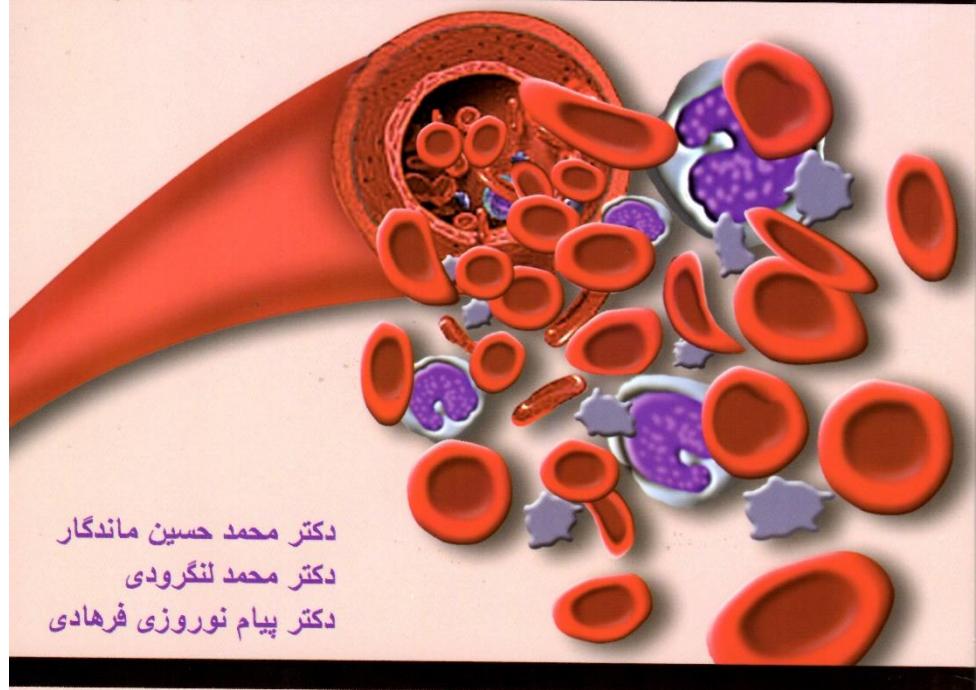


راهنمای مصرف داروهای ضد انعقادی

کنترل PT. INR



دکتر محمد حسین ماندگار

دکتر محمد لنگرودی

دکتر پیام نوروزی فرهادی



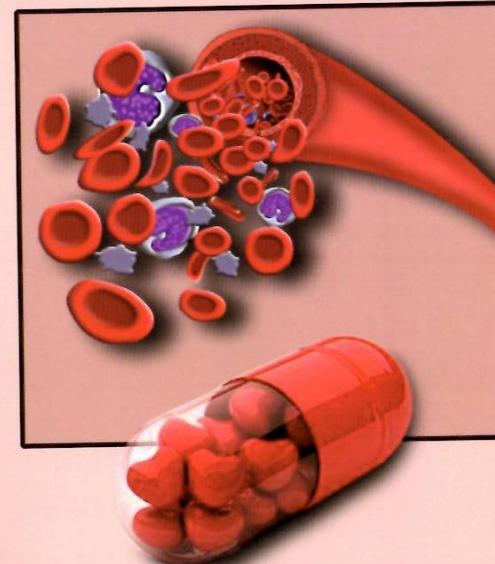
راهنمای مصرف داروهای ضد انعقادی

کنترل PT. INR

دکتر محمد حسین ماندگار

دکتر محمد لنگرودی

دکتر پیام نوروزی فرهادی



نشر
محمد رضا آذری ایلامی
Publishing
M.R.A.A.



فهرست

۸	۱ مقدمه
۹	۱ راهنمای بیماران
۱۰	کلیات
۱۱	نام و اشکال دارویی
۱۱	کنترل زمان پروتومبین PT و INR
۱۱	صرف دارو
۱۳	مراجعه به پزشک
۱۴	صرف وارفارین در خانم ها
۱۶	۱ راهنمای پزشکان
۱۷	مکانیسم اثر و فارماکوکنیتیک
۱۷	کتراندیکاسیون های مطلق استفاده از آنتی کواگولانت
۱۸	کتراندیکاسیون های نسبی استفاده از آنتی کواگولانت
۱۹	تداخل اثر شرایط بالینی مختلف با مصرف آنتی کواگولانت
۲۰	عارضه های جانبی داروی وارفارین
۲۱	عارضه های مصرف وارفارین در زنان حامله
۲۲	۱ دوزاژ مصرفی وارفارین
۲۲	۱ طریقه مونیتورینگ مصرف آنتی کواگولانت
۲۳	۱ توصیه های لازم

۵۵	● آپیکسابان (Apixaban)
۵۶	◆ مشخصات داروهای جدید ضد انعقادی خوراکی
۶۵	◆ مقایسه داروهای ضد انعقادی خوراکی جدیدتر با آنوكسپارین و وارفارین
۶۹	◆ تغییرات مهم نهمن ویرایش دستور العمل انجمن پزشکان متخصص قفسه سینه آمریکا درباره درمان ضدانعقادی سرپایی
۷۲	◆ جدول ثبت PT و INR میزان داروی مصرفی

۲۳	● الف - دریچه های مکانیکی قلب
۲۴	● ب - دریچه های Bioprosthetic
۲۶	● ج - بیماری دریچه میترال
۲۷	● د - پرولاپس دریچه میترال
۲۸	● ه - کلسفیکاسیون حلقه دریچه میترال
۲۹	● و - فیبریلاسیون دهلیزی
۳۰	● ز - انفارکتوس قلبی
۳۰	● ح - اقدام های درمانی جهت حمله های آمبولی در بیماران با دریچه های مصنوعی که تحت درمان با آنتی کواگولانت هستند
۳۱	◆ استراتژی درمان هنگامی که بیمار در شرایط باشد Excessive Anticoagulation
۳۱	◆ استراتژی درمانی با آنتی کواگولانت هنگامی که بیمار به جراحی های قلبی یا غیر قلبی نیاز دارد
۳۳	◆ اقدامات دندانپزشکی در بیماران دریچه ای
۳۳	◆ بیماران دریچه ای قلب و حاملگی
۳۵	◆ استراتژی درمانی در بیمار دارای دریچه ای مصنوعی قلب توأم با ترومبوуз بر روی دریچه
۳۹	◆ تداخل اثر سایر داروها با وارفارین
۴۸	◆ سامان دهی بیمارانی که INR بالای محدوده درمانی دارند ولی خونریزی قابل ملاحظه ای ندارند
۵۰	◆ داروهای ضد انعقادی جدیدتر
۵۲	● دایگاتران (Dabigatran)
۵۴	● ریواروکسابان (Rivaroxaban)

مقدمه

گفتار پیش رو مروری است بر اندیکاسیون مصرف داروهای ضدانعقادی و کنترل INR, PT در بیماری های مختلف قلبی-عروقی و آشنایی با داروهای ضدانعقادی جدید که برای جراحان قلب، متخصصین قلب و عروق و سایر پزشکان می تواند مثمر ثمر باشد. ضمنا در این کتاب مباحثی جهت راهنمایی بیماران و تداخلات اثر داروهای مختلف با داروهای ضدانعقادی و وارفارین نیز گنجانیده شده است.

کتاب حاضر با بهره گیری از آخرین منابع موجود تدوین شده است. بدیهی است با توجه به وسعت مطلب و پیشرفت های روزانه علم پزشکی مراجعه به جدیدترین کتاب های مرجع الزامی است. امیداست این مجموعه در جهت درمان بیماران بتواند مفید باشد.

