين >15 ملليترًا/دقيقة أو في حالة الخضوع للغسيل الكلوي 	<p>غير حاصل على موافقة FDA لداعي الاستعمال هذا</p>	<p>غير حاصل على موافقة FDA لداعي الاستعمال هذا</p>	<p>غير حاصل على موافقة FDA لداعي الاستعمال هذا</p>	<p>الوقاية من VTE في المرضى البالغين المقيمين في المستشفى لمرض حاد</p>

1نشرة عبوة إليكويس® 2 (Eliquis®) 3نشرة عبوة براداكسا® 4 (Pradaxa®) 4نشرة عبوة سافايسا® (Savaysa®) 4نشرة عبوة زاريلتو® (Xarelto®)

- ينبغي أن تقوم تصفية الكرياتينين على معادلة كوكروفت-غاوالت (Cockcroft-Gault) والوزن الفعلي للجسم: https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculatorCoc
- ما لم ترد إشارة مخالفة لذلك، فقد أتت التوصيات من النشرات المرفقة بعبوات الأدوية أو من توجيهات التفاعلات الدوائية-الدوائية الصادرة عن منتدى مضادات التجلط (AC Forum) بشأن مضادات التجلط الفموية المباشرة (DOAC) ([acforum-excellence.org](https://www.acforum-excellence.org)) ([2020-10-08-202155.pdf](https://www.acforum-excellence.org))
- Pham P, Schmidt S, Lesko L, Lip GYH, Brown JD. Association of Oral Anticoagulants and Verapamil or Diltiazem With Adverse Bleeding Events in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Normal Kidney Function. JAMA Netw Open. 2020;3(4):e203593. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.3593
- راجع الاختصار المساعد للذاكرة [ICHECK'd](https://www.icheckd.com) للمساعدة على وصف أدوية DOAC

تعريفات الرجفان الأذيني الصمامي

- مضادات التجلط الفموية المباشرة (DOACs) حاصلة على موافقة FDA للوقاية من السكتة الدماغية في المرضى المصابين بالرجفان الأذيني (AF) "غير الصمامي"، ولكن هناك بعض الارتباك فيما يخص مصطلح الرجفان الأذيني (AF) "الصمامي".
- عرّف التحديث المركز AHA/ACC/HRS الصادر في 2019 AF الصمامي باعتباره "AF ضمن سياق التضييق المترالي المعتدل إلى الشديد (يحتمل أن يتطلب التدخل الجراحي) أو في وجود صمام صناعي (آلي) بالقلب"¹.
- لا تميّز التوجيهات الصادرة في 2020 عن الجمعية الأوروبية لطب القلب (European Society of Cardiology, ESC) لتشخيص AF ومعالجته بين AF الصمامي وغير الصمامي بسبب الارتباك المحتمل في التعريفات، ولكن توجيهاتهم لا توصي باستخدام أدوية DOACs في المرضى ذوي الصمامات الصناعية الآلية أو المصابين بتضييق مترالي معتدل إلى شديد.²

1. January CT, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation .Circulation .the management of patients with atrial fibrillation .e000–e000:139;2019 . معرف الغرض الرقمي (Digital Object Identifier, DOI): CIR.0000000000000665/10.1161
2. Hendricks G, et al. التوجيهات الصادرة في 2020 عن ESC بشأن تشخيص الرجفان الأذيني ومعالجته والتي جرى وضعها بالتعاون مع الجمعية الأوروبية لجراحة القلب والصدر (European Association for Cardio-Thoracic Surgery, EACTS) .European Heart Journal, Volume 42, Issue 5, 1 February 2021, Pages 373–498, .(EACTS https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612

مقارنة بين مضادات التجلط

الخصائص الأساسية لكل من وارفارين (Warfarin) وأدوية DOACs

وارفارين (Warfarin)	DOACs	
تدريجي	سريع	البداء
متباينة	ثابتة	الجرعة
نعم	ينبغي تناول ريفاروكسابان (Rivaroxaban) مع أكبر وجبات اليوم، وعبء ذلك لا توجد آثار معروفة للطعام على أدوية DOACs	تأثير الطعام
عديدة	قليلة*	التفاعلات الدوائية
نعم	لا	الحاجة إلى المراقبة العلاجية
طويل	أقصر	توقف الأثر

*يحظر استخدام أبيكسابان (Apixaban) إن كان لدى المريض اثنان أو أكثر من العوامل التالية (العمر ≤ 80 ، والوزن ≥ 60 كجم، والكرياتينين في المصل ≤ 1.5 مجم/ديسيلتر) وإن كان يتلقى أحد مثبطات CYP3A4 المزدوجة القوية وأحد مثبطات P-gp.

السلامة والفاعلية وعلم الأدوية

ريفاروكسابان (Rivaroxaban) ¹	أبيكسابان (apixaban)	دايبيجاتران (Dabigatran) ¹	إدوكسابان (Edoxaban) ³	
<ul style="list-style-type: none"> الرجفان الأذيني (AF) (غير الصمامي فقط) الانصمام الخثاري الوريدي (VTE) العلاج الوقاية الثانوية العلاج الوقائي¹ الحد من الأحداث القلبية الوعائية (CV) في حالات مرض الشريان التاجي (CAD) أو مرض الشريان المحيطي (PAD) العلاج الوقائي من VTE في المرضى المصابين بأمراض باطنية حادة 	<ul style="list-style-type: none"> الرجفان الأذيني (AF) (غير الصمامي فقط) الانصمام الخثاري الوريدي (VTE) العلاج الوقاية الثانوية العلاج الوقائي¹ 	<ul style="list-style-type: none"> الرجفان الأذيني (AF) (غير الصمامي فقط) الانصمام الخثاري الوريدي (VTE) العلاج الوقاية الثانوية العلاج الوقائي² 	<ul style="list-style-type: none"> الرجفان الأذيني (AF) (غير الصمامي فقط) الانصمام الخثاري الوريدي (VTE) العلاج³ 	<p>الدواعي التي وافقت عليها إدارة الغذاء والدواء (FDA) Food and Drug Administration, (FDA)</p> <ul style="list-style-type: none"> الرجفان الأذيني (AF) الانصمام الخثاري الوريدي (VTE) العلاج الوقاية الثانوية العلاج الوقائي استبدال الصمامات احتشاء عضلة القلب
<ul style="list-style-type: none"> مرة أو مرتان يوميًا مع أكبر وجبات اليوم⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> مرتان يوميًا مع الطعام أو بدونه 	<ul style="list-style-type: none"> مرتان يوميًا مع الطعام أو بدونه يجب الاحتفاظ به في عبوته الأصلية لا يجب تهشيمه 	<ul style="list-style-type: none"> مرة يوميًا مع الطعام أو بدونه 	الإدارة
<ul style="list-style-type: none"> مخاطرة أعلى بالنزيف في الجهاز الهضمي بالمقارنة بوارفارين (Warfarin) 	<ul style="list-style-type: none"> مخاطرة أقل بالنزيف الكبير بالمقارنة بوارفارين (Warfarin) 	<ul style="list-style-type: none"> مخاطرة أعلى بالنزيف في الجهاز الهضمي بالمقارنة بوارفارين (Warfarin) زيادة صغيرة في خطر احتشاء عضلة القلب بالمقارنة بوارفارين (Warfarin) 	<ul style="list-style-type: none"> مخاطرة أقل بالنزيف الكبير بالمقارنة بوارفارين (Warfarin) مخاطرة أعلى بالنزيف في الجهاز الهضمي (جرعة 60 مجم) بالمقارنة بوارفارين (Warfarin) 	السلامة في الرجفان الأذيني غير الصمامي
<ul style="list-style-type: none"> لا يقل عن وارفارين (warfarin) 	<ul style="list-style-type: none"> قلل الوفاة لكل الأسباب 	<ul style="list-style-type: none"> مخاطرة أقل بالسكتة الدماغية الإقفارية (جرعة 150 مجم فقط) يميل إلى تقليل الوفاة لكل الأسباب 	<ul style="list-style-type: none"> لا يقل عن وارفارين (warfarin) 	الفاعلية في الرجفان الأذيني غير الصمامي ⁵
<ul style="list-style-type: none"> مخاطرة أقل بالنزيف الكبير بالمقارنة بوارفارين (Warfarin)¹ قد ينطوي على مخاطرة أعلى الهضمي بالمقارنة بوارفارين (Warfarin)² 	<ul style="list-style-type: none"> قد تكون المخاطرة أقل بالنزيف الكبير بالمقارنة بوارفارين (Warfarin)، والهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (Low-molecular-weight heparin, LMWH) / دايبيجاتران (dabigatran) و LMWH / إدوكسابان (edoxaban)³ 	<ul style="list-style-type: none"> قد ينطوي على مخاطرة أعلى بالنزيف من الجهاز الهضمي بالمقارنة بوارفارين (Warfarin)² 	<ul style="list-style-type: none"> قد ينطوي على مخاطرة أعلى بالنزيف من الجهاز الهضمي بالمقارنة بوارفارين (Warfarin)² 	السلامة في VTE

إدوكسابان (Edoxaban) ^٣	دابيجاتران (Dabigatran) ^٤	أبيكسابان (apixaban) ^٥	ريفاروكسابان (Rivaroxaban) ^٦	ريفاروكسابان (Rivaroxaban) ^٦	
خفض مشابه لخطر الانتكاس ^٣	خفض مشابه لخطر الانتكاس ^٤	خفض مشابه لخطر الانتكاس ^٥	خفض مشابه لخطر الانتكاس ^٦	خفض مشابه لخطر الانتكاس ^٦	VTE
نعم	نعم	لا	لا	نعم	هل يوجد داع إلى العلاج المبدئي بالحقن لعلاج VTE؟
P-gp	P-gp	3A4/P-gp	3A4/P-gp	متعددة	التفاعلات الدوائية
العامل 10 أ	الثرومبين	العامل 10 أ	العامل 10 أ	مركب فيتامين ك إيبوكسيد ريديكتاز 1 (vitamin k) epoxide reductase (complex 1, VKORC1)	الهدف
لا	نعم	لا	لا	لا	الدواء الأولي
62%	6%	60%	60%-80%	100%	التوفر الحيوي
2-1 ساعة	3-1 ساعات	2-1 ساعة	4-2 ساعات	5-4 أيام	الوقت حتى أقصى تأثير
14-10 ساعة	15-8 ساعة	12 ساعة	11-7 ساعة	40 ساعة	فترة عمر النصف
50%	80%	25%	33%	لا يوجد	التصفية الكلوية

١ جرت الموافقة عليه للعلاج الوقائي لـ VTE بعد جراحة الركبة أو الورك فقط.

٢ جرت الموافقة عليه للعلاج الوقائي لـ VTE بعد جراحة الورك فقط.

٣ بعد 5-10 أيام من العلاج بمضاد التجلط بالحقن فقط

٤ مرتان يوميًا لأول 21 يومًا من علاج VTE مرة يوميًا لدواعي الاستعمال الأخرى

٥ تعتبر كلها فعالة للحد من السكتة الدماغية في AF غير الصمامي

٦ ينخفض التوفر الحيوي لريفاروكسابان (rivaroxaban) كلما زادت الجرعة. مع الجرعات التي تبلغ 20 مجم و10 مجم يوميًا، فإن التوفر الحيوي تبلغ 60% و80% على الترتيب

أمقتبس من: Weitz JI, Gross PL. New oral anticoagulants: which one should my patient use? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:536-40. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.536.

٣ النشر المرفقة بعبوة إدوكسابان (edoxaban) في الولايات المتحدة

٤ Castellucci LA. JAMA. 2014;312(11):1122-1135

٥ Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy For VTE Disease^٣ Chest المنشورة عبر الإنترنت في 07 يناير 2016. doi:10.1016/j.chest.2015.11.026

لمزيد من التفاصيل بشأن التجارب الفردية التي تقارن وارفارين (warfarin) بكل من أدوية DOACs/DOACs، راجع:

NEJMoa1009638/10.1056 :Rivaroxaban (ROCKET-AF) DOI

NEJMoa1107039/10.1056 :Apixaban (ARISTOTLE) DOI

NEJMoa0905561/10.1056 :Dabigatran (RE-LY) DOI

NEJMoa1310907/10.1056 :Edoxaban (ENGAGE AF) DOI

اختيار مضاد التجلط في AF بناءً على خصائص المرضى*

المبرر	اختيار الدواء	خصائص المرضى
دابيجاتران (Dabigatran) في مرتبة أدنى من وارفارين (Warfarin) في تلك المجموعة، ولم تُدرس أدوية DOACs الأخرى في هذه المجموعة من المرضى	وارفارين (Warfarin)	صمام القلب الآلي (AF الصمامي)
لا توجد سوى بيانات محدودة عن العلاج باستخدام DOAC في هذه المجموعة. توصي توجيهاً ACC/AHA بوارفارين (Warfarin) كخط أول في هؤلاء المرضى. ¹	وارفارين (Warfarin)	التضيق المترالي الروماتيزمي المعتدل/الشديد (AF الصمامي)
أدوية DOACs بديل معقول لوارفارين (Warfarin) في المرضى المصابين بـ AF والصمامات الحيوية الصناعية التي جرى تركيبها قبل 3 أشهر على الأقل. ²	وارفارين (Warfarin) أو DOAC (إن جرى تركيب الصمام منذ أكثر من 3 أشهر)	الصمامات الحيوية الصناعية
يحظر استخدام ريفاروكسابان (Rivaroxaban) وإدوكسابان (edoxaban) في المرضى بقصور الكبد المعتدل أو الشديد. جرى استبعاد المرضى بقصور الكبد اللافت من تجربة RE-LY لدابيجاتران (dabigatran). ينبغي استخدام أبيكسابان (Apixaban) بحذر في المرضى بقصور الكبد المعتدل حسب النشرة المرفقة بالعبوة.	وارفارين (Warfarin)	قصور الكبد المعتدل (الدرجة ب حسب تصنيف تشايلد-بو)
يحظر استخدام ريفاروكسان (Rivaroxan) وأبيكسابان (Apixaban) وإدوكسابان (Edoxaban) في المرضى بقصور الكبد الشديد. جرى استبعاد المرضى بقصور الكبد اللافت من تجربة RE-LY لدابيجاتران (dabigatran).	وارفارين (Warfarin)	قصور الكبد الشديد (الدرجة ج حسب تصنيف تشايلد-بو)
يحظر استخدام DOACs في المرضى بمتلازمة أضداد الشحوم الفوسفورية ثلاثية الإيجابية	وارفارين (Warfarin)	متلازمة أضداد الشحوم الفوسفورية ثلاثية الإيجابية (APS)
ينبغي إبلاغ المرضى الذين يتلقون وارفارين (warfarin) بشأن أدوية DOACs حتى يمكنهم اتخاذ قرار مستنير بشأن مضاد التجلط المفضل	وارفارين (warfarin) أو DOAC	حالته مستقرة على وارفارين (warfarin) [†]
جرى إدراج القليل جداً من المرضى ذوي تصفية الكرياتينين >30 في تجارب DOAC. توجيهاً AHA/ACC لعام 2019 بشأن AF لدعم استخدام أبيكسابان (apixaban) في المرضى المرحلة النهائية لمرضى الكلى وتبلغ مقاييس CHA ₂ DS ₂ -VASc لديهم <3 (الرجال) أو <2 (النساء). ¹	وارفارين (Warfarin) أو أبيكسابان (apixaban) [‡]	تصفية الكرياتينين >30 ملليترًا/دقيقة
تصل نسبة الإصابة بعسر الهضم 10% في المرضى الذين يتلقون دابيجاتران (dabigatran).	وارفارين (warfarin)، أو ريفاروكسابان (rivaroxaban)، أو أبيكسابان (apixaban)، أو إدوكسابان (edoxaban)	عسر الهضم أو أعراض الجهاز الهضمي العلوي
نظرًا إلى احتمالية تغير الامتصاص ونقص البيانات بشأن الفاعلية، لا يوصى بأدوية DOACs في المرضى الذين سبق خضوعهم لجراحة علاج السمنة. ³	وارفارين (Warfarin)	جراحة علاج السمنة (مجازة المعدة أو جراحة ربط المعدة، أو استئصال المعدة)
المزيد من نزيف الجهاز الهضمي مع دابيجاتران (dabigatran) (150 مجم)، أو ريفاروكسابان (rivaroxaban)، أو إدوكسابان (60 مجم) edoxaban بالمقارنة بوارفارين (warfarin). من الأسهل عكس تأثير وارفارين (warfarin) إذا حدث المزيد من النزيف.	وارفارين (Warfarin) أو أبيكسابان (apixaban)	نزيف الجهاز الهضمي مؤخرًا
كل تلك الخيارات تُبدي نزيلاً لافتاً أقل بالمقارنة بوارفارين (warfarin). ⁴	أبيكسابان (Apixaban)، وإدوكسابان (Edoxaban)، ودابيجاتران (dabigatran) 110 مجم	النزيف السابق دون استئثار، أو النزيف المرتبط بوارفارين (warfarin)، أو ارتفاع مخاطر النزيف ³
يجب الاحتفاظ بكبسولات دابيجاتران (Dabigatran) في عبوتها الأصلية.	وارفارين (warfarin)، أو ريفاروكسابان (rivaroxaban)، أو أبيكسابان (apixaban)، أو إدوكسابان (edoxaban)	الحاجة إلى أدوات مساعدة للالتزام مثل مخطط الأدوية/صندوق الحبوب
إدوكسابان (edoxaban) أدنى مرتبة من وارفارين في هؤلاء المرضى بناءً على التحليل اللاحق وقد حظرتة FDA.	وارفارين (warfarin)، أو دابيجاتران (dabigatran)، أو ريفاروكسابان (rivaroxaban)، أو أبيكسابان (apixaban)	الوقاية من السكتة الدماغية في مرضى AF ممن لديهم تصفية الكرياتينين <95 ملليترًا/دقيقة

*بناءً على إجماع خبراء مبادرة ميشيغان لتحسين جودة إعطاء مضادات التجلط (Michigan Anticoagulation Quality Improvement Initiative, MAQI)² ما لم ترد إشارة إلى غير ذلك.

كانت جرعة وارفارين (warfarin) مستقرة وكانت قياسات INR غالبًا ضمن النطاق العلاجي.
‡ أبيكسابان (Apixaban) خيار معقول إن كانت مقياس $CHA_2DS_2-VASc \geq 3$ (الرجال) أو ≤ 2 (النساء).¹

- January CT, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of ¹ patients with atrial fibrillation. Circulation. 2019;139:e000–e000. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665
Otto C, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. Circulation. ² 2021;143:e72–e227. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000923
Am J Med. 2017 May;130(5):517-524. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.12.033. Epub 2017 Feb ³
Lipp G, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST 2018; ⁴ 154(5):1121-1201

ينبغي أن يكون قرار اختيار مضاد التجلط في AF قرارًا مشتركًا، ولكن التوجيهات الأمريكية والكندية والأوروبية توصي الآن بأدوية DOACs معطية إياها الأولوية على وارفارين (Warfarin) في مرضى AF (ما عدا مع المرضى المصابين بتضيق الصمام المترالي المعتدل إلى الشديد أو من لديهم صمام قلب آلي).

طوّرت جمعية طب الأوعية الدموية (Society of Vascular Medicine) أداة لاتخاذ القرار المشترك لمقدمي الرعاية ليستخدموها مع مرضاهم وعائلاتهم. تتوفر تلك الأداة على: <http://www.mybloodclots.org>

اختيار مضاد التجلط في VTE بناءً على خصائص المرضى¹

ملاحظات	اختيار الدواء	خصائص المرضى
أظهرت التجارب أن أدوية DOACs لها نفس فاعلية وارفارين (Warfarin) في منع انتكاس VTE مع مخاطرة أقل بالنزيف.	DOAC (درجة التوصية به 2ب على حساب وارفارين (Warfarin))	DVT في الساق أو PE في المرضى غير المصابين بالسرطان
وتكون التوصية بـ LMWH أقوى في الحالات التالية: إن كان تشخيص VTE لا يزال حديثاً، في وجود سرطان نقلي جسيم ومصحوب بأعراض شديدة، والقيء، والخضوع للعلاج الكيميائي ¹ أو في حالة المخاطرة الكبيرة بالنزيف (مثل سرطانات الجهاز الهضمي (gastrointestinal, GI)/الجهاز البولي التناسلي (genitourinary, GU)، أو التهاب القولون، أو غير ذلك من الاضطرابات المخاطية). ⁷ يُقترح إيدوكسابان (Edoxaban) أو ريفاروكسابان (rivaroxaban) إن كان المريض معرضاً لمخاطرة منخفضة بالنزيف ولا توجد تفاعلات دوائية معروفة. ⁷	LMWH، أو إيدوكسابان (edoxaban) ⁵ ، أو ريفاروكسابان (rivaroxaban) ⁶	DVT في الساق أو PE في مرضى السرطان
يتطلب كل من مضادات فيتامين ك (Vitamin K antagonists, VKA) ودابيجاتران (dabigatran) وإيدوكسابان (edoxaban) علاجاً مبدئياً بالحقن.	ريفاروكسابان (rivaroxaban) وأبيكسابان (apixaban)	ينبغي تجنب العلاج بالحقن
	ريفاروكسابان (Rivaroxaban) وإيدوكسابان (edoxaban) وارفارين (warfarin)	يُفضل العلاج الفموي مرة يومياً
يحظر استخدام أدوية DOACs في حالة ارتفاع مستوى INR المبدئي بسبب مرض الكبد، وتُصعب السيطرة على VKA، وقد لا تعكس INR التأثير المضاد للتخثر.	LMWH	مرض الكبد واعتلال التجلط
يحظر استخدام دابيجاتران (Dabigatran) إن كانت تصفية الكرياتينين >30 بينما يحظر استخدام إيدوكسابان (edoxaban) وريفاروكسابان (rivaroxaban) إن كانت تصفية الكرياتينين >15. لا توجد موانع لاستخدام أبيكسابان (apixaban) في مرضى القصور الكلوي. جرت الموافقة على استخدام كل من أبيكسابان (apixaban) وريفاروكسابان (rivaroxaban) في المرضى الخاضعين للغسيل الكلوي.	ارفارين (Warfarin) أو أبيكسابان (apixaban)	القصور الكلوي المعتدل إلى الشديد
يبدو أن أحداث الشريان التاجي يكثر حدوثها مع دابيجاتران (dabigatran) بالمقارنة بأدوية VKA. لم يُلاحظ ذلك مع غيره من أدوية DOACs، وقد أبدوا فاعلية لمرض الشريان التاجي. ينبغي تجنب العلاج المضاد للصفائح إن أمكن في المرضى الذين يتلقون مضادات التجلط بسبب زيادة النزيف.	ارفارين (warfarin)، وريفاروكسابان (rivaroxaban)، وأبيكسابان (apixaban)، وإيدوكسابان (edoxaban)	مرض الشريان التاجي
يمكن أن يؤدي دابيجاتران (Dabigatran) إلى عسر الهضم. قد يرتبط دابيجاتران (Dabigatran) وريفاروكسابان (rivaroxaban) وإيدوكسابان (edoxaban) بمزيد من النزيف بالمقارنة بأدوية VKA.	VKA، وأبيكسابان (apixaban)،	عسر الهضم أو سابق الإصابة بنزيف بالجهاز الهضمي
نظراً إلى احتمالية تغير الامتصاص ونقص البيانات بشأن الفاعلية، لا يوصى بأدوية DOACs في المرضى الذين سبق خضوعهم لجراحة علاج السممة. ⁴	ارفارين (Warfarin)	جراحة علاج السممة (مجازة المعدة أو جراحة ربط المعدة، أو استئصال المعدة)
يمكن أن تساعد مراقبة INR على رصد المشكلات، ولكن بعض المرضى قد يكونون أكثر التزاماً بـ DOAC لأنه أقل تعقيداً.	ارفارين (Warfarin)	سوء الالتزام
خبرة أكبر باستخدامه في المرضى الذين عولجوا باستخدام العلاج المضاد للتخثرات	تسريب الهيبارين غير المجزأ	استخدام العلاج المضاد للتخثرات
إمكانية عبور العقاقير الأخرى للمثبمة	LMWH	الحمل أو مخاطرة الحمل
ليس معروفاً إن كانت أدوية DOACs تُفَرِّز في حليب الثدي.	LMWH أو وارفارين (warfarin)	الرضاعة الطبيعية ²
المرضى ذوو الحدود القصوى للوزن مثلوا نسبة ضئيلة جداً من المرضى في تجارب DOAC في حالات VTE.	ارفارين (Warfarin)	الحدود القصوى للوزن (مثلاً >50 كجم أو <120 كجم) ² أو مؤشر كتلة الجسم (Body Mass Index, BMI) <30 ³
يحظر استخدام DOACs في المرضى بمتلازمة أزداد الشحوم	ارفارين (Warfarin) أو	متلازمة أزداد الشحوم الفوسفورية ثلاثية

ملاحظات	اختيار الدواء	خصائص المرضى
الفوسفورية ثلاثية الإيجابية	LMWH	الإيجابية
	ينفاوت ذلك من منطقة إلى أخرى ومن شخص إلى آخر الملابس	التكلفة والتغطية والترخيص

¹ Chest Guideline :Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy For VTE Disease

الإنترنت في 07 يناير 2016 .doi:10.1016/j.chest.2015.11.026

² Burnett et al. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2016, Volume 41, Number 1, Page 206

³ Martin et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 14: 1308–1313. DOI: 10.1111/jth.13323

⁴ Am J Med. 2017 May;130(5):517-524. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.12.033. Epub 2017 Feb 1

⁵ Edoxaban non-inferior to LMWH for treatment of CA-associated VTE. Hokusai VTE Cancer trial. *N Engl J Med* 2018; 378:615-624 DOI: 10.1056/NEJMoa1711948

⁶ SELECT-D Pilot study found low VTE recurrence, similar major bleeds, but more clinically relevant non-major bleeds with rivaroxaban compared to LMWH. *Blood*, 130(Suppl 1), 625. 10.1200/JCO.2018.78.8034

⁷ Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*,16: 1891–1894

تحديد المرضى الملائمين لمضادات التجلط الفموية المباشرة (DOACs)

مع موافقة FDA على مضادات التجلط الفموية المباشرة (DOACs)، مثل دابيجاتران (dabigatran) (براداكسا® Pradaxa)، وريفاروكسابان (rivaroxaban) (زاريلتو® Xarelto)، وأبيكسابان (apixaban) (إليكويس® Eliquis)، وإدوكسابان (edoxaban) (سافاياسا® Savaysa)، فقد صارت لدى الأطباء بدائل للوارفارين (warfarin) لمنع السكتة الدماغية في الرجفان الأذيني غير الصمامي ومنع/علاج VTE. وعلى الرغم من أن سلامتها وفعاليتها مماثلتان للوارفارين (warfarin) أو أفضل ورغم سهولة التعامل معها، فقد لا تكون أدوية DOACs هي الخيار الأفضل لكل المرضى. يجب أن يوازن الأطباء بين العوامل الفردية لدى المرضى لتحديد ما إذا كان DOAC أو وارفارين (warfarin) هو الأكثر ملاءمة. يمكن للمنهجية والفوائد والأضرار المذكورة أدناه أن تساعد مقدمي الرعاية والمرضى على اتخاذ قرار مستنير.

معايير المرشحين المناسبين لـ DOAC*

المنهجية	المبرر
الداعي الذي وافقت عليه إدارة الغذاء والدواء (Food and Drug Administration, FDA)	لم تحصل أدوية DOACs حاليًا إلا على الموافقة في حالة الرجفان الأذيني غير الصمامي وعلاج/منع VTE. راجع معلومات وصف الدواء الخاصة بأدوية DOACs للتعرف على أحدث المعلومات بشأن موافقة FDA. يحظر استخدام أدوية DOACs في المرضى ذوي الصمامات الآلية.
وظيفة الكلى الملائمة	نظرًا إلى أن أدوية DOACs تعتمد على وظيفة الكلى لإخراجها، ينبغي استخدامها بحذر في المرضى المصابين بمرض كلوي جسيم. تُضبط جرعات DOAC حسب وظيفة الكلى.
تاريخ الالتزام بالنظام الطبي	نظرًا إلى أن DOACs تتمتع بفترة عمر نصف قصيرة بالمقارنة بالوارفارين (warfarin) ولا تتطلب المراقبة، فقد يكون الالتزام إحدى المخاوف الأكثر أهمية.
تغيرات معدل استخدام الأدوية أو النظام الغذائي أو الحالة الصحية التي تجعل التعامل مع وارفارين (warfarin) صعبة.	خلافًا للوارفارين (warfarin)، فإن أدوية DOACs ذات تفاعلات دوائية قليلة، كذلك، فإن العامل الوحيد المرتبط بالطعام في حالة أدوية DOACs هو أن ريفاروكسابان (rivaroxaban) ينبغي تناوله مع الطعام.
عوائق توعية وتثقيف المريض/العائلة	بينما لا تزال التوعية والتثقيف بشأن DOAC مهمين، فإن التثقيف بشأن وارفارين (warfarin) يكون أكثر صلةً بسبب صعوبة الإدارة وعدد المواضيع التي ينبغي تغطيتها.
عوائق المراقبة المتواترة (الافتقار إلى النقل ومشكلات الحركة)	خلافًا للوارفارين (warfarin)، فإن سحب الدم المتكرر ليس ضروريًا في حالة أدوية DOACs. يمكن أن تحدث أغلب مراقبة المتابعة في المواعيد المنتظمة المقررة مع الطبيب.
عدم تناول أدوية معروف عنها التفاعل مع أدوية DOACs	بينما تتفاعل أدوية DOACs مع عدد أقل من الأدوية، فلا تزال هناك أدوية تزيد أو تنقص من التعرض لتأثير العقاقير حسب دواء DOAC المستخدم، بما في ذلك المحفزات والمثبطات للبروتين السكري ب (Pgp) والمحفزات والمثبطات القوية لـ CYP3A4 (ريفامبيسين (rifampin) وكيبتوكونازول (ketoconazole)، ودرونيدارون (dronedarone)، وإتراكونازول (itraconazole)). ينبغي مراجعة معلومات وصف الدواء للتعرف على معلومات التفاعلات الدوائية-الدوائية كاملة.
الموارد المالية أو تغطية التأمين الملائمة لدفع النفقات الثرية	يمكن لأدوية DOACs أن تتطلب قدرًا أكبر من النفقات الثرية بناءً على تغطية التأمين.
التاريخ الذي يتضمن تذبذب نتائج INR خلال فترة تلقي وارفارين (warfarin) رغم الالتزام الجيد وجهود تحسين استقرار INR.	في المرضى غير القادرين على الحفاظ على مستويات INR علاجية، فإن توجيهات AHA/ACC/HRS لعام 2014 بشأن الرجفان الأذيني توصي بانتقال المرضى إلى أحد أدوية DOAC (توصية من الدرجة 1 ج)¹.
فشل وارفارين (warfarin) الموثق	ينبغي التفكير في أدوية DOACs إن أصيب المريض بحدث انصمامي خثاري خلال فترة تلقيه وارفارين (warfarin)، وخاصةً إن كان مستوى INR لدى المريض علاجيًا في وقت الحدث.
المريض يفهم ويقبل أن أدوية DOACs لا تجري مراقبتها ولا يمكن قياسها بدقة	يحتاج المريض أن يكون جزءًا من عملية اتخاذ القرار، ويتضمن ذلك إبلاغه ببعض الاختلافات الرئيسية بين وارفارين (warfarin) وأدوية DOACs.

*بناءً على إجماع خبراء مبادرة ميشيغان لتحسين جودة إعطاء مضادات التجلط (Michigan Anticoagulation Quality Improvement Initiative, MAQI)² ما لم تتم الإشارة إلى غير ذلك.