خاطرنشان می کنیم تصمیم گیری در رابطه با تجویز دارو به بیماران همواره به عهده پزشک معالج است. در پایان از خدمات شرکت نشر محمد رضا آذری اربابی که این کتاب ثمره تلاش و کوشش ایشان است نهایت سپاس و تشکر را داریم.

دکتر محمد حسین ماندگار

دکتر محمد لنگرودی

دکتر پیام نوروزی فرهادی

نام و اشکال دارویی

نام ژنریک این دارو وارفارین سدیم Warfarin Sodium است ولی با نام های تجاری:

Aldocumar (SPN)

Marevan (Aus, Belg, Denm, Fin, UK, Germany, Norw)

Waran (Swd) Panwarfin (UK, USA) Orfarin (Malasia)

Coumadin (USA) Uniwarfain (Ind) Circuit (Arg)

Warfilone (Cana) Romesa (Mex) Varfine (Port)

نیز نامیده می شود. این دارو در ایران به صورت قرص های ۵ میلی گرمی و به رنگ صورتی موجود است.

کنترل زمان پروتروموبین PT و INR

به دلیل تغییر زمان انعقاد خون با مصرف وارفارین لازم است هنگام مصرف آن پیوسته زمان انعقاد خون اندازه گیری شود. بدین منظور زمان پروتروموبین (Prothrombin Time=PT) و یا

International Normalized Ratio=INR

اندازه گیری می شود که برای نوع های مختلف دریچه های مصنوعی متفاوت است. برای کسب اطلاعات بیشتر لازم است از پزشک معالج سؤال شود.

صرف دارو

موفقیت در درمان شما، به تنظیم صحیح مقدار وارفارین بستگی دارد و کوچکترین اهمال در تنظیم دقیق آن ممکن است ضایعه ی جبران ناپذیری را سبب شود. لذا، تقاضا می شود به توصیه های ذیل توجه شود.

این بخش به منظور آشنا کردن بیماران با نحوه ای استفاده از وارفارین، توصیه های لازم و تذکر درباره ی خطر های احتمالی ناشی از سوء مصرف دارو تهیه شده است. لازم به تذکر است که راهنمایی های زیر هرگز جایگزینی برای دستور های پزشک نیست و هرگونه تغییر نحوه ی درمان باید با توصیه ی پزشک معالج صورت گیرد.

کلیات

دارو های ضد انعقادی به منظور جلو گیری از لخته شدن خون روی دریچه های مصنوعی، حفره های قلب و عروق مختلف بدن مصرف می شود. مهمترین دارو جهت حفظ دریچه های مصنوعی قلب وارفارین سدیم (کومادین) است. این فصل راهنمایی است جهت مصرف این دارو.

توجه شود که مصرف این دارو باید با دقت فراوان صورت گیرد زیرا هرگونه تغییر نابجا در مقدار آن می تواند به ضایعه های خطرناک و جبران ناپذیر (ایجاد لخته روی دریچه از یک سو و از سوی دیگر احتمال خونریزی) منجر شود.

نصف مقدار فراموش شده‌ی روز پیش و بعد از ظهر همان روز مقدار معمولی روزانه را مصرف کنید. روز بعد، باید PT کنترل گردد و پزشک معالج یا هر پزشک دیگر در جریان گذاشته شود.

- از مصرف زیاد غذاها یی که ویتامین K بسیار دارند (ماهی، روغن ماهی، سبزیجات سبز مانند: باقلاء، کلم، کلم دلمه‌ای، جعفری، لوبیا سبز، گل کلم و اسفناج، همچنین جگر و پیاز) ویتامین C، (الک، بستنی، دخانیات تا حد امکان پرهیز کنید.

- در صورتی که به دلیل بیماری‌های دیگر، کارهای دندانپزشکی و انجام عمل‌های جراحی به پزشک مراجعه می‌کنید، مصرف وارفارین را خاطرنشان کنید.

- در کار با وسایلی که سبب ایجاد رُخ و خونریزی می‌شود حداکثر احتیاط را به خرج دهید.

- سعی کنید نحوه‌ی زندگی و رژیم غذا یی متعادل و معمولی خود را تغییر ندهید (حداقل به صورت ناگهانی).

- انجام رادیولوژی X-Ray و یا انجام MRI (تا ۳ تسلالا) در بیماران دریچه‌ای مکانیک و بیماران دریچه‌ای بیولوژیک مجاز است.

- مسافرت با هواپیما و استفاده از وسایلی چون تلفن همراه و یا هر وسیله‌ای که با امواج الکترو مغناطیسی فعال می‌گردد در بیماران دریچه‌ای مجاز است.

مراجعه به پزشک

- به دلیل وجود دریچه‌ی مصنوعی در قلبتان، شما نیاز به مصرف وارفارین دارید. لذا، در جهت کنترل PT همیشه با پزشک در تماس باشید.

- مصرف دارو را خودسرانه کاهش یا افزایش ندهید. اجازه دهید پزشک معالج شما درباره‌ی مقدار مصرفی دارو و زمان اندازه گیری PT تصمیم گیری کند.

- در صورت مصرف صحیح و متعادل هیچ خطری شما را تهدید نمی‌کند و بر عکس آثار مثبت دارو ظاهر می‌شود.

- به این علت که اطلاعات مربوط به INR و مقدار دارو باید به صورت منظم و به دست پزشک ثبت شود، لازم است در مراجعته‌ای به پزشک خود کتابچه را همراه داشته باشید. در مراجعته به پزشکان دیگر نیز ضمن خاطرنشان کردن مصرف وارفارین کتابچه را ارائه دهید.

- دارو را از دسترس کودکان دور نگه دارید. آن را در ظرف‌های نفوذ ناپذیر و دور از نور، رطوبت و گرمابنگهداری کنید.

- میزان داروی تجویز شده را به خاطر بسیارید و به این علت که مقدار مورد نیاز هر شخص با شخص دیگر فرق می‌کند مقدار تجویز شده به فردی دیگر را مصرف نکنید.

- سعی کنید ذخیره‌ی چند روزه‌ی دارو را با خود همراه داشته باشید (به خصوص در صورتی که قصد مسافرت دارید).

- هیچ گاه مقدار داروی تجویز شده برای چند روز را یکجا مصرف نکنید.

- در صورتی که مصرف یک روز را فراموش کردید به محض متوجه شدن در همان روز دارو را مصرف کنید. ولی اگر روز بعد متوجه شدید، هرگز میزان مصرف را دو برابر نکنید، بلکه فوری با پزشک معالج خود تماس بگیرید. در صورتی که به پزشک معالج خود یا هر پزشک دیگری دسترسی نداشتید، صبح روز بعد

هفته های ششم تا دوازدهم) به دلیل عارضه های متعدد جنینی از حمله عقب افتادگی ذهنی، اختلال های چشمی، اشکال هایی در زمینه فرم صورت و اندام ها به کل ممنوع است. لذا، به محض اطلاع از بارداری باید وارفارین قطع و هپارین جایگزین شود.

- می توان در سه ماهه دوم و سوم دوباره وارفارین را با نظر پزشک شروع کرد.

- شایان ذکر است که هپارین ممکن است خونریزی های جنینی ۸ مادری و پوکی استخوان را نیز سبب شود که به خصوص در مصرف طولانی مدت این دارو (بیش از یک ماه) مشاهده می گردد.
- در صورت مصرف وارفارین، از شیر دادن به کودک خودداری کنید. در صورت شیر دادن، باید کودک شما نیز تحت نظر پزشک قرار گیرد.

- در درجه ی اول سعی کنید به جراح قلب یا پزشک متخصص قلب خود جهت کنترل مراجعه کنید. در غیر این صورت، در مراجعه به هر پزشک دیگری کتابچه را به ایشان ارائه دهید.

- در صورت تغییر اساسی در رژیم غذایی، نحوهی زندگی روزانه، مسافرت به محل هایی با آب و هوای متفاوت، ابتلاء به بیماری، اضافه شدن دارویی جدید به رژیم درمانی، بروز علامتی چون خونریزی و یا هر اتفاق مشکوک دیگر جهت بررسی های لازم به پزشک مراجعه کنید.

- در صورت خونریزی از لثه، سرفه با خلط خونی، خونریزی از بینی، قرمز شدن ادرار، قرمز یا سیاه شدن مدفوع، خونریزی یا لکه های زیر پوستی، یبوست طولانی مدت، تورم مفصل ها به دنبال مصرف دارو، درد شکم و یا تورم شکمی، پشت درد یا کمردرد، گیجی و منگی یا سردرد شدید و مداوم، یا استفراغ خونی موضوع را فوری به پزشک اطلاع دهید.

صرف وارفارین در خانم ها

- سعی شود در صورت مصرف وارفارین تا حد امکان از IUD (وسیله ای داخل رحمی برای جلوگیری از بارداری) استفاده نشود.

- در صورت خونریزی بیش از حد معمول در دوران قاعدگی فوری به پزشک مراجعه نمائید.

- در صورتی که قاعدگی شما حدود دو هفته عقب افتاده است و احتمال حاملکی وجود دارد، به پزشک مراجعه کنید.

- مصرف وارفارین در سه ماهه ی اول (به خصوص در بین

این بخش شامل خلاصه‌ای است از اطلاعات تخصصی درباره‌ی وارفارین و تداخل اثر آن با سایر داروها و شرایط خاص بالینی بیماران.

مکانیسم اثر و فارماکوکینتیک

وارفارین اثر عمدۀ خود را به صورت مهار سنتز فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K در کبد اعمال می‌کند. این دارو اثر ترومبولیتیک مستقیم ندارد، بلکه از ایجاد ترومبوس و گسترش آن تا حد امکان ممانعت به عمل می‌آورد. نیمه عمر دارو در حدود ۳۷ ساعت است و مدت زمان شروع اثر آن یک تا سه روز و طول مدت اثر آن سه تا پنج روز می‌باشد.

کنtrainدیکاسیون‌های مطلق استفاده از آنتی کواکولات

- سقط - تهدید به سقط یا سقط ناکامل
- آنوریسم مغزی یا گسیختگی آئورت
- خونریزی فعال یا خونریزی از عروق مغزی (حتی در صورت شک به این شرایط)

- ترومای شدید به ویژه ترومای CNS
- واسکولیت شدید
- زخم ها و یا سایر ضایعه های دستگاه گوارشی، ادراری . تناسلی و یا تنفسی

تداخل اثر شرایط بالینی مختلف با مصرف آنتی کوآگولانت
الف - مواردی که اثر آنتی کوآگولانت را کاهش می دهد عبارت است
از:

- ادم ● هیپرکلسترولمی ● هیپرلیپیدمی ● هیپوتیروئیدی
- ب - مواردی که اثر آنتی کوآگولانت را افزایش می دهد عبارت است
 - ۱- انسداد صفرا وی
 - ۲- سرطان های احشایی
 - ۳- بیماری های کلاژن
 - ۴- نارسایی احتقانی قلب
 - ۵- اسهال طولانی مدت
 - ۶- سوءتفذیه ی مزمن
 - ۷- تب
 - ۸- اختلال های عملکردی کبدی به ویژه سیروز
 - ۹- هپاتیت
 - ۱۰- هیپوتیروئیدی
 - ۱۱- اختلال های پانکراس
 - ۱۲- اسپرتو
 - ۱۳- استئاتوره
 - ۱۴- کمبود ویتامین های C و K

- جراحی های اخیر اعصاب یا چشم
- جراحی های بزر گ به خصوص اگر سطح وسیعی از بدن بازگردد.
- نکته: اگرچه آنتی کوآلانت به طور معمول پس از جراحی های بزرگ قطع می گردد، پس از جراحی های ارتوپدی (مانند هیپ) در جهت کاهش حادثه های ترموبوآمبولی استفاده می شود.
- دیسکارزی های خونی . ترموبوسیتوپنی
- هموفیلی
- اختلال های خونریزی دهنده
- افزایش فشار خون سیستمیک مهار نشدنی
- افیوزن پریکاردی یا پریکاردیت (به علت افزایش احتمال تامپوناد خونی)

کنتراندیکاسیون های نسبی استفاده از آنتی کوآگولانت

- آلرژی یا اختلال های آنافیلاکتیک
- افزایش احتمال خونریزی در مواردی همچون زایمانی که تازه صورت گرفته است
- دیابت شدید
- سابقه ی پپتیک او لسر
- استفاده از IUD
- رادیوتراپی جدید
- اختلال های کلیوی خفیف تا متوسط (اختلال های کلیوی شدید جزء کنتراندیکاسیون های مطلق محسوب می گردد).

- ۲- آگرانولوسیتوز (R)
- ۳- لکوپنی (I)
- ۴- خستگی، ضعف، آلرژی و درماتیت (R)
- ۵- اسهال (L)
- ۶- هپاتوتوكسیسیته (R)
- ۷- تهوع و استفراغ (L)
- ۸- سندروم Purple Toes (انگشتان ارغوانی در دنک = R)
- ۹- آسیب کلیوی همراه با ادم و پروتئین اوری (R)
- ۱۰- درد یا کرامپ شکمی (L)

ب- عارضه هایی که در صورت تداوم به توجه بالینی نیاز دارند.

- نفخ و کاهش اشتها (U) • فلچ تطابق چشمی (U) • ریزش مو (L)
- U = نادر R = نامشخص

عارضه های مصرف وارفارین در زنان حامله

الف- عارضه های جنینی

- از دست دادن جنین به علت سقط خود بخودی و یا تولد نوزاد مرد
- بیماری های سیستم اعصاب مرکزی جنین همچون آتروفی عصب بینایی (کوری)، عقب ماندگی ذهنی، میکروسفالی، اسپاستیسیته و خونریزی های داخلی جمجمه ای
- سندروم امپریوپاتی کومادینی (در سه ماهه ای اول بارداری)، شامل هیپوپلازی استخوان بینی و لغزش اپی فیزی استخوان ها (در ۴ تا ۱۰ % نوزادان)

- ج- مواردی که بیمار با مصرف این دارو تحت تاثیر قرار می گیرد
- عبارتنداز:
- الکلیسم
 - ناپایداری عواطف
 - جنون
 - پیری

نکته

در موارد ذیل، از آنجائی که احتمال خونریزی افزایش می یابد میزان مصرف آنتی کوآگولانت باید به دقت تنظیم شود.