January C, Wann L, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. JACC. ¹ 2014. Doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022

مزايا أدوية DOACs وعيوبها*

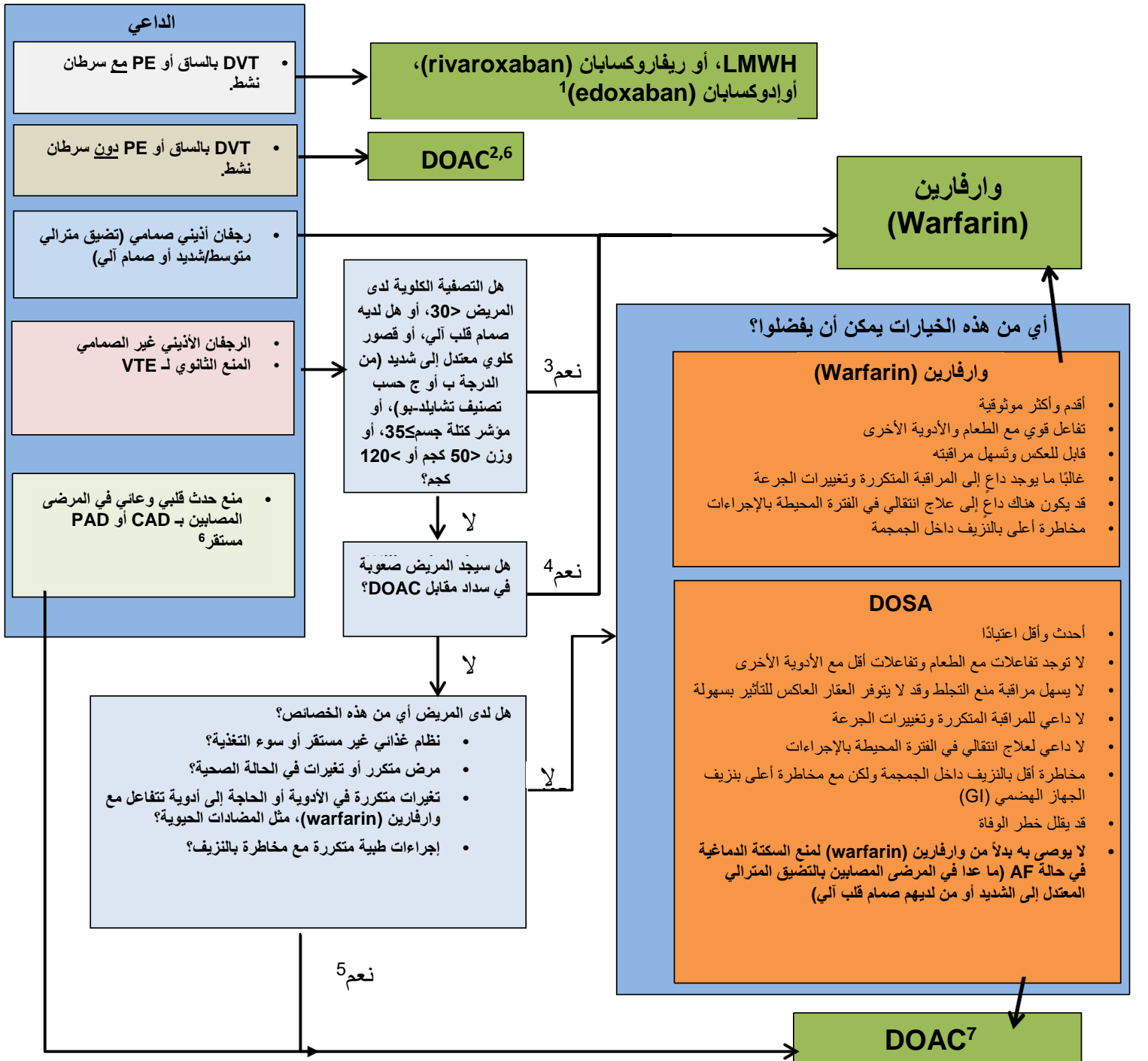
المزايا
معدل حدوث أقل بالنزيف داخل الجمجمة بالمقارنة بالوارفارين (warfarin)
مخاطرة أقل بالسكتة الدماغية الإقفارية بالمقارنة بالوارفارين (warfarin) (أبيكسابان (apixaban) ودابيغاتران (dabigatran) بتركيز 150 مجم)
مخاطرة أقل بالنزيف الكبير بالمقارنة بالوارفارين (Warfarin) في الرجفان الأذيني (أبيكسابان (apixaban) وإدوكسابان (edoxaban) (أدى ريفاروكسابان إلى نزيف كبير أقل في مرضى الانصمام الرئوي ¹)
مخاطرة أقل بالوفاة بالمقارنة بالوارفارين (warfarin) (أبيكسابان (apixaban) ودابيغاتران (dabigatran) 150 مجم)
لا داعي لمراقبة INR.
لا يرجح أن تكون هناك حاجة إلى علاج انتقالي/تحيضي (إلا في حالة دابيغاتران (dabigatran) وإدوكسابان (edoxaban) اللذين يتطلبان 10-5 أيام من مضاد التجلط بالحقن لعلاج (VTE)
فترة عمر النصف القصيرة تتيح إدارة أسهل في الفترة المحيطة بالعمليات الجراحية
مريح للمرضى الريفينين أو من يواجهون عوائق أخرى لمراقبة INR
تفاعلات أقل بين الأدوية والنظام الغذائي والأمراض المصاحبة
تثقيف المريض/الأسرة أقل تعقيداً
يمكن القيام بالمتابعة على الأرجح من طرف مقدمي الرعاية بالمجتمع وكذلك العيادات التخصصية

العيوب
الحاجة إلى إعطاء أدوية DOACs في جرعتين يوميًا (دابيغاتران (dabigatran) وأبيكسابان (apixaban)) والحاجة إلى تناول ريفاروكسابان (rivaroxaban) مع الطعام قد يكون لهما تأثير سلبي في الالتزام.
لا يوجد معيار مراقبة محدد
معدل حدوث أعلى للآثار الجانبية في الجهاز الهضمي ومعدل انقطاع أعلى (دابيغاتران (dabigatran) فقط)
زيادة محتملة لمعدل حدوث أحداث ضارة معينة (مثل احتشاء عضلة القلب (MI) ونزيف الجهاز الهضمي (GI) وغير ذلك) حسب دواء DOAC
الافتقار إلى المراقبة قد يؤدي إلى عدم الالتزام وزيادة فرصة عدم إبلاغ المريض عن النزيف
ينبغي مراقبة الكلوتين وضبط الجرعة
نفقات نثرية ومدفوعات مشتركة أعلى
الأدوية الجديدة لا تتمتع إلا بتاريخ قصير خارج نطاق التجارب السريرية

*بناءً على إجماع خبراء مبادرة ميشيغان لتحسين جودة إعطاء مضادات التجلط (MAQI)²

EINSTEIN-PE trial: N Engl J Med 2012; 366:1287-1297 April 5, 2012 DOI: 10.1056/NEJMoa1113572 ¹

الخيار الأول لمضاد التجلط طويل الأمد



1. يوصى بـ LMWH إذا كان VTE قد شخص حديثاً أو إذا كان جسيماً/أعراضه شديدة، أو إذا كان المريض مصاباً بسرطان نقلي، أو بالقيء، أو يتلقى العلاج الكيميائي (توجيهات ACCP) أو إن كان معرضاً بدرجة عالية للنزيف (مثلاً سرطان الجهاز الهضمي (GI) أو الجهاز البولي التناسلي (GU) أو قروح/اضطرابات الجهاز الهضمي) (توجيهات الجمعية الدولية للتخثر والإرقاء International Society on Thrombosis and Hemostasis, ISTH لعام 2018) أوصى باستخدام ريفاروكسابان (Rivaroxaban) أو إيدوكسابان (edoxaban) إن كان المريض معرضاً للنزيف بدرجة منخفضة وإن لم تكن هناك تفاعلات دوائية (توجيهات ISTH لعام 2018)
2. جرت التوصية بأدوية DOACs كأولوية على وارفارين (warfarin) في علاج DVT في الساق أو PE في المرضى الذين ليس لديهم سرطان نشط (توجيهات ACCP).
3. كانت تصفية الكرياتينين لدى بعض المرضى في التجارب السريرية >30. أدوية DOACs إما محظور استخدامها أو ينبغي استخدامها بحذر في المرضى بمرض كلبي جسيم أو ذوي الصمامات الألية. لا توصي ISTH بأدوية DOACs في المرضى الذين لديهم BMI <40، أو من كان وزنهم <120 كجم بسبب محدودية البيانات السريرية. ينصح منتدى مضادات التجلط (AC Forum) بعدم استخدام أدوية DOACs إن كان الوزن >50 كجم أو <120 كجم، أو إن كان BMI <35.
4. تتسم أدوية DOACs بمدفوعات مشتركة أعلى بكثير بالمقارنة بوارفارين (warfarin).
5. يتأثر وارفارين (warfarin) بالنظام الغذائي وبالحالة الصحية العامة، ولديه الكثير من التفاعلات الدوائية، ويمكن أن يتطلب علاجاً انتقاليًا في الفترة المحيطة بإجراءات طبية معينة.
6. ريفاروكسابان (Rivaroxaban) (+ جرعة منخفضة من ASA) وافقت عليه FDA لهذا الداعي.
7. كل من أدوية DOAC لم يحصل على الموافقة إلا لدواعٍ معينة وقد تكون هناك تحذيرات بشأن استخدامه في مجموعات معينة (مثل مستويات الفشل الكلوي/الكبدية) ومع أدوية متزامنة معينة (محفزات أو مثبطات CYP3A4/pgp). راجع النشرة المرفقة بالعبوة لضمان اختيارك دواء DOAC الملائم.

أشياء ينبغي النظر فيها عند بدء استخدام وارفارين (Warfarin)

1. تأكد من أن المريض لا توجد لديه أي موانع استخدام مطلقة لوارفارين (warfarin)¹

- الحمل، ما عدا في النساء اللاتي لديهن صمامات قلب آلية
- القابلية للنزيف أو الاعتلالات الدموية
- الجراحة الحديثة أو المقررة في الجهاز العصبي المركزي (central nervous system, CNS) أو العين، أو الجراحة الرضحية التي تسبب أسطح مفتوحة كبيرة
- القابلية للنزيف المرتبطة بحالات معينة
- الإجهاض المنذر، وتسمم الحمل، ومقدمات تسمم الحمل
- المرضى غير الخاضعين للإشراف مع مستويات عالية محتملة من عدم الالتزام
- البزل الفطني وغير ذلك من الإجراءات التشخيصية أو العلاجية ذات إمكانية النزيف الخارج عن السيطرة
- فرط الحساسية إزاء وارفارين (warfarin) أو أي من مكونات المنتج
- التخدير الناحي أو بالإحصار القطني (التخدير الشوكي)
- ارتفاع ضغط الدم الخبيث

2. وازن بين خطر التجلط وخطر النزيف

- في مرضى الرجفان الأذيني، احسب خطر إصابة المريض بالسكتة الدماغية باستخدام مقاييس [CHADS₂](#) أو [CHA₂DS₂-VASc](#) وخطر النزيف باستخدام مقياس [HAS-BLED](#).
- في مرضى VTEK، احسب خطر إصابة المريض بالنزيف باستخدام مقياس [RIETE](#) لخطر النزيف.

3. فكّر في العوامل الأخرى الخاصة بالمريض والتي قد تؤثر في سلامة وارفارين (warfarin)

- التفاعلات الدوائية المحتملة ([جدول تفاعلات الأدوية](#))
- قدرة المريض/العائلة على الالتزام بالمراقبة وتعديرات الجرعة واستيعاب التنقيف بشأن وارفارين (warfarin)
- تعاطي الكحوليات والخرف والاكتئاب والنظام الغذائي غير المستقر والأمراض المصاحبة
- ناقش خيارات العلاج مع طبيب القلب إن كان المريض يخضع كذلك للعلاج الثنائي المضاد للصفائح

4. اختر النطاق الملائم المستهدف لمستوى INR

- [اختيار النطاق الملائم المستهدف](#)

5. اختر مدة العلاج الملائمة

- [اختيار المدة الملائمة](#)

6. اختر الجرعة المبدئية الملائمة

- اختر [الجرعة المبدئية](#) بناءً على العوامل التي تؤثر في خطر النزيف والحساسية إزاء وارفارين (warfarin)، مثل العمر والأمراض المصاحبة والأدوية المتفاعلة.

¹ نشرة عبوة كومادين (Coumadin®): http://packageinserts.bms.com/pi/pi_coumadin.pdf

النطاق المستهدف لنسبة INR في حالة وارفارين (warfarin) ومدة العلاج

الجدول رقم 1. التوصيات بشأن النطاق المستهدف لنسبة INR ومدة العلاج			
الداعي	النطاق المستهدف لنسبة INR	المدة والمعلومات الإضافية	درجة التوصية
PE¹ و DVT			
PE أو DVT في الساق <u>المستتارة</u> بالجراحة أو عامل خطر عابر/قابل للعكس	3-2	3 أشهر	1ب
PE أو DVT في الساق <u>غير المستتارة</u> بالجراحة أو عامل خطر عابر/قابل للعكس	3-2	على الأقل 3 أشهر (على مدار فترة أقصر)، ثم يُقيم الخطر-الفائدة للعلاج الممتد (راجع المخطط الانسيابي أدناه)	1ب
PE أو DVT في الساق لدى المرضى المصابين بسرطان نشط	3-2	العلاج الممتد (أكثر من 3 أشهر) يُقتراح استخدام LMWH بدلاً من وارفارين (warfarin) في حالة PE أو DVT في الساق	1ب (2ب إن كانت هناك مخاطرة عالية بالنزيف) 2ب
الرجفان الأذيني غير الصمامي و/أو الرفرة الأذينية²			
مخاطرة منخفضة (مقياس $CHA_2DS_2-VASc = 0$)	غير منطبق	من المعقول التجاوز عن العلاج المضاد للتخثر	2أ
مخاطرة متوسطة (مقياس $CHA_2DS_2-VASc = 1$)	3-2	لا ينبغي التفكير في العلاج المضاد للتخثر أو العلاج طويل الأمد مع مضاد تجلط فموي أو مع الأسبرين (aspirin).	2ب
مخاطرة عالية (مقياس $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$)	3-2	طويل الأمد	توصية من الدرجة 1أ بالوارفارين (warfarin) توصية من الدرجة 1ب بدابيجاتران (dabigatran) أو ريفاروكسابان (rivaroxaban) أو أبيكسابان (apixaban)*
تقويم نظم القلب	3-2	على الأقل قبل 3 أسابيع وعلى الأقل بعد 4 أسابيع بصرف النظر عن مقياس CHA_2DS_2-VASc أو طريقة تقويم نظم القلب.	1ب

المرض الصمامي ³			
1ب	طويل الأمد عوامل الخطر للانصمام الخثاري: AF، أو الانصمام الخثاري السابق، أو القصور الوظيفي في البطين الأيسر، أو حالات فرط التجلط	3-2	استبدال الصمام الأورطي بصمام آلي (ثنائي الوريقات أو قرص مائل واحد من الجيل الحالي) ولا توجد عوامل خطر للانصمام الخثاري
1أ	ASA بجرعة 75 مجم-100 مجم يوميًا بالإضافة إلى وارفارين (warfarin)		
1ب	طويل الأمد عوامل الخطر للانصمام الخثاري: AF، أو الانصمام الخثاري السابق، أو القصور الوظيفي في البطين الأيسر، أو حالات فرط التجلط	3.5-2.5	الصمام الأورطي الآلي وعوامل الخطر الإضافية للأحداث الانصمامية الخثارية أو استبدال الصمام الأورطي بصمام آلي من جيل أقدم (مثل النوع المسمى بالكرة في القفص)
1أ	ASA بجرعة 75 مجم-100 مجم يوميًا بالإضافة إلى وارفارين (warfarin)		
1ب	طويل الأمد	3.5-2.5	استبدال الصمام المترالي بصمام آلي
1أ	ASA بجرعة 75 مجم-100 مجم يوميًا بالإضافة إلى وارفارين (warfarin)		
2أ	3-6 أشهر (+/- أسبرين (aspirin)) (في المرضى ذوي المخاطرة المنخفضة بالنزيف) ويلي ذلك الأسبرين (aspirin)	3.0-2.0	استبدال الصمام المترالي أو الأورطي بصمام حيوي صناعي ⁴
2ب	أول 3 أشهر بعد 3 أشهر (مع 81 مجم من ASA) في المرضى الذين لا توجد لديهم عوامل خطر للانصمام الخثاري	← 3.0-2.0 ← 2.5-1.5	استبدال الصمام الأورطي بصمام On-X ^{®4}
2ب	قد يكون معقولاً لمدة 3 أشهر على الأقل (بالإضافة إلى الأسبرين (aspirin)) إن كان المريض معرضاً لخطر الرجفان الأذيني ومعرضاً لمخاطرة منخفضة بالنزيف	3.0-2.0	استبدال الصمام الأورطي عبر القسطرة (Transcatheter aortic valve replacement, TAVR) ⁵
العلاج الوقائي من VTE بعد العمليات ^{6***}			
1ب	على الأقل 10 أيام إلى 14 يوماً	3.0-2.0	استبدال الورك بالكامل
2ب	يُقتَرَح المد إلى 35 يوماً		
1ب	على الأقل 10 أيام إلى 14 يوماً	3.0-2.0	استبدال الركبة بالكامل
2ب	يُقتَرَح المد إلى 35 يوماً		
1ب	على الأقل 10 أيام إلى 14 يوماً	3.0-2.0	جراحة كسر الورك
2ب	يُقتَرَح المد إلى 35 يوماً		

*لم يحصل إدوكسابان على موافقة FDA في وقت كتابة توجيهات AHA/ACC لعام 2014.
**+/- أسبرين (aspirin) أثناء استخدام وارفارين (warfarin) ثم باستخدام أسبرين (aspirin) عند إيقاف وارفارين (warfarin)
***يوصى باستخدام LMWH بدلاً من وارفارين (warfarin) للعلاج الوقائي من VTE بعد العمليات (الدرجة ج)⁵

¹ Kearon C, Akl EA, Ornella J, et al. Antithrombotic Therapy For VTE Disease. Chest المنشورة عبر الإنترنت في 07 يناير 2016. doi:10.1016/j.chest.2015.11.026

² 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.022
³ 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. doi:10.1161/CIR.000000000000031/- /DC1

مدة العلاج بمضاد التجلط في حالة VTE¹

نوع VTE:	التوصية
DVT في الجزء الداني من الساق أو PE المستثار	3 أشهر
DVT المستثار القاصي والمنعزل في الساق	3 أشهر
DVT في الساق (الداني أو القاصي المنعزل) أو PE غير المستثار	3 أشهر على الأقل ² (توصية من الدرجة 1 ب لفترة أقصر)
أول VTE في شكل DVT في الجزء الداني من الساق أو PE غير مستثار مع مريض معرض بدرجة منخفضة/معتدلة لخطر النزيف.	ممتد 3,4
أول VTE في شكل DVT في الجزء الداني من الساق أو PE غير مستثار مع مريض معرض بدرجة عالية لخطر النزيف.	3 أشهر
ثاني VTE غير مستثار في مريض معرض بدرجة منخفضة/معتدلة لخطر النزيف	ممتد 4
ثاني VTE غير مستثار في مريض معرض بدرجة عالية للنزيف	3 أشهر
DVT بالساق أو PE في وجود سرطان نشط	ممتد 4

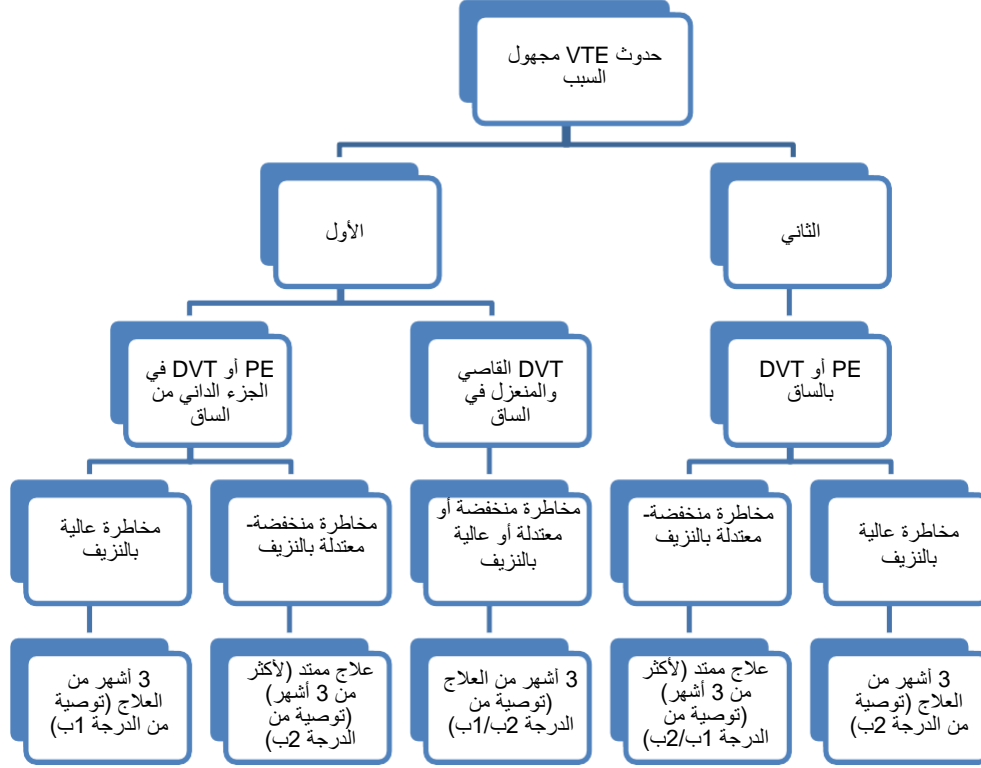
¹Kearon C, Akl EA, Ornella J, et al. Antithrombotic Therapy For VTE Disease¹ الإنترنت في 07 يناير 2016. doi:10.1016/j.chest.2015.11.026. Tوجيهاات Chest المنشورة عبر

²بعد 3 أشهر من العلاج، ينبغي تقييم مرضى DVT بالساق أو PE غير المستثار للموازنة بين الخطر والفائدة للعلاج الممتد.

³جنس المريض ومستوى جزيء دي الثنائي (D-dimer) الذي تم قياسه بعد حوالي شهر من إيقاف العلاج بمضاد التجلط يمكن أن يساعد على مزيد من التصنيف لخطر VTE المنتكس. يكون الرجال أكثر عرضة بنسبة 75% لخطر الانتكاس بالمقارنة بالنساء، بينما يكون لدى المرضى ذوي النتيجة الإيجابية لجزيء دي الثنائي ضعف مخاطرة الانتكاس بالمقارنة بمن كانت نتيجة جزيء دي الثنائي لديهم سلبية. يبدو أن خطر الانتكاس في النساء ذوات النتيجة السلبية لجزيء دي الثنائي بعد العلاج مشابه للخطر في حالة مرضى DVT الداني أو PE مما استثاره عامل خطر عابر طفيف (حوالي 15% من الانتكاس عند 5 سنوات)، وعلى ذلك، فإن الحجة بشأن العلاج الممتد بمضاد التجلط في هؤلاء النساء ليست قوية، ويشير ذلك إلى أن اختبار جزيء دي الثنائي سيؤثر غالبًا في قرار النساء. خطر الانتكاس لدى الرجال ذوي النتيجة السلبية لجزيء دي الثنائي ليس أقل كثيرًا من خطر الانتكاس بصفة عامة الذي قدرناه للمرضى المصابين بـ DVT دان أو PE غير مستثار (حوالي 25% بالمقارنة بحوالي 30% من الانتكاس عند 5 سنوات)، وعلى ذلك فإن الحجة بشأن العلاج الممتد بمضاد التجلط في أولئك الرجال لا تزال قوية، ويشير ذلك إلى أن جزيء دي الثنائي لن يؤثر غالبًا في قرار الذكر.

⁴في كل المرضى الذين يتلقون العلاج الممتد بمضاد التجلط، فإن استمرار استخدام العلاج ينبغي إعادة تقييمه دوريًا (مثلًا كل سنة).

توصيات مدة العلاج في حالة VTE مجهول السبب (غير المستثنى)¹



Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of¹ Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. doi:10.1378/chest.11-2301

[يرجى الرجوع إلى أشياء ينبغي النظر فيها عند بدء استخدام وارفارين \(Warfarin\)](#)

اختيار الجرعة المبدئية من وارفارين (Warfarin)

مجموعة المرضى	الجرعة المبدئية
أغلب المرضى	• 5 مجم
اتبع المخطط النبائي للبدء بـ 5 مجم بعد أول جرعتي 5 مجم.	
المرضى المصابون بـ VTE حاد ويخضعون للعلاج في بيئة المريض الخارجي ولديهم مخاطرة منخفضة إلى معتدلة بالنزيف ¹	• 10 مجم
اتبع المخطط النبائي للبدء بـ 10 مجم بعد أول جرعتين 10 مجم.	
المرضى الأكثر عرضة لخطر النزيف (مثل المُسنين والمصابين بسوء التغذية وفشل القلب الاحتقاني (Congestive Heart Failure, CHF)، ومن يتلقون أدوية متفاعلة مثل أميودارون (amiodarone))	• فكر في 2.5 مجم*

*إجماع خبراء MAQI²

يتضمن اختيار الجرعة المبدئية الأولية تقييم خطر النزيف لدى المريض، والحاجة إلى منع التجلط سريعاً، وبيئة العلاج. قارنت تجربتان عشوائيتان صغيرتان بين الجرعتين المبدئيتين 5 مجم و10 مجم.

الدراسة	مجموعة المرضى	المنهج	النتائج
Kovacs ¹	VTE حاد، في بيئة العيادة الخارجية، مع علاج متزامن باستخدام LMWH، وكان 25% منهم مصابين بالسرطان، وكان متوسط العمر 55 عامًا المرضى المستبعدون: المستوى الأساسي لـ $INR > 1.4$ ، والمصابون بقلة الصفائح الدموية، ومن تبلغ أعمارهم > 18 عامًا، ومن كانوا في حاجة إلى الإقامة في المستشفى، والأكثر عرضة للنزيف	جرى التوزيع العشوائي لـ 201 مريض لتلقي إما 5 مجم أو 10 مجم كجرعة مبدئية.	جرعة 10 مجم لها الأفضلية على 5 مجم المرضى الذين تلقوا الجرعة المبدئية 10 مجم وصلوا أول نسبة INR ضمن النطاق قبل 1.4 يوم وكانت لديهم معدلات للأحداث الضارة (Adverse effects, AEs) النزفية والمستويات فوق العلاجية لـ INR مشابهة للمرضى الذين بدؤوا بجرعة 5 مجم.
Crowther ²	VTE حاد، في بيئة للمرضى الداخليين، وتلقى أغلبهم علاجًا متزامنًا باستخدام الهيبارين (heparin)، وكان ثلثهم مصابين بالسرطان، وكان متوسط العمر 66 عامًا	جرى التوزيع العشوائي لـ 53 مريضًا لتلقي إما 5 مجم أو 10 مجم كجرعة مبدئية.	كانت جرعة 5 مجم بنفس الجودة وربما أكثر أمنًا أدت الجرعة المبدئية 5 مجم إلى نسب INR علاجية بنفس سرعة جرعات 10 مجم مع ميل إلى قدر أقل من فرط منع التجلط

ينبغي الحصول على INR خلال 3-5 أيام بعد بدء استخدام وارفارين (warfarin) لتقييم الاستجابة المبدئية

¹ Kovacs M J et al. Comparison of 10-mg and 5-mg Warfarin Initiation Nomograms Together with Low-Molecular-Weight Heparin for Outpatient Treatment of Acute Venous Thromboembolism. Ann Intern Med. 2003;138:714-719.

² Crowther MA et al. A Randomized Trial Comparing 5-mg and 10-mg Warfarin Loading Doses. Arch Intern Med. 1999;159:46-8.

³ Holbrook. Evidence-Based Management of Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. doi: 10.1378/chest.11-2295

يُرجى الرجوع إلى [أشياء ينبغي النظر فيها عند بدء استخدام وارفارين \(Warfarin\)](#)

العوامل التي تزيد أو تنقص الحساسية إزاء وارفارين (Warfarin)

عند تحديد الجرعة المبدئية المحددة من وارفارين (Warfarin) والقيام بتعديلات في الجرعة، من المهم التفكير فيما إذا كان المريض يمكن أن تزداد حساسيته أو تقل إزاء وارفارين (Warfarin).

الحساسية الأقل (فكر في زيادة الجرعة المبدئية)	الحساسية الأعلى (فكر في خفض الجرعة المبدئية)
المستوى الأساسي لنسبة INR < 1.2	المستوى الأساسي لنسبة INR > 1.2
العمر الأصغر (>55) ¹	العمر المتقدم (<65)
الجنس ذكر ²	الجنس أنثى ²
<200 رطل ²	انخفاض وزن الجسم (>110 أرطال)
الأمريكان من أصل إفريقي ²	الأصل الآسيوي ³
الطعام الغني بفيتامين ك ²	الخضوع لعمليات جراحية مؤخرًا وفقدان الدم ²
	الأمراض المصاحبة: CHF، ومرض الكلى، ومرض الكبد، والسرطان ⁴
	قصور حالة التغذية
	إدمان الكحوليات ⁴
	الاستخدام المتزامن للأدوية المعروف تسببها في زيادة INR، بما في ذلك أميودارون (amiodarone)، والأسيتامينوفين (acetaminophen)، والعديد من المضادات الحيوية ومضادات الفطريات
	المرض الحاد (الإسهال والحمى) ⁴

- Crowther MA et al. A Randomized Trial Comparing 5-mg and 10-mg Warfarin Loading Doses. Arch Intern Med. 1999;159:46-8. ¹
- Absher. Patient-specific factors predictive of warfarin dosage requirements. Ann Pharmacother. 2002 Oct;36(10):1512-7. ²
- Dang. The influence of ethnicity on warfarin dosage requirement. Ann Pharmacother. 2005 Jun;39(6):1008-12. ³
- Epub 2005 Apr 26. doi: 10.1345/aph.1E566
- White. Patient factors that influence warfarin dose response. J Pharm Pract. 2010 Jun;23(3):194-204. ⁴
- doi: 10.1177/0897190010362177. Epub 2010 May 6. doi: 10.1177/0897190010362177

المخططات البيانية لبدء استخدام وارفارين (Warfarin)

المخطط البياني لبدء استخدام وارفارين (Warfarin) (الجرعة المبدئية 5 مجم، ونطاق INR المستهدف هو 2-3)¹

جرى تطوير هذه الخوارزمية للمرضى الداخليين الذين بدأوا استخدام 5 مجم وكان نطاق INR المستهدف هو 2-3 وجرى مراقبتهم عن طريق قياس INR يوميًا. قد لا ينطبق ذلك على الاستخدام بواسطة المرضى الخارجيين الذين لا يكون قياس INR لديهم عمليًا.

الجرعة	INR	
5 مجم		اليوم 1
5 مجم	1.5 >	اليوم 2
2,5 مجم	1.9 - 1.5	
1 - 2.5 مجم	2.5 - 2.0	
0 مجم	2.5 <	
5 - 10 مجم	1.5 >	اليوم 3
2.5 - 5 مجم	1.9 - 1.5	
0 - 2.5 مجم	3.0 - 2.0	
0 مجم	3.0 <	
10 مجم	1.5 >	اليوم 4
5 - 7.5 مجم	1.9 - 1.5	
0 - 5 مجم	3.0 - 2.0	
0	3.0 <	
10 مجم	1.5 >	اليوم 5
7.5 - 10 مجم	1.9 - 1.5	
0 - 5 مجم	3.0 - 2.0	
0	3.0 <	
7.5 - 12.5 مجم	1.5 >	اليوم 6
5 - 10 مجم	1.9 - 1.5	
0 - 7.5 مجم	3.0 - 2.0	
0	3.0 <	

Crowther. Ann Int Med, 127:333, 1997¹

المخطط البياني لبدء استخدام وارفارين (Warfarin) (الجرعة المبدئية 10 مجم، ونطاق INR المستهدف 2-3)²

جرى تطوير هذه الخوارزمية والتثبت منها في مرضى VTE الحاد الذين عولجوا في بيئة مرضى خارجيين ويتلقون 10 مجم من وارفارين (Warfarin) في أول يومين من العلاج. جرى اعتبار المرضى المدرجين في الدراسة من غير ذوي المخاطرة العالية بالنزيف³. لم يجر التثبت من الاستخدام في مجموعات أخرى من المرضى، مثل الرجفان الأذيني.

Day 3 INR	Warfarin Dose on Days 3, 4, mg	Day 5 INR	Warfarin Dose on Days 5, 6, 7, mg
< 1.3	15, 15	< 2.0	15, 15, 15
1.3 – 1.4	10, 10	2.0 – 3.0	7.5, 5, 7.5
		3.1 – 3.5	0, 5, 5
		> 3.5	0, 0, 2.5

1.5 – 1.6	10, 5	< 2.0	7.5, 7.5, 7.5
1.7 – 1.9	5, 5	2.0 – 3.0	5, 5, 5
		3.1 – 3.5	2.5, 2.5, 2.5
		> 3.5	0, 2.5, 2.5

2.0 – 2.2	2.5, 2.5	< 2.0	5, 5, 5
2.3 – 3.0	0, 2.5	2.0 – 3.0	2.5, 5, 2.5
		3.1 – 3.5	0, 2.5, 0
		> 3.5	0, 0, 2.5

> 3.0	0, 0	< 2.0	2.5, 2.5, 2.5
		2.0 – 3.0	2.5, 0, 2.5
		3.1 – 4.0	0, 2.5, 0
		> 4.0	0, 0, 2.5

Kovacs M J et al. Comparison of 10-mg and 5-mg Warfarin Initiation Nomograms Together with Low-Molecular-² Weight Heparin for Outpatient Treatment of Acute Venous Thromboembolism. Ann Intern Med. 2003;138:714-719.3

المرضى الذين جرى استبعادهم من الدراسة: من كان مستوى INR الأساسي لديهم < 1.4، وعدد الصفائح > 50 ألفاً/ميكرو لتر، والعمر أقل من 18 عامًا، ومن كانوا في حاجة إلى الإقامة في المستشفى، ومن جرى اعتبارهم معرضين بدرجة عالية لخطر النزيف الكبير (بما في ذلك الأدوية المتفاعلة)

بيئة علاج VTE المبدئي (المستشفى أم المنزل)

أوصت التوجيهات بالعلاج المبدئي في المنزل (أو الصرف من المستشفى مبكرًا) لمرضى VTE إن استوفوا كلاً من المعايير السريرية ومعايير بيئة المنزل.

معايير البيئة المنزلية للعلاج المبدئي في المنزل	المعايير السريرية للعلاج المبدئي في المنزل	النوع/الموقع
<ul style="list-style-type: none"> الظروف المعيشية المصونة جيدًا شبكة الدعم القوية سهولة الوصول للرعاية الطبية توقع الالتزام توفر هاتف 	<ul style="list-style-type: none"> الحالة مستقرة سريريًا مع احتياطي قلبي رئوي جيد، بما في ذلك: <ul style="list-style-type: none"> العمر ≥ 80 خلو التاريخ الطبي من السرطان أو المرض القلبي الرئوي المزمن معدل نبض القلب > 110، ضغط الدم الانقباضي (Systolic Blood Pressure, SBP) ≤ 100 مم زئبقي، ومستوى الأكسجين $\leq 90\%$ غياب أي موانع استخدام مثل النزيف الحديث، أو المرض الكبدي/الكليوي الشديد، أو قلة الصفائح الدموية 	PE منخفض الخطورة ¹
	<ul style="list-style-type: none"> غياب الأعراض الشديدة في الساق أو الأمراض المصاحبة المهمة 	DVT الحاد في الساق ²

Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel 1 Report. CHEST 2016; 149(2):315-352

Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of 2 Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians, Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e419S–e494S

يمكن استخدام أداة أخرى لتحديد سلامة علاج المرضى الخارجيين في حالة PE وهي أداة القياس المستخدمة في دراسة HESTIA.