- ۱- بی حسی ناحیه ای یا لومبار
- ۲- تعییه ای کاترها
- ۳- درناز توسط لوله از رضم ها
- ۴- پونکسیون اسپینال (L.P)
- ۵- SBE
- ۶- فشار خون خفیف تا متوسط
- ۷- پلی آرتربیت
- ۸- کمبود پروتئین C و سایر شرایطی که احتمال می رود در آنها نکروز بافتی پیش آید.
- ۹- حساسیت به آنتی کوآگولانت
- ۱۰- کودکان، یا سالمندان، یا بیمارانی که به شدت زمینگیر شده اند نسبت به مصرف آنتی کوآگولانت حساسیت بیشتری نشان می دهند.

عارضه های جانبی دارویی وارفارین

الف- عارضه هایی که به توجه بالینی نیاز دارند:

- ۱- نارسایی آدرنال به صورت حاد (R)

پذیرد، آن گاه یک یا دو بار در هفته به مدت سه تا چهار هفته و سپس ماهیانه یک بار کنترل لازم خواهد بود. آزمایش های دوره ای ادرار و مدفوع برای بررسی احتمال وجود خون نیز توصیه می شود.

نکته ها

- برای آنکه در پنج تا هفت روز اول مصرف ترکیب های آنتی کوآگولانت خوراکی اثر ضد انعقادی کافی برقرار گردد، توصیه می شود که هم زمان هپارین نیز تجویز شود و طی مصرف آن PT و PTT کنترل گردد. بهتر است هپارین به صورت وریدی مداوم تزریق گردد و یا از دوزهای کم پروفیلاکتیک زیر جلدی استفاده شود، زیرا دوزهای کامل زیر جلدی و یا تزریق یکجای وریدی هپارین باعث افزایش میزان PT می گردد و تفسیر میزان PT به دست آمده از وارفارین را مختل می کند.

توصیه های لازم

برای پیشگیری از آمبولی مفرزی یا سیستمیک (در اولین حمله یا عود) در بیماران با عامل های خطر ذیل بدین گونه باید اقدام نمود که:

- الف - دریچه های مکانیکی قلب**

به طور کلی در این بیماران باید PT ۱/۵ تا ۲ برابر زمان طبیعی و (INR ۲/۵-۳/۵) حفظ شود، ولی جهت تنظیم دقیق INR باید از نوع دریچه تعویضی، وجود یا عدم وجود فاکتور خطر مصرف یا عدم مصرف آسپرین اطلاع دقیق داشت.

ب - عارضه های مادری

- به علت افزایش خطر خونریزی در هنگام زایمان، به طور معمول انجام سزارین اندیکاسیون می یابد.
- تزریق زیر جلدی هپارین با دوز کافی در منزل می تواند بارداری موققی را تضمین کند. (IU/d ۳۰۰۰-۱۵۰۰۰)

در دوران باروری و بارداری، استحاله ای دریچه های بیولوژیک زود تر صورت می گیرد، لذا بهتر است در دوران باروری به جای تعویض دریچه ای مکانیکی آئورت از روش جراحی ROSS استفاده شود.

- آسپرین نیز می تواند از جفت عبور نماید و سقط و نارسا سایی رشد جنینی را باعث شود، اما از آنجایی که در بیماران پره اکلام پیسی به وفور استفاده می شود و عارضه جدی نداشته است می توان آن را در حاملگی ادامه داد.

دوز از مصرفی وارفارین

دوز نگهدارنده ای وارفارین ۱۵-۵ mg روزانه برای ۲ تا ۴ روز اول می باشد (طبق بررسی های انجام شده مصرف روزانه ۵ mg با عوارض کمتری همراه بوده است). سپس، مصرف روزانه ۲/۵-۱ mg توسعه می شود (جهت کنترل دقیق آزمایش های دوره ای PT و INR توصیه می گردد).

طريقه ای مونيتورينگ مصرف آنتی کوآگولانت کنترل PT و INR می بايست قبل از مصرف دارو و سپس در فاصله های ۲۴ ساعته در هنگام مصرف دوز از نگهدارنده صورت

سیستمیک، ترومبوس دهلیز چپ، یا فیبریلاسیون دهلیزی وجود داشته باشد، در سه ماهه اول $PT/INR = 2/5$ برابر زمان طبیعی) و سپس در این شرایط باید به صورت طولانی مدت $2/5-3/5$ حفظ گردد.

توصیه‌ی ACCP برای برقراری شرایط آنتی کوآگولانت در دریچه‌ی بیوپروستاتیک میترال حفظ $2-3=INR$ به مدت سه ماه می‌باشد. در ضمن در دریچه‌های بیوپروستاتیک آنورت در صورت وجود ریتم سینوسی (به خصوص در اطفال) در بیماران نیازی به مصرف آنتی کوآگولانت نمی‌باشد. اگر بیماران بنا به شرایط خاص مجبور شوند مصرف آنتی کوآگولانت را قطع کنند، مصرف روزانه آسپرین $325mg$

تنظیم INR در بیماران با دریچه‌های Biologic

	INR (warfarin)	INR (warfarin)	ASA
زیر سه ماه از زمان جراحی	2-3	2.5-3.5	80mg-100mg
پس از سه ماه از زمان جراحی		+	+
AVR			+
AVR + Riskfactor	+		
MVR			+
MVR + Riskfactor		+	+

عامل‌های خطر (Risk factor): وجود Af، سابقه‌ی ترومبوآمبولی، اختلال عملکرد بطن چپ ($EF < 30\%$)، شرایط hypercoagulate state

تنظیم INR در بیماران با دریچه‌های مکانیکی

	INR (2-3)	INR (2.5-3.5)	ASA 80mg-100mg
زیر سه ماه از زمان جراحی		+	+
پس از سه ماه از زمان جراحی			
AVR	+		+
AVR + Riskfactor		+	+
MVR		+	+
MVR + Riskfactor		+	+

AF عامل‌های خطر شامل: ۱- وجود ریتم AF
۲- سابقه‌ی ترومبوآمبولی ۳- اختلال عملکرد بطن چپ ($EF < 30\%$) و ۴- شرایط hypercoagulate state

بیماران با خطرات	درمان ضدپلاکتی	(با مصرف وارفارین)	نوع دریچه مکانیکی
کم	–	4.0-4.9	Caged-Ball
	–	3.0-3.9	Single Disk
	–	2.5-2.9	Bileaflet Disk
	–	4.0-4.9	2 or More Valves
زیاد	Aspirin 80-160 mg	3.0-4.5	All
خطر زیاد شامل لخته در دهلیز چپ می‌باشد.			

ب-دریچه‌های Bioprosthetic
در این بیماران باید $PT/INR = 1/5$ تا $1/3$ برابر زمان طبیعی (۲-۳=INR) برای مدت ۳ ماه پس از جراحی حفظ شود. اگر تاریخچه‌ای از آمبولی

III - < قطر دهلیز چپ: PT را می باید بین ۱/۵ تا ۳ / ۵,۵cm برابر زمان طبیعی ($INR=2-3$) نگه داشت (در صورت وجود ریتم سینوسی قلب).

ملاحظات	INR	PT	بیماری دریچه میترال
حداقل یکسال، اگر آمبولی سیستمیک بروز نمود، آنگاه سایر داروهای ضد انعقادی خوراکی اضافه شود.	۳-۴/۵	۱/۵-۲	همراه با آمبولی سیستمیک ابتداء: سپس: ۱/۳-۱/۵
طولانی مدت	۲-۳	۱/۳-۱/۵	همراه با فیبریلاسیون دهلیزی مزمن و یا حمله‌ای
باریتم سینوسی	۲-۳	۱/۳-۱/۵	< قطر دهلیز چپ ۵.۵cm

د- پرو لاپس دریچه‌ی میترال

I- همراه با آمبولی سیستمیک مشخص: PT را باید بین ۲ - ۱/۵ برابر زمان طبیعی ($INR=4/5$) حداقل یک سال بعد از وقوع حادثه حفظ نمود و بعد از آن در طولانی مدت PT بین ۱/۳-۱/۵. برابر زمان طبیعی ($INR=2-3$) برقرار کرد.