معلومات إضافية عن المعايير	المعايير
ضغط الدم الانقباضي (SBP) يبلغ > 100 مم زئبقي، ومعدل نبض القلب < 100 نبضة في الدقيقة، والحالة تتطلب دخول وحدة العناية المركزة	هل الدورة الدموية للمريض مستقرة؟
نزيف الجهاز الهضمي في آخر 14 يومًا، والإصابة بسكتة دماغية مؤخرًا (منذ أقل من 4 أسابيع)، والخضوع لعملية جراحية مؤخرًا (منذ أقل من أسبوعين)، والاضطراب النزفي أو قلة الصفائح الدموية (عدد الصفائح الدموية $> 75 \times 10^9$ /لتر)، وارتفاع ضغط الدم غير المنضبط (ضغط الدم الانقباضي (SBP) يبلغ < 180 مم زئبقي أو ضغط الدم الانبساطي (DBP) يبلغ < 110 مم زئبقي).	هل انحلال الخثرة أو نزح الصمة ضروري؟ هل يوجد نزيف نشط أو مخاطرة عالية بالنزيف؟
	أكثر من 24 ساعة من الإمداد بالأكسجين للحفاظ على التشبع بالأكسجين يبلغ $< 90\%$
	هل شخص الانصمام الرئوي أثناء العلاج بمضاد التجلط؟
	هل يوجد ألم شديد يتطلب أدوية وريدية مسكنة لأكثر من 24 ساعة؟
	هل يوجد سبب طبي أو اجتماعي للعلاج في المستشفى لأكثر من 24 ساعة (العدوى أو الورم الخبيث أو غياب نظام للدعم)؟
	هل تبلغ تصفية الكرياتينين لدى المريض > 30 ملليتر/دقيقة؟
	هل المريض مصاب بقصور كيدي شديد؟
	هل المريضة حامل؟
	هل لدى المريض تاريخ موثق من قلة الصفائح الدموية بسبب الهيبارين؟

إن كانت الإجابات كلها "لا" (مقياس 0 = HESTIA)، يكون المرضى مؤهلين للعلاج كمرضى خارجيين.

J Thromb Haemost. 2011 Aug;9(8):1500-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04388.x

التحول من أدوية DOACs إلى وارفارين (Warfarin) (كوماتدين® (Coumadin®))

تعليمات النشرة المرفقة بالعبوة (راجع أدناه للتعرف على توجيهات ASH بشأن VTE لعام 2018 + عند الانتقال)	الاسم الجنييس (الاسم التجاري)
<ul style="list-style-type: none"> • عدل الوقت المبدئي للوارفارين (warfarin) بناءً على تصفية الكرياتينين* على النحو التالي: <ul style="list-style-type: none"> ○ إن كانت تصفية الكرياتينين ≤ 50 ملليترًا/دقيقة، فابدأ وارفارين (warfarin) قبل 3 أيام من إيقاف دابيجاتران (dabigatran). ○ إن كانت تصفية الكرياتينين 30-50 ملليترًا/دقيقة، فابدأ وارفارين (warfarin) قبل يومين من إيقاف دابيجاتران (dabigatran). ○ إن كانت تصفية الكرياتينين 15-30 ملليترًا/دقيقة، فابدأ وارفارين (warfarin) قبل يوم واحد من إيقاف دابيجاتران (dabigatran). ○ إن كانت تصفية الكرياتينين > 15 ملليترًا/دقيقة، فلا يمكن القيام بتوصيات. <p>*تحدد تصفية الكرياتينين باستخدام معادلة كوكروفت-غاوت (Cockcroft-Gault formula) ووزن الجسم الفعلي: http://touchcalc.com/calculators/cg</p> <ul style="list-style-type: none"> • نظرًا إلى أن دابيجاتران (dabigatran) يمكن أن يزيد INR، فإن INR ستعكس بصورة أفضل تأثير وارفارين (warfarin) فقط بعد إيقاف دابيجاتران (dabigatran) لمدة يومين على الأقل 	<p>دابيجاتران (Dabigatran) (براداكسا® (Pradaxa))¹</p>
<ul style="list-style-type: none"> • يؤثر أبيكسابان (Apixaban) في INR، لذلك فإن قياسات INR المبدئية أثناء الانتقال إلى وارفارين (Warfarin) قد لا تكون مفيدة في تحديد الجرعة الملائمة من وارفارين (Warfarin). • يوجد نهج لإيقاف أبيكسابان (apixaban) وبدء استخدام وارفارين (Warfarin) مع مضاد تجلط متزامن بالحقن عندما يحين أوان الجرعة التالية المقررة من أبيكسابان (apixaban)، مع إيقاف مضاد التجلط بالحقن عندما تصل INR إلى النطاق المستهدف. + 	<p>أبيكسابان (Apixaban) (إليكويس® (Eliquis))²</p>
<ul style="list-style-type: none"> • لا تتوفر بيانات تجارب سريرية لتوجيه تحول المرضى من ريفاروكسابان (Rivaroxaban) إلى وارفارين (warfarin). • يؤثر ريفاروكسابان (Rivaroxaban) في INR، لذلك فإن قياسات INR التي تجري أثناء الإعطاء بالتزامن مع وارفارين (Warfarin) قد لا تكون مفيدة في تحديد الجرعة الملائمة من وارفارين (Warfarin). • يوجد نهج لإيقاف ريفاروكسابان (Rivaroxaban) وبدء كل من مضاد تجلط بالحقن ووارفارين (warfarin) في الوقت الذي كان ينبغي فيه تلقي الجرعة التالية من ريفاروكسابان (Rivaroxaban). + 	<p>ريفاروكسابان (Rivaroxaban) (زاريلتو® (Xarelto))³</p>
<ul style="list-style-type: none"> • في حالة المرضى الذين يتلقون 60 مجم من إدوكسابان (edoxaban)، قلل الجرعة إلى 30 مجم وابدأ وارفارين (warfarin) بالتزامن مع ذلك. • في حالة المرضى الذين يتلقون 30 مجم من إدوكسابان (edoxaban)، قلل الجرعة إلى 15 مجم وابدأ وارفارين (warfarin) بالتزامن مع ذلك. • أثناء الانتقال، ينبغي إجراء فحص INR كل أسبوع على الأقل قبل الجرعة اليومية من إدوكسابان (edoxaban) مباشرة (للحد من التأثير في INR) • أوقف إدوكسابان (edoxaban) فور تحقق استقرار $INR \leq 2.0$. 	<p>إدوكسابان (Edoxaban) (سافايسا® (Savaysa))⁴</p>

*في حالة المرضى الذين ينتقلون من DOAC إلى VKA لعلاج VTE، فإن مجموعة توجيهات ASH لعام 2018 تشير إلى تراكم علاج DOAC و VKA حتى تصير INR ضمن نطاقها بدلاً من استخدام LMWH أو الهيبارين غير المجزأ (Unfractionated heparin, UFH) "العلاج الانتقالي". للحد من تداخل DOAC مع INR، فإن توجيهات ASH تقترح قياس INR قبل جرعة DOAC التالية مباشرة إن استخدم التراكم مع علاج DOAC. ملاحظة: حتى في أدنى المستويات، قد تظل INR مرتفعة بسبب وجود DOAC.

¹النشرة المرفقة بعبوة براداكسا (Pradaxa) (تم التحديث في 2013/12): <http://bidocs.boehringer->

ingelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing%20Information/Pls/Pradaxa/Pradaxa.pdf

²النشرة المرفقة بعبوة إليكويس (Eliquis) (تم تحديثها في 2014/1): http://packageinserts.bms.com/pi/pi_eliquis.pdf

³النشرة المرفقة بعبوة زاريلتو (Xarelto) (تم تحديثها في 2014/1):

http://www.xareltohcp.com/sites/default/files/pdf/xarelto_0.pdf#zoom=100

⁵ Witt DM, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. Blood Adv. 2018 Nov 27; 2(22): 3257–3291. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024893

التفاعلات الدوائية الأكثر أهمية من الناحية السريرية مع الوارفارين (Warfarin)

تثبيط تأثير الدواء (خفض INR)	تعزير تأثير الدواء (زيادة INR أو زيادة خطر النزيف)
الباربيتورات (Barbiturates) بوسنتان (Bosentan) كاربامازيبين (Carbamazepine) تدخين السجائر كلورديازيبوكسيد (Chlordiazepoxide) الجنسنج (Ginseng) غريسيفولفين (Griseofulvin) ميركابتوبورين (Mercaptopurine) مكمل متعدد الفيتامينات نافسيلين (Nafcillin) فينوباربيتال (phenobarbital) ريبافارين (Ribavarin) ريفامبيسين (Rifampin) سيكوباربيتال (Secobarbital) عشبة القديس يوحنا فينيتوين (Phenytoin)	الأسيتامينوفين (Acetaminophen) ألوبورينول (Allopurinol) أميودارون (Amiodarone) أموكسيسيلين (Amoxicillin) الأسبرين (Aspirin) أزيثرومايسين (Azithromycin) باكتريم (Bactrim) (ترايميثوبريم (TMP) -سلفاميثوكزازول (SMX)) سيميتيدين (Cimetidine) سيبروفلوكساسين (Ciprofloxacin) سيتالوبرام (Citalopram) كلاريثرومايسين (Clarithromycin) كلوبيدوجريل (Clopidogrel) كوتريموكسازول (Cotrimoxazole) ديلتيازيم (Diltiazem) إنتاكابون (Entacapone) إريثرومايسين (Erythromycin) فينوفايبرات (Fenofibrate) زيوت السمك فلوكونازول (Fluconazole) فلوفاستاتين (Fluvastatin) جيميسيتابين (Gemcitabine) جيمفببروزيل (Gemfibrozil) ليفوفلوكساسين (Levofloxacin) ليفوستاتين (Lovastatin) مترونيدازول (Metronidazole) ميكونازول (Miconazole) (لبوس وجل) أوميبرازول (Omeprazole) بروبافينون (Propafenone) بروبرانولول (Propranolol) سيمفاستاتين (Simvastatin) مثبطات استرجاع السيروتونين الانتقائية (Selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) تاموكسيفين (Tamoxifen) تتراسيكلين (Tetracycline) ترامادول (Tramadol)

لقائمة أكثر تفصيلاً بالتفاعلات المحتملة مع الأدوية والطعام والمكملات الغذائية، راجع Ageno et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines :
<http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1159432>

المصادر

- Holbrook AM, et al. Systematic Overview of warfarin and its drug and food interactions. Arch Intern Med. 2005 May 23;165(10):1095-106. doi:10.1001/archinte.165.10.109595
- .Badyal DK, Dadhich AP. Cytochrome P450 and drug interactions. Ind J Pharmacol 2001;33:248-59
- Stading JA, Faulkner MA, Skrabal MZ. Effect of tobacco on INR.[Letter]. Am J HealthSystem Pharm 2007;64:805.

[يرجى الرجوع إلى أشياء ينبغي النظر فيها عند بدء استخدام وارفارين \(Warfarin\)](#)

قائمة تدقيق تثقيف المريض بشأن وارفارين (warfarin)

الموضوع	تم
ما هو منع التجلط وكيف يعمل وارفارين (warfarin)؟	
لماذا يحتاج المريض إلى بدء تناول وارفارين (warfarin)؟	
كيف يتم تناول وارفارين (warfarin)؟ (الوقت من اليوم، والجرعة، والجدول الزمني الأسبوعي، وغير ذلك)	
ما المدة المتوقعة للعلاج؟	
كيف تجري مراقبة وارفارين (warfarin)؟ (اختبارات INR، والنطاق المستهدف للمريض، ومعدل تواتر الاختبارات، وغير ذلك)	
ما المخاطر والآثار الجانبية المحتملة للوارفارين (warfarin)؟	
ما علامات/أعراض النزيف أو التجلط التي ينبغي الانتباه لها؟	
ما العوامل الرئيسية التي تؤثر في INR؟ (ما يتم تناوله من فيتامين ك في الطعام، والصحة العامة، ومستوى النشاط، والكحول، والأدوية/المكملات الأخرى، وغير ذلك)	
طرق إبقاء INR ضمن نطاقها (محتوى فيتامين ك المتسق في الطعام، والحد من تناول الكحوليات، والالتزام بتعليمات الجرعات، وغير ذلك)	
كيف ينبغي التصرف في حالة الجرعات الفائتة؟	
ما التفاعلات الدوائية-الدوائية التي ينبغي الانتباه لها؟ (بما في ذلك الأدوية التي تصرف دون وصفة طبية (Over the counter, OTC) والمكملات العشبية)	
ما التفاعلات بين الأدوية والطعام التي ينبغي الانتباه لها؟ (الأطعمة الغنية بفيتامين ك، والكحول، وغير ذلك)	
ما بعض التغييرات الأخرى الضرورية في نمط الحياة؟ (تجنب ممارسة الرياضات الاحتكاكية، وتجنب السقوط، وتجنب الحمل)	
متى ينبغي إخطار العيادة وكيف يكون ذلك؟	
<ul style="list-style-type: none"> • أعراض/علامات النزيف • تغييرات الأدوية/المكملات • المرض/التغيرات التي تطرأ على الحالة الصحية • الإجراءات الجراحية التي تتطلب قطع استخدام وارفارين (warfarin) • معلومات الاتصال بالعيادة 	
متى يلزم طلب العناية الطبية الفورية؟	

روابط المواد التثقيفية بشأن وارفارين (Warfarin)

الموضوع	
مجموعة أدوات MAQI (MAQI Toolkit) دليل الأدوية	معلومات عامة عن وارفارين (warfarin) (كومادين® (Coumadin))
الرابط	مراقبة وارفارين (Warfarin)
الرابط	النظام الغذائي
الرابط	التفاعلات الدوائية
الرابط	الحد من خطر المضاعفات
الرابط	موارد أخرى للمرضى

جرعات وارفارين (Warfarin) الصائنة وخوارزميات تكرار INR

الغرض من هذه الخوارزميات هو استخدامها بعد أن يمر المريض بالمرحلة المبدئية وبعد التوصل إلى جرعة صائنة مزمّنة. قد توجد أسباب سريرية تسوغ تعديل الجرعات خارج تلك التوصيات. وكذلك، قد تكون هناك خوارزميات أخرى فعالة كذلك.

المستوى المستهدف لـ INR هو 2.5 (النطاق 2.0-3.0)

INR	1.5 ≥	1.99-1.51	3.00-2.00	4.00-3.01	4.99-4.01	10.00-5.00	10.00 <
تغير الجرعة	زيادة بنسبة 15% ¹	زيادة بنسبة 10% ¹	لا تغيير	خفض بنسبة 10% ¹	الإيقاف لمدة يوم واحد ثم الخفض بنسبة 10% ¹	الإيقاف حتى المستوى العلاجي من INR ثم الخفض بنسبة 15% ¹	الإيقاف حتى المستوى العلاجي من INR ثم الخفض بنسبة 25% ^{**}
INR التالية	خلال 7 أيام ²	14-7 يومًا	راجع خوارزمية المتابعة أدناه	14-7 أيام	خلال 7 أيام ²	3-2 أيام	يوميًا حتى تصير INR ضمن النطاق المستهدف

المستوى المستهدف لـ INR هو 3.0 (النطاق 2.5-3.5)

INR	2.00 ≥	2.49-2.01	3.50-2.50	4.50-3.51	5.49-4.51	10.00-5.50	10.00 <
تغير الجرعة	زيادة بنسبة 15%	زيادة بنسبة 10%	لا تغيير	خفض بنسبة 10%	الإيقاف لمدة يوم واحد ثم الخفض بنسبة 10%	الإيقاف حتى المستوى العلاجي من INR ثم الخفض بنسبة 15%*	الإيقاف حتى المستوى العلاجي من INR ثم الخفض بنسبة 25%**
INR التالية	8-4 أيام	14-7 أيام	راجع خوارزمية المتابعة أدناه	14-7 يومًا	8-4 أيام	3-2 أيام	يوميًا حتى تصير INR ضمن النطاق المستهدف

ينبغي أن يفكر مقدمو الرعاية في عوامل سريرية أخرى قبل تحديد تغييرات الجرعة، بما في ذلك:

- أحدث اتجاهات نتائج INR
- تغييرات النظام الغذائي
- تغييرات الحالة الصحية
- تغييرات الأدوية المصاحبة
- تعاطي الكحوليات
- الجرعات الفائتة
- تفسيرات أخرى محتملة لخروج قياسات INR عن نطاقها

في بعض الحالات، قد لا يكون تغيير الجرعة ضروريًا إن تم التوصل إلى سبب لخروج نسبة INR عن نطاقها

* إجراءات إضافية: حاول تحديد أسباب ارتفاع INR (مثل التفاعلات الدوائية، وتغير النظام الغذائي، والمرض الحاد)، وافحص تحسبًا لعلامات/أعراض النزيف، وانصح المريض بتجنب المجهود البدني المفرط والإبلاغ عن علامات/أعراض النزيف، وفكر في التوصية بحصص إضافية من الأطعمة الغنية بفيتامين ك مثل الخضراوات الورقية الخضراء.

** إجراءات بالإضافة إلى المذكورة أعلاه: أعط فيتامين ك بالفم (2.5-5 مجم) إن لم تكن لدى المريض علامات للنزيف إن كانت لدى المريض علامات أو أعراض للنزيف، فأرسل المريض إلى قسم الطوارئ (Emergency Department, ER) فورًا، حيث قد تكون هناك حاجة إلى علاجات أكثر شدة (مثل فيتامين ك في الوريد، أو البلازما الطازجة المجمدة، أو مركز بروترومبين المركب). يقترح تفضيل العكس السريع باستخدام مركز بروترومبين المركب رباعي العوامل على البلازما².

خوارزمية تكرار INR

عدد قياسات INR المتعاقبة ضمن النطاق	كرر فحص INR خلال
1	5-10 أيام
2	أسبوعين
3	3 أسابيع
4	4 أسابيع

يمكن تسريع الخوارزمية للمريض الذي كان في حالة مستقرة سابقًا مع نتيجة INR واحدة خارج النطاق.

إن كانت هناك عدة قياسات INR سابقة للمريض مستقرة وإن كانت جرعة وارفارين (warfarin) متسقة كل أسبوع على مدار آخر 12 أسبوعًا، فمن المعقول بدء الانتظار لمدة تصل إلى 12 أسبوعًا قبل قياس INR التالي.³ MAQI² توصي بالحفاظ على فاصل تكرار كامل يبلغ 12 أسبوعًا للمرضى الأكثر استقرارًا من ذوي المخاطرة المنخفضة بالنزيف حتى تتوفر بيانات أكثر توسعًا لتكرار INR. ينبغي أن يجري تذكير المرضى بأهمية إخطار العيادة بالتغيرات التي تطرأ على الأدوية أو النظام الغذائي أو تعاطي الكحوليات أو الصحة العامة، بالإضافة إلى أي علامات/أعراض للنزيف يمكن أن تتطلب قياس INR مبكرًا.

¹ مقتبس من Van Spall HG, Wallentin L, Yusuf S, Eikelboom JW, Nieuwlaat R, Yang S, Kabali C, Reilly PA, Ezekowitz MD, Connolly SJ. Variation in warfarin dose adjustment practice is responsible for differences in the quality of anticoagulation control between centers and countries: an analysis of patients receiving warfarin in the randomized evaluation of long- term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. Circulation. 2012 Nov 6;126(19):2309-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.101808. Epub 2012 Oct 1.

² Ansell et al. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis (2016) 41:187–205. DOI 10.1007/s11239-015-1319-y

³ Holbrook et al. Evidence-Based Management of Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. doi: 10.1378/chest.11-2295

معالجة وارفارين (Warfarin) في الفترة المحيطة بالإجراءات

النقاط الرئيسية:

- لا يحتاج أغلب المرضى إلى وقف تلقئهم وارفارين (warfarin) للإجراءات ذات المخاطرة الطفيفة بالنزيف.
- أغلب المرضى اللذين يتلقون وارفارين (warfarin) لا يحتاجوا إلى علاج انتقالي، ما لم يكونوا عرضة بصفة خاصة لمخاطرة عالية بالانصمام الخثاري. توجد أدلة متنامية أن العلاج الانتقالي يمكن أن يزيد خطر النزيف دون الحد الكبير من خطر الانصمام الخثاري في بعض مجموعات المرضى.^{1,2}
- لا ينبغي اتخاذ القرارات بشأن المعالجة في الفترة المحيطة بالإجراءات إلا بعد تقييم العوامل الخاصة بالمريض والعوامل الخاصة بالإجراء وإجراء مناقشات مع المريض، وفريق المعالجة، والمسؤول عن الإجراء.

Siegel et al. Perioperative heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation* 2012 Sep 25;126(13):1630-9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105221. Epub 2012 Aug 21.

² Douketis et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation (BRIDGE Trial). *N Engl J Med* 2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1501035. DOI: 10.1056.373:823-833

قرار المعالجة	رابط الصفحة
إذا كان ينبغي وقف وارفارين (warfarin) وتنفيذ العلاج الانتقالي	34
متى ينبغي وقف وارفارين (warfarin)	35
كيفية تنفيذ العلاج الانتقالي	36
متى ينبغي إعادة بدء استخدام وارفارين (warfarin)	37
خطر النزيف للإجراءات الشائعة	38

وقف وارفارين (warfarin) وتنفيذ العلاج الانتقالي

مخاطرة عالية بالانصمام الخثاري ⁶	مخاطرة معتدلة بالانصمام الخثاري	مخاطرة منخفضة بالانصمام الخثاري	خطر النزيف الخاص بالإجراء (راجع خطر النزيف للإجراءات الشائعة)	عوامل خطر النزيف الخاصة بالمريض؟ • النزيف الكبير أو النزيف داخل الجمجمة (Intracranial Hemorrhage, ICH) منذ > 3 أشهر • اضطراب الصفائح الدموية (بما في ذلك استخدام الأسبرين (aspirin)) • مستوى INR أعلى من نطاقها الطبيعي • النزيف السابق أثناء علاج انتقالي سابق أو إجراء مشابه
AF: مقياس $CHA_2DS_2-VASc \geq 7$ أو سكتة دماغية سابقة/se منذ > 3 أشهر VTE: منذ > 3 أشهر، وأهية تخثر شديدة ⁵ MHV: أي صمام مترالي صناعي، أو أي صمام أورطي صناعي من نوع الكرة المقفصة أو القرص المائل، أو سكتة دماغية أو نوبة إقفارية عابرة (Transient Ischemic Attack, TIA) (خلال 6 أشهر)	AF: مقياس CHA_2DS_2-VASc 5-6 أو سكتة دماغية سابقة/se منذ < 3 أشهر VTE: خلال آخر 3-12 شهرًا، وأهية تخثر غير شديدة ³ ، و VTE منتكس، وسرطان نشط (خلال 6 أشهر) صمام قلب آلي (Mechanical Heart Valve, MHV): صمام أورطي صناعي ثنائي الوريقات وواحد أو أكثر من عوامل الخطر ⁴	AF: $CHA_2DS_2-VASc \leq 4$ دون سكتة دماغية/se سابقة VTE: منذ < 12 شهرًا دون عوامل خطر أخرى صمام قلب آلي (Mechanical Heart Valve, MHV): صمام ثنائي أورطي ثنائي الوريقات دون رجفان أذيني ودون عوامل خطر أخرى للسكتة الدماغية	الأهمية السريرية منعقدة أو منخفضة	لا
لا توقفه	لا توقفه	لا توقفه	متوسطة/عالية	لا
- أوقفه - قم بالعلاج الانتقالي	- لا تقم بالعلاج الانتقالي (فكر في العلاج الانتقالي في حالة وجود عوامل خطر خثارية أخرى) ⁷	- لا تقم بالعلاج الانتقالي	غير مؤكد	
- يرجح الإيقاف ¹ - قم بالعلاج الانتقالي	- يرجح الإيقاف ¹ - لا تقم بالعلاج الانتقالي (فكر في العلاج الانتقالي في حالة وجود عوامل خطر خثارية أخرى) ⁷	- يرجح الإيقاف ¹ - لا تقم بالعلاج الانتقالي	الأهمية السريرية منعقدة أو منخفضة	
- يرجح الإيقاف ¹ - يرجح العلاج الانتقالي ² (إلا في حالة النزيف الكبير أو ICH منذ > 3 أشهر)	- يرجح الإيقاف ¹ - لا تقم بالعلاج الانتقالي ⁸	- يرجح الإيقاف ¹ - لا تقم بالعلاج الانتقالي	متوسطة/عالية	نعم
- أوقفه - يرجح العلاج الانتقالي ² (إلا في حالة النزيف الكبير أو ICH منذ > 3 أشهر)	- أوقفه - لا تقم بالعلاج الانتقالي ⁸	- أوقفه - لا تقم بالعلاج الانتقالي	غير مؤكد	
- أوقفه - يرجح العلاج الانتقالي ² (إلا في حالة النزيف الكبير أو ICH منذ > 3 أشهر)	- أوقفه - لا تقم بالعلاج الانتقالي ⁸	- أوقفه - لا تقم بالعلاج الانتقالي		

مقتبس من: Doherty et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. معرف الشئ الرقمي (Digital Object Identifier, DOI): .Chest. jacc.2016.11.024 and Douketis et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy/10.1016 (DOI: :Not bridging in low/moderate risk VTE patients is also supported by the 2018 ASH VTE guidelines .2-suppl):e326S-e350S. doi:10.1378/chest.11-2298)141;2012 <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024893>

ICH – Intracranial hemorrhage; AF – Atrial Fibrillation; VTE – Venous Thromboembolism; MHV – Mechanical Heart Valve; TE – Thromboembolism

الحواشي السفلية: 1 استخدم ملكة الحكم السريري، والبيانات غير الكافية، واستشر المسؤولين عن الإجراءات، 2تعامل مع أي عوامل خطر يمكن عكسها لدى المريض مثل ارتفاع INR أو استخدام الأسبرين (aspirin) وفكر في تاريخ النزيف قبل العلاج الانتقالي، 3الطفرة الجينية متغايرة الزيجوت في العامل الخامس لايدن أو البروتر ومبين، 4 الرجفان الأذيني، أو السكتة الدماغية أو TIA السابقة، أو ارتفاع ضغط الدم (Hypertension, HTN)، أو السكري، أو CHF، أو أن يكون العمر أكبر من 75 عامًا، 65 مثلًا: نقص البروتين سي، أو البروتين إس، أو مضاد الثرومبين، أو أزداد الشحوم الفوسفورية، أو الاضطرابات المتعددة⁶ إن كان قد أصيب بانصمام خثاري في آخر 3 أشهر، ففكر في تأجيل الإجراء إن أمكن. 7مثل سكتة دماغية سابقة، أو TIA، أو الانصمام الجهازى في وجود AF. 8حسب تحديث توجيهات AHA/ACC VHD لعام 2017، يمكن التفكير في العلاج الانتقالي في مرضى استبدال الصمام المترالي ثنائي الشرفات ذوي عوامل الخطر الإضافية الخاصة بالانصمام الخثاري. • لا ينبغي اتخاذ القرارات بشأن وقف العلاج والعلاج الانتقالي إلا بعد تقييم العوامل المتعلقة بالمريض كعدد والعوامل المتعلقة بالإجراء وإجراء مناقشات مع المريض، وفريق المعالجة، والمسؤول عن الإجراء.

كيفية وقف وارفارين (Warfarin) وإعادة بدء استخدامه¹

1. قس INR قبل الإجراء بمدة 5-7 أيام
2. حدد وقتاً لإيقاف وارفارين (Warfarin) بناءً على نتائج INR حسب الجدول التالي

نتيجة INR (قبل الإجراء ب 5-7 أيام)	فوق العلاجية	العلاجية	دون العلاجية
متى ينبغي بدء وقف الوارفارين (Warfarin)	قبل 5 أيام على الأقل	قبل 5 أيام	قبل 3-4 أيام

3. كرر قياس INR قبل 24 ساعة من الإجراء لضمان وصول النسبة إلى المستوى المرغوب*
4. يمكن العودة عادةً لاستخدام الوارفارين (Warfarin) خلال أول 24 ساعة بعد الإجراء بالجرعة العلاجية المعتادة للمريض.

* إن كانت INR لا تزال أعلى من المستوى المرغوب (مثلاً 1.5)، ففكر في جرعة منخفضة من فيتامين ك بالفم (1.0-2.5 مجم) وكرر قياس INR قبل الإجراء مباشرةً.

¹ Doherty et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. معرف الشئ الرقمي (DOI): jacc.2016.11.024/10.1016

فكر في تأخير إعادة بدء استخدام وارفارين (warfarin) إن لم يتحقق الإرقاء التام، أو إن كانت توجد عوامل خاصة بالمريض تزيد مخاطرة النزيف، أو إن كانت هناك احتمالية للنزيف في موضع كارثي (مثلاً داخل الجمجمة أو داخل العمود الفقري).¹

كيفية القيام بالعلاج الانتقالي أثناء وقف وارفارين (warfarin)¹

العوامل الخاصة بالمريض/الإجراء	العقار الانتقالي	متى ينبغي بدء استخدام العقار الانتقالي قبل الإجراء	متى ينبغي وقف استخدام العقار الانتقالي قبل الإجراء	متى ينبغي إعادة بدء استخدام مضادات التجلط بعد الإجراء**	متى ينبغي وقف العقار الانتقالي
تصفية الكرياتينين ≤ 30	LMWH	ابدأ استخدام LMWH عندما تنخفض INR دون النطاق العلاجي أو بعد التجاوز عن 2-3 جرعات من وارفارين (warfarin) (إن لم يتم قياس INR)	قبل 24 ساعة من الإجراء.	وارفارين (warfarin): خلال 24 ساعة LMWH: خلال 24 ساعة بعد الإجراء منخفض الخطورة، وبعد 48-72 ساعة في الإجراءات ذات المخاطرة العالية بالنزيف	عندما تصير INR علاجية
تصفية الكرياتينين > 30	UFH	ابدأ استخدام UFH عندما تنخفض INR دون النطاق العلاجي أو بعد التجاوز عن 2-3 جرعات من وارفارين (warfarin) (إن لم يتم قياس INR)	قبل 4 ساعات على الأقل من الإجراء وإن كانت نتيجة زمن ثروموبلاستين الجزئي المنشط (activated partial thromboplastin time, aPTT) ضمن النطاق الطبيعي.*	وارفارين (warfarin): خلال 24 ساعة UFH: خلال 24 ساعة بعد الإجراء منخفض الخطورة، وبعد 48-72 ساعة في الإجراءات ذات المخاطرة العالية بالنزيف	عندما تصير INR علاجية
تصفية الكرياتينين > 30	UFH (يوصى به بدلاً من LMWH***)	ابدأ استخدام UFH عندما تنخفض INR دون النطاق العلاجي أو بعد التجاوز عن 2-3 جرعات من وارفارين (warfarin) (إن لم يتم قياس INR)	قبل 4 ساعات على الأقل من الإجراء وإن كانت نتيجة زمن ثروموبلاستين الجزئي المنشط (activated partial thromboplastin time, aPTT) ضمن النطاق الطبيعي.*	وارفارين (warfarin): خلال 24 ساعة UFH أو LMWH: خلال 24 ساعة بعد الإجراء منخفض الخطورة، وبعد 48-72 ساعة في الإجراءات ذات المخاطرة العالية بالنزيف	عندما تصير INR علاجية
توليفة من المخاطرة العالية بالانصمام الخثاري لدى المريض وإجراء ذي مخاطرة عالية بالنزيف	فكر في إستراتيجيات فردية للحد من خطر النزيف: • استخدام مضاد تجلط وقائي/مضاد تجلط بالحقن منخفض الجرعة • ابدأ استخدام وارفارين (warfarin) وحده بعد الإجراء	في حالة اتخاذ القرار باستخدام مضاد تجلط وقائي/مضاد تجلط بالحقن منخفض الجرعة، ابدأ عندما تكون INR دون النطاق العلاجي أو بعد التجاوز عن 2-3 جرعات من وارفارين (warfarin) (إن لم يتم قياس INR)	في حالة LMWH: قبل 24 ساعة من الإجراء. في حالة UFH: قبل 4 ساعات على الأقل من الإجراء وإن كانت نتيجة زمن ثروموبلاستين الجزئي المنشط (activated partial thromboplastin time, aPTT) ضمن النطاق الطبيعي.*	وارفارين (warfarin): خلال 24 ساعة LMWH أو UFH: خلال 24 ساعة بعد الإجراء منخفض الخطورة، وبعد 48-72 ساعة في الإجراءات ذات المخاطرة العالية بالنزيف	عندما تصير INR علاجية
حساسية الهيبارين أو قلة الصفائح بسبب الهيبارين (Heparin-Induced Thrombocytopenia, HIT)	اتبع البروتوكول المحلي	اتبع البروتوكول المحلي	اتبع البروتوكول المحلي	اتبع البروتوكول المحلي	اتبع البروتوكول المحلي

Doherty et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.024

*إن كان aPTT ضمن النطاق الطبيعي، فأجر الإجراء وكرر فحص aPTT كل ساعتين حتى يكون في النطاق الطبيعي.

**أجر إعادة بدء استخدام مضاد التجلط إن لم يتحقق الإرقاء التام، أو إن كانت توجد عوامل خاصة بالمريض تزيد مخاطرة النزيف، أو إن كانت هناك احتمالية للنزيف في موضع كارثي (مثلاً داخل الجمجمة أو داخل العمود الفقري)

***تتوفر التوجيهات بشأن جرعة LMWH للمرضى ذوي تصفية الكرياتينين التي تبلغ 15 إلى 30 ملليترًا/دقيقة، رغم النصح بالحد عند استخدام LMWH في هذا السياق

مثال لجدول زمني في مريض يتلقى وارفارين (Warfarin) مع علاج انتقالي باستخدام LMWH

التوقيت	المعالجة
قبل 5 أيام	أوقف وارفارين (warfarin) ¹
قبل 3 أيام	ابدأ LMWH ²
قبل يوم واحد	<ul style="list-style-type: none"> • أعط الجرعة الأخيرة من LMWH* • افحص INR. إن كانت أقل من 1.5 فباشر الإجراء. إن كانت 1.5-1.7، ففكر في جرعة منخفضة من فيتامين ك بالفم (1.0-2.5 مجم)²
الإجراء	
بعد 12-24 ساعة	استأنف وارفارين (warfarin) (في حالة الإرقاء الملائم) ¹
بعد يوم واحد	استأنف LMWH إن كان الإجراء ذا مخاطرة منخفضة بالنزيف ¹
بعد 2-3 أيام	استأنف LMWH إن كان الإجراء ذا مخاطرة عالية بالنزيف ¹
بعد 4 أيام	تحقق من INR إن كانت <= 2.0 في قياس واحد، فأوقف LMWH ²

¹Chest. 2012;141(2_suppl):e326S-e350S. doi:10.1378/chest.11-2298

J Thromb Haemost. 2016 May;14(5):875-85. doi: 10.1111/jth.13305²

*ينبغي النظر في توقيت الجرعة الأخيرة من LMWH. ينبغي إعطاء آخر جرعة من LMWH قبل 12 ساعة (في حالة الجرعات مرتين يوميًا) أو 24 ساعة (في حالة جرعة واحدة يوميًا) من وقت الإجراء.