II- همراه با TIA نامشخص که به درمان با آسپرین جواب نداده است: PT را می بایست ۱/۵ تا ۱۳ برابر زمان طبیعی ($INR=2-3$) برای طولانی مدت حفظ کرد.

III- همراه با فیبریلاسیون دهلیزی مزمن یا حمله‌ای: PT را می باید بین ۱/۳-۱/۵ برابر زمان طبیعی ($INR=2-3$) نگهداشت.

یادآوری

- در دریچه‌های بافتی، میزان INR کمتری نسبت به دریچه‌های مکانیکی نیاز است و بیمار بعد از قطع آنتی کوآگولانت باید آسپرین مصرف کند.

- دریچه‌های St. Jude(Bileaflet) و دریچه‌های پیشرفتی leaflet (Medtronic-Hall) به برقراری INR کمتری نیاز دارند.

- بیمارانی که دریچه‌ی میترال آنها تعویض شده است به برقراری INR بیشتری نیاز نمی‌ند. این بیماران با فیبریلاسیون دهلیزی در حداقل محدوده‌ی INR قرار می‌گیرند.

- برای دریچه‌های توپی که بر روی آنها لخته ایجاد نشده است و دریچه‌های دیسکی قدیمی (قبل از ۱۹۷۵) برقراری INR بیشتری نیاز است. مشخص است که اگر حوادث ترومبوژنیک بر روی دریچه ایجاد شده باشد INR بالاتری هم لازم می‌شود.

ج- بیماری دریچه‌ی میترال

I- همراه با آمبولی سیستمیک: PT را باید بین ۲-۱/۵ برابر زمان طبیعی ($INR=3/5$) حفظ نمود. اگر آمبولی دوباره ایجاد شود، استفاده از سایر داروهای ضد انعقادی خوراکی به رژیم داروئی اضافه گردد. این رژیم داروئی حداقل تا یک سال پس از به وقوع پیوستن این حادثه ادامه می‌یابد و سپس می‌توان میزان داروی مصرفی را تا دستیابی به ($PT 1/3-1/5$) برابر زمان طبیعی ($INR=3-2$) برای مدتی طولانی حفظ کرد.

II- همراه با فیبریلاسیون دهلیزی مزمن یا حمله‌ای: PT می‌بایست ۱۱۵ تا ۱۳ برابر زمان طبیعی ($INR=2-3$) برای طولانی مدت برقرار شود.

و- فیبریلاسیون دهليزی

ملاحظات	INR	PT	فیبریلاسیون دهليزی
حداقل یک سال طولانی مدت	۳-۴/۵	۱/۵-۲	همراه با ترومبوآمبولی سیستمیک
طولانی مدت	۲-۳	۱/۳-۱/۵	همراه با کاردیومیوپاتی دیلاته و یا هیپرتروفیک
طولانی مدت	۲-۳	۱/۳-۱/۵	همراه با نارسایی احتقانی قلب
حداقل ۴ هفته بعد از شرایط یوتیروئید و برقراری ریتم سینوسی	۲-۳	۱/۳-۱/۵	همراه با بیماری تیروتوکسیکوز قلبی
-	-	-	جوان با علت نامشخص بالای ۶۰ سال
طولانی مدت	۲-۳	۱/۳-۱/۵	در صورتی که کمتر از ۴۸ ساعت از آغاز فیبریلاسیون دهليزی (او یا فلورت دهليزی و یا تاکیکاردی فوق بطنی) نگذشته باشد، به مصرف آنتی کوآگولانت نیاز نیست.
در بیماران جوان که عارضه خونریزی دهنده ندارند برقراری INR = 2-3	-	-	بیماری عروق کرونر، هیپرتانسیون، بیماری مادرزادی و سایر بیماری‌های دریچه‌ای توصیه می‌شود.

ملاحظات	INR	PT	پرولاپس دریچه‌ی میترال (MVP)
حداقل یک سال طولانی مدت	۳-۴/۵	۱/۵-۲	همراه با آمبولی سیستمیک
در صورتی که به درمان با آسپرین پاسخ نداده باشد.	۲-۳	۱/۳-۱/۵	همراه با TIA نامشخص
	۲-۳	۱/۳-۱/۵	همراه با فیبریلاسیون دهليزی مزمن و یا حمله‌ای

۵- کلسفیکاسیون حلقه‌ی دریچه‌ی میترال

I- همراه با ترومبوآمبولی سیستمیک: PT را باید بین ۲ - ۱/۵ برابر زمان طبیعی($4/5 = ۳$ INR) حداقل تا یک سال بعد از وقوع حادثه حفظ کرد. و بعد از آن، در طولانی مدت می‌باشد PT را بین ۱/۳-۱/۳ برابر زمان طبیعی($2-3 = ۲$ INR) برقرار کرد.

II- همراه با فیبریلاسیون دهليزی: PT را می‌باید بین ۱/۵-۱/۳ برابر زمان طبیعی($2-3 = ۲$ INR) برای طولانی مدت حفظ کرد.

ملاحظات	INR	PT	کلسفیکاسیون حلقه‌ی دریچه‌ی میترال
حداقل یک سال طولانی مدت	۳-۴/۵	۱/۵-۲	همراه با ترومبوآمبولی سیستمیک
	۲-۳	۱/۳-۱/۵	همراه با فیبریلاسیون دهليزی

آسپرین تا mg ۳۲۵ در روز افزایش یابد.

IV- اگر بیماری تنها با آسپرین درمان می شود و آمبولی رخ دهد. می توان آسپرین را تا mg ۳۲۵ اضافه نمود، یا Plavix به میزان ۷۵ mg گرم در روز به رژیم فوق اضافه، یا از مصرف وارفارین سود برداشت کرد.

استراتژی درمان هنگامی که بیمار در شرایط Excessive Anticoagulation باشد:

در بیشتر بیماران هنگامی که INR از محدوده ۱-۳ می توان به سطح یافته است با قطع وارفارین و بررسی مجدد INR می توان خطر دلخواه رسید. ولی باید توجه داشت که افت سریع INR به زیر محدوده ۰.۵ می تواند خطر ترومبوآمبولی را افزایش می دهد.

بیماران با INR در محدوده ۱-۰ که خونریزی ندارند می توانند وارفارین را قطع و ویتامین K خوراکی به میزان mg ۱-۲ / ۵ دریافت نمایند و پس از ۲۴ ساعت دوباره INR بررسی شود و در صورت نیاز، دوباره وارفارین با میزان مناسب شروع شود.

در موارد اورژانس، استفاده از FFP جهت کنترل میزان INR بر ویتامین K (خوراکی و به خصوص تزریقی) ارجحیت دارد.

- استراتژی درمانی با آنتی کواگولانت هنگامی که بیمار به جراحی های قلبی یا غیر قلبی نیاز دارد.

الف) در موارد معمول:

I- اگر بیمار وارفارین مصرف می کند، می بایست ۷۲ ساعت قبل

ز- انفارکتوس قلبی (به دنبال شروع درمان ترومبوآمبولی و هپارین)

I- در سطح قدامی قلب و به فرم تمام جداره ای: PT را می باید بین ۱/۵-۱/۳ برابر زمان طبیعی (INR=۲-۳) برای سه ماه برقرار کرد.