• لا ينبغي اتخاذ القرارات بشأن العلاج الانتقالي إلا بعد تقييم العوامل المتعلقة بالمريض كفرد والعوامل المتعلقة بالإجراء وإجراء مناقشات مع المريض، وفريق المعالجة، والمسؤول عن الإجراء.

مخاطرة النزيف التقديرية للإجراءات الشائعة

مرتفعة
العمليات الجراحية/الإجراءات في الأعضاء الغنية بالأوعية الدموية، مثل الكلية والكبد والطحال ¹
العمليات الجراحية الكبرى مع الإضرار الجسيم بالأنسجة (مثل جراحة السرطان ورأب المفاصل والجراحة الترميمية) ¹
استئصال الأمعاء ¹
جراحات القلب أو داخل الجمجمة أو العمود الفقري (عواقب سريرية خطيرة مع النزيف) ¹
جراحات/إجراءات المسالك البولية (خزعة الكلية واستئصال الكلية) ⁵
جراحة الأوعية الدموية المفتوحة بالبطن ³
سد زائدة الأذين الأيسر (إجراء لاريات (Lariat))
البيزل القطني ³
استخراج مَقوم نظم القلب ومزيل الرَّجْفان القابل للغرس (-) Implantable cardioverter-defibrillator, ICD)/قطب منظم ضربات القلب ³
الإحصار العصبي المحوري (الشوكي وفوق الجافية) ³
أغلب الجراحات الكبرى التي يُتوقع أن تستمر لمدة <45 دقيقة ²
غير مؤكدة
خزعة المريء ³
بزل التامور ³

طفيف/دون أهمية سريرية
إجراءات الأسنان الصغيرة (خلع سن أو سنّين، أو جراحة دواعم الأسنان أو شق خراج) ²
الجراحات السطحية، مثل شق الخراييج واستئصالات الجلد ²
إجراءات الساد أو الزرق ²
التنظير الباطني التشخيصي للجهاز الهضمي مع الخزعة أو بدونها ⁴
إزالة القسطرة المركزية ²
منخفضة
زرع منظم ضربات القلب/مزيل الرجفان ^{1*}
اجتثاث AF (عبر الوريد) ³
التوسيع والكحت ³
خزعة عنق الرحم ³
خزعة البروستاتا ³
التصوير الوعائي/التدخل التاجي عبر الجلد (Percutaneous Intervention, PCI) ³
خزعة الثدي أو العقد اللمفاوية الإبطية (الشفط بالإبرة الدقيقة)
((Fine Needle Aspiration, FNA)) ³
إحصار العصب، المحيطي (السطحي والقابل للانضغاط) ³
متوسطة
إعادة التوعية الشريانية، في الطرف السفلي (الشريان الفخذي والمأبضي والظنبوبي) ³
ترميم الأوردة العميقة، في الطرف السفلي ³
استئصال الرحم ³
سد زائدة الأذين الأيسر (جهاز WATCHMAN)
التصوير الوعائي/التدخل التاجي عبر الفخذ ³
الرد المفتوح والتثبيت الداخلي (Open Reduction and Internal Fixation, ORIF)
لكسر الطرف السفلي ³
إجراءات الأسنان المعقدة (خلع أكثر من 3 أسنان، وغرسات الأسنان) ³
الخزعة الرئوية (إبرة عبر الجلد) ³
تركيب أنبوب تصريف في الصدر (أنبوب تصريف أكبر) ³
إحصار العصب، المحيطي (العميق وغير القابل للانضغاط) ³

راجع المراجع للتعرف على معلومات عن الإجراءات الإضافية.

2012 ACCP Guidelines. Chest. 2012;141(2_suppl):e326S-e350S. doi:10.1378/chest.11-2298¹
 Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. 2016; 41: 187–205. doi: 10.1007/s11239-015-1319-y²
 Doherty et al. 2017 ACC Periprocedural Anticoagulation Pathway. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.024³
 ASGE Standards of Practice Committee. The management of antithrombotic agents for patients⁴
 undergoing GI endoscopy. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2015.09.035>
 Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing⁵
 invasive procedures. N Engl J Med. 2013 May 30;368(22):2113-24. doi: 10.1056/NEJMra1206531.
 *تشير الأدلة من تجربة عشوائية منضبطة من المستوى 1 إلى أن الغرس يمكن القيام به دون وقف العلاج

ناقش دومًا المسؤول عن الإجراء لتحديد خطر النزيف حيث إن تعقيد الإجراء قد يتباين من حالة إلى أخرى بسبب عوامل خاصة بالمرضى. فيما يخص خطر النزيف

إدارة المرضى ممن سيخضعون لتقويم نظم القلب الاختياري

AF لمدة 48 ساعة أو أقل	AF لأكثر من 48 ساعة	بدء إعطاء مضاد التجلط
<p>نقترح بدء إعطاء مضاد التجلط عند المجيء (LMWH) أو الهيبارين غير المجزأ بجرعات العلاج الكاملة) والمتابعة إلى تقويم نظم القلب (Cardioversion, CV) بدلاً من تأخير CV لمدة 3 أسابيع من إعطاء مضاد التجلط العلاجي أو باستخدام نهج موجه بتخطيط صدى القلب عبر المريء (Transesophageal echocardiography, TEE). (توصية من الدرجة 2ج)1</p>	<p>إعطاء مضاد التجلط العلاجي (وارفارين (warfarin) بحيث تكون INR المستهدفة 2-3، أو LMWH بجرعات العلاج، أو دابيجاتران (dabigatran)) لمدة ثلاثة أسابيع على الأقل قبل الإجراء المقرر. (توصية من الدرجة 1ب)1</p> <ul style="list-style-type: none"> من المعقول استخدام ريفاروكسابان (rivaroxaban) أو أبيكسابان (apixaban) لمدة 3 أسابيع قبل ذلك 	
<p>نقترح إعطاء مضاد التجلط العلاجي لمدة 4 أسابيع على الأقل بدلاً من عدم إعطاء مضاد تجلط، بصرف النظر عن خطر السكتة الدماغية الأساسي. (توصية من الدرجة 2ج)1</p>	<p>بعد 4 أسابيع على الأقل من إعطاء مضاد التجلط العلاجي (توصية من الدرجة 1ب)1</p>	<p>إيقاف إعطاء مضاد التجلط بعد التقويم الناجح لنظم القلب</p>

LMWH=الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي
TEE=تخطيط صدى القلب عبر المريء
CV=تقويم نظم القلب

Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. Antithrombotic Therapy and Prevention of ¹ Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. doi:10.1378/chest.11-2298

معالجة المرضى الذين يتلقون أدوية تتفاعل مع وارفارين (Warfarin)

التوصية			
متى ينبغي أن يخضع المريض لسحب عينة INR؟			
إن كان يتلقى دواءً معروفاً أنه يؤثر في INR، فينبغي أن يكرر المريض فحص INR خلال 3-5 أيام من تاريخ بدء الدواء.			
ماذا لو كان لدى المريض تاريخ من تفاعل دواء مع وارفارين (Warfarin) أو إن كان سيبدأ استخدام دواء معروف أنه "عالي الخطورة"؟			
المرضى الذين سبقت إصابتهم بتفاعل دواء مع وارفارين (Warfarin)، أو من كانوا أكثر عرضة لخطر مضاعفات النزيف بصورة لافتة، أو من سيتلقون دواءً معروفاً عنه أنه "عالي الخطورة"، ينبغي في تلك الحالة إجراء تعديل استباقي للجرعة (أي خفض جرعة وارفارين (Warfarin) في اليوم الذي يتم فيه إخطار ACS ببدء الدواء). وفي هذا السيناريو، كرر قياس INR خلال 3-5 أيام.			
راجع جدول الخطورة العالية أدناه للتعديلات الاستباقية المقترحة والمحددة للجرعات			
أوميبرازول (Omeprazole)	فلوفاستاتين (Fluvastatin)	كلاريثرومايسين (Clarithromycin)	الأسيتامينوفين (Acetaminophen)
بروبافينون (Propafenone)	جيمي سيتابين (Gemcitabine)	كلوبيدوجريل (Clopidogrel)	ألوبورينول (Allopurinol)
بروبرانولول (Propranolol)	جيمفببروزيل (Gemfibrozil)	كوتريموكسازول (Cotrimoxazole)	أميودارون (Amiodarone)
سيمفاستاتين (Simvastatin)	ليفوفلوكساسين (Levofloxacin)	ديلتيازيم (Diltiazem)	أموكسيسيلين (Amoxicillin)
مثبطات استرجاع السيروتونين الانتقائية (Selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)	ليفوستاتين (Lovastatin)	إنتاكابون (Entacapone)	الأسبرين (Aspirin)
تاموكسيفين (Tamoxifen)	ميترونيدازول (Metronidazole)	إريثرومايسين (Erythromycin)	أزيثرومايسين (Azithromycin)
تتراسيكلين (Tetracycline)	ميكونازول (Miconazole)	فينوفايبرات (Fenofibrate)	باكتريم (Bactrim)
ترامادول (Tramadol)	(اللوس وكذالك الجل)	زيوت السمك فلوكونازول (Fluconazole)	سيميتيدين (Cimetidine)
			سيبروفلوكساسين (Ciprofloxacin)
			سيتالوبرام (Citalopram)
مكمل متعدد الفيتامينات		الباربيتورات (Barbiturates)	ما الأدوية الأكثر شيوعاً التي يمكن أن تخفف مستوى INR بصورة لافتة؟*
نافسيلين (Nafcillin)		بوسنتان (Bosentan)	
فينوباربيتال (phenobarbital)		كاربامازيبين (Carbamazepine)	
ريبافارين (Ribavarin)		تدخين السجائر	
ريفامبين (Rifampin)		كلورديازيبوكسيد (Chlordiazepoxide)	
سيكوباربيتال (Secobarbital)		الجنسج (Ginseng)	
عشبة القديس يوحنا		غريسيوفولفين (Griseofulvin)	
فينيتوين (Phenytoin)		ميركابتوبوري (Mercaptopurine)	

مقتبس من توجيهات خدمة إعطاء مضاد التجلط (Anticoagulation Service Guidelines) في جامعة ميشيغان (University of Michigan)

لقائمة أكثر تفصيلاً بالأدوية التي تزيد INR أو تخفّفها أو لا تؤثر فيها، راجع: Holbrook AM, et al. Systematic Overview of warfarin and its drug and food interactions May 23;165(10):1095-106 2005 .Arch Intern Med

الأدوية عالية الخطورة		
الدواء	الاسم الجنييس	التغيير المقترح للجرعة/إعادة التحقق*
باسيرون (Pacerone) وكوردارون (Cordarone)	أميودارون (Amiodarone)	قلل بنسبة 30%، وكرر التحقق خلال 7-10 أيام من تاريخ البدء
أريكسترا (Arixtra)	فوندابارينوكس صوديوم (Fondaparinux Sodium)	زد الجرعة بنسبة 10-20% وكرر التحقق من INR كل 2-3 أيام
باكتريم (Bactrim)/سبيترا (Septra)	سولراتريم (Sulratrim)، تريموكسازول (Trimoxazole)، تريميثوبريم (Trimethoprim)	قلل بنسبة 30%، وكرر التحقق خلال 7-10 أيام من تاريخ البدء
بياكسين (Biaxin)	كلاريثرومايسين (Clarithromycin)	قلل بنسبة 30%، وكرر التحقق خلال 7-10 أيام من تاريخ البدء
دايفلوكان (Diflucan)	فلوكونازول (Fluconazole)	قلل بنسبة 30%، وكرر التحقق خلال 7-10 أيام من تاريخ البدء
فلاجيل (Flagyl)	مترونيدازول (Metronidazole)	قلل بنسبة 30%، وكرر التحقق خلال 7-10 أيام من تاريخ البدء
ريفامبيسين (Rifampin)	ريفادين (Rifadin)، ريماكلتان (rimactane)، ريماميسين (rofact)، روفاكلت (rimycin)	زد الجرعة بنسبة 10-20% وكرر التحقق من INR كل 2-3 أيام
تريكور (Tricor)	فينوفايبرات (Fenofibrate)، أنتارا (antara)، تريجليد (triglide)، لوبيبرا (lobibra)	قلل بنسبة 30%، وكرر التحقق خلال 7-10 أيام من تاريخ البدء
زيلودا (Xeloda)	ميثوتريكسات (Methotrexate)، كابيسيتابين (capecitabine)، سيتارابين (cytarabine)، فلودارابين (fludarabine) فوسفات (phosphate)، فلورويوراسيل (fluorouracil)، جيميستيابين (gemcitabine) هيدروكلوريد (hydrochloride)، هيدروكسي يوريا (hydroxyurea)، ميركابتيورين (mercaptopurine)، بيميتريكسيد (pemetrexed)	اخفض الجرعة بنسبة 20-30% بعد إعادة التحقق من INR كل 2-3 أيام، ثم اخفضها عند اللزوم

* تمثل تلك القيم رأياً خبيراً ولم يجر التثبيت منها عن طريق تجارب عشوائية

أسئلة المتابعة الروتينية للمرضى الذين يتلقون وارفارين (Warfarin)

ينبغي طرح تلك الأسئلة عند كل متابعة لزم من بروثرومبين (PT)/النسبة الدولية القياسية (INR)

أسئلة التقييم:
هل يتناول المريض وارفارين (warfarin) على النحو الموصوف؟ (صحح تركيز الأقراس وقم بالجدولة)
هل لدى المريض أي تغيرات في حالته الصحية العامة؟
هل طرأت أي تغيرات على النظام الغذائي، وخاصة تناول فيتامين ك؟
هل بدأ المريض أو أوقف أي أدوية موصوفة منذ آخر قياس لـ PT/INR؟
هل أصيب المريض بأي كدمات أو نزيف غير معتاد؟
هل لدى المريض أي علامات على التجلط؟
هل قام المريض بأي زيارات إلى قسم الطوارئ (ED) أو أي إقامات في المستشفى منذ آخر قياس لـ PT/INR؟
هل بدأ المريض أو أوقف أي فيتامينات أو مكملات عشبية أو مكملات غذائية أو مسكنات للألم تُصرف دون وصفة طبية (OTC)؟
هل سيخضع المريض لأي إجراءات جرت جدولتها في القريب العاجل؟
هل لدى المريض أي خطط للسفر ستعوق مراقبته؟

مقتبس من: Spectrum Health Medical Group. <http://www.spectrum-health.org/physicians/toolkits>

المعالجة الذاتية للمريض لوارفارين (Warfarin)

المعالجة الذاتية للمريض (Patient self-management, PSM) هي إستراتيجية معالجة للوارفارين (Warfarin) وفيها يضبط المرضى أو أفراد الأسرة جرعة وارفارين (Warfarin) بناءً على INR. بناءً على الأدلة التي تبين نقص الأحداث الانصمامية الخثارية والوفيات في المرضى الذين يستخدمون PSM بالمقارنة بغيرها من إستراتيجيات المعالجة، فإن توجيهات الجمعية الأمريكية لأمراض الدم (American Society of Hematology Guidelines) لعام 2018 بشأن VTE توصي حاليًا ب PSM في مجموعة منتقاة من المرضى.¹ ولكن PSM تتطلب في الواقع استثمارًا كبيرًا في التدريب والمعدات، والفاعلية بالمقارنة بالتكلفة غير الواضحة في الوقت الحالي. واختيار المرضى بصورة ملائمة هو المفتاح إلى ذلك.

لدى مراكز موارد التميز (Centers of Excellence Resource Center) التابعة لمنندى AC Forum (<https://acforum-excellence.org/Resource-Center/>) مجموعة أدوات PSM ممتازة لمقدمي الرعاية وللمرضى. تغطي مجموعة الأدوات هذه العديد من الموضوعات المهمة من المعلومات الأساسية بشأن PSM إلى أدوات محددة لتقييم أهلية المرضى والتوعية بالوارفارين (warfarin). تتضمن مجموعة أدوات المريض كذلك مقاطع فيديو تثقيفية وتقييمات للياقة.

مجموعة أدوات PSM لمقدمي الرعاية:

<https://rise.articulate.com/share/UqBL2hCC43e2Fhtw8eseiosvQX-bKP6a#/>

مجموعة أدوات PSM للمرضى: https://rise.articulate.com/share/kVtvZxSIGB_DEieROFxPg-VdXyxoEDAp#/

American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: 1 optimal management of anticoagulation therapy. Blood Advances 2018 2:3257-3291; doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024893>

النزيف الطفيف

النزيف الطفيف، الذي يُشار إليه غالبًا بمصطلح النزيف المزعج، مشكلة شائعة في المرضى الذين يتلقون مضادات التجلط. ومن ضمن الأنواع الأكثر شيوعًا للنزيف الطفيف نزيف الأنف، ونزيف اللثة، والنزيف المطول من الجروح/الخدوش الصغيرة، والكدمات، ووجود كميات صغيرة من الدم في البول أو البراز أو البلغم. ويُقدر أن حوالي 15% من المرضى سيصابون بحدث نزفي طفيف مرة واحدة على الأقل في السنة¹. وأكثر من نصف إجمالي زيارات قسم الطوارئ (ED) بشأن النزيف المرتبط بالوارفارين (Warfarin) تكون حالات نزيف طفيف².

التوصيات:

- عَلم المرضى أن النزيف الطفيف طبيعي، ونادرًا ما يكون حالة طارئة، وليس سببًا في العادة لإيقاف استخدام مضاد التجلط الخاص بهم.
 - ويمكن تقديم هذا الكتيّب من التحالف الوطني للجلطات الدموية (National Blood Clot Alliance) للمرضى لطمأننتهم: <https://www.stopthecлот.org/wp-content/uploads/2014/02/Nuisance-Bleeding-Flyer.NBCA-copy.pdf>
- ينبغي أن يخطر المرضى مقدمي الرعاية لهم في حالة إصابتهم بنزيف طفيف، أو إن صار النزيف الطفيف أكثر تواترًا أو غزيرًا.
- عَلم المرضى طريقة منع النزيف.
 - ينبغي عدم المشاركة في رياضات أو أنشطة عالية الخطورة
 - ينبغي دومًا ارتداء الأدوات الواقية مثل خوذة الدراجة عند ركوب الدراجة أو القفزات عند العمل في الحديقة أو عند استخدام أدوات حادة
 - ينبغي استخدام فرشاة أسنان ليّنة وآلة حلاقة كهربائية بدلاً من شفرات الحلاقة
 - ينبغي استخدام مرطب وبخاخ محلول أنفي للأنف لمنع جفاف الأنف
 - ينبغي اتخاذ خطوات لمنع الإمساك، مثل الحفاظ على نظام غذائي غني بالألياف، والإكثار من شرب الماء، والإكثار من ممارسة التمارين
- قدم للمريض معلومات بشأن طريقة معالجة النزيف الطفيف في المنزل.
 - منشورات توضيحية للتعامل مع نزيف الأنف، وإصابات الجلد الطفيفة، والنزيف الطفيف من الجهاز الهضمي أو الجهاز البولي التناسلي: <http://www.anticoagulationtoolkit.org/patients>
 - مقطع فيديو بشأن منع نزيف الأنف وعلاجه في المنزل: [Nosebleeds in Patients on Blood Thinners](#)
 - ينبغي أن يحتفظ المرضى ببعض المنتجات التي تصرف دون وصفة طبية لتكون في متناول يدهم للمساعدة على إيقاف النزيف الطفيف
 - بخاخ أوكسيميتازولين (Oxymetazoline) للأنف (مثل أفرين (Afrin) ودرستان (Dristan)) فعال جدًا في حالات نزيف الأنف.
 - مساحيق وقف النزيف (مثل ووند سيل (WoundSeal)) فعالة جدًا في إيقاف النزيف من جروح الجلد الطفيفة.

¹ BMJ. 2002 Oct 12; 325(7368): 828–831

² Arch Intern Med. 2010 Nov 22;170(21):1926-33. doi: 10.1001/archinternmed.2010.407.

العلاج المنزلي لجفاف الأنف أو نزيف الأنف

علاج جفاف الأنف ومنع نزيف الأنف¹

1. تأكد من أن الرطوبة جيدة في غرفة المريض أو منزله.¹

2. استخدم بخاخ المحلول الملحي للأنف 6-10 مرات في اليوم (بختان في كل فتحة أنف).¹

3. لمزيد من الترطيب¹

- في حالة **الأمم القصير** (أقل من 4-5 أيام) استخدم كمية صغيرة من هلام الفازلين النفطي أو مرهم A & D أو جل المحلول الملحي فقط داخل الأنف مرتين يوميًا.
- في حالة **الاستخدام لفترة أطول**، احصل على مستحضر غسل مائي لا يتطلب وصفة طبية (إيوسيرين (Eucerin) أو نيوتراجينا (Neutrogena) أو ما يكافئ ذلك من منتجات التجميل) مرتين يوميًا عن طريق وضع كمية صغيرة في مقدمة الأنف والتنشيق.
- في حالة **الترطيب المكثف قصير الأمد** (مثلًا لعلاج القشور المزعجة/النزيف المتكرر)، ضع كرة قطن مشحمة بجل نفطي أو جل المحلول الملحي في فتحة الأنف المصابة في وقت النوم. انزع ذلك في الصباح

علاج نزيف الأنف

1. اجلس أو قف مستقيمًا ومل قليلًا إلى الأمام. سيمنع ذلك الدم من النزول إلى أسفل وصولاً إلى مؤخرة حلقك.²

2. اضغط لمدة 5 إلى 10 دقائق.²

3. إن استمر نزيف الأنف لأكثر من 10 دقائق، فيخ بختين من أفرين (Afrin) في فتحة الأنف النازف، وقرص كلتا فتحتي الأنف لمدة 10 دقائق والرأس قائمة.¹

4. لا تتمخط لمدة 12 ساعة بعد توقف النزيف. سيتيح ذلك تكوّن جلطة دموية قوية.¹

5. تجنب الكحول أو السوائل الساخنة أو الأطعمة الساخنة أو الحارة لمدة يومين بعد نزيف الأنف. يمكن للكحول والسوائل الساخنة في أنفك أن توسع الأوعية الدموية في أنفك وتسبب بدء النزيف مرة أخرى.¹

6. إن استمر النزيف أو إن كان هناك قلق بشأن كمية النزيف، فأخطر مقدم مضاد التجلط لمزيد من التعليمات. قد يكون من الضروري إحالة عاجلة إلى طبيب الأنف والأذن والحنجرة. إن لم تستطع الوصول إلى مقدم مضاد التجلط، فتوجه إلى أقرب غرفة طوارئ (ED) لمزيد من الفحص.¹

¹بروتوكول جفاف الأنف أو نزيف الأنف من خدمات إعطاء مضاد التجلط (Anticoagulation Services) في جامعة ميشيغان

(University of Michigan)

²عيادة إعطاء مضاد التجلط (Anticoagulation Clinic) في جامعة واشنطن (University of Washington)

http://depts.washington.edu/anticoag/home/sites/default/files/Preventing_Treating_Nosebleeds_1_10.pdf

قم بإحالة المرضى إلى مقطع الفيديو هذا لتوضيح طريقة منع نزيف الأنف وإيقافه: [نزيف الأنف في المرضى الذين يتلقون مسيلات الدم](#)

توجيهات عكس تأثير وارفارين (Warfarin)

إن أصيب المرضى بنزيف خطير أو ارتفاع كبير في INR، فقد يكون هناك داعٍ إلى عكس تأثير وارفارين (Warfarin). وترد أدناه توجيهات من مؤسسات متنوعة.

توجيهات CHEST¹:

- في حالة المرضى الذين يتلقون أدوية VKA وتتراوح INR بين 4.5 و 10 دون أدلة على النزيف، نقترح عدم الاستخدام الروتيني لفيتامين ك. (الدرجة 2ب)
- في حالة المرضى الذين يتلقون أدوية VKA وتبلغ نسبة INR >10.0 دون أدلة على النزيف، نقترح إعطاء فيتامين ك بالفم. (الدرجة 2ج)
- في حالة المرضى المصابين بنزيف كبير مرتبط بدواء VKA، نقترح العكس السريع لتأثير مضاد التجلط باستخدام مركز بروثرومبين المركب رباعي العوامل (four-factor prothrombin complex concentrate, PCC) بدلاً من البلازما. (الدرجة 2ج)
 - يوجد عيب في البلازما الطازجة المجمدة (Fresh Frozen Plasma, FFP) وهو تفاعل الحساسية المحتمل أو نقل العدوى، ومدة التحضير الأطول، والحجم الأعلى.
- نقترح الاستخدام الإضافي لفيتامين ك بجرعة 5 إلى 10 مجم على أن يُعطى بالحقن الوريدي التدريجي بدلاً من عكس التأثير باستخدام عوامل التجلط وحدها. (الدرجة 2ج)

توجيهات ASH²:

- في حالة المرضى المصابين بنزيف يهدد حياتهم أثناء علاج VTE باستخدام VKA ممن لديهم ارتفاع في مستوى INR، فإن مجلس توجيهات ASH يقترح استخدام مركبات بروثرومبين المركب رباعي العوامل (four-factor prothrombin complex concentrate, PCCs) بدلاً من البلازما الطازجة المجمدة (FFP) بالإضافة إلى وقف VKA وفيتامين ك (توصية مشروطة قائمة على تيقن منخفض جداً في الأدلة بشأن التأثيرات)

بيان توجيهات منتدى AC Forum³:

- في حالة المرضى غير المصابين بالنزيف ممن يجيئون ولديهم ارتفاع في INR، نقترح ما يلي:
 - في حالة INR 4.5-10
 - إيقاف وارفارين (warfarin) وحده أو مع 1.25-2.5 مجم من فيتامين ك بالفم
 - إذا كانت INR >10
 - 2.5 مجم من فيتامين ك بالفم
 - في حالة النزيف الكبير المرتبط بالوارفارين (warfarin)، نقترح العكس السريع لتأثير مضاد التجلط باستخدام 5-10 مجم من فيتامين ك في الوريد و PCC رباعي العوامل غير المنشط، بالإضافة إلى رعاية داعمة عامة وتدخلات في موقع النزيف.

جرعات PCC رباعي العوامل (4F-PCC)

جرعات 4 F-PCC (كاسنترا® (Kcentra)) تقوم جرعاته على وحدات العامل التاسع. تتحدد الجرعة بناءً على INR لدى المريض قبل العلاج وعلى وزن الجسم.

جرعات الاستعمال التي توصي بها FDA:

INR قبل العلاج	4>-2	6-4	6<
الجرعة (وحدات العامل التاسع)/وزن الجسم بالكيلوجرام	25	35	50
الجرعة القصوى* (وحدات العامل التاسع)	عدم تجاوز 2500	عدم تجاوز 3500	عدم تجاوز 5000

*تقوم الجرعة على وزن الجسم حتى 100 كجم وليس أكثر في حالة المرضى الذين يزنون أكثر من 100 كجم، لا ينبغي تجاوز الجرعة القصوى.

يُعطى 4F-PCC عن طريق التسريب الوريدي بمعدل 0.12 ملليتر/كجم/دقيقة (حوالي 3 وحدات لكل كجم في الدقيقة) حتى أقصى معدل والذي يبلغ 8.4 ملليترات/دقيقة

خيار الجرعة الثابتة:

جرت دراسة خيارات الجرعة الثابتة ودعمتها الآن توجيهات ACC لعام 2017.

- 1000 وحدة لأي نزيف كبير
- 1500 وحدة للنزيف داخل الجمجمة

Holbrook, et al. Evidence-Based Management of Anticoagulant Therapy Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST. Volume 141, Issue 2, Supplement, Pages e152S–e184S

Witt, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. Blood Adv. 2018 Nov 27; 2(22): 3257–3291.

Witt, D.M., Clark, N.P., Kaatz, S. et al. J Thromb Thrombolysis (2016) 41: 187.

<https://doi.org/10.1007/s11239-015-1319-y>

2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants. JACC, Volume 70, Issue 24, 19 December 2017, Pages 3042-3067, ISSN 0735-1097, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1085>

استئناف إعطاء مضاد التجلط بعد النزيف الكبير

ينبغي اتخاذ قرار استئناف إعطاء مضاد التجلط بعد الحدث النزفي الكبير بناءً على عدة عوامل، بما في ذلك موقع النزيف، والعوامل التي تسهم في النزيف، والحالات المرضية المصاحبة، وخطر الانصمام الخثاري، وتفضيلات المريض/أسرته. تشير الأدلة المتاحة إلى أنه، في أغلب الحالات، فإن استئناف إعطاء مضاد التجلط يؤدي إلى نتائج أفضل للمرضى¹ يمكن استخدام المعلومات التالية للمساعدة على تقرير ما إذا كان ينبغي استئناف إعطاء مضاد التجلط.

التوجيهات المتاحة:

- توجيهات ASH للممارسة السريرية: في حالة مرضى VTE الذين يحتاجون إلى إعطاء مضاد التجلط طويل الأمد لفترة غير محددة (خطر انتكاس VTE معتدل إلى عالٍ) وغير المعرضين لخطر النزيف المتكرر، تقترح توجيهات ASH استئناف العلاج بمضاد التجلط الفموي خلال 90 يومًا بدلاً من وقف العلاج¹.

الخصائص السريرية الداعمة أو المضادة لاستئناف إعطاء مضاد التجلط بعد نزيف كبير²

لا تستأنفه	استأنفه	الخصائص المرتبطة بالنزيف
		- مصدر معروف وقابل للتصحيح
	ينبغي النظر في ذلك بشدة كبيرة	- مصدر معروف وغير قابل للتصحيح
	ينبغي النظر في ذلك	- مصدر مجهول
	ينبغي النظر في ذلك، وخاصة إن كان هناك داع قوي إلى إعطاء مضاد التجلط ³	- الموقع غير الفصي لـ ICH
ينبغي التفكير في ذلك بشدة، بالنظر إلى الخطر النسبي العالي لانتكاس ICH ³		- الموقع الفصي لـ ICH
		دواعي استعمال مضاد التجلط
	ينبغي النظر في ذلك بشدة كبيرة	- صمام القلب الآلي
	ينبغي النظر في ذلك بشدة كبيرة	- VTE مجهول السبب أو المتكرر
ينبغي النظر في ذلك بشدة كبيرة		- VTE المستنار، وإتمام 3 أشهر من العلاج
	ينبغي النظر في ذلك بشدة	- VTE + نقص بروتين سي/بروتين إس أو نقص مضاد الثرومبين أو متلازمة أضداد الشحوم الفوسفورية (Antiphospholipid antibody syndrome, APLA)
	ينبغي النظر في ذلك بشدة كبيرة	- AF وسابق الإصابة بسكتة دماغية أو الحصيلة الأعلى لمقياس CHADS ₂ أو CHA ₂ DS ₂ -VASc
	ينبغي النظر في ذلك	- AF أو الحصيلة الأقل لمقياس CHADS ₂ أو CHA ₂ DS ₂ -VASc
ينبغي النظر في ذلك بشدة كبيرة		- AF دون عوامل خطر إضافية للسكتة الدماغية
		خصائص أخرى
ينبغي النظر في ذلك		- سيطرة غير مستقرة في السابق على INR رغم الالتزام بالملام
ينبغي النظر في ذلك		- الفشل الكلوي
ينبغي النظر في ذلك		- توقع سوء التشخيص، ومحدودية الحياة المتوقعة

- عوامل أخرى عند النظر في استئناف إعطاء مضاد التجلط: الاستخدام المتزامن لمضادات الصفائح أو مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)، وقيمة INR في وقت النزيف، وغير ذلك من الحالات المرضية المصاحبة التي تزيد خطر النزيف (مثل مرض الكبد وارتفاع ضغط الدم وتعاطي الكحوليات)⁴
- لا ينبغي أن يكون العمر وحده سبباً لوقف إعطاء مضاد التجلط بعد حدث نزفي⁴.
- رغم أن الأدلة المرتبطة باستئناف إعطاء مضاد التجلط بعد أحداث نزفية كبيرة تقوم على النزيف في الجهاز الهضمي أو داخل الجمجمة في المرضى الذين يتلقون وارفارين (warfarin)، فمن المعقول استقراء ذلك في أنواع أخرى من النزيف وفي المرضى الذين يتلقون أدوية DOACs².

متى ينبغي استئناف إعطاء مضاد التجلط بعد نزيف كبير

موقع النزيف	متى ينبغي الاستئناف
الجهاز الهضمي	حوالي 14 يومًا ²
داخل الجمجمة	خلال شهر ²
غير ذلك	فور توقف النزيف وعودة الإرقاء إلى طبيعته، انظر في إعادة بدء استخدام مضاد التجلط بعد الموازنة بين مزايا ومخاطر العلاج من ناحية وعدم العلاج من ناحية أخرى

النزيف الكبير

• في المرضى الذين سبقت إصابتهم بنزيف سابق غير مستثار، أو نزيف مرتبط بالوارفارين (warfarin) أو من هم أكثر عرضة لخطر النزيف، نقترح استخدام أبيكسابان (apixaban) أو إدوكسابان (edoxaban) أو دابيجاتران (dabigatran) 110 مجم (إن كان متاحاً) حيث تُبدي جميع تلك الأدوية نزيفاً كبيراً أقل بصورة لافتة بالمقارنة بالوارفارين (warfarin).⁵

ICH تحديداً:

• في المرضى المصابين بـ AF والمعرضين بدرجة عالية لخطر السكتة الدماغية الإقفارية، نقترح إعطاء مضاد تجلط مع أحد أدوية DOAC بعد ICH الحاد التلقائي (الذي يتضمن النزيف تحت الجافية وتحت العنكبوتية والنزيف الدماغية) بعد النظر بعناية في المخاطر والفوائد (بيان لم يتم تقييمه قائم على الإجماع).⁵

• في الناجين من ICH المعرضين بدرجة عالية لتكرار ICH (مثلاً من ترجح إصابتهم باعتلال وعائي نشواني)، نقترح سد زائدة الأذين الأيسر (بيان لم يتم تقييمه قائم على الإجماع).⁵

Witt, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management¹ of anticoagulation therapy. Blood Advances 2018 2:3257-3291; doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024893>

Witt. What to do after the bleed; resuming anticoagulation after major bleeding. Hematology Am Soc Hematol Educ Program.² 2016 Dec 2;2016(1):620-624.

Hemphill et al. 2015 AHA/ASA Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage.³ DOI: 10.1161/STR.0000000000000069

Colantino, Alison & Jaffer, Amir & Brotman, Daniel. (2015). Resuming anticoagulation after hemorrhage: A practical approach.⁴ Cleveland Clinic journal of medicine. 82. 245-256. 10.3949/ccjm.82a.14047.

Lip, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation-CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST 2018; 154(5):1121-1201⁵

قائمة تدقيق بدء استخدام DOAC

المهمة	التعليقات
حدد جرعة ملائمة بناءً على مضاد التجلط المختار والعوامل الخاصة بالمريض مثل وظيفة الكلى.	راجع مضادات التجلط التي جرت الموافقة عليها من طرف FDA للتعرف على داعي الاستعمال ومعلومات الجرعات.
قيم تحسباً للتفاعلات مع الأدوية أو المكملات مما قد يستلزم تعديل جرعة DOAC.	راجع صفحة تفاعلات DOAC مع الأدوية
قيم وظيفة الكلى (معادلة كوكروفت-غاولت (Cockcroft-Gault equation) لتقدير تصفية الكرياتينين) قبل بدء استخدام DOAC ¹ وحدد مستوى أساسياً لصورة الدم الكاملة ووظيفة الكبد ²	استخدم وزن الجسم الفعلي في معادلة كوكروفت-غاولت (Cockcroft-Gault equation). تتوفر الحاسبة عبر الإنترنت على: http://touchcalc.com/calculators/cg
حدد توقعات واضحة لمدة العلاج بناءً على داعي الاستعمال.	
راجع إعطاء مثبت لمضخة البروتون بالتزامن مع ذلك. ²	لا يبدو أن مثبطات مضخة البروتون تؤثر في فاعلية DOAC بناءً على التجارب السريرية وقد تكون مفيدة في الحد من عسر الهضم (دابيجاتران (dabigatran) ومن خطر نزيف الجهاز الهضمي ³
في حالة الانتقال من وارفارين (warfarin)، راجع تعليمات التحول من وارفارين (warfarin) إلى DOAC .	
قدم تنقيفاً تفصيلياً للمريض.	راجع قائمة تدقيق مواضيع التنقيف بشأن DOAC
ضع خطة للمتابعة.	<ul style="list-style-type: none"> • في حالة ريفاروكسابان (rivaroxaban)، تأكد من أن المريض يعرف أن عليه تناوله مع أكبر وجبات اليوم (عادةً ما تكون تلك وجبة العشاء) • في حالة دابيجاتران (dabigatran)، تأكد من أن المريض يعرف أن عليه تناوله مع كوب كامل من الماء، وأن عليه تخزينه في عبوته الأصلية، دون تهشيم الأقراص. <p>ينبغي أن تتضمن خطة المتابعة ما يلي:</p> <ul style="list-style-type: none"> • من الذي سيتابع معه المريض؟ • كم مرة ستحدث المتابعة؟ • متى ستكون المتابعة المقبلة؟ • ماذا سيحدث في المتابعات؟ • ينبغي أن تتحقق المتابعات مما يلي: • الالتزام • الأحداث الانصمامية الخثارية • الأحداث النزفية • تغييرات الأدوية ○ مثبطات ومحفزات P-gp ○ مثبطات ومحفزات P-gp/ CYP3A4 ○ مضادات الصفائح • في حاجة إلى الحصول على عينات دم لإعادة التحقق من وظيفة الكلى ووظيفة الكبد وصورة الدم الكاملة.²

¹ January C, Wann L, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. JACC. 2014. Doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022

² Heidbuchel et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2013. 15, 625-651. Doi: 10.1093/europace/eut083

³ Agewall et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. Eur Heart J (2013) doi: 10.1093/eurheartj/eh042

الاختصار المساعد للذاكرة ICHECK'D بشأن بدء أحد أدوية DOAC

طُورت هذه الأداة لمساعدة مقدمي الرعاية على تذكر العوامل الرئيسية فيما يتعلق بانتقاء DOAC والجرعات وتثقيف المريض.

:ICHECK'D

- **I = داعي الاستعمال:** لماذا يتلقى المريض DOAC (لعلاج الرجفان الأذيني، أو لعلاج VTE، أو للعلاج الوقائي من VTE، أو لمنع الأحداث القلبية الوعائية (CV)؟
- **C = الأدوية المصاحبة:** هل يتلقى المريض أي محفزات أو مثبطات لإنزيم السيستوكروم P450 من النوع الفرعي 3A4 (CYP3A4) أو البروتين السكري ب (P-gp)؟
- **H = التاريخ (التاريخ الطبي):** هل لدى المريض صمام قلب آلي، أو هل هو مصاب بتضيق متوالي معتدل إلى شديد، أو أنثى حامل أو مرضعة، أو مصاب بقصور كبدي (من الدرجة ب حسب تصنيف تشايلد-بو أو أعلى)؟
- **E = التثقيف (للمريض/المقدم الرعاية):** راجع خطر النزيف والإجراءات عندما قد تكون هناك حاجة إلى إيقاف الجرعة
- **C = الالتزام:** قد تزيد الجرعات المنسية أو الفائتة من خطر الإصابة بجلطة دموية حيث إن أدوية DOACs ذات فترة نصف عمر قصيرة
- **K = وظيفة الكلى:** ينبغي قياس مستوى الكرياتينين في المصل قبل بدء استخدام DOAC وأثناء تلقي DOAC أثناء المتابعة.
 - الرجفان الأذيني غير الصمامي (Non-valvular AF, NVAF): عند الحاجة إلى حساب تصفية الكرياتينين، ينبغي استخدام معادلة كوكروفت-غاوالت (Cockcroft-Gault) باستخدام وزن الجسم الفعلي
 - **VTE:** جرعة دابيجاتران (dabigatran) فقط هي التي تتحدد حسب تصفية الكرياتينين حسب كوكروفت-غاوالت (Cockcroft-Gault) (باستخدام الوزن الفعلي)
- **D = تصحيح الجرعة حسب داعي الاستعمال:** راقب تحسباً لأي تغييرات قد تكون ضرورية بناءً على المذكور أعلاه
 - **NVAF:** بناءً على وظيفة الكلى
 - **VTE الحاد:** بناءً على جرعة التحميل وتلي ذلك الجرعة الصانعة

إدوكسابان (Edoxaban) (سافايسا Savaysa) دايتشي سانكيو (Daiichi) (Sankyo) VTE و NVAF	دايجاتران (Dabigatran) (براداكسا Pradaxa)، بورنغير إنغلهايم (Boehringer Ingelheim)	ريفاروكسابان (Rivaroxaban) (زاريلتو) (Xarelto)، يانسن (Janssen)	أبيكسابان (Apixaban) (البكويس) (Eliquis)، بريستول-مايرز سكويب (Pfizer/Bristol-Myers Squibb) (فايزر)	ICHECK'D (المرضى البالغون فقط)
أي دواعي الاستعمال	VTE و NVAF والعلاج الوقائي من VTE (الورك فقط)	VTE و NVAF والعلاج الوقائي من VTE (الركبة والورك)، و CAD/PAD، والعلاج الوقائي من VTE في المصابين بمرض حاد	VTE و NVAF والعلاج الوقائي من VTE (الركبة والورك)	أي دواعي الاستعمال
<p>كل المرضى:</p> <ul style="list-style-type: none"> تجنب الإطعام مع أبالوتاميد (apalutamide)، وكاربامازيبين (carbamazepine)، وفينيتوين (phenytoin)، وريفامبيسين (rifampin)، وعشبة القديس يوحنا استخدام NVAF: إن كانت تصفية الكرياتينين 30-50 ملليتر/دقيقة، مع الاستخدام المتزامن لمثبطات P-gp* و درونيدارون (dronedarone) أو كيتوكونازول (ketoconazole)، فاحفض الجرعة إلى 75 مجم مرتين يوميًا. (لا داعي لضبط الجرعة في حالة أميودارون (amiodarone)، أو فيراباميل (verapamil)، أو كينيدين (quinidine)، أو كلاريتروميسين (clarithromycin)). تجنب ذلك إذا كانت تصفية الكرياتينين >30 ملليتر/دقيقة مع الاستخدام المتزامن لمثبطات P-gp*. VTE والعلاج الوقائي من VTE: تجنب ذلك إذا كانت تصفية الكرياتينين >50 ملليتر/دقيقة مع الاستخدام المتزامن لمثبطات P-gp*. مثبطات P-gp: أميودارون (amiodarone)، وأزيثروميسين (azithromycin)، وكارفيديلول (carvedilol)، وكلاريتروميسين (clarithromycin)، وسكلوسبورين (cyclosporine)، وداكلاتاسفير (daclatasvir)، و درونيدارون (dronedarone)، وإيلاجوليكس (elagolix)، وإيليجلوستات (eliglustat)، وإريثروميسين (erythromycin)، وفليبانتسرين (flibanserin)، وفوستاماتينيب (fostamatinib)، وجليكايبريفير (glecaprevir)، وبيبرينتاسفير (pibrentasvir)، وإتراكونازول (itraconazole)، وإيفاكافتور (ivacaftor)، وكيتوكونازول (ketoconazole)، ولاپاتينيب (lapatinib)، وليديباسفير (ledipasvir)، ونيرانتينيب (neratinib)، وأوسيميرتينيب (osimertinib)، وبروفافينون (propafenone)، والكينين (quinine)، وريفانافير (ritonavir)، ورولابيتانت (rolapitant)، وسيمبريفير (simeprevir)، وفيلباتاسفير (velpatasvir)، وفيمورافينيب (vemurafenib)، وفيراباميل (verapamil) <p>لم يُدرس استخدام مثبطات p-gp أخرى، ولكن يرجح أن يكون نهج تقليل الجرعة المشابه معقولاً.</p>	<p>كل المرضى:</p> <ul style="list-style-type: none"> تجنب الإطعام مع: إتراكونازول (itraconazole)، وكيتوكونازول (ketoconazole)، وريتونافير (ritonavir)، وأبالوتاميد (apalutamide)، وكاربامازيبين (carbamazepine)، وفينيتوين (phenytoin)، وريفامبيسين (rifampin)، وعشبة القديس يوحنا استخدام NVAF: إن كانت تصفية الكرياتينين 30-50 ملليتر/دقيقة، مع الاستخدام المتزامن لمثبطات P-gp* و درونيدارون (dronedarone) أو كيتوكونازول (ketoconazole)، فاحفض الجرعة إلى 75 مجم مرتين يوميًا. (لا داعي لضبط الجرعة في حالة أميودارون (amiodarone)، أو فيراباميل (verapamil)، أو كينيدين (quinidine)، أو كلاريتروميسين (clarithromycin)). تجنب ذلك إذا كانت تصفية الكرياتينين >30 ملليتر/دقيقة مع الاستخدام المتزامن لمثبطات P-gp*. VTE والعلاج الوقائي من VTE: تجنب ذلك إذا كانت تصفية الكرياتينين >50 ملليتر/دقيقة مع الاستخدام المتزامن لمثبطات P-gp*. ملاحظة: رغم أن كلاريتروميسين (clarithromycin) يجمع بين التثبيط القوي لكل من P-gp و CYP3A4، فإن بيانات الحرائك الدوائية تشير إلى أنه ليس من الضروري ضبط الجرعة عند الإطعام المتزامن. توجد بيانات محدودة تقم الأهمية السريرية للتفاعل المحتمل مع مثبطات CYP3A4 القوية (إنز الوتاميد (enzalutamide)، ولوماكافتور (lumacaftor)، وميتوتان (mitotane)، وفينوباربيتال (phenobarbital)، وبريميديون (primidone))، وينبغي اعتبار المرضى عرضة للتخثر 	<p>كل المرضى:</p> <ul style="list-style-type: none"> تجنب الإطعام مع: أبالوتاميد (apalutamide)، وكاربامازيبين (carbamazepine)، وفينيتوين (phenytoin)، وريفامبيسين (rifampin)، وعشبة القديس يوحنا إن كانت الجرعة 5 مجم أو 10 مجم مرتين يوميًا، فاحفضها بنسبة 50% عند الإطعام مع: إتراكونازول (itraconazole)، أو كيتوكونازول (ketoconazole)، أو ريتونافير (ritonavir) إن كانت الجرعة 2.5 مجم مرتين يوميًا، فتجنب الإطعام مع: إتراكونازول (itraconazole)، أو كيتوكونازول (ketoconazole)، أو ريتونافير (ritonavir) <p>ملاحظة: رغم أن كلاريتروميسين (clarithromycin) يجمع بين التثبيط القوي لكل من P-gp و CYP3A4، فإن بيانات الحرائك الدوائية تشير إلى أنه ليس من الضروري ضبط الجرعة عند الإطعام المتزامن.</p> <ul style="list-style-type: none"> توجد بيانات محدودة تقم الأهمية السريرية للتفاعل المحتمل مع مثبطات CYP3A4 القوية (إنز الوتاميد (enzalutamide)، ولوماكافتور (lumacaftor)، وميتوتان (mitotane)، وفينوباربيتال (phenobarbital)، وبريميديون (primidone))، وينبغي اعتبار المرضى عرضة للتخثر 	<p>أي الأدوية المتزامنة (أمثلة # = جهاز)</p> <p>ملاحظة: رغم أن كلاريتروميسين (clarithromycin) يجمع بين التثبيط القوي لكل من P-gp و CYP3A4، فإن بيانات الحرائك الدوائية تشير إلى أنه ليس من الضروري ضبط الجرعة عند الإطعام المتزامن.</p> <ul style="list-style-type: none"> توجد بيانات محدودة تقم الأهمية السريرية للتفاعل المحتمل مع مثبطات CYP3A4 القوية (إنز الوتاميد (enzalutamide)، ولوماكافتور (lumacaftor)، وميتوتان (mitotane)، وفينوباربيتال (phenobarbital)، وبريميديون (primidone))، وينبغي اعتبار المرضى عرضة للتخثر 	<p>H أي التاريخ</p> <p>كل المرضى/كل دواعي الاستعمال: يحظر الاستخدام في حالة وجود صمام قلب الي، وتضيق مترالي معتدل إلى شديد، وقصور كبدي (من الدرجة ب أو أعلى حسب تصنيف تشايلدجو)، والحمل أو الرضاعة الطبيعية، ومتلازمة أضداد الشحوم الفوسفورية ثلاثية الإيجابية (APS)</p> <p>E أي التعليم</p> <p>كل المرضى (ومقدمي الرعاية)/كل دواعي الاستعمال: راجع خطر النزيف، وعلامات النزيف وأعراضه، والإجراءات عندما قد تكون حاجة إلى إيقاف</p> <p>C أي الالتزام</p> <p>كل المرضى (ومقدمي الرعاية)/كل دواعي الاستعمال: قد يؤدي تعزيز الجرعات المنسية/الفاتئة إلى زيادة خطر الإصابة بجلطة دموية، قم بمناقشة مقدم الرعاية في حالة مرضى الخرف</p>
<p>K أي وظيفة الكلى</p> <p>NVAF: قيمة الكرياتينين في المصل</p> <p>NVAF: تصفية الكرياتينين باستخدام معادلة كوكروفت-غاولت (Cockcroft-Gault formula) ووزن الجسم الفعلي</p>	<p>NVAF: تصفية الكرياتينين باستخدام معادلة كوكروفت-غاولت (Cockcroft-Gault formula) ووزن الجسم الفعلي</p>	<p>NVAF: تصفية الكرياتينين باستخدام معادلة كوكروفت-غاولت (Cockcroft-Gault formula) ووزن الجسم الفعلي</p>		

<p>NVAF: 60 مجم يوميًا إن كانت تصفية الكرياتينين ≥ 95 ملليتر/دقيقة قلل الجرعة إلى 30 مجم يوميًا إن كانت تصفية الكرياتينين 15-50 ملليتر/دقيقة تجنب ذلك إن كانت تصفية الكرياتينين < 95 ملليتر/دقيقة أو > 15 ملليتر/دقيقة</p> <p>VTE: 60 مجم يوميًا بعد 5-10 أيام من مضاد التجلط بالحقن. قلل الجرعة إلى 30 مجم يوميًا إن كانت تصفية الكرياتينين ≥ 15 -50 ملليتر/دقيقة، أو إن كان الوزن ≥ 60 كجم، أو في حالة استخدام أي من مثبطات P-gp المذكورة أعلاه**، لا يوصى بذلك إن كانت تصفية الكرياتينين > 15 ملليتر/دقيقة</p>	<p>NVAF: 150 مجم مرتين يوميًا. قلل الجرعة إلى 75 مجم مرتين يوميًا إن كانت تصفية الكرياتينين 15-30 ملليتر/دقيقة تجنب ذلك إن كانت تصفية الكرياتينين > 15 ملليتر/دقيقة أو في حالة الخضوع للغسيل الكلوي</p> <p>VTE: 150 مجم مرتين يوميًا بعد 5-10 أيام من مضاد التجلط بالحقن. تجنب ذلك إن كانت تصفية الكرياتينين ≥ 30 ملليتر/دقيقة أو في حالة الخضوع للغسيل الكلوي</p> <p>العلاج الوقائي من VTE (الورك فقط): مبدئيًا: 110 مجم لمدة يوم ثم 220 مجم يوميًا لمدة 28-35 يومًا. تجنب ذلك إن كانت تصفية الكرياتينين ≥ 30 ملليتر/دقيقة أو في حالة الخضوع للغسيل الكلوي</p> <p>العلاج الوقائي من VTE (في حالة الركبة) أو 35 يومًا (في حالة الورك). تجنب ذلك إن كانت تصفية الكرياتينين > 15 ملليتر/دقيقة أو في حالة الخضوع للغسيل الكلوي</p> <p>CAD/PAD: 2.5 مجم مرتين يوميًا مع حمض الأسيتيك ساليسيليك (acetylsalicylic acid, ASA) يوميًا (100-75 مجم)</p> <p>العلاج الوقائي من VTE في حالة الإصابة بمرض حاد*: 10 مجم يوميًا لمدة 31-39 يومًا. تجنب ذلك إن كانت تصفية الكرياتينين > 15 ملليتر/دقيقة أو في حالة الخضوع للغسيل الكلوي</p>	<p>NVAF: 20 مجم يوميًا مع وجبة العشاء اخفض الجرعة إلى 15 مجم يوميًا مع وجبة العشاء إن كانت تصفية الكرياتينين ≥ 50 ملليتر/دقيقة أو في حالة الخضوع للغسيل الكلوي</p> <p>VTE: 15 مجم مرتين يوميًا مع الطعام لمدة 21 يومًا ثم خافض الجرعة إلى 20 مجم يوميًا مع الطعام بعد 6 أشهر على الأقل من العلاج يمكن خفض الجرعة إلى 10 مجم يوميًا. تجنب ذلك إن كانت تصفية الكرياتينين > 15 ملليتر/دقيقة أو في حالة الخضوع للغسيل الكلوي</p> <p>العلاج الوقائي من VTE: 10 مجم يوميًا لمدة 12 يومًا (في حالة الركبة) أو 35 يومًا (في حالة الورك). تجنب ذلك إن كانت تصفية الكرياتينين > 15 ملليتر/دقيقة أو في حالة الخضوع للغسيل الكلوي</p> <p>CAD/PAD: 2.5 مجم مرتين يوميًا مع حمض الأسيتيك ساليسيليك (acetylsalicylic acid, ASA) يوميًا (100-75 مجم)</p> <p>العلاج الوقائي من VTE (في حالة الركبة) أو 35 يومًا (في حالة الورك). تجنب ذلك إن كانت تصفية الكرياتينين > 15 ملليتر/دقيقة أو في حالة الخضوع للغسيل الكلوي</p>	<p>D أي الجرعة</p> <p>NVAF: 5 مجم مرتين يوميًا. اخفض الجرعة إلى 2.5 مجم مرتين يوميًا في حالة اثنين على الأقل مما يلي: العمر ≤ 80 سنة، أو وزن الجسم ≥ 60 كجم أو الكرياتينين في المصل ≤ 1.5 مجم/ديسيلتر</p> <p>VTE: 10 مجم مرتين يوميًا لمدة 7 أيام ثم خفض الجرعة إلى 5 مجم مرتين يوميًا</p> <p>المنع الثانوي لـ VTE: يمكن خفض الجرعة إلى 2.5 مجم مرتين يوميًا بعد 6 أشهر على الأقل من العلاج</p> <p>العلاج الوقائي من VTE: 2.5 مجم مرتين يوميًا لمدة 12 يومًا (في حالة الركبة) أو 35 يومًا (في حالة الورك)</p>
---	---	---	---

DeCamillo, D.; Renner, E.: ICHECK'D: Mnemonic approach assists in caring for patients receiving direct oral anticoagulant. Cardiology Today 2018 Jan;21(1):12-13 AC Forum Direct Oral Anticoagulant (DOAC) Drug-Drug Interaction Guidance [2020-10-08-202155.pdf](https://www.acforum-excellence.org/2020-10-08-202155.pdf) ([acforum-excellence.org](https://www.acforum-excellence.org/))

#Prophylaxis of VTE in acutely ill medical patients at risk for VTE complications not at high risk of bleeding

Abbreviations: CrCl= creatinine clearance; P-gp= p-glycoprotein; NVAF= non-valvular atrial fibrillation; VTE= venous thromboembolism; CAD= coronary artery disease; PAD=peripheral arterial disease

التفاعلات الدوائية-الدوائية أو التفاعلات بين الدواء والمكملات في حالة DOACs

رغم أن المعروف عنه أن له تفاعلات دوائية-دوائية أقل من وارفارين (warfarin)، فإن أدوية DOACs لها بعض التفاعلات الهامة مع الأدوية الشائعة والمكملات الطبيعية والتي ينبغي أن يكون الأطباء والمرضى على دراية بها. بعض تلك التفاعلات تؤدي إلى موانع استخدام واضحة بينما غيرها قد يتطلب خفض جرعة دواء DOAC على النحو المشار إليه في النشرات المرفقة بالعبوة. قد تزيد بعض الأدوية/المكملات أيضاً DOAC أو تنقصه بصورة مباشرة (محفزات أو مثبطات CYP3A4 و/أو P-gp)، بينما قد يزيد بعضها خطر النزيف عن طريق نشاطها نفسها المضاد للتخثر.

- محفزات أو مثبطات CYP3A4 و/أو P-gp تخفض مستويات DOAC في المصل < تزيد خطر التخثر
- محفزات أو مثبطات CYP3A4 و/أو P-gp تزيد مستويات DOAC في المصل < تزيد خطر النزيف
- فكر في خطر النزيف الإضافي للأدوية أو المكملات الطبيعية التي لها في حد ذاتها تأثيرات مضادة للتجلط أو مضادة للصفائح.
- راجع قسم معلومات [DOAC](#) لمزيد من المعلومات بشأن التفاعلات الدوائية-الدوائية
- مراكز التميز (Centers of Excellence) التابعة لمنتدى AC Forum لديها مورد سريع يتضمن المزيد من المعلومات بشأن تفاعلات دوائية-دوائية محددة لكل دواء DOAC: [دليل التفاعلات الدوائية-الدوائية لمضاد التجلط الفموي المباشر](#)
- نشرت الجمعية الأوروبية لنظم القلب (European Heart Rhythm Association) جدولاً ملخصاً للعديد من الأدوية وأثرها على تركيزات البلازما لكل دواء DOAC.² (راجع الجداول رقم 3 و4 و5 في <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>)
- يُوصى باستخدام أكثر من مصدر للبحث في التفاعلات الدوائية-الدوائية المحتملة (مثل Lexi-Comp + Micromedix) والمداومة على التحقق من المصادر للتعرف على التحديثات.¹

أمثلة المكملات الطبيعية ذات التفاعلات المحتملة مع DOAC*

مثبطات CYP3A4 ^{4,5}	محفزات CYP3A4 ⁴	مثبطات P-gp ³	محفزات P-gp ³
عنب الدب	القنفذية	الأبيجينين	الجينيبين
النارنج	الجنكة	البربرين	عرق السوس
الكوهوش الأسود	العرقسوس	مستخلص الفلفل الأسود	المانجو
مخلب القط	الرويبوس	الكابيسين	الكيرسيتين
التوت البري	عشبة القديس يوحنا	الكركم	القطريون
القنفذية		الفايستين	حليب الصويا
أقحوان زهرة الذهب		الجنكة	عشبة القديس يوحنا
الثوم		عصير العنب	السكرالوز
الجنكة		الشاي الأخضر	
الجنسنج (Ginseng)		الهونوكيول	
خاتم الذهب		الليمونين	
الجريب الفروت		نوتوجينسينوسيد آر 1	
الشاي الأخضر		الروتين	
السلبين المريمي		مستخلص فول الصويا	
ريسفيراتول			
الجذر الذهبي			
البلميط المنشاري			

سيليمارين (Silymarin)			
سيليبينين			
عشبة القديس يوحنا			
الخرقوم			
النادرين			

أمثلة للمكملات الطبيعية ذات الخصائص المضادة للصفائح أو المضادة للتجلط*7,6:

بروميلين	زيوت السمك	الشاي الأخضر	السيلاينيوم
الكابيسيين	الثوم	إل-أرجنين	لحاء البتولا الحلو
الكاموميل	الزنجبيل	العرقسوس	التاورين
القرنفل	الجنكة ذات الشقين	ليكوبين	فيتامين إي (Vitamin E)
المساعد الإنزيمي Q10	الجنسنج (Ginseng)	الماغنسيوم	لحاء شجر الصفصاف
حشيشة الملاك الصينية	الجلوكوزامين	زهرة العاطفة	أوراق عنب القطا
أقحوان زهرة الذهب	مستخلص بذور العنب	البوليكونانول	

*لاحظ أن العديد من تلك التفاعلات نظرية، ولم تدرس بصورة ملائمة، وقد تتطلب استهلاك كميات أكبر مما يجري تناوله عادةً.

- يضم الموقع الإلكتروني Natural Medicines موردين مفيدتين لتحديد التفاعلات المحتملة:

1. قاعدة بيانات Natural medicines:

<https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/databases/food,-herbs-supplements.aspx>

2. أداة التحقق من التفاعلات: Interaction checker:

<https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/tools/interaction-checker.aspx>

- إن لم يكن هناك داع واضح إلى استعمال المكملات الطبيعية التي يمكن أن تؤثر في تركيز DOAC في المصل أو إن كانت تلك المكملات الطبيعية ذات تأثيرات مضادة للتخثر، فينبغي حث المريض على إيقافها.

Vazquez, S. Drug-drug interactions in an era of multiple anticoagulants: a focus on clinically relevant drug interactions. Blood. 2018;132(21):2230-2239. DOI 10.1182/blood-2018-06-848747

Steffel J, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. European Heart Journal (2018) 39, 1330–1393. doi:10.1093/eurheartj/ehy136

Di Minno A, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. Blood Reviews. Volume 31, Issue 4, July 2017, Pages 193-203. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.02.001>

Williamson E, et al. Herbal Medicine Interactions. ⁴

https://www.stonybrookmedicine.edu/sites/default/files/herbal_medicines_interactions-1.pdf

Sprouse A, Van Breemen R. Pharmacokinetic Interactions between Drugs and Botanical Dietary Supplements. Drug Metab Dispos. 2016 Feb; 44(2): 162–171. doi: 10.1124/dmd.115.066902

Samuels N. Herbal Remedies and Anticoagulant Therapy. Thromb Haemost. 2005. 93:3-7. ⁶

Stanger M, et al. Anticoagulant activity of select dietary supplements. Nutrition Reviews. Vol. 70(2):107–117. ⁷ doi:10.1111/j.1753-4887.2011.00444.x

التحول من وارفارين (Warfarin) (كوماتين® (Coumadin)) إلى DOACs

التعليمات	الاسم الجيني (الاسم التجاري)
• أوقف وارفارين (Warfarin) (كوماتين® (Coumadin)) وأبدأ استخدام دابيجاتران (dabigatran) عندما تكون INR أقل من 2.0	دابيجاتران (Dabigatran) (براداكسا) 1((Pradaxa®))
• أوقف وارفارين (Warfarin) (كوماتين® (Coumadin)) وأبدأ استخدام أبيكسابان (Apixaban) (إليكويس® (Eliquis)) عندما تكون INR أقل من 2.0	أبيكسابان (Apixaban) (إليكويس®) 2((Eliquis®))
• أوقف وارفارين (warfarin) (كوماتين® (Coumadin)) وأبدأ استخدام ريفاروكسابان (Rivaroxaban) (زاريلتو® (Xarelto)) عندما تكون INR أقل من 3.0 لتجنب فترات منع التجلط غير الملائم (نفس التعليمات في حالتي الرجفان الأذيني وVTE).	ريفاروكسابان (Rivaroxaban) (زاريلتو®) 3((Xarelto®))
• أوقف وارفارين وأبدأ إدوكسابان (edoxaban) عندما تكون INR ≤ 2.5.	إدوكسابان (Edoxaban) (سافايسا) 4((Savaysa®))

التحول من مضادات التجلط بالحقن إلى أدوية DOACs

الهيبارين غير المجزأ	الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (LMWH)	الاسم الجيني (الاسم التجاري)
أوقف التسريب وأبدأ استخدام براداكسا (Pradaxa®) في نفس الوقت	أوقف LMWH وأبدأ استخدام براداكسا (Pradaxa®) قبل 0-2 ساعة من وقت الإعطاء التالي المقرر لـ LMWH	دابيجاتران (Dabigatran) (براداكسا) 1((Pradaxa®))
أوقف التسريب وأبدأ استخدام إليكويس (Eliquis®) في نفس الوقت	أوقف LMWH وأبدأ استخدام إليكويس (Eliquis®) في الموعد التالي المقرر لـ LMWH	أبيكسابان (Apixaban) (إليكويس®) 2((Eliquis®))
أوقف التسريب وأبدأ استخدام زاريلتو (Xarelto®) في نفس الوقت	أوقف LMWH وأبدأ استخدام زاريلتو (Xarelto®) قبل 0-2 ساعة من أمسية الإعطاء التالية المقررة لـ LMWH	ريفاروكسابان (Rivaroxaban) (زاريلتو®) 3((Xarelto®))
أوقف التسريب وأبدأ استخدام سافايسا (Savaysa®) بعد 4 ساعات	أوقف LMWH وأبدأ استخدام سافايسا (Savaysa®) في الموعد التالي المقرر لـ LMWH	إدوكسابان (Edoxaban) (سافايسا) 4((Savaysa®))

1 [نشرة عبوة باراداكسا \(Pradaxa®\)](#)

2 [نشرة عبوة إليكويس \(Eliquis®\)](#)

3 [نشرة عبوة زاريلتو \(Xarelto®\)](#)

4 [نشرة عبوة سافايسا \(Savaysa®\)](#)

قائمة تدقيق تثقيف المريض بشأن DOAC

نوع	الموضوع
	ما هو منع التجلط وكيف تعمل أدوية DOACs؟
	في حالة تلقي وارفارين (warfarin) من قبل، كيف تختلف أدوية DOACs عن وارفارين (warfarin)؟ لا داعي إلى مراقبة INR، ولا حاجة إلى تعديلات متكررة بالجرعة، ولا تفاعلات مع فيتامين ك، بداية/نهاية أسرع بكثير للتأثير، كما أنها تكون على الأرجح أعلى سعرًا
	لماذا يحتاج المريض إلى بدء تناول أدوية DOACs؟
	ما المدة المتوقعة للعلاج؟
	كيف يتم تناول DOAC؟ (الجرعة والتواتر والتوقيت وهل مع الطعام؟) يجب تناول زاريلتو (Xarelto®) مع وجبة العشاء (أو أكبر وجبات اليوم). يمكن تناول براداكسا (Pradaxa®) مع الطعام أو بدونه ولكن ينبغي تناوله مع كوب ماء كامل. لا يمكن تهشيم أقراص براداكسا (Pradaxa®). يمكن تناول إليكويس (Eliquis®) مع الطعام أو بدونه. يمكن تناول سافايسا (Savaysa®) مع الطعام أو بدونه.
	لماذا يجب عدم تفويت جرعات؟ يكون انتهاء التأثير سريعًا جدًا-زيادة خطر الإصابة بالجلطات
	كيف ينبغي التصرف فيما يتعلق بالجرعات الفائتة؟
	ما علامات/أعراض النزيف أو التجلط التي ينبغي الانتباه لها؟ تأكد من تغطية علامات/أعراض نزيف الجهاز الهضمي والنزيف داخل الجمجمة.
	ما الأدوية التي يمكن أن تزيد خطر النزيف؟ (مثلًا ASA، وNSAIDs، ومضادات التجلط الأخرى مثل وارفارين (warfarin) وهيبارين (heparin)، وأدوية SSRIs)
	ما التفاعلات الدوائية-الدوائية الأخرى التي ينبغي الانتباه لها؟ مثبطات ومحفزات P-gp وCYP3A4 (مثل ريفامبين (rifampin)، وكاربامازيبين (carbamazepine)، وفينيتوين (phenytoin)، وعشبة القديس يوحنا، ودرونيدارون (dronedaron)، وكيتاكونازول (ketoconazole)، وفيراباميل (verapamil)، وأمبيودارون (amiodarone)، وكلاريثروميسين (clarithromycin)، وإتراكونازول (itraconazole)، وريتونافير (ritonavir)
	ما نوع المراقبة المعملية التي ينبغي القيام بها وكم معدل القيام بها؟ مثل فحوص وظيفة الكلى والكبد وصورة الدم الكاملة (Complete blood picture, CBC)
	ما الذي ينبغي القيام به فيما يتعلق بتناول أدوية DOACs قرابة وقت الإجراءات/العمليات الجراحية؟
	كيفية تخزين أدوية DOACs؟ يجب الاحتفاظ ببراداكسا (Pradaxa®) في عبوته الأصلية
	ما بعض التغييرات الأخرى الضرورية في نمط الحياة؟ تجنب الرياضات الاحتكاكية والسقطات والحمل وغير ذلك
	متى ينبغي إخطار العيادة وكيف يكون ذلك؟ • أعراض/علامات النزيف • تغييرات الأدوية • التغييرات التي تطرأ على الحالة الصحية، وخاصة تغييرات وظيفة الكلى أو الحمل • الإجراءات التي سيوقف فيها DOAC • التغييرات في الحالة التأمينية أو المالية التي قد تؤثر في القدرة على تكرار صرف الدواء
	متى يلزم طلب العناية الطبية الفورية؟ • أعراض/علامات النزيف الخطير أو الخارج عن السيطرة