II- انفارکتوس حادبا فیبریلاسیون دهلیزی و یا تاریخچه ای از آمبولی سیستمیک یا حادث ترومبوآمبولی وریدی و یا کاهش کسر جهش بطئی (EF) طولانی مدت یا نارسایی احتقانی قلب: PT را می بایست در محدوده ۱/۵-۱/۳ برابر زمان طبیعی (INR=۲-۳) برای سه ماه حفظ نمود. شایان ذکر است که درمان آنتی کوآگولانت خطر عود انفارکتوس قلبی را کاهش نمی دهد. اما اگر یکی از عامل های خطر ایجاد آمبولی سیستمیک، یا ریوی حتی بعد از سه ماه از شروع درمان وجود داشته باشد، مصرف طولانی مدت آنتی کوآگولانت توصیه می شود.

ح- اقدام های درمانی جهت حمله های آمبولی در بیماران با دریچه های مصنوعی که تحت درمان با آنتی کوآگولانت هستند:

I- اگر بیمار وارفارین مصرف کرده و INR=۲-۳ باشد، وارفارین را افزایش دهید تا INR محدوده ۰.۵-۰.۳/۰.۵ قرار گیرد.

II- اگر INR=۰.۳-۰.۵ باشد، باید وارفارین را افزایش داد تا INR در محدوده ۰.۴-۰.۵ قرار گیرد.

III- اگر بیمار با بیشترین محدوده از INR دچار حمله های آمبولی شود و آسپرین مصرف نکرده باشد، باید آسپرین به میزان ۷۵-۱۰۰ میلی گرم به رژیم درمانی اضافه شود.

IV- در شرایط فوق، اگر باز هم آمبولی ایجاد شود باید مصرف

● در جراحی های غیر قلبی اورژانس در بیماران دریچه ای قلب که وارفارین مصرف می کنند، می توان وارفارین را قطع و از FFP استفاده کرد. مصرف FFP بر ویتامین K تزریقی با میزان بالا مناسب تر است.

● بطور کلی، در بیماران با دریچه ای مصنوعی که به قطع وارفارین جهت جراحی های غیر قلبی و یا کارهای دندانپزشکی نیاز دارند استفاده از دوز بالای ویتامین K تزریقی به علت ایجاد شرایط انعقاد پذیری زیاد به صورت معمول منع مصرف دارد.

کارهای دندانپزشکی در بیماران دریچه ای

۱- قطع وارفارین ۳ روز قبل از کارهای دندانپزشکی با میزان بروز عوارض لخته شدن به مقدار ۱۶٪ / .٪ رو به رو است.

۲- در بیمارانی که خطر بروز لخته در آنها بالا است بهتر است یک روز بعد از عمل علاوه بر وارفارین تارسیدن به ۲-۳ INR هپارین نیز مصرف شود.

۳- در کارهای دندانپزشکی می توان به جهت به حداقل رساندن خونریزی در محیط دهان از دهان شویه Tranexamic Acid بدون تغییر میزان مصرف وارفارین سیستمیک سود برد.

بیماران دریچه ای قلب و حاملگی

در خانم های باردار که به علت بیماری دریچه ای تحت درمان با وارفارین هستند ادامه ای درمان با وارفارین ممکن است مشکلات عمده ای ایجاد کند. وارفارین در طی شش هفته ای اول بارداری بدون پیامدهای جانبی است، ولی در طی هفته ششم تا دوازدهم بارداری

از جراحی وارفارین قطع شود و یک روز پس از جراحی، یا یک روز پس از کنترل خونریزی فعال دوباره شروع شود.

II- اگر بیمار آسپرین مصرف می کند، بهتر است یک هفته قبل از جراحی آسپرین قطع شود و یک روز پس از جراحی، یا پس از کنترل خونریزی فعال دوباره شروع شود.

(ب) در شرایط نامعمول:

I- اگر بیمار در معرض خطر شدید بروز ترومبوز باشد، باید ۷۲ ساعت قبل از جراحی وارفارین قطع شود و ۴۸ ساعت قبل از جراحی هپارین شروع شود و ۶ ساعت قبل از جراحی هپارین نیز قطع گردد. دوباره ۲۴ ساعت بعد از جراحی هپارین و وارفارین را شروع نموده و تا هنگامی که INR به محدوده ۲-۳ برسد مصرف هپارین را ادامه دهید.

II- در عمل های جراحی که خطر خونریزی بعد از عمل بالا یا مشکل ساز باشد باید مصرف هپارین را در نزدیک ترین وقت ممکن بعد از جراحی، اگر شرایط فرد اجازه دهد، شروع نمایید و aPTT را بین ۶۰-۸۰ ثانیه نگه دارید و مصرف هپارین را تا هنگام رسیدن به ۲-۳ INR = (پس از شروع وارفارین) ادامه دهید.

III- در جراحی هایی که خطر خونریزی پایین است، می توان درمان ضد انعقادی را ادامه داد.

نکته ها

● روز قبل از جراحی باید INR بیمار بررسی شود. اگر جراحی با خطر خونریزی کمی همراه باشد، هدف رسیدن به $1/5 < \text{INR} < 1/4$ است.

- توصیه می شود در مادر باردار که به بیماری دریچه ای قلبی مبتلا است و دریچه ای مصنوعی دارد آسپرین با دوز ۷۵-۱۰۰ mg در روز در سه ماهه ای دوم و سوم بارداری همراه با وارفارین یا هپارین استفاده نماید.
- در مادر با دریچه ای مصنوعی که تحت درمان ضد انعقادی می باشد بهتر است ۶-۴ ساعت پس از زایمان هپارین استفاده شود و وارفارین خوراکی در صورتی شروع شود که خونریزی مشاهده نشده است.
- استفاده از دی پیریدامول به جای آسپرین در طی دوران بارداری به علت عارضه های خطرناک بر روی جنین منع مصرف دارد.

استراتژی درمانی در بیمار دارای دریچه ای مصنوعی قلب توانم با قر و مبوز بر روی دریچه

انسداد دریچه ای مصنوعی ناشی از تشکیل ترومبوز، یا رشد پانوس، یا ترکیبی از این دو مشاهده شده است که جهت تشخیص باید اطلاعات دقیق از یافته های بالینی در بیمار و اکوکاردیوگرافی و به خصوص TEE داشته باشیم. جراحی اورژانس در بیماران با علامت نارسایی قلبی و (III,IV FC) یا قر و مبوز های بزرگ ضروری است. استفاده از عامل های فیبرینولیتیک برای ترمبوز دریچه های مصنوعی سمت چپ قلب ممکن است با خطر های جدی همراه باشد (۱۵ درصد احتمال آمبولی مغزی). اما در بیماران highrisk برای عمل جراحی یا آنهایی که از نظر همودینامیک ثابت

سبب امبوبویاتی شدید می شود. مصرف وارفارین در سه ماهه ای دوم و سوم نیز بلامانع است، اما توصیه شده است در هفته های آخر بارداری وارفارین به هپارین تبدیل شود.

استفاده از (UHF) Unifactional Heparin (LMWH) Low Molecular-Weight برای جنین به کل بی خطر است، اما احتمال خطر حاده های ترومبوآمبولیک را بربروی دریچه ای مادر افزایش می دهد. لذا مونیتوریگ دقیق درمان ضد انعقاد در طی دوران بارداری الزامی است.