مواد تثقيف المريض بشأن DOAC

شركة الأدوية أدلة الأدوية	رابط مجموعة أدوات (MAQI Toolkit) MAQI	الاسم الجنييس (الاسم التجاري)
الرابط	الرابط	دابيجاتران (Dabigatran) (براداكسا (Pradaxa®))
الرابط	الرابط	أبيكسابان (Apixaban) (إليكويس (Eliquis®))
الرابط	الرابط	ريفاروكسابان (Rivaroxaban) (زاريلتو (Xarelto®))
الرابط	الرابط	إدوكسابان (Edoxaban) (سافايسا (Savaysa®))

قائمة تدقيق المتابعة الروتينية للمرضى الذين يتلقون DOACs

التعليقات	الفاصل الزمني	قيم الالتزام
<ul style="list-style-type: none"> • أرشد المريض إلى جلب الأدوية المتبقية: لاحظ الالتزام واحسب متوسطه • كرر تثقيف المريض بشأن أهمية الالتزام الصارم بالجدول الزمني لتناول الدواء • أبلغه بكل الأدوات المساعدة على الالتزام (الصناديق الخاصة، وتطبيقات الهاتف الذكي، وغير ذلك) يجب أن يظل دابيجاتران (Dabigatran) في عبوته الأصلية 	في كل زيارة	قيم الالتزام
<ul style="list-style-type: none"> • الدورة الدموية (TIA)، والسكتة الدماغية، والدورة الدموية المحيطية/الطرفية) • الدورة الدموية الرئوية 	في كل زيارة	قيم بشأن الانصمام الخثاري
<ul style="list-style-type: none"> • إن كان النزيف طفيفاً (مزعجاً)، فهل تتوفر إجراءات وقائية؟ (مثل مثبط مضخة البروتون (Proton Pump Inhibitor, PPI) وبخاخ المحلول الملحي للأنف، وغير ذلك) حفز المريض على الاستمرار بيقظة في استخدام مضاد التجلط. • إن كان للنزيف تأثير في جودة الحياة أو في حالة الخطر اللافت، فهل الوقاية ممكنة؟ (انظر في تغيير مضاد التجلط) 	في كل زيارة	قيم بشأن النزيف
<ul style="list-style-type: none"> • قيم الصلة بدواء DOAC وقرر ما إذا كان ينبغي الاستمرار، أو الإيقاف مؤقتاً، أو الانتقال إلى مضاد تجلط مختلف 	في كل زيارة	قيم بشأن الآثار الجانبية
<ul style="list-style-type: none"> • قيم بشأن مثبطات/محفزات P-gp (في حالة تلقي دابيجاتران (dabigatran) أو إدوكسابان (edoxaban)) أو المثبطات المزدوجة لكل من P-gp/CYP3A4 (في حالة تلقي ريفاروكسابان (rivaroxaban) أو أبيكسابان (apixaban)) • قيم بشأن الأدوية الأخرى التي يمكن أن تزيد خطر النزيف مثل مضادات الصفائح <p>ملاحظة: قد تكون هناك حاجة إلى تعديلات في جرعة DOAC إن بدأ المريض في تلقي أدوية متفاعلة (راجع جدول التفاعلات الدوائية).</p>	في كل زيارة	قيم بشأن الأدوية المصاحبة الجديدة
<ul style="list-style-type: none"> • الهيموجلوبين (Hgb) ووظيفة الكلى والكبد • وظيفة الكلى إن كانت تصفية الكرياتينين 30-60 ملليتر/دقيقة* أو في حالة تلقي دابيجاتران (dabigatran) وإن كان العمر أكبر من 75 عاماً أو في حالة هشاشة • وظيفة الكلى إن كانت تصفية الكرياتينين 15-30 ملليتر/دقيقة* • إن كان هناك داعٍ سريري أو إن كانت هناك حالات قد تؤثر في وظيفة الكلى أو الكبد <p>ملاحظة: قد يتطلب تدهور وظيفة الكلى ضبط جرعة DOAC (راجع مضادات التجلط التي وافقت عليها FDA للمعلومات الخاصة بالجرعات).</p> <p>يحظر استخدام إدوكسابان (Edoxaban) للرجفان الأذيني في المرضى ذوي تصفية الكرياتينين <95.</p>	سنوياً كل 6 أشهر كل 3 أشهر عند اللزوم	قيم الفحوص المعملية

*تحدد تصفية الكرياتينين باستخدام معادلة كوكروفت-غاوتل (Cockcroft-Gault formula) ووزن الجسم الفعلي

مقتبس من: Heidbuchel et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2013. 15, 625-651. Doi: 10.1093/europace/eut083

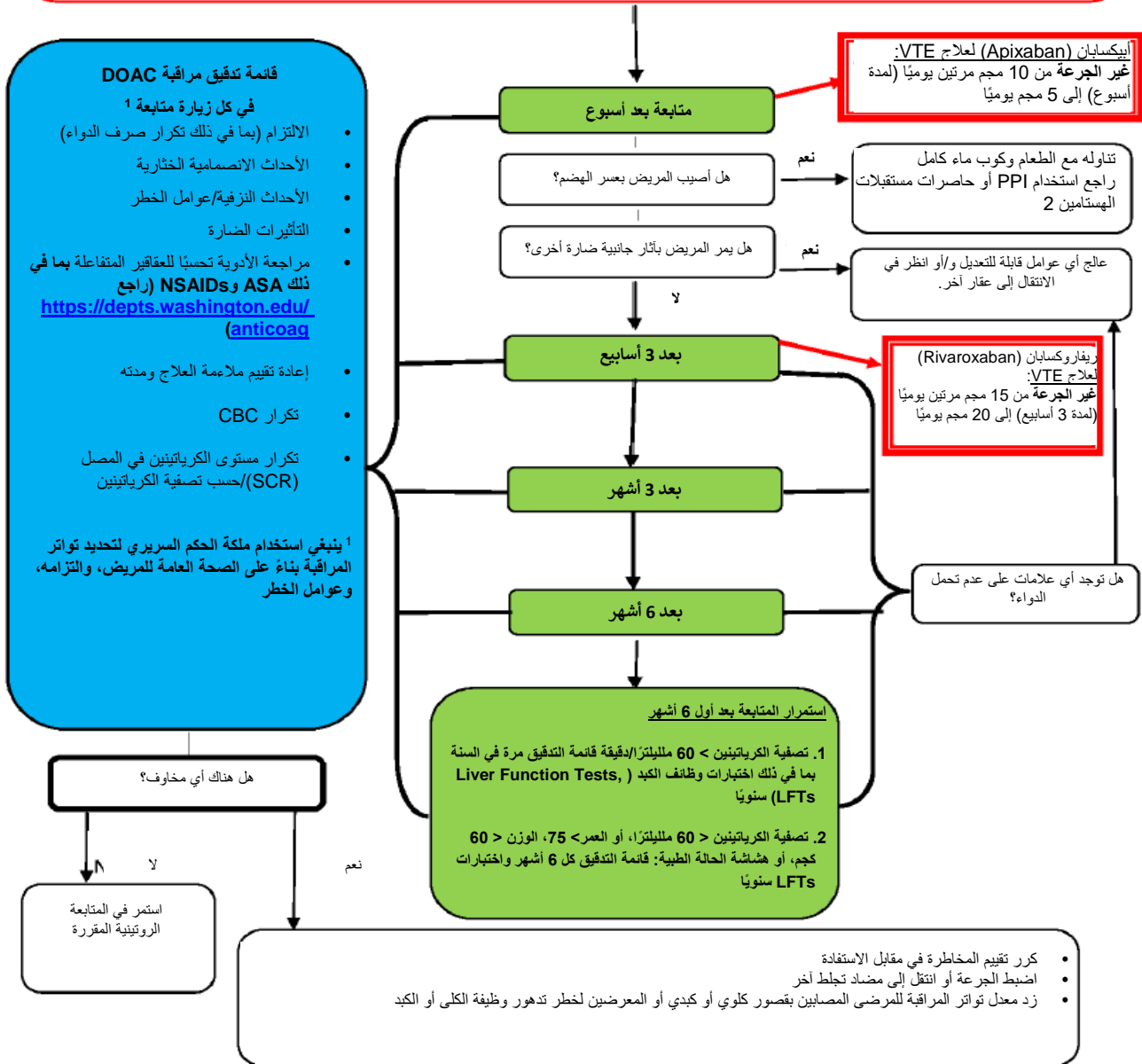
المخطط الانسيابي لخطة إدارة DOAC

UW Medicine

خطة المعالجة بعد بدء مضادات التجلط القموية المباشرة (DOACs) أبيكسابان (APIXABAN)/دابيجاتران (DABIGATRAN)/إدوكسابان (EDOXABAN)/ريفاروكسابان (RIVAROXYABAN)

الاعتبارات في وقت البدء

- تأكد من ملاءمة العلاج
- احصل على نتائج معملية أساسية (CBC/LFTs/Scr) واحسب تصفية الكرياتينين (CrCl) باستخدام معادلة كوكروفت-غاولت (Cockcroft-Gault).
- قم بمراجعة الأدوية لتقييم احتمالية التفاعلات الدوائية (راجع <https://depts.washington.edu/anticoag>)
- راجع داعي العلاج وقدم التثقيف للمريض، واستكمل ذلك بمواد مكتوبة



خدمات إعطاء مضاد التجلط (Anticoagulation Services) في UW Medicine
يونيو 2015

2015 جامعة واشنطن. يستخدم بإذن

(حق النسخ)

معالجة أدوية DOACs في الفترة المحيطة بالإجراءات

النقاط الرئيسية:

- لا يحتاج أغلب المرضى إلى وقف تلقئهم DOAC للإجراءات ذات المخاطرة الطفيفة بالنزيف.
- ونادرًا ما يكون هناك داعٍ إلى العلاج الانتقالي في المرضى الذين يتلقون DOAC.
- ينبغي أن تقوم القرارات الخاصة بموعد إيقاف DOAC قبل الإجراء على تصفية الكرياتينين.
- لا ينبغي اتخاذ القرارات بشأن المعالجة في الفترة المحيطة بالإجراءات إلا بعد تقييم العوامل الخاصة بالمريض والعوامل الخاصة بالإجراء وإجراء مناقشات مع المريض، وفريق المعالجة، والمسؤول عن الإجراء.

قرار المعالجة	الصفحة/الرابط
هل ينبغي وقف DOAC	56
متى ينبغي وقف DOAC	57
متى ينبغي إعادة بدء استخدام DOAC	57
خطر النزيف للإجراءات الشائعة	58

الرمز اللوني للجدول التالي:

لا توقفه	أوقفه ولكن دون علاج انتقالي
----------	-----------------------------

وقف DOAC والعلاج الانتقالي في AF وVTE

هل ينبغي التوقف أم لا	تقييم خطر النزيف	
	خطر النزيف الخاص بالإجراء (راجع الصفحة التالية لخطر النزيف للإجراءات الشائعة)	ما عوامل خطر النزيف الخاصة بالمريض؟ أي واحد من ذلك: • النزيف الكبير أو النزيف داخل الجمجمة (Intracranial Hemorrhage, ICH) منذ > 3 أشهر • اضطراب الصفائح الدموية (بما في ذلك استخدام الأسبرين (aspirin)) • النزيف السابق أثناء علاج انتقالي سابق
لا توقف DOAC (حدد وقت الإجراء في أدنى مستوى لـ DOAC)	خطر طفيف، بلا أهمية سريرية	
- أوقف DOAC - لا تقم بالعلاج الانتقالي	منخفض	لا
- أوقف DOAC - لا تقم بالعلاج الانتقالي	غير محدد، أو متوسط، أو عالٍ	
- أوقف DOAC - لا تقم بالعلاج الانتقالي	أي فئة خطر نزيف	نعم

مقتبس من:

Doherty et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation.-

DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.024

Burnett et al. Guidance for the practical management of direct oral anticoagulants in VTE treatment. J Thromb Thrombolysis. 2016; 41: 206–232.-

doi: 10.1007/s11239-015-1310-7

Spyropoulos et al. Periprocedural management of patients receiving a vitamin k antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure-

or surgery. J Thromb Haemost. 2016 May;14(5):875-885. doi: 10.1111/jth.1330522016

لا ينبغي اتخاذ القرارات بشأن وقف DOAC إلا بعد تقييم العوامل الخاصة بالمريض والعوامل الخاصة بالإجراء وإجراء مناقشات مع المريض، وفريق المعالجة، والمسؤول عن الإجراء..

متى ينبغي وقف وإعادة بدء DOAC (بروتوكول تجربة PAUSE¹)

استخدام DOAC في الفترة المحيطة بالإجراءات*										خطر النزيف الخاص بالإجراء (راجع الصفحة المقبلة للتعرف على الأمثلة)	DOAC	
اليوم 4+	اليوم 3+	اليوم 2+	اليوم 1+	يوم الإجراء	اليوم -1	اليوم -2	اليوم -3	اليوم -4	اليوم -5			
	يُستأنف في اليوم 2 أو 3 (الجرعة الأولى بعد 48 ساعة من الإجراء)										مرتفع	دابيجاتران (Dabigatran)
			الجرعة الأولى بعد 24 ساعة من الإجراء								منخفض	تصفية الكرياتينين ≤ 50 ملليترًا/دقيقة†
	يُستأنف في اليوم 2 أو 3 (الجرعة الأولى بعد 48 ساعة من الإجراء)										مرتفع	دابيجاتران (Dabigatran)
			الجرعة الأولى بعد 24 ساعة من الإجراء								منخفض	تصفية الكرياتينين > 50 ملليترًا/دقيقة†
	يُستأنف في اليوم 2 أو 3 (الجرعة الأولى بعد 48 ساعة من الإجراء)										مرتفع	ريفاروكسابان (rivaroxaban)، وأبيكسابان (apixaban)، وإدوكسابان ‡(edoxaban)
			الجرعة الأولى بعد 24 ساعة من الإجراء								منخفض	

Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, et al. Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral anticoagulant¹ (PAUSE Trial). JAMA Intern Med. 2019; 159(10):1303-1311. doi:10.1001/jamainternmed.2019.2431. منشور عبر الإنترنت في 5 أغسطس، 2019.

الحواشي السفلية:

لا ينبغي اتخاذ القرارات بشأن معالجة DOAC إلا بعد تقييم العوامل الخاصة بالمريض والعوامل الخاصة بالإجراء وإجراء مناقشات مع المريض، وفريق المعالجة، والمسؤول عن الإجراء. وإن أمكن، فأخّر الإجراء حتى يمكن التعامل مع عوامل الخطر الخاصة بالمريض. لم تتضمن تجربة PAUSE سوى مرضى مصابين بالرجفان الأذيني، ولكن قد يكون من المعقول استقراء تلك النتائج في حالة مرضى ذوي دواعي استعمال أخرى عند خطر انصمام خثاري مشابه. وكذلك، خضعت قلة من المرضى لإجراءات تدخلية لعلاج الألم، لذلك حينذاك، كان يمكن إما استخدام بروتوكول PAUSE أو توجيهات ASRA في هؤلاء المرضى. وأخيرًا، فإن المرضى الذين يتلقون دابيجاتران (dabigatran) أو ريفاروكسابان (rivaroxaban) وتكون تصفية الكرياتينين لديهم >30 ومرضى أبيكسابان (apixaban) الذين تكون تصفية الكرياتينين لديهم >25 تم استبعادهم من تجربة PAUSE. أتم حساب تصفية الكرياتينين باستخدام معادلة كوكروفت-غاولت (Cockcroft-Gault formula) ووزن الجسم الفعلي. ‡إدوكسابان (Edoxaban) لم يشمل بروتوكول تجربة PAUSE وإن كانت له فترة نصف عمر مشابهة لكل من ريفاروكسابان (rivaroxaban) وأبيكسابان (apixaban).

تصنيف خطر النزيف بالعملية الجراحية/بالإجراء¹

أمثلة للعمليات الجراحية/للإجراءات	خطر النزيف	
<ul style="list-style-type: none"> • الجراحة الكبرى في البطن والحوض <ul style="list-style-type: none"> ○ استئصال السرطان الكبدي الصفراوي ○ استئصال سرطان البنكرياس أو كيسة وهمية ○ استئصال سرطان القولون والمستقيم وسرطان المعدة ○ استئصال مرض الرتوج ○ استئصال مرض الأمعاء الالتهابي ○ استئصال سرطان الكلية ○ استئصال سرطان المثانة ○ استئصال سرطان بطانة الرحم ○ استئصال سرطان المبيض ○ الاستئصال الجذري للبروستاتا • جراحات السرطان أو الترميم الكبرى الأخرى <ul style="list-style-type: none"> ○ جراحة سرطان الرأس والعنق وجراحة ترميم الوجه والبطن والأطراف 	<ul style="list-style-type: none"> • أي عملية جراحية تتطلب التخدير العصبي المحوري <ul style="list-style-type: none"> ○ التخدير/الحقن العصبي المحوري ○ التخدير/الحقن فوق الجافية • الجراحة الكبرى بالجمجمة أو الجراحة العصبية المحورية الكبرى <ul style="list-style-type: none"> ○ استئصال سرطان الدماغ ○ استئصال الصفيحة الفقرية أو ورم عصبي محوري ○ تفريغ دم من الجمجمة (تحت الجافية أو فوق الجافية) • الجراحة الكبرى في الصدر <ul style="list-style-type: none"> ○ استئصال فص رئوي واستئصال الرئة ○ استئصال المريء • الجراحة الكبرى بالقلب <ul style="list-style-type: none"> ○ مجازة الشريان التاجي ○ استبدال الصمامات أو إصلاحها • الجراحة الكبرى بالأوعية الدموية <ul style="list-style-type: none"> ○ إصلاح تمدد الأوعية الدموية الأورطي ○ المجازة الأورطية الفخذية الثانية والمجازة المأبضية ○ استئصال بطانة الشريان السباتي • الجراحة الكبرى في العظام <ul style="list-style-type: none"> ○ رأب مفصل الورك أو إصلاح كسر الورك ○ رأب مفصل الركبة أو قطع العظم الظنبوبي ○ رأب مفصل الكتف ○ قطع عظم مشط القدم 	مرتفعة
<ul style="list-style-type: none"> • إجراءات الأسنان <ul style="list-style-type: none"> ○ خلع الأسنان (حتى خلع سنّين)^{2*} ○ جراحة دواعم الأسنان^{2*} ○ إجراء لب الأسنان (القناة الجذرية) • إجراءات الجلد <ul style="list-style-type: none"> ○ الخزعة الجلدية^{2*} ○ الجراحات السطحية^{2*} • إجراءات العين <ul style="list-style-type: none"> ○ جراحات الساد أو الزرق^{2*} 	<ul style="list-style-type: none"> • إجراءات الجهاز الهضمي <ul style="list-style-type: none"> ○ تنظيف القولون ○ تنظيف المعدة ○ تنظيف القولون السيني ○ تصوير البنكرياس والقنوات الصفراوية التنظيري الارتجاعي ○ التنظير الداخلي الكبسولي ○ تنظيف الأمعاء الدفعي ○ اجتثاث مريء باريت • إجراءات القلب <ul style="list-style-type: none"> ○ زرع منظم دائم لضربات القلب أو تبديل البطارية ○ زرع مزبل رجفان قلب داخلي أو تبديل البطارية ○ اجتثاث العقدة الأذينية البطينية ○ التصوير الوعائي للشريان التاجي (عن طريق الشريان الكعبري) 	منخفض/طفيف*

Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, et al. Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral¹ anticoagulant (Appendix 1). JAMA Intern Med. Published online August 5, 2019. doi:10.1001/jamainternmed.2019.2431

Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism.² J Thromb Thrombolysis. 2016; 41: 187–205. doi: 10.1007/s11239-015-1319-y

إيقاف DOAC واستئنافه في الفترة المحيطة بالإجراءات التداخلية لعلاج الألم*1

الدواء	يوقف قبل الإجراء	يستأنف بعد الإجراء
دابيجاتران (Dabigatran) (براداكسا®) (Pradaxa®)	4-5 أيام 6 أيام في حالة المرحلة النهائية للمرض الكلوي	24 ساعة
أبيكسابان (Apixaban) (إليكويس®) (Eliquis®)	3-5 أيام	24 ساعة
ريفاروكسابان (Rivaroxaban) (زاريلتو®) (Xarelto®)	3 أيام	24 ساعة

* تنطبق هذه التوصيات على الإجراءات التداخلية متوسطة الخطورة وعالية الخطورة لعلاج الألم. أما فيما يتعلق بالإجراءات منخفضة الخطورة، فينبغي أن يوجه قرار العلاج تقييم مشترك، وتصنيف للخطر، وقرار معالجة يشارك فيه الطبيب المعالج (الأطباء المعالجين). يمكن النظر في فاصل يبلغ فترتي نصف عمر للإجراءات منخفضة الخطورة. راجع الجدول أدناه لتصنيف الخطر

الإجراءات منخفضة الخطورة**	الإجراءات متوسطة الخطورة**	الإجراءات عالية الخطورة
<ul style="list-style-type: none"> • إحصارات الأعصاب المحيطية • حقن المفاصل المحيطية والعضلات والهيكل العظمي • حقن النقاط الزنادية بما في ذلك حقن العضلة الكثرية • حقن المفصل العجزي الحرقفي • وإحصارات الفرع الوحشي الحرقفي 	<ul style="list-style-type: none"> • حقن الستيرويد فوق الجافية (epidural steroid injection, EISs) بين الصفائح الفقرية (الفقرات العنقية والصدريّة والقطنية والعجزية) • حقن الستيرويد فوق الجافية (epidural steroid injection, EISs) عبر الثقوب (الفقرات العنقية والصدريّة والقطنية والعجزية) • الإحصار العصبي للفرع الإنسي (medial branch nerve block, MBNB) والاحتثات بالتردد الإشعاعي (Radiofrequency ablation, RFA) (الفقرات العنقية والصدريّة والقطنية) • الإحصار المجاور للفقرات (الفقرات العنقية والصدريّة والقطنية) • الإجراءات بالأقراص بين الفقرات (الفقرات العنقية والصدريّة والقطنية) • الإحصارات السمبثاوية (النجمية، والصدريّة، والحشوية، والبطنية، والختالية) • تجربة تنبيه العصب المحيطي والغرسة • مراجعة الجيب واستبدال مولد المضخة القرابية (intrathecal pump generator, IPG)/استبدال مضخة قرابية (Intrathecal pump, ITP) 	<ul style="list-style-type: none"> • تجربة محفز الحبل الشوكي (spinal cord stimulator, SCD) وزرعه • زرع قسطرة داخل القراب ومضخة • تعزيز الفقرات (رأب الفقرات ورأب الحدبة) • التنظير فوق الجافية وإزالة الضغط فوق الجافية

يشير C إلى الفقرات العنقية، وL إلى الفقرات القطنية، وMBNB إلى الإحصار العصبي بالفرع الإنسي، وRFA إلى الاحتثات بالتردد الإشعاعي، وS إلى الفقرات العجزية، وT إلى الفقرات الصدريّة.

**المرضى ذوو خطر النزيف العالي ممن يخضعون لإجراءات منخفضة الخطورة أو متوسطة الخطورة ينبغي التعامل معهم باعتبارهم عرضة للخطر بدرجة متوسطة أو عالية، على الترتيب. المرضى ذوو خطر النزيف العالي قد يتضمنوا المسنين، ومن يتضمن تاريخهم الميل إلى النزيف، والاستخدامات المصاحبة لمضادات تجلط/مضادات صفائح أخرى، وتشمع الكبد أو مرض الكبد المتقدم، ومرض الكلى المتقدم.

Interventional Spine and Pain Procedures in Patients on Antiplatelet and Anticoagulant Medications: Guidelines From the American¹ Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. Regional Anesthesia & Pain Medicine: May/June 2015 - Volume 40 - Issue 3 - p 182–212. doi: 10.1097/AAP.0000000000000223

قياس التأثير المضاد للتجلط لأدوية¹ DOACs

اختبار	الإتاحة*	(أبيكسابان) (apixaban)	دايبجاتران (Dabigatran)	إدوكسابان (Edoxaban)	ريفاروكسابان (Rivaroxaban)
وقت بروثرومبين (Prothrombin time, PT)	متاح على نطاق واسع	غير مفيد	غير مفيد	مفيد في التقييم النوعي النتيجة الطبيعية لاختبار PT تستبعد على الأرجح المستويات المفرطة ²	مفيد في التقييم النوعي النتيجة الطبيعية لاختبار PT تستبعد على الأرجح المستويات المفرطة ²
وقت بروثرومبين المخفف (dilute prothrombin time, dPT)	غير متاح على نطاق واسع	البيانات غير متاحة	البيانات غير متاحة		البيانات غير متاحة
وقت بروثرومبين المعدل (Modified Prothrombin Time, mPT)	غير متاح على نطاق واسع	مفيد في التقييم النوعي	البيانات غير متاحة		البيانات غير متاحة
وقت ثرومبولاستين الجزئي المنشط (Activated Partial Thromboplastin Time, APTT)	متاح على نطاق واسع	غير مفيد	مفيد في التقييم النوعي. النتيجة الطبيعية لاختبار APTT تستبعد على الأرجح المستويات المفرطة للدواء ²		غير مفيد
وقت الثرومبين (Thrombin Time, TT)	متاح على نطاق واسع، لكن الفترة الزمنية المنقضية قد تتفاوت	غير مفيد	مفيد في التقييم النوعي ولكنه قد يكون غير طبيعي حتى في التركيزات غير المهمة سريريًا. نتيجة TT الطبيعية تستبعد المستويات ذات الأهمية السريرية ²		غير مفيد
وقت الثرومبين المخفف (dTT/HEMOCLOT)	غير متاح على نطاق واسع	غير مفيد	مفيد في التقييم الكمي		غير مفيد
مقايضة مضاد العامل العاشر (Anti-FXa)	متاح على نطاق واسع، لكن الفترة الزمنية المنقضية قد تتفاوت. يجب إعداد المقايسات لكل دواء للعامل العاشر أ. لا يمكن استخدام مقايسات الهيبارين أو LMWH.	مفيد في التقييم الكمي	لا يوجد تأثير	مفيد في التقييم الكمي	مفيد في التقييم الكمي
مقايضة مضاد العامل الثاني (Anti-FIIa)	غير متاح على نطاق واسع	لا يوجد تأثير	مفيد في التقييم الكمي		لا يوجد تأثير
مقايضة إيكارين مضاد العامل الثاني (Anti-FIIa)	غير متاح على نطاق واسع	لا يوجد تأثير	مفيد في التقييم الكمي		لا يوجد تأثير

APTT يعني وقت ثرومبولاستين الجزئي المنشط، وdPT يعني وقت بروثرومبين المخفف، وdTT يعني وقت الثرومبين المخفف، وmPT يعني وقت البروثرومبين المعدل، وPT يعني وقت البروثرومبين، وTT يعني وقت الثرومبين.
نوعي=يقيس إن كان الدواء موجوداً، وكمي=يقيس تركيز الدواء

*قد لا تكون المقايسات أو مواد التفاعل حاصلة على موافقة لأغراض رعاية المرضى، فتتحقق من مختبراتك المحلية قبل طلب الاختبار.

¹مقتبس من: Garcia D. Laboratory assessment of the anticoagulant effects of the next generation of oral anticoagulants. J Thromb Haemost. 11: 245–252. DOI: 10.1111/jth.12096

²2Cuker et al. J Am Coll Cardiol 2014;64:1128. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.065

معالجة نزيف DAOC (النسخة 1.3)

<p>لمزيد من المعلومات، تفضل زيارة www.anticoagulationtoolkit.org</p>		<p>تحديد شدة النزيف خطوة رئيسية في اتخاذ قرارات العلاج. يمكن تصنيف النزيف إلى كبير وغير كبير بناءً على عدة عوامل سريرية. إن التطبيق واحد أو أكثر من العوامل التالية، فينبغي اعتبار النزيف كبيرًا.</p>	
<p>النزيف الظاهر مع واحد مما يلي:</p> <ul style="list-style-type: none"> انخفاض الهيموجلوبين بمقدار 2كجم/ديسيلتر أو إعطاء كوركتين من خلايا الدم الحمراء (Red Blood Cells) أو مكسدة (RBCs) 	<p>اضطراب الدورة الدموية (توجد أمثلة أدناه)</p> <ul style="list-style-type: none"> ارتفاع معدل نبض القلب >90م/دقيقة انخفاض ضغط الدم الانقباضي (SBP) <90م/دقيقة تغيرات ضغط الدم الانقباضي الناتج اليولي >0.5 ملييلتر/كجم/ساعة 	<p>النزيف في موضع خطر (توجد أمثلة أدناه)</p> <ul style="list-style-type: none"> داخل البطن خلف الغشاء البريتوني داخل الشريان في العضلات 	<p>نزيف الجهاز العصبي المركزي (داخل الجمجمة أو العمود الفقري أو مقلة العين)</p> <p>اندحاس التامور</p> <p>مجرى الهواء، بما في ذلك النزيف الأنفي الخلفي</p> <p>تدمي الصدر</p>
<p>إن كانت آخر جرعة تم تلقيها منذ 24 ساعة على الأقل في مرضى ذوي وظيفة كلية طبيعية، فإن مستويات الدواء لن تكون مهمة سريريًا على الأرجح.¹ إن كان المريض يتناول دابيجاتران (dabigatran)، فيمكن استخدام TT لاستبعاد المستويات المهمة سريريًا للدواء. يمكن للاختبارات المتخصصة أن تقيم مستويات الدواء كميًا. في حالة أيبكسابان (apixaban) أو إيدوكسابان (edoxaban) أو ريفاروكسابان (rivaroxaban) أو بيتريكسابان (betrixaban)، فإن مضاد العامل العاشر هو الاختبار المفضل ويمكن استخدامه لاستبعاد مستويات الدواء ذات الصلة أو للتقييم الكمي للمستويات. لا تنتظر النتائج قبل إعطاء عقاقير عكس التأثير في النزيف المهدد للحياة!</p>			
<p>تفسير مستوى الدواء</p>	<p>الاختبار العام</p>	<p>تفسير مستوى الدواء</p>	<p>الاختبار المتخصص</p>
<p>طبيعي: دون أهمية سريرية مطول: قد تكون له أهمية سريرية</p>	<p>وقت الثرومبين (Thrombin Time, TT)</p>	<p>طبيعي: نتائج غير مهمة سريريًا ويرجى المقارنة بمستوى الدواء</p>	<p>dTT، وقت تجلط إيكارين (Ecarin clotting time، ECT)، ومقاييس إيكارين المولدة للون Chromogenic Assay, ECA)</p>
<p>طبيعي: يرجح أن ذلك يشير إلى مستوى منخفض للدواء لكن لا يمكن استبعاد وجود الدواء مطول: مهم سريريًا</p>	<p>aPTT</p>	<p>غياب النشاط: نتائج بلا أهمية سريرية ويرجى المقارنة بمستوى الدواء (في حالة المعايرة حسب DOAC معين)</p>	<p>مضاد العامل العاشر أ</p>
<p>طبيعي: لا يستبعد المستويات المهمة سريريًا مطول: مستويات مهمة سريريًا</p>	<p>وقت بروثرومبين (Prothrombin time, PT)</p>	<p>مضاد العامل العاشر أ</p>	<p>مضاد العامل العاشر أ</p>
<p>Anti-Xa = مضاد العامل العاشر أ، aPTT = وقت ثرومبولاستين الجزئي المنشط، dTT = وقت الثرومبين المنخفض، ECA = مقاييس إيكارين المولدة للون، ECT = وقت تجلط إيكارين، PT = وقت بروثرومبين، TT = وقت الثرومبين</p>			
<p>نزيف طفيف</p>		<p>نزيف كبير</p>	
<p>أقل خطورة نزيف طفيف †</p>	<p>أكثر خطورة نزيف طفيف †</p>	<p>موضع غير خطر أو غير مهدد للحياة</p>	<p>موضع الخطر أو مهدد للحياة</p>
<ul style="list-style-type: none"> فكر في استمرار تناول DOAC في حالة ملاءمة داعي الاستعمال قيم الخطر / الفوائد لإيقاف أي مضاد للصفائح التحقق من أن جرعات DOAC صحيحة وأن المريض يتناولها حسب التعليمات 	<ul style="list-style-type: none"> أوقف DOAC قدم الرعاية الداعمة أوقف أي مضادات للصفائح انظر في المعالجة الجراحية/الإجرائية 	<ul style="list-style-type: none"> أوقف DOAC قدم الرعاية الداعمة أمن مجرى الهواء ومنفذًا وريدًا واسع القطر الإنعاش المكثف للحجم (باستخدام محلول ملحي (NS) أو رينجر لاكتات (LR)) صمغ انخفاض درجة الحرارة والحمض الإشراك المبكر للخدمات الأخرى (مثل الجراحة) نقل خلايا الدم الحمراء (RBC) لتحقيق مستوى الهيموجلوبين ≥ 7 جم/ديسيلتر (≥ 8 جم/ديسيلتر في حالة إصابة المريض بـ CAD) نقل الصفائح الدموية لتحقيق أعداد $10^9/Lx \leq 50$ نقل الراسب البارد للحفاظ على مستوى الفيبرينوجين < 100 مجم/ديسيلتر أوقف أي مضادات للصفائح انظر في المعالجة الجراحية/الإجرائية أعط عقاقير لعكس التأثير إن لم يكن المذكور أعلاه فعالاً 	<ul style="list-style-type: none"> أوقف DOAC قدم الرعاية الداعمة أمن مجرى الهواء ومنفذًا وريدًا واسع القطر الإنعاش المكثف للحجم (باستخدام محلول ملحي (NS) أو رينجر لاكتات (LR)) صمغ انخفاض درجة الحرارة والحمض الإشراك المبكر للخدمات الأخرى (مثل الجراحة) نقل خلايا الدم الحمراء (RBC) لتحقيق مستوى الهيموجلوبين ≥ 7 جم/ديسيلتر (≥ 8 جم/ديسيلتر في حالة إصابة المريض بـ CAD) نقل الصفائح الدموية لتحقيق أعداد $10^9/Lx \leq 50$ نقل الراسب البارد للحفاظ على مستوى الفيبرينوجين < 100 مجم/ديسيلتر أوقف أي مضادات للصفائح انظر في المعالجة الجراحية/الإجرائية أعط عقاقير لعكس التأثير
<p>*مثلاً في حالة القصور الكلوي، ومرض الكبد، وقلة الصفائح الدموية، † حاجة المريض إلى الإقامة في المستشفى أو نقل الدم أو التدخل الإجرائي</p>			
<p>عكس تأثير DOAC</p>			
<p>أيبكسابان (apixaban)، بيتريكسابان (Betrixaban)، وإيدوكسابان (Edoxaban)، ريفاروكسابان (Rivaroxaban)</p>	<p>دابيجاتران (Dabigatran)</p>	<p>أعط 5 جم من إيدوكسابان (idarucizumab) في الوريد (قاروتين منفصلتين 2.5 جم/50ملييلترًا) • إذا استمر النزيف وكانت توجد أدلة معملية على استمرار أثر دابيجاتران (dabigatran) بعد 12-24 ساعة، فقد يكون من المفوق إعطاء جرعة ثانية • إذا لم يتوفر إيدوكسابان (idarucizumab) فاعط PCC أو aPCC بجرعة 50 وحدة/كجم في الوريد (راجع النشرة المرفقة بالعبوة للتعرف على الحد الأقصى للوحدات) • الفم المشط (50 جم) يمكن التفكير فيه في حالة تناوله خلال 4-2 ساعات • يمكن التفكير في الغسيل الكلوي الدموي إذا كان مستوى الدواء عاليًا، وخاصة في المرضى ذوي الوظيفة الكلوية السيئة. • البلازما الطازجة المجمدة لا يوصى بها لعكس تأثير DOAC</p>	
<p>PCC = مركز بروثرومبين المركب، aPCC = مركز بروثرومبين المنشط، *أنديكسا لداع غير معتمد أو 4 F-PCC ويقتصر ذلك لدواء بيتريكسابان (Betrixaban)/إيدوكسابان (Edoxaban)</p>			
<p>يستفيد أغلب المرضى من إعادة بدء إعطاء مضاد التجلط بعد النزيف، ولكن تأكد من استمرار وجود داخ يصلح للاستخدام. • مثلًا CHA₂DS₂-VASc يكون ≤ 1 (في AF)، ومدة العلاج لم تكتمل (لعلاج VTE أو للعلاج الوقائي بعد عملية جراحية). • ابن الخطة على الموازنة بين مخاطر النزيف والاصطدام الخثاري والناقشات مع ممارسي الرعاية الصحية الملائمين الآخرين (كالجراحين)، ومع المريض ومقدمي الرعاية. • توقيت إعادة البدء: آخر إعادة البدء إن حدث النزيف في موضع خطر أو إن كان المريض معرضًا بدرجة عالية لخطر تكرار النزيف. المرضى المصابون بنزيف الجهاز الهضمي ينبغي أن ينتظروا عادةً لمدة 7-14 يومًا على الأقل، والمرضى المصابون بنزيف داخل الجمجمة (دون صمام آلي) ينبغي أن ينتظروا مدة 4 أسابيع على الأقل.² في المرضى ذوي الخطر المعتدل إلى العالي لانكس VTE دون خطر عالٍ لانكس النزيف، فإن ASH تقترح استئناف إعطاء مضاد التجلط خلال 90 يومًا بدلاً من الإيقاف.³ • تأكد من صحة الجرعة بناءً على العمر، ووظيفة الكلى، والوزن، وداعي الاستعمال، وتعامل مع أي عوامل خطر يمكن عكسها، مثل الأدوية المتفاعلة أو العلاج غير الضروري بمضاد الصفائح.</p>			
<p>DOAC أعد بدء</p>			

المراجع

- ما لم ترد إشارة إلى غير ذلك، فقد جرى اقتباس الوثيقة من: 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants. Am Coll Cardiol 2020;76:594-622. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.053>
- Levy JH, Ageno W, Chan NC, Crowther M, Verhamme P, Weitz J. When and how to use antidotes¹ for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2016 Mar;14(3):623-7. doi: 10.1111/jth.13227. Epub 2016 Feb 17.
- Hemphill, et al. 2015 AHA/ASA Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral² Hemorrhage. Stroke. 2015;46:000-000. DOI: 10.1161/STR.0000000000000069
- Witt WM, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous³ thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. DOI 10.1182/bloodadvances.2018024893
- Cuker A, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum.⁴ Am J Hematol.2019;94:697–709. doi.org/10.1002/ajh.25475

خيارات عكس تأثير DOAC

ريفاروكسابان (Rivaroxaban)	إدوكسابان (Edoxaban)	دابيجاتران (Dabigatran)	بيتريكسابان (Betrixaban)	أبيكسابان (apixaban)	
أنديكسا (Andexxa®)	أنديكسا Off-label (Andexxa®) لداع غير معتمد*	براكسيند (Praxbind®) (إيداروسيزوماب (idarucizumab))	أنديكسا Off-label (Andexxa®) لداع غير معتمد*	أنديكسا (Andexxa®)	عقار لعكس تأثير دواء محدد
يمكن التفكير فيه [‡]	يمكن التفكير فيه [‡]	نعم [‡]	يمكن التفكير فيه [‡]	يمكن التفكير فيه [‡]	الفحم النشط بالفم ²
لا	لا	يمكن التفكير فيه	لا	لا	الغسيل الكلوي الدموي ²
غير واضح	غير واضح	يمكن التفكير فيه	غير واضح	غير واضح	التروية الدموية مع الفحم النشط ²
لا	لا	لا	لا	لا	FFP ²
غير واضح	غير واضح	غير واضح	غير واضح	غير واضح	العامل الثاني أ المنشط ²
نعم ³	نعم ³	نعم ¹	نعم ²	نعم ³	مركز بروثروميين المركب (APCC) المنشط
غير واضح	غير واضح	غير واضح	غير واضح	غير واضح	PCC ثلاثي العوامل
نعم ¹	نعم ¹	نعم ²	نعم ¹	نعم ¹	PCC رباعي العوامل

*الجرعة المقترحة دون داع معتمد هي 800 مجم وتعطى بمعدل 30 مجم/دقيقة ويلبها التسريب المستمر لـ 8 مجم/دقيقة لمدة تصل إلى 120 دقيقة^{1,3}.
‡إن سبق تناول DOAC في آخر ساعتين.

Cuker A, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum. Am J Hematol.2019;94:697–709.¹
doi.org/10.1002/ajh.25475

Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation Europace (2015) 17, 1467–1507. doi:10.1093/europace/euv309²

2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants.³
Am Coll Cardiol 2020;76:594-622. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.053

عقار لعكس تأثير دواء DOAC محدد

التحذيرات/الاحتياطات	التعليمات	الداعي (الدواعي)	(DOAC(s المعكوس أثره (أثرها)	براكسيبند (Praxbind®) (إيداروسيزوماب (idarucizumab)) ¹
<ul style="list-style-type: none"> استأنف إعطاء مضاد التجلط في أقرب فرصة طبية ملائمة للحد من خطر الانصمام الخثاري يمكن استئناف دابيجاتران (Dabigatran) بعد 24 ساعة يحتوي إيداروسيزوماب (Idarucizumab) على 4 جم من السوربيتول. في المرضى المصابين بعدم تحمل الفركتوز الموروث، فكر في الحمل الأيضي اليومي المشترك لكل من السوربيتول/الفركتوز من كل المصادر، بما في ذلك إيداروسيزوماب (Idarucizumab) والأدوية الأخرى التي تحتوي على السوربيتول للحد من خطر التفاعلات الضارة الخطيرة. 	<ul style="list-style-type: none"> أعط 5 جم من إيداروسيزوماب (idarucizumab) على أن يكون ذلك في شكل قارورتين منفصلتين 2.5 جم/50 مليلترًا. إن كان الإعطاء عن طريق خط وريدي موجود بالفعل، فنظفه باستخدام كلوريد الصوديوم 0.9%، محلول حسب دستور الأدوية الأمريكي قبل التسريب لا ينبغي إعطاء تسريب آخر بالتوازي عن طريق نفس المنفذ الوريدي يمكن إعطاء جرعة 5 جم أخرى بعد 12 إلى 24 ساعة إن تكررت إصابة المريض بنزيف ذي صلة سريريًا وفي حالة ارتفاع مفايس التجلط (aPTT و ECT²) 	<ul style="list-style-type: none"> للجراحة الطارئة/الإجراءات العاجلة النزيف المهدد للحياة أو الخارج عن السيطرة 	دابيجاتران (Dabigatran)	
<ul style="list-style-type: none"> لوحظت أحداث انصمامية خثارية في 18% من مرضى التجربة خلال 30 يومًا من إعطاء أنديكسا (ANDEXXA). راقب المرضى تحسبًا لأعراض/علامات الأحداث الانصمامية الخثارية واستأنف العلاج بمضاد التجلط في أقرب فرصة طبية ملائمة. 	<ul style="list-style-type: none"> راجع الجدول التالي راجع النشرة المرفقة بالعبوة للتعرف على معلومات إعادة التكوين كاملة³ 	<ul style="list-style-type: none"> النزيف المهدد للحياة أو الخارج عن السيطرة 	أبيكسابان (Apixaban)، وريفاروكسابان (rivaroxaban) دون داع معتمد: إيدوكسابان (edoxaban) وبيتريكسابان (betrixaban)	أنديكسا (ANDEXXA®) (عامل التجلط العاشر أ (مؤتلف)، zhzo غير مفعل) ³

¹ http://us.boehringer-ingenheim.com/content/dam/internet/opu/us_EN/documents/Media_Press_Releases/2015/Praxbind.pdf

² لم يتم التحقق من سلامة وفعالية تكرار العلاج باستخدام إيداروسيزوماب (idarucizumab).

³ <https://www.portola.com/wp-content/uploads/Andexxa-prescribing-information-pdf.pdf>

جرعات أنديكسا (ANDEXXA®)

جرعات أنديكسا (ANDEXXA®): حدد إن كان المريض في حاجة إلى جرعة منخفضة من أنديكسا (Andexxa) أو جرعة عالية من أنديكسا (Andexxa) بناءً على عكس تأثير مثبط العامل العاشر أ، وتوقيت الجرعة الأخيرة			
توقيت الجرعة الأخيرة قبل بدء استخدام أنديكسا (Andexxa)		الجرعة الأخيرة	مثبط العامل العاشر أ
8 ساعات ≤	8 > ساعات أو غير معروف		
جرعة منخفضة	جرعة منخفضة	10 ≥ مجم	ريفاروكسابان (Rivaroxaban)
	جرعة عالية	10 < مجم/غير معروف	(أبيكسابان) (apixaban)
	جرعة منخفضة	5 ≥ مجم	إدوكسابان (Edoxaban) أو بيتريكسابان (Betrixaban)*
	جرعة عالية	5 < مجم/غير معروف	
جرعة عالية		غير منطبق	
النظم:			
يليه التسريب الوريدي		الدفعة الوريدية المبدئية	الجرعة
4 مجم/دقيقة حتى 120 دقيقة		400 مجم بالمعدل المستهدف الذي يبلغ 30 مجم/دقيقة	الجرعة المنخفضة
8 مجم/دقيقة حتى 120 دقيقة		800 مجم بالمعدل المستهدف الذي يبلغ 30 مجم/دقيقة	الجرعة العالية

* حسب مسار القرار الإجماعي لخبراء (ACC Expert Consensus Decision Pathway) لعام 2020 بشأن معالجة المرضى الذين يتلقون مضادات التجلط الفموية، يمكن النظر في جرعة عالية من أنديكسا دون داع معتمد لعكس تأثير أدوكسابان (edoxaban) وأبيكسابان (apixaban) (Am Coll Cardiol 2020;76:594-622. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.053>)

التحول من أدوية DOACs إلى مضادات تجلط أخرى

وارفارين (Warfarin)	مضادات التجلط بالحقن	
<p>عدّل الوقت المبدئي للوارفارين (warfarin) بناءً على تصفية الكرياتينين* على النحو التالي:</p> <ul style="list-style-type: none"> إن كانت تصفية الكرياتينين ≤ 50 ملليترًا/دقيقة، فابدأ وارفارين (warfarin) قبل 3 أيام من إيقاف دابيجاتران (dabigatran). إن كانت تصفية الكرياتينين 30-50 ملليترًا/دقيقة، فابدأ وارفارين (warfarin) قبل يومين من إيقاف دابيجاتران (dabigatran). إن كانت تصفية الكرياتينين 15-30 ملليترًا/دقيقة، فابدأ وارفارين (warfarin) قبل يوم واحد من إيقاف دابيجاتران (dabigatran). إن كانت تصفية الكرياتينين > 15 ملليترًا/دقيقة، فلا يمكن القيام بتوصيات. <p>نظرًا إلى أن دابيجاتران (dabigatran) يمكن أن يزيد INR، فإن INR ستعكس بصورة أفضل تأثير وارفارين (warfarin) فقط بعد إيقاف دابيجاتران (dabigatran) لمدة يومين على الأقل.</p>	<p>أوقف براداكسا (Pradaxa®) وابدأ مضاد تجلط بالحقن خلال 12 ساعة (تصفية الكرياتينين ≤ 30 ملليترًا/دقيقة*) أو خلال 24 ساعة (تصفية الكرياتينين > 30 ملليترًا/دقيقة*)</p>	<p>دابيجاتران (Dabigatran) (براداكسا (Pradaxa®))¹</p>
<p>يؤثر أبيكسابان (Apixaban) في INR؛ لذلك فإن قياسات INR المبدئية أثناء الانتقال إلى وارفارين (Warfarin) قد لا تكون مفيدة في تحديد الجرعة الملائمة من وارفارين (Warfarin).</p> <p>يوجد نهج لإيقاف أبيكسابان (apixaban) وبدء استخدام وارفارين (Warfarin) مع مضاد تجلط متزامن بالحقن عندما يحين أوان الجرعة التالية المقررة من أبيكسابان (apixaban)، مع إيقاف مضاد التجلط بالحقن عندما تصل INR إلى النطاق المستهدف.</p>	<p>أوقف إليكويس (Eliquis®) وابدأ مضاد تجلط بالحقن في الموعد المقرر لجرعة إليكويس (Eliquis®)</p>	<p>أبيكسابان (Apixaban) (إليكويس (Eliquis®))²</p>
<p>لا تتوفر بيانات تجارب سريرية لتوجيه تحول المرضى من ريفاروكسابان (Rivaroxaban) إلى وارفارين (warfarin).</p> <p>يؤثر ريفاروكسابان (Rivaroxaban) في INR؛ لذلك فإن قياسات INR التي تجري أثناء الإعطاء بالتزامن مع وارفارين (Warfarin) قد لا تكون مفيدة في تحديد الجرعة الملائمة من وارفارين (Warfarin).</p> <p>يوجد نهج لإيقاف ريفاروكسابان (Rivaroxaban) وبدء كل من مضاد تجلط بالحقن وارفارين (warfarin) في الوقت الذي كان ينبغي فيه تلقي الجرعة التالية من ريفاروكسابان (Rivaroxaban).</p>	<p>أوقف زاريلتو (Xarelto®) وابدأ مضاد تجلط بالحقن في الموعد المقرر لجرعة زاريلتو (Xarelto®)</p>	<p>ريفاروكسابان (Rivaroxaban) (زاريلتو (Xarelto®))³</p>
<p>في حالة المرضى الذين يتلقون 60 مجم من إدوكسابان (edoxaban)، قلّ الجرعة إلى 30 مجم وابدأ وارفارين (warfarin) بالتزامن مع ذلك.</p> <p>في حالة المرضى الذين يتلقون 30 مجم من إدوكسابان (edoxaban)، قلّ الجرعة إلى 15 مجم وابدأ وارفارين (warfarin) بالتزامن مع ذلك.</p> <p>أثناء الانتقال، ينبغي إجراء فحص INR كل أسبوع على الأقل قبل الجرعة اليومية من إدوكسابان (edoxaban) مباشرةً (للحد من التأثير في INR).</p> <p>أوقف إدوكسابان (edoxaban) فور تحقق استقرار $INR \geq 2.0$.</p>	<p>أوقف سافايسا (Savaysa®) وابدأ مضاد تجلط بالحقن في الموعد المقرر لجرعة سافايسا (Savaysa®)</p>	<p>إدوكسابان (Edoxaban) (سافايسا (Savaysa®))⁴</p>

*تحدد تصفية الكرياتينين باستخدام معادلة كوكروفت-غاولت (Cockcroft-Gault formula) ووزن الجسم الفعلي

1 [نشرة عبوة باراداكسا \(Pradaxa®\)](#)

2 [نشرة عبوة إليكويس \(Eliquis®\)](#)

3 [نشرة عبوة زاريلتو \(Xarelto®\)](#)

4 [نشرة عبوة سافايسا \(Savaysa®\)](#)

نموذج تحليل الأحداث الضارة للوارفارين (Warfarin)

يمكن استخدام هذا النموذج للمساعدة على التعرف على الأسباب الجذرية للأحداث الضارة ووضع خطط تصرف لمنع الأحداث المشابهة. يضمن استخدام هذا النموذج أن المعلومات يجري جمعها وتحليلها بطريقة منهجية، وهو ما يجعل من الأرجح التوصل إلى السبب الجذري واتباع إستراتيجيات منع ملائمة.

بيانات المريض

تاريخ بدء وارفارين (Warfarin): / / النطاق المستهدف: -	العمر:	المريض الاسم:
إن كان الداعي هو DVT أو PE، والنوع: <input type="checkbox"/> مستثار <input type="checkbox"/> غير مستثار <input type="checkbox"/> متكرر		الداعي: <input type="checkbox"/> الرجفان الأذيني/الرفرفة الأذينية <input type="checkbox"/> PE DVT <input type="checkbox"/> اعتلال عضلة القلب (Cardiomyopath, CM) <input type="checkbox"/> استبدال/إصلاح الصمامات <input type="checkbox"/> القصور المترالي (Mitral incompetence, MI) <input type="checkbox"/> حالة أهبة التخثر <input type="checkbox"/> غير ذلك:
تاريخ إعطاء مضاد التجلط: <input type="checkbox"/> النزيف السابق <input type="checkbox"/> الحدث التخثري السابق <input type="checkbox"/> تاريخ عدم الالتزام بالجدول الزمني للوارفارين (Warfarin) <input type="checkbox"/> تاريخ عدم الالتزام بسحب عينات INR	لأجل غير محدد <input type="checkbox"/> غير ذلك: _____ <input type="checkbox"/> غير معروف <input type="checkbox"/>	المدة المخططة للعلاج: <input type="checkbox"/> 1 شهر <input type="checkbox"/> 3 أشهر <input type="checkbox"/> 6 أشهر <input type="checkbox"/> عام واحد

بيانات الأحداث الضارة

تاريخ الحدث الضار (AE):	INR في وقت AE:	تاريخ INR:
السبب المحتمل (الأسباب المحتملة) لخروج INR عن نطاقها:		

نوع AE:	الموضع	الشدة
<input type="checkbox"/> النزيف	<input type="checkbox"/> داخل الجمجمة <input type="checkbox"/> الجهاز الهضمي <input type="checkbox"/> الجهاز البولي التناسلي <input type="checkbox"/> غير ذلك: _____	<input type="checkbox"/> طفيف <input type="checkbox"/> كبير <input type="checkbox"/> مهدد للحياة <input type="checkbox"/> مميت
<input type="checkbox"/> جلطة	<input type="checkbox"/> CVA <input type="checkbox"/> DVT <input type="checkbox"/> انصمام رئوي <input type="checkbox"/> انصمام محيطي <input type="checkbox"/> غير ذلك: _____	

العوامل الخاصة بالمريض

الأدوية المتزامنة	<input type="checkbox"/> أسبرين (Aspirin 81 مجم) <input type="checkbox"/> كلوبيدوجريل (Clopidogrel) <input type="checkbox"/> تيكاغريلور (Ticagrelor) <input type="checkbox"/> مضاد صفائح آخر: _____ <input type="checkbox"/> أدوية أخرى تجدر الإشارة إليها: _____	<input type="checkbox"/> أسبرين (Aspirin 325 مجم) <input type="checkbox"/> براسوجريل (Prasugrel) <input type="checkbox"/> فوندابارينوكس (Fondaparinux) <input type="checkbox"/> LMWH
HAS-BLED الأمراض المصاحبة (في حالة الحدث النزفي)	<input type="checkbox"/> ارتفاع ضغط الدم (1)(HTN) <input type="checkbox"/> تاريخ مع السكتة الدماغية (1) <input type="checkbox"/> مضاد صفائح مصاحب أو استخدام (1)(NSAID) <input type="checkbox"/> مقياس HAS-BLED: _____ (المقياس الذي يبلغ 3 أو أكثر يشير إلى زيادة خطر النزيف خلال عام خلال تلقي مضاد تجلط وهو ما يكفي لتبرير الحذر أو المراجعة الأكثر انتظاماً)	<input type="checkbox"/> اضطراب وظيفة الكلى (1) <input type="checkbox"/> تاريخ مع النزيف (1) <input type="checkbox"/> تعاطي الكحول المصاحب (1) <input type="checkbox"/> اضطراب وظيفة الكبد (1) <input type="checkbox"/> تاريخ مع النزيف (1) <input type="checkbox"/> تذبذب قياسات INR ($TTR > 60\%$) (1) <input type="checkbox"/> العمر ≤ 65 (1)

* إن لم يتوفر TTR فتتحقق من تذبذب نتائج فحص INR إن كانت نتائج فحص INR لدى المريض غير مستقرة بصفة عامة قبل الحدث.	
<input type="checkbox"/> CHF(1) <input type="checkbox"/> HTN(1) <input type="checkbox"/> العمر ≤75(2) <input type="checkbox"/> العمر 65-74(1) <input type="checkbox"/> تاريخ مع السكتة الدماغية/TIA(2) <input type="checkbox"/> أنثى(1) <input type="checkbox"/> تاريخ مع مرض الأوعية الدموية (MI، PAD، لويحة أورطية)(1) <input type="checkbox"/> داء السكري(1) <input type="checkbox"/> مقياس CHA2DS2-VASc: _____	CHA2DS2-VASc الأمراض المصاحبة (في حالة السكتة الدماغية الانصمامية في مريض الرجفان الأذيني)
<input type="checkbox"/> الإصابة السابقة بـ DVT/PE <input type="checkbox"/> حالة أهبة التجلط <input type="checkbox"/> السرطان <input type="checkbox"/> السمنة <input type="checkbox"/> CHF <input type="checkbox"/> الجراحة خلال آخر 6 أسابيع <input type="checkbox"/> إصابة الطرف السفلي أو تجبيره في آخر 6 أسابيع <input type="checkbox"/> الولادة في آخر 6 أسابيع <input type="checkbox"/> استخدام مانع حمل فموي <input type="checkbox"/> التدخين <input type="checkbox"/> العمر <60 <input type="checkbox"/> الراحة المطولة في الفراش أو فترات الجلوس المطولة <input type="checkbox"/> غير ذلك من عوامل الخطر: _____	عوامل خطر التجلط (DVT/PE)
<input type="checkbox"/> اضطراب إدراكي <input type="checkbox"/> ظروف معيشية غير مستقرة <input type="checkbox"/> تاريخ مع عدم الالتزام بالجرعات <input type="checkbox"/> تاريخ مع عدم الالتزام بسحب عينات الدم <input type="checkbox"/> غير ذلك: _____	عوامل أخرى مساهمة تخص المريض

بيانات أخرى ذات صلة تم التوصل إليها خلال مراجعة المخطط

البيانات من آخر بضعة تفاعلات مضادة للتجلط ذات صلة لدى المريض قبل حدوث AE

تاريخ التفاعل: ____/____/____ جرعة وارفارين (warfarin) الأسبوعية: INR: ____ التاريخ: ____/____/____
معالجة INR: لا ينبغي تغيير الجرعة الأسبوعية
 تغيير الجرعة الأسبوعية إلى: _____
 زيادة الجرعة لمرة واحدة: _____
 خفض الجرعة لمرة واحدة: _____
 الفيتامين الغذائي التوصية بشأن فيتامين ك _____
القياس التالي المقرر لـ INR: ____/____/____
بيانات أخرى بشأن التفاعل:

تاريخ التفاعل: ____/____/____ جرعة وارفارين (warfarin) الأسبوعية: INR: ____ التاريخ: ____/____/____
معالجة INR: لا ينبغي تغيير الجرعة الأسبوعية
 تغيير الجرعة الأسبوعية إلى: _____
 زيادة الجرعة لمرة واحدة: _____
 خفض الجرعة لمرة واحدة: _____
 الفيتامين الغذائي التوصية بشأن فيتامين ك _____

القياس التالي المقرر لـ INR: _____/_____/_____

بيانات أخرى بشأن التفاعل:

تاريخ التفاعل: _____/_____/_____ جرعة وارفارين (warfarin) الأسبوعية: _____ INR: _____ التاريخ: _____/_____/_____

معالجة INR: لا ينبغي تغيير الجرعة الأسبوعية

تغيير الجرعة الأسبوعية إلى: _____

زيادة الجرعة لمرة واحدة: _____

خفض الجرعة لمرة واحدة: _____

الفيتامين الغذائي التوصية بشأن فيتامين ك _____

القياس التالي المقرر لـ INR: _____/_____/_____

بيانات أخرى بشأن التفاعل:

تحليل السبب الجذري

عند إجراء تحليل للسبب الجذري، ركز على العثور على مواطن الضعف الإجرائية/المنهجية/البيئية التي إن كان قد "تم إصلاحها" فقد كان يمكنها أن تمنع الحدث. في حالة تضمن خطأ بشري، حاول التعرف على أي عوامل منهجية أو إجرائية أو بيئية أسهمت في الخطأ.

ابدأ بتحديد السبب عالي المستوى للحدث:

ارتفاع INR

انخفاض INR

الحالات المرضية المصاحبة

غير معروف

غير ذلك: _____

وبعدها، استخدم التصنيفات أدناه للعصف الذهني بشأن العامل (العوامل) الذي يرجح أن يكون قد أسهم أكثر من غيره في الحدث.

التصنيف	الوصف/الأمثلة	العوامل المساهمة
العوامل الخاصة بالمريض	الحالات الطبية مسبقاً الوجود أو الحالات المرضية المصاحبة، أو الأدوية المصاحبة، أو القيود البدنية، أو عوائق اللغة والتواصل، أو المسائل الثقافية، أو الدعم الاجتماعي	_____
مسائل السياسات/الإجراءات/البروتوكول	هل هي كاملة ومحدثة ودقيقة؟ هل غطت تلك الحالة بصفة ملائمة؟ هل جرى استخدامها بصورة ملائمة في هذه الحالة؟	_____
مسائل الموارد البشرية	هل طاقم العمل ملائم؟ هل طاقم العمل تلقى تدريباً ملائماً؟ هل يوجد إشراف ملائم على الطاقم؟	_____
مسائل التواصل	هل كانت هناك مسألة متعلقة بالتواصل بين طاقم العمل، أو المريض، أو مقدمي الرعاية وأسهمت في ذلك؟	_____

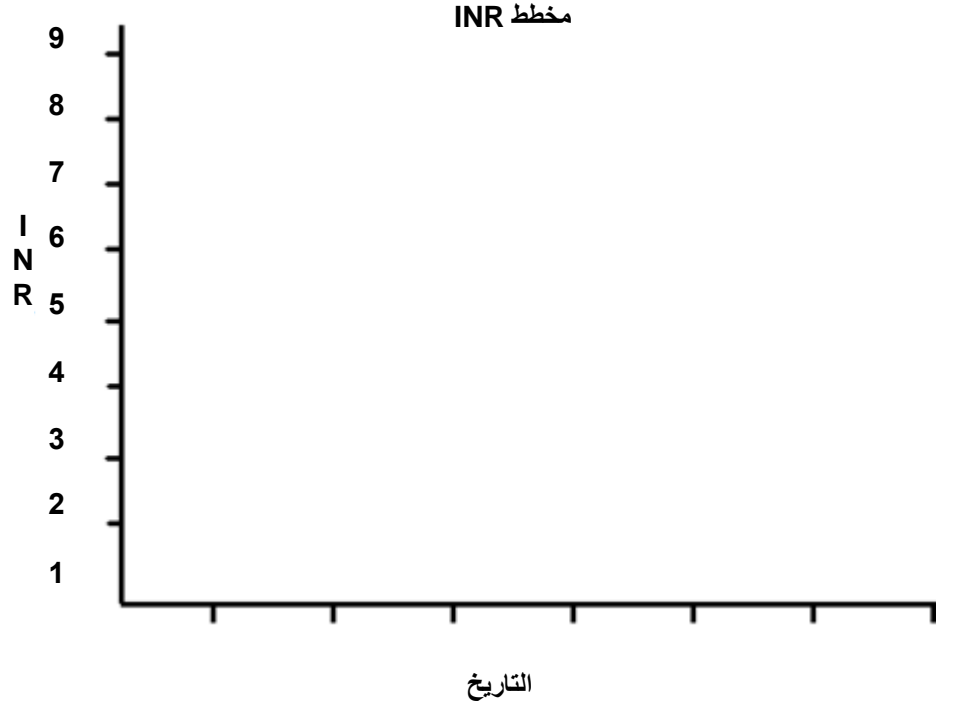
<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	<p>هل كانت البيانات الضرورية متاحة ودقيقة وكاملة؟</p>	<p>مسألة التعامل مع البيانات</p>
<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	<p>هل كانت هناك مسألة تقنية أو مسألة تتعلق بالمعدات وأسهمت في ذلك؟</p>	<p>تكنولوجيا المعلومات/المعدات</p>
<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>		<p>العوامل المساهمة الأخرى</p>
<p>للحصول على قائمة بالعوامل المساهمة، اختر أكثر العوامل التي يرجح أن تكون مساهمة والتي يمكن السيطرة عليها والتعامل معها وحاول التوصل إلى السبب الجذري. قم بإجراء "5 أسئلة لماذا" للمساعدة على التعمق وصولاً إلى السبب الجذري. السبب الجذري هو عامل، إن جرت إزالته، كان يمكن أن يمنع وقوع الحدث.</p>		
<p>1. لماذا _____ الإجابة: _____</p> <p>2. لماذا _____ الإجابة: _____</p> <p>3. لماذا _____ الإجابة: _____</p> <p>4. لماذا _____ الإجابة: _____</p> <p>5. لماذا _____ الإجابة: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>السبب الجذري (الأسباب الجذرية): _____</p>	<p>تعمق وصولاً إلى السبب الجذري</p> <ul style="list-style-type: none"> • إن أمكن، فداوم على السؤال "لماذا" حتى تشعر أنك حددت السبب الجذري لـ AE. • استخدم رسومات السبب والتأثير (على شكل عظم السمك)، عند الضرورة. <p>مثال:</p> <p>1 لماذا كانت INR مرتفعة لديها؟.. تناولت كمية أكثر من الموصوف لها.</p> <p>2 لماذا تناولت كمية أكثر من الموصوف لها؟... لم تتلق رسالة لخفض الجرعة.</p> <p>3 لماذا لم تتلق رسالة لخفض الجرعة؟... كانت ACS تترك رسالة على الرقم الخطأ</p> <p>4 لماذا كانت ACS تترك رسالة على الرقم الخطأ؟... كان أحد العاملين الجدد يطالع الرقم الخطأ في نظام السجلات.</p> <p>5 لماذا كان أحد العاملين يطالع الرقم الخطأ في نظام السجلات؟... لم تكن مدربة بصورة ملائمة على النظام الجديد (السبب الجذري).</p>	<p>تصنيف السبب الجذري (لأغراض التتبع، عند اللزوم)</p> <p><input type="checkbox"/> عوامل خاصة بالمريض</p> <p><input type="checkbox"/> مورد بشري</p> <p><input type="checkbox"/> إدارة البيانات</p> <p><input type="checkbox"/> غير ذلك</p> <p><input type="checkbox"/> سياسات/إجراءات/بروتوكولات</p> <p><input type="checkbox"/> التواصل</p> <p><input type="checkbox"/> تكنولوجيا المعلومات/المعدات</p>

خطة العمل

<input type="checkbox"/> واقعة منفصلة <input type="checkbox"/> جزء من اتجاه أكبر	هل تلك واقعة منفصلة أم أنها جزء من اتجاه أكبر؟
<input type="checkbox"/> لا يوجد إجراء مطلوب بوضوح في الوقت الحالي. سنستمر في مراقبة الاتجاهات التي تشير إلى الحاجة إلى تغيير المنهج/الإجراءات. <input type="checkbox"/> تحسين الإجراءات/سير العمل <hr/> <input type="checkbox"/> تغيير البنية/طاقم العمل:ـ <hr/> <input type="checkbox"/> تغيير البروتوكول:ـ <hr/> <input type="checkbox"/> تغيير التواصل:ـ <hr/> <input type="checkbox"/> تثقيف طاقم العمل:ـ <hr/> <input type="checkbox"/> تغيير آخر:ـ	ما الإجراءات التي سيتم اتخاذها للتعامل مع هذا السبب الجذري لمنع ذلك من الحدوث مرة أخرى؟
التاريخ:ـ / / الحالة: <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> التاريخ:ـ / / الحالة: <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> التاريخ:ـ / / الحالة: <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>	متابعة الخطة

الخط الزمني ومخطط INR (عند اللزوم)

التاريخ				
INR				
ماذا حدث؟				



إعطاء مضاد التجلط في الفئات الخاصة

الرجفان الأذيني أثناء الحمل والرضاعة الطبيعية¹

- يوجد إجماع عام على أنه للحد من خطر الاعتلال الجنيني الناجم عن الوارفارين (warfarin)، من المعقول تجنب وارفارين (warfarin) بين الأسبوع 6 والأسبوع 12 من الحمل بسبب المخاطرة العالية بالعيوب الخلقية لدى الجنين، وخاصةً إن كانت جرعة وارفارين (warfarin) أعلى من 5 مجم يوميًا.
- في حالة النساء اللاتي يتلقين مضاد تجلط فموي (OAC) لمنع السكتة الدماغية/TE في حالة AF ممن يصبحن من الحوامل، فإن توجيهات CHEST تقترح إيقاف OAC مع VKA بين الأسبوع 6 والأسبوع 12 والاستبدال بـ LMWH مرتين يوميًا (مع ضبط الجرعة حسب الوزن والمستوى المستهدف للعامل العاشر أ بعد 4-6 ساعات من الجرعة بحيث يكون 0.8-1.2 وحدة/مليلتر)، خاصةً في المرضى الذين ينبغي تلقيهم جرعة وارفارين (warfarin) < 5 مجم/يوميًا (أو فينبروكومون (phenprocoumon) < 3 مجم/يوميًا أو أسينوكورمارول (acenocoumarol) < 2 مجم/يوميًا) (بيان غير مصنف إلى درجات قائم على الإجماع).
- إن انتقل المريض مرة أخرى إلى OAC بعد 12 أسبوعًا، فينبغي حينذاك استبدال OAC بجرعة معدلة من LMWH (المستوى المستهدف للعامل العاشر أ بعد 4-6 ساعات من الجرعة 0.8-1.2 وحدة/مليلتر) في الأسبوع السادس والثلاثين من الحمل (بيان غير مصنف إلى درجات قائم على الإجماع).