اگر مادری که تحت درمان با وارفارین است تمایل به بارداری داشته باشد، آزمایش های بارداری او باید پیوسته بررسی شود. در ابتدا نیازی به قطع وارفارین نخواهد بود، اما میان هفته های ششم تا دوازدهم بارداری قطع وارفارین و استفاده از UFH وریدی، یا LMWH زیر جلدی توصیه می شود.

پس از هفته ای ۳۶ بارداری نیز استفاده از UFH وریدی یا زیر جلدی، یا LMWH توصیه شده است. استفاده از UFH برای جنین با خطر کمتری همراه است، اما احتمال ترومبوز بر روی دریچه ای مصنوعی مادر، آمبولی سیستمیک، عفونت، استئوپروز و ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین در مادر بیشتر می شود. اگر مادر باردار با دریچه ای مصنوعی از LMWH استفاده می کند، بهتر است این دارو را به صورت زیر جلدی دو بار در روز دریافت نماید تا سطح anti Xa ساعت پس از تزریق، بین ۰/۷-۰/۱۲ unit قرار گیرد.

- در مادران باردار، که وارفارین مصرف می کنند، بهتر است INR در حدود ۳ حفظ شود (INR = ۵/۲ - ۵/۲)

هستند، یا لخته های کوچک بر روی دریچه دارند استفاده از این عامل ها ممکن است مفید باشد.

همچنین استفاده از عامل های فیبرینولیتیک برای ترومبوزهای دریچه های مصنوعی سمت راست قلب، که FC (III,IV) دارند یا لخته بزرگ بر روی دریچه تشکیل شده باشد، توصیه شده است. به طور کلی، می توان گفت که استفاده از عامل های فیبرینولیتیک در خط اول درمان ترومبوزهای دریچه های مصنوعی در موردهای ذیل کارایی دارد:

الف) بیماران با (I,II) FC و لخته های کوچک بر روی دریچه مصنوعی

ب) بیماران با (III,IV) FC و لخته های کوچک بر روی دریچه مصنوعی در صورتی که جراحی highrisk باشد.

ج) بیماران با انسداد دریچه مصنوعی و (III,IV) FC و لخته های بزرگ بر روی دریچه به شرطی که جراحی اورژانس highrisk باشد. باید یادآور شد که استفاده از هپارین وریدی به عنوان جانشین عامل های فیبرینولیتیک در بیماران با ترومبوز بر روی دریچه مصنوعی که (I,II) FC و لخته های کوچک دارند نیز دیده شده است.

تدخّل اثر سایر
داروها با وارفارین



Drug	Effect on Anticoagulant Activity	Mechanism ¹	Other Effects ²	Additional Information
>> Anabolic steroids	Increase	D, E		Especially with 17-alpha-alkylated compounds
>> Androgens	Increase	D, E		
Anesthetics, inhalation ³	Increase	Unknown		
Antacids	Decrease	F		May be avoided in medications given several hours apart
Antibiotics ³	Increase	G		Significant potentiation very rare if dietary intake of vitamin K adequate. See also separate tables for azlocillin, carbencillin, cefamandole, cefoperazone, chloramphenicol, erythromycins, mezlocillin, piperacillin, rifampin, and ticarcillin
>> Antidiabetic agents, oral	Increase	H		
	Decrease	I		Initial effect With continued concurrent use Hepatic metabolism of antidiabetic agent may be decreased, leading to increased plasma concentration and half-life, hypoglycemic effect, and risk of toxicity of antidiabetic agent, especially with dicumarol
>> Aspirin	Increase	A (with large doses), H	a, b	With large doses of aspiric acid Decreased platelet aggregation may occur with single doses as low as 40 mg
>> Azlocillin			a	

۲

Table 1. Drug interaction and/or Related Problems

The following drug interactions and/or related problems have been selected on the basis of their potential clinical significance (possible mechanism in parentheses where appropriate) $\frac{3}{4}$ not necessarily inclusive ($>$ = major clinical significance):

Note: In addition to the listed interactions, the possibility should be considered that the risk of hemorrhage may be increased by concurrent use of any medications that may inhibit platelet aggregation or cause hypoprothrombinemia, thrombocytopenia, or gastrointestinal...

Drug	Effect on Anticoagulant Activity	Mechanism ¹	Other Effects ²	Additional Information
Acetaminophen (chronic high-dose usage)	Increase	A		Does not apply to occasional use or chronic use of less than 2 grams per day of acetaminophen
Alcohol	Increase (acute intoxication) Decrease (chronic abuse)	B C		Other acute effects of alcohol on the liver may also be involved However, increased activity possible in advanced hepatic cirrhosis
>> Allopurinol	Increase	B		
Aminosalicylates	Increase	A		
>> Amiodarone	Increase	B		Potentiation reported to occur in 4 to 6 days after initiation of amiodarone therapy and to persist up to 4 months following discontinuation of amiodarone

۳

Drug	Effect on Anticoagulant Activity	Mechanism ¹	Other Effects ²	Additional Information
Colchicine				May also cause thrombocytopenia (with chronic use) and coagulation defects including disseminated intravascular coagulation (with overdose)
>> Colesipol	Decrease	F		May be avoided if medications given 6 hours apart
>> Contraceptives, oral	Increase	K		Not avoided if medications given 6 hours apart
Corticortropin	Increase	Unknown	b, c	
Cyclophosphamide	Decrease	Unknown		
>> Dextrothyroxine	Increase	A	d	
Diazoxide	Decrease	Unknown		
>> Difunisal	Increase	A		
>> Dextran		a		
>> Dipyridamole	Increase	D, E		Effect may depend on thyroid status of patient
Diazepam	Increase	H		
>> Disopyramide ³	Increase	H	a,b	Decreased platelet aggregation occurs only with greater-than-recommended daily doses
Dipyridamole			a	With doses greater than 400 mg per day
Disopyramide ³	Decrease	Unknown		
	Increase	Unknown		

Drug	Effect on Anticoagulant Activity	Mechanism ¹	Other Effects ²	Additional Information
>> Barbiturates	Decrease	C		
Bromelains	Increase	Unknown		
>> Carbamazepine	Decrease	C		
>> Carbenicillin (parenteral)			a	
>> Cefamandole	Increase	D	a	
>> Cefoperazone	Increase	D	a	
>> Chloral hydrate	Increase	H		Initial effect, usually during first 2 weeks of concurrent use, with continued concurrent use, anticoagulant activity may return to baseline level or be decreased
>> Chloramphenicol	Increase	B		
Chlorinated insecticides ³	Decrease	C		
Chlorbutanol ³	Decrease	Unknown		
>> Cholestyramine	Decrease	F		May be avoided if medication given 6 hours apart
	Decrease	J		Not avoided if medication given 6 hours apart
	Increase	K		
Chymotrypsin ³	Increase	Unknown		
>> Cimetidine	Increase	B		
Cinchophen	Increase	Unknown		
>> Clofibrate	Increase	D, H		Other mechanisms may also be involved