- في حالة النساء اللاتي يتلقين العلاج باستخدام مضادات فيتامين ك طويلة الأمد ممن يحاولن الحمل ومرشحات لاستبدال LMWH، فإن توجيهات CHEST تقترح إجراء اختبارات حمل متواترة واستخدام LMWH بدلاً من VKA عند تحقق الحمل بدلاً من الانتقال إلى LMWH أثناء محاولة الحمل (بيان غير مصنف إلى درجات قائم على الإجماع).
- في حالة النساء الحوامل، فإن توجيهات CHEST تقترح تجنب استخدام أدوية DOACs (بيان غير مصنف إلى درجات قائم على الإجماع).
- في حالة النساء المرضعات اللاتي يستخدمن وارفارين (warfarin) أو أسينوكومارول (acenocoumarol) أو UFH ممن يرغبن في الرضاعة الطبيعية، فإن توجيهات CHEST تقترح استمرار استخدام وارفارين (warfarin) أو أسينوكومارول (acenocoumarol) أو LMWH أو UFH (بيان غير مصنف إلى درجات قائم على الإجماع).
- في حالة النساء المرضعات، فإن توجيهات CHEST تقترح مضادات تجلط بديلة بدلاً من أدوية DOACs (بيان غير مصنف إلى درجات قائم على الإجماع).

Lipp G, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation CHEST Guideline and Expert Panel Report.¹
CHEST 2018; 154(5):1121-1201

VTE أثناء الحمل والرضاعة الطبيعية

السؤال	التوصية ¹
علاج VTE الحاد والتخثر الوريدي السطحي أثناء الحمل	
هل تعطي مضاد تجلط في حالة VTE الحاد؟ ما مضاد التجلط الذي ينبغي استخدامه؟	يوصى بالعلاج بمضاد التخثر. يوصى بالهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (LMWH) بدلاً من الهيبارين غير المجزأ (UFH) أو أي مضاد تجلط فموي.
هل تستخدم جرعات LMWH مرة يومياً أم مرتين يومياً في حالة VTE الحاد؟	أي من نظامي الجرعات مقبول. (ملاحظة: لا تحدد تلك التوجيهات ما إذا كان ينبغي استخدام الوزن قبل الحمل أو الوزن عند التشخيص لتحديد الجرعة)
هل تعطي مضاد تجلط في حالة التخثر الوريدي السطحي الحاد؟	يُقترح إعطاء مضاد تجلط مع LMWH. (ملاحظة: لم تصل لجنة التوجيهات إلى اتفاق بشأن جرعات LMWH، ولكن يوجد إجماع على أن المريضات ينبغي أن يعالجن طيلة ما يتبقى من الحمل ولمدة 6 أسابيع بعد الولادة.)
هل تحتاج المريضات اللاتي يتلقين LMWH العلاجي إلى مراقبة روتينية لمستويات العامل العاشر أو لتوجيه الجرعات؟	المراقبة الروتينية لمستويات العامل العاشر أو لتوجيه الجرعات غير مقترحة .
هل تحتاج المريضات ذوات المخاطرة المنخفضة بـ VTE الحاد إلى دخول المستشفى؟	يُقترح العلاج المبني كمرضى خارجيين بدلاً من دخول المستشفى • اضطرابات المؤشرات الحيوية، والألم الشديد الذي يتطلب المسكنات، و VTE الجسيم، وعمر الحمل المتقدم، والأمراض المصاحبة لدى الأم التي تحد من تحمل VTE المتكرر أو التي تصاحبها زيادة خطر النزيف، وموانع استخدام LMWH، والافتقار إلى الدعم الملائم في المنزل كلها دواعٍ لدخول المستشفى مبدئياً.
هل ينبغي تحديد موعد للولادة أم الولادة التلقائية؟	• في حالة تلقي جرعة علاجية من LMWH لمعالجة VTE، تُقترح الولادة بموعد محدد مع الإيقاف المسبق للعلاج بمضاد التجلط. • في حالة تلقي جرعة وقائية من LMWH، تُقترح الولادة التلقائية.
ما مضاد التجلط الذي ينبغي استخدامه أثناء الرضاعة الطبيعية؟	يوصى بـ UFH، أو LMWH، أو وارفارين (warfarin)، أو فونداپارينوكس (fondaparinux)، أو دانابارويد (danaparoid). • العقاقير التي تتميز بخبرة واسعة في هذه الفئة من المرضى والتي تتميز بالأدلة الأفضل على السلامة هي وارفارين (warfarin) وأسينوكومارول (acenocoumarol) و LMWH. • مضادات التجلط الفموية المباشرة (DOACs) لا يوصى بها.
منع VTE أثناء الحمل	

السؤال	التوصية ¹
هل ينبغي استخدام مضاد تجلط وقائي في النساء اللاتي يخضعن للإخصاب المساعد؟	<p>لا يقترح العلاج الوقائي بمضاد تخثر لمنع VTE (إلا في حالة متلازمة فرط تنبيه المبيض الشديدة).</p> <ul style="list-style-type: none"> يقترح العلاج الوقائي في المريضات اللاتي يصبن بمتلازمة فرط تنبيه المبيض الشديدة.
هل ينبغي استخدام العلاج الوقائي بمضاد التجلط <u>قبل الولادة</u> للمريضات الحوامل اللاتي سبقن إصابتهن بـ VTE؟	<ul style="list-style-type: none"> في حالة النساء اللاتي سبقن إصابتهن بـ VTE غير مستثار أو كان مرتبطاً بعامل خطر هرموني، يوصى بالعلاج الوقائي بمضاد التجلط قبل الولادة. في حالة النساء اللاتي سبقن إصابتهن بـ VTE مرتبط بعامل خطر مستثار وعابر وغير هرموني دون عوامل خطر أخرى، فإن العلاج الوقائي بمضاد التجلط قبل الولادة غير مقترح.
هل ينبغي استخدام العلاج الوقائي بمضاد التجلط <u>بعد الولادة</u> للنساء اللاتي سبقن إصابتهن بـ VTE؟	<p>يوصى بالعلاج الوقائي بمضاد التجلط بعد الولادة.</p>
هل ينبغي استخدام العلاج الوقائي بمضاد التجلط <u>قبل الولادة</u> للنساء الحوامل ذوات أهبة التخثر لمنع حدوث انصمام خثاري وريدي أول؟	<ul style="list-style-type: none"> في حالة النساء متغايرات الزيجوت لطفرة العامل الخامس لايدن أو بروثرومبين ومن كُن مصابات بنقص بروتين سي أو بروتين إس، بصرف النظر عن التاريخ العائلي مع VTE، فإن العلاج الوقائي بمضاد التخثر قبل الولادة غير مقترح. في حالة النساء بلا تاريخ عائلي مع VTE ولكنهن مصابات بنقص مضاد الثرومبين أو متغايرات الزيجوت لطفرة جين البروثرومبين، فإن العلاج الوقائي بمضاد التخثر قبل الولادة غير مقترح. في حالة النساء المصابات بنقص مضاد الثرومبين ممن لديهن تاريخ عائلي مع VTE ومتغايرات الزيجوت لطفرة العامل الخامس لايدن أو مصابات بأهبة تجلط مشتركة، بصرف النظر عن التاريخ العائلي مع VTE، فإن العلاج الوقائي بمضاد التخثر قبل الولادة مقترح.
هل ينبغي استخدام العلاج الوقائي بمضاد التجلط <u>بعد الولادة</u> للنساء الحوامل ذوات أهبة التخثر لمنع حدوث انصمام خثاري وريدي أول؟	<ul style="list-style-type: none"> في حالة النساء بلا تاريخ عائلي مع VTE ومتغايرات الزيجوت لطفرة العامل الخامس لايدن أو طفرة البروثرومبين أو المصابات بنقص مضاد الثرومبين أو بروتين سي أو بروتين إس، فإن العلاج الوقائي بمضاد التخثر غير مقترح. في حالة النساء ذوات التاريخ العائلي مع VTE ومتغايرات الزيجوت لطفرة العامل الخامس لايدن أو طفرة البروثرومبين، فإن العلاج الوقائي بمضاد التخثر بعد الولادة غير مقترح.

السؤال	التوصية ¹
	<ul style="list-style-type: none"> • في حالة النساء ذوات التاريخ العائلي مع VTE من المصابات بنقص مضاد الثرومبين، يوصى بالعلاج الوقائي بمضاد التخثر بعد الولادة. • في حالة النساء ذوات التاريخ العائلي مع VTE من المصابات بنقص بروتين سي أو بروتين إس، يقترح العلاج الوقائي بمضاد التخثر بعد الولادة. • في حالة النساء المصابات بأهية التخثر المشتركة أو متغيرات الزيجات لطفرة جين العامل الخامس لايدن أو طفرة جين البروثرومبين، بصرف النظر عن التاريخ العائلي، فإن العلاج الوقائي بمضاد التخثر بعد الولادة مقترح.
<p>هل ينبغي استخدام العلاج الوقائي بمضاد التجلط للنساء الحوامل ذوات عوامل الخطر السريرية لـ VTE (خلافًا لأهية التخثر المعروفة أو التاريخ مع VTE)؟</p>	<p>في حالة النساء اللاتي لا توجد لديهن عوامل خطر أو لديهن عامل خطر واحد (باستبعاد أهية التخثر المعروفة أو التاريخ مع VTE)، فإن العلاج الوقائي قبل الولادة أو بعدها غير مقترح.</p> <ul style="list-style-type: none"> • تتضمن أمثلة عوامل الخطر السريرية: زيادة مؤشر كتلة الجسم، وقلة الحركة، والحالات الطبية المصاحبة، ومضاعفات الحمل المرتبطة بالمشيمة
<p>هل ينبغي استخدام جرعة متوسطة من العلاج الوقائي بـ LMWH أو جرعة قياسية من العلاج الوقائي بـ LMWH لمنع أول حدث VTE أو تكراره في النساء الحوامل؟</p>	<ul style="list-style-type: none"> • يقترح استخدام الجرعة القياسية من العلاج الوقائي بـ LMWH أثناء فترة ما قبل الولادة. • يقترح استخدام الجرعة القياسية أو الجرعة المتوسطة من العلاج الوقائي بـ LMWH أثناء فترة ما بعد الولادة. <p>[ملاحظة: لأغراض هذا الدليل، فقد عرّفت اللجنة الجرعة المتوسطة باعتبارها أي جرعة أكبر من الجرعة الوقائية القياسية (40 مجم مرة يوميًا) ولكنها أقل من الجرعة العلاجية (1.5 مجم/كجم/يومياً أو 1 مجم/كجم/مرتين يوميًا)].</p>

يتوفر مزيد من المعلومات عن توجيهات الجمعية الأمريكية لأمراض الدم (American Society of Hematology) بشأن VTE في الحمل، بما في ذلك التوجيهات الكاملة، وتطبيق الجوال، والشرائح التثقيفية على: <https://www.hematology.org/Clinicians/Guidelines-Quality/VTE/9167.aspx>

Bates S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous¹ thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. Blood Advances 2018 2:3317-3359; doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024802>

العلاج التوليقي بمضاد التجلط ومضاد الصفائح معاً

قد يكون لدى العديد من المرضى الذين يوجد لديهم داع إلى إعطاء مضاد التجلط داع إلى العلاج الأحادي أو المزوج بمضادات الصفائح. يغطي الجدول أدناه بعض الدواعي المحتملة للعلاج التوليقي وأحدث التوجيهات والأبحاث لتلك المواقع.

البيانات	داعي العلاج التوليقي
<p>استخدام الأسبرين (aspirin) للمنع الأولي لمرض القلب والأوعية الدموية بسبب تصلب الشرايين (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) ينبغي ألا يكون بعد الآن روتينياً بناءً على توجيهات AHA/ACC لعام 2019 بشأن المنع الأولي للمرض القلبي الوعائي.¹ حسب التوجيهات الجديدة، الأسبرين لا ينبغي الآن النظر فيه إلا في المرضى ذوي المخاطرة الأعلى للإصابة بـ ASCVD ودون زيادة خطر النزيف (مثل الاستخدام المصاحب لمضادات التجلط) بسبب الافتقار إلى محصلة فائدة واضحة.</p>	<p>المنع الأولي لـ CVD</p>
<p>أظهرت تجربة COMPASS أن المرضى الذين يتلقون ريفاروكسابان (2.5) (rivaroxaban) مجم مرتين يوميًا + أسبرين (aspirin) انخفضت لديهم الأحداث القلبية الوعائية ولكن مع ارتفاع للنزيف الكبير.²</p> <ul style="list-style-type: none"> • وكانت الزيادة في الأحداث النزفية تتمثل غالباً في نزيف الجهاز الهضمي. لم تكن هناك زيادة في النزيف داخل الجمجمة أو النزيف المميت. • وكانت الفائدة العظمى لهذا العلاج التوليقي متوقعة في المرضى الأكثر عرضة للخطر (مثل مرض الأوعية الدموية المتعدد، وفشل القلب (HF)، والسكري، والمرض الكلوي المزمن (CKD)). <p>وافقت FDA على جرعة 2.5 مجم مرتين يوميًا من ريفاروكسابان (rivaroxaban) لهذا الداعي.</p> <p>يمكن العثور على مزيد من المعلومات عن هذا الموضوع في هذا المورد السريع لمراكز التميز (Centers of Excellence Rapid Resource) التابعة لمنندى AC Forum:</p> <p>.Peripheral Artery Disease and Dual Inhibition Therapy</p>	<p>المنع الثانوي للأحداث القلبية الوعائية CV في حالات CAD أو PAD المستقرة دون داعٍ آخر لإعطاء مضاد التجلط</p>

البيانات	داعي العلاج التوليقي
<p>قد لا تكون هناك حاجة إلى العلاج الثلاثي (مضاد التجلط + مضاد الصفائح المزدوج) إلا للمرضى الأكثر عرضة للخطر بعد ACS أو PCI مؤخرًا.</p> <ul style="list-style-type: none"> تقترح دراسات عديدة حاليًا أن العلاج المزدوج (مضاد تجلط + كلوبيدوجريل (Clopidogrel)) قد توازن بشكل أفضل بين خطر الإقفار وخطر النزيف لدى أغلب المرضى. وارفارين (Warfarin) + كلوبيدوجريل (clopidogrel) (تجربة WOEST) ريفاروكسابان (Rivaroxaban) + كلوبيدوجريل (clopidogrel) (PIONEER AF-PCI) دابيجاتران (Dabigatran) + كلوبيدوجريل (clopidogrel) (RE-DUAL PCI) أبيكسابان (Apixaban) + كلوبيدوجريل (clopidogrel) (AUGUSTUS) <p>تشير توجيهات AHA/ACC بشأن الرجفان الأذيني لعام 2019 إلى أن العلاج المزدوج باستخدام كلوبيدوجريل (clopidogrel) أو جرعة مضبوطة من وارفارين (warfarin) أو ريفاروكسابان (rivaroxaban) (15 مجم يوميًا، أو دابيجاتران (dabigatran) (150 مجم يوميًا) قرار معقول وله الأفضلية على العلاج الثلاثي للحد من خطر النزيف.³ وقد نشرت البيانات التي تدعم استخدام أبيكسابان (apixaban) في هذا السيناريو بعد توجيهات AHA/ACC لعام 2019.</p>	<p>المنع الثانوي لحدث CV في مرضى AF مع متلازمة تاجية حادة (Acute Coronary Syndrome, ACS/تدخل تاجي عبر الجلد (PCI))</p>
<p>إن كان CAD مستقرًا لدى مرضى AF، فهناك أدلة قليلة على أن إضافة العلاج بمضاد الصفائح للمرضى الذين يتلقون بالفعل مضادات التجلط يقلل السكتة الدماغية/الانصمام الجهازي، أو الوفاة، أو MI. ولكن خطر النزيف الكبير و ICH زاد إلى حد كبير.^{4,5}</p> <p>توصي توجيهات CHEST والجمعية الأوروبية لطب القلب (European Society of Cardiology) بشأن AF بإعطاء علاج أحادي بمضاد تجلط فموي في مرضى AF المصابين بـ CAD مستقر دون PCI/ACS في آخر 12 شهرًا.^{4,6}</p>	<p>المنع الثانوي لحدث CV في مرضى AF ذوي CAD مستقر ودون ACS/PCI خلال 12 شهرًا</p>

2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. Journal of the American College of Cardiology¹ (2019). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.010>

Eikelboom J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017; 377:1319-1330.² DOI: 10.1056/NEJMoa1709118

2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation.³ Circulation. 2019;139:e000–e000. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000665>

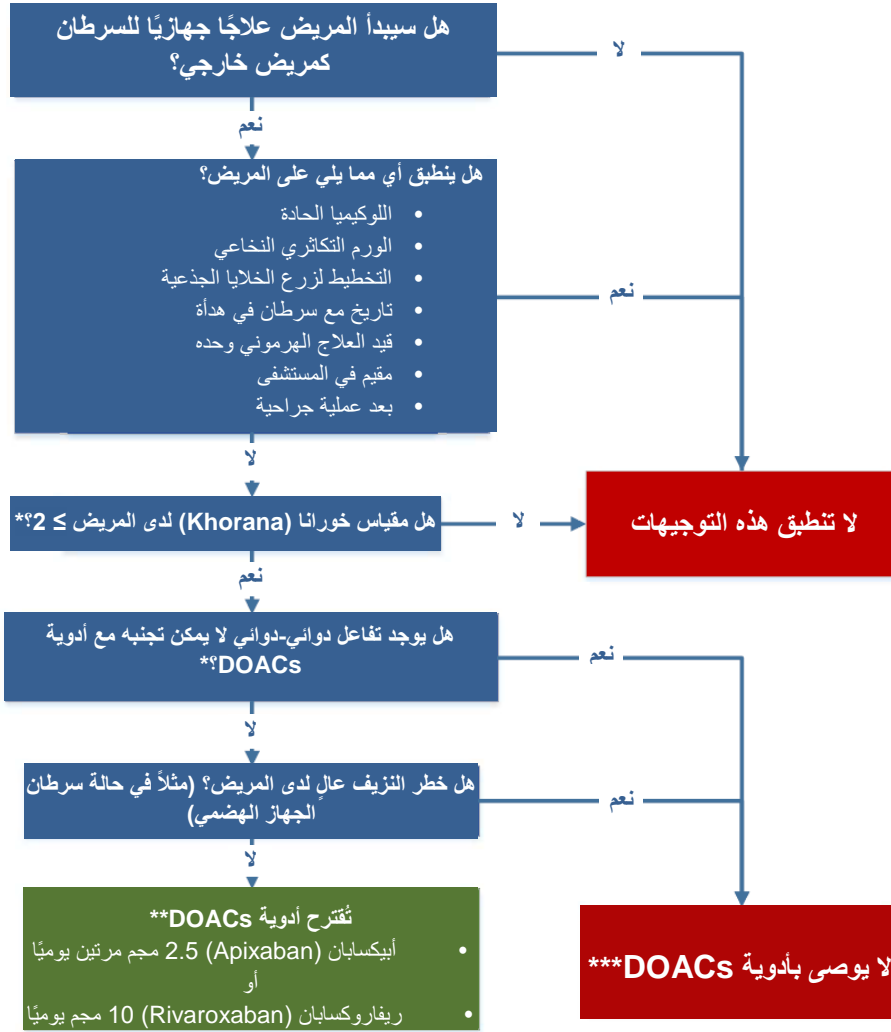
Lipp G, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST 2018; 154(5):1121-1201⁴

Yasuda S, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. N Engl J Med 2019; 381:1103-1113.⁵ DOI: 10.1056/NEJMoa1904143

2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016 Oct 7;⁶ 37(38):2893-2962.

منع VTE في مرضى السرطان القادرين على السير

يكون مرضى السرطان النشط عرضة بدرجة أعلى لخطر VTE. أظهرت تجربتان سريريتان (AVERT¹ وCASSINI²) أن أدوية DOACs يمكن أن تقلل خطر VTE في مرضى السرطان القادرين على السير الذين يبدوون العلاج الكيميائي. يقوم المخطط الانسيابي التالي على بيان توجيهي من الجمعية الدولية للتخثر والإرقاء (International Society on Thrombosis and Haemostasis)³.



*طالع الصفحة التالية بشأن حساب مقياس خورانا (Khorana). استشر الصيدلي أو طبيب أمراض الدم لتقييم التفاعلات الدوائية-الدوائية المحتملة مع DOAC.

** جرت التوصية بأبيكسابان (Apixaban) أو ريفاروكسابان (rivaroxaban) منذ استخدامهما في تجربتي AVERT وCASSINI. يقترح العلاج لمدة تصل إلى 6 أشهر بعد بدء العلاج الكيميائي. يوصى بالمراقبة المنتظمة لمضاعفات أعداد الصفائح الدموية وخطر النزيف.³

*** في مرضى السرطان القادرين على السير والأكثر عرضة للخطر حيث يخطط للوقاية الأولية من التخثر ولكن مع مخاوف تتعلق بسلامة أدوية DOACs (مثلاً في المرضى حيث توجد مخاوف بشأن التفاعلات الدوائية أو الخطر العالي لنزيف الجهاز الهضمي)، تُقترح جرعات وقائية من LMWH.³

لتقييم خطر VTE في مرضى السرطان الذين يتلقون العلاج الكيميائي كمرضى خارجيين، يمكن استخدام مقياس خورانا (Khorana).⁴

مقياس خورانا (Khorana)

مقياس الخطر	خصائص المرضى
2	موضع السرطان: المعدة أو البنكرياس (خطر عالٍ جدًا)
1	موضع السرطان: الرئة، واللمفومة، والجهاز التناسلي الأنثوي، والمثانة، والخصية (خطر عالٍ)
1	عدد الصفائح الدموية قبل العلاج الكيميائي $\leq 350 \times 10^9$ /لتر
1	الهيموجلوبين > 10 جرامات لكل ديسيلتر أو استخدام عوامل نمو خلايا الدم الحمراء
1	عدد خلايا الدم البيضاء قبل العلاج الكيميائي $< 11 \times 10^9$ /لتر
1	مؤشر كتلة الجسم ≤ 35 كجم/متر ²

الدرجة الإجمالية	خطر VTE
0	منخفض
1-2	متوسط
≤ 3	مرتفع

- Carrier M, et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (AVERT trial). N Engl J Med¹ 2019; 380:711-719. DOI: 10.1056/NEJMoa1814468
- Khorana A, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. N Engl J Med² 2019; 380:720-728. DOI: 10.1056/NEJMoa1814630
- Wang T, et al. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients:³ Guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2019;17:1772–1778.
- Khorana A, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis.⁴ Blood (2008) 111 (10): 4902-4907. doi.org/10.1182/blood-2007-10-116327

علاج VTE/العلاج الوقائي منه في حالة فيروس كورونا (COVID-19)

قد يكون مرضى فيروس كورونا (COVID-19) أكثر عرضة لخطر الإصابة بكل من التخثر الوريدي والشرياني؛ ما يتطلب الحاجة إلى الفحص والعلاج الوقائي المحتمل أو العلاج باستخدام مضادات التخثر^{1,2}. جمعت عدة مؤسسات موارد بشأن إعطاء مضاد التخثر لمساعدة مقدمي الرعاية على الاعتناء بمرضى فيروس كورونا (COVID-19).

منتدى إعطاء مضادات التخثر (Anticoagulation Forum):

- [Interim guidance on thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic](#)
- [مركز موارد مراكز التميز \(Centers of Excellence Resource Center\)](#)

الجمعية الأمريكية لأمراض الدم (American Society of Hematology, ASH):

- [الأسئلة الشائعة \(FAQ\) عن إعطاء مضاد التخثر](#)
- [صفحة موارد فيروس كورونا \(COVID-19\)](#)

الجمعية الدولية للتخثر والإرقاء (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH):

- [صفحة موارد فيروس كورونا \(COVID-19\)](#)

منتدى أمريكا الشمالية للتخثر (North American Thrombosis Forum, NATF):

- [صفحة موارد فيروس كورونا \(COVID-19\)](#)

المعهد القومي للصحة (National Institute of Health, NIH):

- [العلاج المضاد للتخثر في مرضى فيروس كورونا \(Antithrombotic Therapy in COVID-19 Patients\)](#)

1. Bikdeli, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. J Am Coll Cardiol. 2020 Jun, 75 (23) 2950-2973. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031

2. Barnes, G.D., Burnett, A., Allen, A. et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. J Thromb Thrombolysis (2020). <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02138-z>

روابط إعطاء مضاد التجلط

المؤسسة/ الوثيقة	الوصف	الرابط
منتدى إعطاء مضادات التجلط (Anticoagulation Forum)	أكبر مؤسسة أقران لمقدمي خدمة إعطاء مضاد التجلط في أمريكا الشمالية. يشمل الأعضاء خبراء دوليين بإعطاء مضادات التجلط يقدمون التثقيف والتوجيهات لتطبيق أحدث الأبحاث ضمن الممارسة.	http://acforum.org
مراكز تميز إعطاء مضاد التجلط (Anticoagulation Centers of Excellence)	جزء من Anticoagulation Forum، ويقدم هذا البرنامج توجيهات وأدوات ومعلومات أخرى لمقدمي الرعاية؛ لتحقيق أعلى مستوى ممكن للرعاية ولتحسين النتائج.	http://excellence.acforum.org
التوجيهات السريرية لمنتدى AC Forum	توجيهات مقدمة من مجموعة من الخبراء السريريين تشمل عدة موضوعات، بما في ذلك معالجة VTE وعكس تأثير مضادات التجلط الفموية المباشرة.	https://acforum.org/web/education-guidance.php
برامج العناصر الجوهرية لإدارة إعطاء مضاد التجلط التابعة لمنتدى إعطاء مضادات التجلط (AC Forum Core Elements of Anticoagulation Stewardship Programs)	الخطوات الرئيسية لوضع برنامج منسق وعلى مستوى منهجي يمكن أن تطبقه النظم الصحية لتحسين النتائج المرتبطة بإعطاء مضاد التجلط والحد من الآثار الضارة.	https://acforum.org/web/education-stewardship.php
الكلية الأمريكية لأطباء الصدر (American College of Chest Physicians) - توجيهات مضاد التخثر	مورد رائد ومثبت بالأدلة لتوجيهات مضاد التخثر.	http://www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources/Guidelines-and-Consensus-Statements/Antithrombotic-Guidelines-9th-Ed
موارد مرضى الرجفان الأذيني (Atrial fibrillation) لدى الكلية الأمريكية للأطباء (American College of Physicians)	<ul style="list-style-type: none"> موارد ممتازة يستطيع مقدمو الرعاية تقديمها لمرضى AF. يمكن طلب نسخ ورقية من الكتيب ونسخ أسطوانات DVD لمقاطع الفيديو مجانًا من هذا الرابط 	<ul style="list-style-type: none"> كتيب بعنوان (الرجفان الأذيني - ما ينبغي أن تعلمه أنت وعائلتك) Afib-What you and your family should know (الكتيب) مقطع فيديو بعنوان الرجفان الأذيني - ما ينبغي أن تعلمه أنت وعائلتك Afib-What you and your family should know (الكتيب) السكتة الدماغية وخطر السكتة الدماغية (Stroke and Stroke Risk) (فيديو) أدوية الرجفان الأذيني (Afib Medications) (فيديو) المعالجة الذاتية للرجفان الأذيني (Afib Self Management) (فيديو)
جمعية طب الأوعية الدموية (Society of Vascular Medicine)	<ul style="list-style-type: none"> جمعية طب الأوعية الدموية (Society of Vascular Medicine) (http://www.vascularmed.org/) هي مؤسسة احترافية تأسست في عام 1989 لتبني رسالة واسعة النطاق. وتهدف الجمعية إلى تحسين إدماج التطورات البيولوجية الوعائية في الممارسة الطبية، والحفاظ على معايير عالية لطب الأوعية الدموية السريري. 	<ul style="list-style-type: none"> أداة عبر الإنترنت لاتخاذ القرار المشترك بشأن اختيار مضاد التجلط في حالة AF: http://www.mybloodclots.org/ مجموعة أدوات عبر الإنترنت لمساعدة مقدمي الرعاية على تطوير تشخيص ومسار علاج لمرضى DVT الخارجيين: www.mydeepveinthrombosis.com

https://www.hematology.org/vte	منذ عام 2014، طورت ASH توجيهات للممارسة السريرية للانصمام الخثاري الوريدي. يتوفر أكثر من 200 توصية مثبتة بالأدلة عبر مواضيع متنوعة.	الجمعية الأمريكية لأمراض الدم (American Society of Hematology, ASH Clinical) - توجيهات الممارسة السريرية (Practice Guidelines)
www.clotcare.org	تقدم هذه المؤسسة معلومات وآراء الخبراء بشأن الاستخدام الأمثل للعلاج المضاد للتخثر والمضاد للتجلط. تتوفر كذلك موارد للمرضى ومقدمي الرعاية.	Clot Care
http://www.clotconnect.org	مشروع من جامعة كارولينا الشمالية (University of North Carolina) Chapel Hill's Hemophilia and Thrombosis Center يصل بين مقدمي الرعاية والمرضى وبين الموارد التثقيفية ذات الأهمية السريرية بشأن التخثر الوريدي العميق، والانصمام الرئوي، وأهبة التخثر، وإعطاء مضادات التجلط.	Clot Connect
http://www.stoptheclot.org	مؤسسة تقدم معلومات وموارد لمقدمي الرعاية والمرضى بشأن الوقاية والتشخيص المبكر والعلاج للجلطات الدموية المهددة للحياة.	National Blood Clot Alliance
http://www.worldthrombosisday.org	موقع تحت رعاية الجمعية الدولية للتخثر والإرقاء (International Society on Thrombosis and Haemostasis) لزيادة الوعي بـ VTE.	World Thrombosis Day

شكر وتقدير

نيابةً عن ائتلاف مبادرة ميشيغان لتحسين جودة إعطاء مضادات التجلط (MAQI²)، نتقدم بخالص الشكر والتقدير للأفراد التالي ذكرهم لما بذلوه من جهد لتطوير ومراجعة هذه المجموعة من الأدوات.

<p>University of Michigan-Ann Arbor, MI James Froehlich، طبيب بشري (MD)، وماجستير الصحة العامة (Masters of Public Health, MPH) Geoffrey Barnes، طبيب بشري (MD)، وماجستير علوم (Masters of science, MSc) Eva Kline-Rogers، ماجستير العلوم (MS)، وممرضة مسجلة (RN) Brian Haymart، ماجستير العلوم (MS)، وممرض مسجل (RN) Tina Alexandris-Souphis، ممرضة مسجلة (RN) وبكالوريوس علوم التمريض (BSN) Debbie DeCamillo، ممرضة مسجلة (RN)، وبكالوريوس علوم التمريض (BSN) Nghi Ha، دكتوراه في علم الأدوية (Pharm.D.) Elizabeth Renner، دكتوراه في علم الأدوية (Pharm.D.) Brian Kurtz، دكتوراه في علم الأدوية (Pharm.D.)</p>	<p>Beaumont Oakland University School of Medicine Mona Ali، دكتوراه في علم الأدوية، وأخصائية علاج دوائي حاصلة على اعتماد المجلس (Board Certified Pharmacotherapy Specialist, BCPS) Steve Almany، طبيب بشري (Medical Doctor, MD) Nannette Gearhart، ممرضة مسجلة (Registered Nurse, RN)، وماجستير علوم التمريض (master of science in nursing, MSN)</p>
<p>Spectrum Health-Grand Rapids, MI Mary Jo DeYoung، ممرضة مسجلة (RN) Musa Dahu، طبيب بشري (MD) Michael McNamara، طبيب بشري (MD)</p>	<p>Cardiology and Vascular Associates-Commerce, MI Jay Kozlowski، طبيب بشري (MD)</p>
<p>ممثلو أكاديمية ميشيغان لأطباء الأسرة (Michigan Academy of Family Physicians) Robert Jackson، طبيب بشري (MD) Ekram Smith، طبيب بشري (MD)</p>	<p>Henry Ford Hospital-Detroit, MI Scott Kaatz، دبلوم تقويم العظام (DO)، وماجستير العلوم (MSc) Gregory Krol، طبيب بشري (MD) Vinay Shah، طبيب بشري (MD) Syed Ahsan، طبيب بشري (MD) Noelle Ryan، دكتوراه في علم الأدوية (Pharm.D.) Stacy Ellsworth، ممرضة مسجلة (RN)، وماجستير العلوم (MS)</p>

قام بجمع مجموعة الأدوات:

Geoffrey Barnes، طبيب بشري (MD)، وماجستير علوم (Masters of science, MSc)
Brian Haymart، ماجستير العلوم (MS)، وممرض مسجل (RN)
Tina Alexandris-Souphis، ممرضة مسجلة (RN) وبكالوريوس علوم التمريض (BSN)

بدعم من MAQI² وقام بتقديم مجموعة الأدوات:

Blue Cross
Blue Shield
Blue Care Network
في ميشيغان



مؤسسات غير هادفة للربح وأشخاص مرخصين مستقلين لرابطة الصليب الأزرق والدرع الأزرق (Blue Cross and Blue Shield Association)