Drug	Effect on Anticoagulant Activity	Mechanism ¹	Other Effects ²	Additional Information
Heparin	Increase	N	c	May prolong prothrombin time used to monitor therapy, especially when given as an intravenous bolus or if full therapeutic doses given subcutaneously, to minimize problems, draw blood for test just prior to, or at least 5 hours after, the intravenous bolus dose or 24 hours after subcutaneous injection of a full therapeutic dose
Ibuprofen			a, b	
>> Indometacin	Increase	H	a, b	
Influenza vaccine	Increase	B		
Isoniazid	Increase	B		
Ketoconazole	Increase	Unknown		
Ketoprofen			a, b	
Laxatives, bulk-forming				
Meclofenamate	Increase	H	b	
>> Mefenamic acid	Increase	H	b	
Meperidine	Increase	Unknown		
Mercaptopurine	Increase	A	d	
>> Methimazole	Decrease	O		
	Increase	A		Effect may also depend upon dosage and subsequent thyroid status of patient

Drug	Effect on Anticoagulant Activity	Mechanism ¹	Other Effects ²	Additional Information
>> Disulfiram	Increase	B		
Diuretics ³	Decrease	M		
Divalproex			a	
>> Erythromycins	Increase	B		
>> Estramustine	Decrease	L		
>> Estrogens	Decrease	L		
Ethacrynic acid ³	Increase	H	b	
>> Ethchlorvynol	Decrease	C	a, b	
>> Fenoprofen	Increase	Unknown		
Glucagon ³	Increase	Unknown		Potentiation reported only with doses > 25 mg per day for 2 or more days; however, these doses are rarely if ever used
Glucocorticoids	Increase	Unknown	b, c	
	Decrease	Unknown		
>> Glutethimide	Decrease	C		
>> Griseofulvin	Decrease	C		
Haloperidol ³	Decrease	C		
	Increase	Unknown		

Drug	Effect on Anticoagulant Activity	Mechanism ¹	Other Effects ²	Additional Information
	Decrease	C		With continued concurrent use Hepatic metabolism of hydantoin anticonvulsants, especially phenytoin, may be decreased, leading to increased anticonvulsant plasma concentration, half-life, and risk of toxicity, especially with dicumarol
>> Piperacillin			a	
Piroxicam			a, b	Possibility that anticoagulant activity may be increased because of displacement from protein-binding sites should be considered; however, has not been demonstrated
>> Picamycin	Increase	A	d	
>> Primidone	Decrease	C		Effect caused by barbiturate metabolite
Propoxyphen ³	Increase	Unknown		
>> Propylthiouracil	Increase	A		Effect may also depend upon dosage and subsequent thyroid status of patient
>> Quinidine	Increase	D, E		
Quinine	Increase	A		
Radioactive compounds	Increase	Unknown		
>> Rifampin	Decrease	C		
>> Salicylates	Increase	A (with large doses), H	c See also separate table entries for aspirin and diflunisal	

Drug	Effect on Anticoagulant Activity	Mechanism ¹	Other Effects ²	Additional Information
Methotrexate	Increase	A	d	
Methylldopa	Increase	Unknown		
Methylenediate	Increase	B		
>> Metronidazole	Increase	B		
>> Mezlocillin		a		
Miconazole	Increase	Unknown		
Mineral oil	Decrease	F		May be avoided if medications given 6 hours apart
	Increase	K		Not avoided if medications given 6 hours apart
Monoamine oxidase (MAO) inhibitors ³	Increase	Unknown		
>> Nalidixic acid	Increase	H	a, b	Nifedipine may also be displaced from protein binding sites, leading to increased plasma concentrations of free [unbound] medication and risk of toxicity
Naproxen				
Nifedipine	Increase	H		
>> Phenylbutazone	Increase	B, H	a, b	Initial effect
>> Phenytoin, and possibly other hydantoin type anti convulsants	Increase	H		

Drug	Effect on Anticoagulant Activity	Mechanism ¹	Other Effects ²	Additional Information
Verapamil	Increase	H	a	Verapamil may also be displaced from protein binding sites, leading to increased plasma concentrations of free [unbound] medication and risk of toxicity
Vitamin A	Increase	Unknown		
Vitamin E ³	Increase	Unknown		
>> Vitamin K	Decrease	L		
1 Mechanisms leading to increase or decrease in anticoagulant activity as shown by measurement of prothrombin time:				
(A) Decreased hepatic synthesis of procoagulant factors. (B) Inhibition of enzymatic metabolism of anticoagulant. (C) Accelerated metabolism of anticoagulant secondary to stimulation of hepatic microsomal enzyme activity. (D) Alteration of procoagulant factor synthesis or catabolism. (E) Increased receptor affinity for anticoagulant. (F) Decreased absorption of anticoagulant from gastrointestinal tract. (G) Decreased vitamin K synthesis secondary to alteration in intestinal flora. (H) Displacement of anticoagulant from protein-binding sites. (I) Increased metabolism of anticoagulant. (J) Interference with enterohepatic circulation of anticoagulant. (K) Decreased vitamin K absorption or synthesis. (L) Incongulant factors in the blood; diuretic-induced improvement of hepatic congestion may lead to improved hepatic function resulting in increased procoagulant factor synthesis. (M) Reduction of plasma volume leading to concentration of procoagulant factors in the blood. (N) Severe factor IX deficiency (with coumarin derivatives).				
2 Effects resulting in increased risk of hemorrhage in patients receiving anticoagulants; cannot be shown by measurement of prothrombin time: (a) Inhibition of platelet aggregation. (b) Potential occurrence of gastrointestinal ulceration or hemorrhage during therapy. (c) Adverse effect on vascular integrity. (d) Interference with platelet formation. (e) Anti-coagulant activity of heparin. (f) Thrombolytic activity may lead to hemorrhage.				
3 Clinical significance has not been determined.				

Drug	Effect on Anticoagulant Activity	Mechanism ¹	Other Effects ²	Additional Information
>> Streptokinase			f	Concurrent use not recommended; however, sequential use may be indicated
>> Sulfinpyrazone	Increase	B, H	a, b	Biphasic response, with decreased anticoagulation occurring following initial potentiation, reported in one patient; reason for this unclear since other reports indicate only potentiation of anticoagulant effect
>> Sulfonamides	Increase	B, H		
>> Sulindac	Increase	H	a, b	
Testosterone	Increase		D, E	
>> Thyroid hormones	Increase			Effect may depend upon dosage and subsequent thyroid status of patient
>> Ticarcillin			a	
Tobacco smoking	Decrease	C		Thrombogenic potential of tobacco smoking should also be considered
Tolmetin			a, b	
Tricyclic antidepressants ³	Increase	B		Especially with amitriptyline or nortriptyline
>> Urokinase			f	Concurrent use not recommended; however, sequential use may be indicated
Valproic acid	Increase	A	a	

مقدار مصرف و ویتامین K	سامان دهی	INR
تجویز نمی شود	گذینه: کاهش مقدار پایه افزایش دفعات پایش و شروع مجدد دارو با مقادیر کمتر به محض آنکه INR در محدوده درمانی قرار گیرد. گذینه: در صورتی که افزایش یافته است (به میزان ۵/۰ تا کمی بالاتر از حد درمانی در بیماری که قبل و ضعیت پایداری داشته است) می توان دارو را با همان مقدار کنونی ادامه داد. (رتبه ۳c)	بیش از ۱/۵ هدف ولی کمتر از ۱/۴
تجویز نمی شود	عدم مصرف یک ب دنبت معدی دارو افزایش دفعات پایش و شروع مجدد دارو با مقدار کمتر به محض آنکه INR در محدوده درمانی قرار گیرد. تجویز ویتامین K غیر ضروری است. (رتبه ۲b)	۱۰/۵ تا ۱۰/۴

سامان دهی بیمارانی
که INR بالای
محدوده درمانی دارند
ولی خونریزی قابل
مالحظه ای ندارند