

نحوه برخورد با عارضه خونریزی ناشی از داروهای ضد انعقادی جدید

Hamidreza Javadi.

MD. Cardiologist

1402

مقدمه

- Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants;
- The preferred choice of anticoagulants to prevent stroke in AF.
- DOACs & NOAC are interchangeable;
 - The direct factor Xa inhibitors;
Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban,
 - The direct thrombin inhibitor;
Dabigatran.

مقدمه

- همانطور که تعداد بیشتری از NOAC ها تجویز می شود،
تعداد مطلق خونریزی های مرتبط با آن افزایش می یابد.
- NOAC ها نسبت به وارفارین خونریزی های داخل جمجمه و
تهدید کننده حیات کمتری ایجاد می کنند.
- بروز خونریزی های مشابه کاهش یافته است،
- بیماران تحت NOAC مبتلا به خونریزی های عمده (به ویژه خارج
جمجمه) نتایج مطلوب تری دارند.
- مرگ و میر ناشی از همه علل، خونریزی های کشنده و یا
تهدید کننده حیات با NOACs در مقابل وارفارین کمتر است.

مقدمه

- عوامل خطر قابل اصلاح :
- پرفشاری خون با درمان غیربهبهینه،
- مصرف بیش از حد الكل
- درمان همزمان با داروهای ضد پلاکت، NSAID ها، گلوکوکورتیکوئیدها و غیره

مدیریت بهینه خونریزی مربوط به NOACs

- تدوین یک خط مشی در سطح بیمارستان به شیوه ای بین رشته ای در میان متخصصین قلب، داخلی، پزشکان اورژانس، متخصصین مراقبت های ویژه، جراحان و سایرین.
- دسترسی برای انجام به موقع تست های انعقادی خاص،
- دسترسی و استفاده از عوامل خنثی کننده اختصاصی و غیر اختصاصی برای داروهای ضد انعقاد.
- امکان برقراری ارتباط علمی مناسب و راحت،
(به عنوان مثال در یک سایت اینترنت، در بخش اورژانس، در جزوات جیبی و ...).
- بحث و بررسی منظم بین رشته ای در مورد بیمارانی که خونریزی شدید (و همچنین سگته مغزی) را تجربه می کنند و اشتراک گذاشتن تجربیات مختلف فوق تخصصی.

تجزیه و تحلیل وضعیت بالینی

- (1) نوع خونریزی:

- مزاحم/ جزئی،

- عمده غیر تهدید کننده زندگی،

- تهدیدات زندگی.

- بر اساس قضاوت بالینی؛

- موقعیت، وسعت، سن بیمار، و بیماری های همراه، ...

- استفاده از تعاریف و تقسیم بندی های "رسمی" خونریزی*.

تجزیه و تحلیل وضعیت بالینی

تقسیم بندی

- **شدید:** عوارض خونریزی که **داخل مغزی** باشند یا منجر به **اختلالات همودینامیک قابل توجهی** شوند که نیاز به درمان دارند به عنوان **شدید یا تهدید کننده حیات** طبقه بندی می شوند.
- **متوسط:** خونریزی متوسط با نیاز به انتقال خون تعریف شد.
- **خفیف:** خونریزی جزئی که نیازی به انتقال خون یا اختلال در همودینامیک ندارد.

تجزیه و تحلیل وضعیت بالینی

- (2) بیمار و نحوه درمان او:
- زمان دقیق آخرین مصرف دارو
- دوز تجویز شده دارو
- عملکرد کلیه بیمار
- سایر عوامل موثر بر غلظت پلاسما (به عنوان مثال عملکرد کبد، داروهای مشترک و غیره)
- سایر عوامل موثر بر هموستاز (مثلاً مصرف همزمان داروهای ضد پلاکتی).

تجزیه و تحلیل وضعیت بالینی

فاصله از آخرین دوز دارو

- ضد انعقاد ها پس از پنج نیمه عمر از آخرین دوز به طور کامل از پلاسما پاک می شوند.
- نیمه عمر زیر برای بیماران با عملکرد طبیعی کلیه است:
- دابیگاتران - 12 تا 17 ساعت؛ در روز 2.5 تا 3.5 پاک می شود.
- ریواروکسابان - 5 تا 9 ساعت؛ در روز 1 تا 2 پاک می شود.
- آپیکسابان - 8 تا 15 ساعت؛ در روز 1.5 تا 3 پاک می شود.
- ادوکسابان - 6 تا 11 ساعت؛ در روز 1.3 تا 2 پس از آخرین دوز کاملاً پاک می شود.

تجزیه و تحلیل وضعیت بالینی

عملکرد کلیه و کبد

- نیمه عمر DOAC ها به عملکرد کلیوی/کبدی بستگی دارد.
- در نارسایی شدید کلیوی و/یا کبدی ممکن است درجه و/یا مدت زمان ضد انعقاد بیشتر از بیماران با عملکرد طبیعی کلیه و کبد باشد.
- **دابیگاتران** - دفع تقریباً 80 تا 85 درصد کلیوی است.
- **ریواریوکسابان** - دفع تقریباً 35 درصد کلیوی است.
- **آپیکسابان** - دفع تقریباً 25 درصد کلیوی است.
- **ادوکسابان** - دفع تقریباً 35 درصد کلیوی است.
- در سه داروی آخر نارسایی شدید کبدی می تواند منجر به تجمع زیستی شود.

تجزیه و تحلیل وضعیت بالینی

- (3) خطر ترومبوآمبولی در بیمار؛
- مخصوصاً استفاده از عوامل پروترومبوتیک،
- توجه به لزوم شروع مجدد و به موقع درمان ضد انعقاد

تست های انعقادی

- تست های معمول انعقاد و اندازه گیری سطوح پلاسمایی NOAC، در ارزیابی خونریزی های مرتبط با NOAC مهم است:
 - اگر نتیجه زمان لخته شدن طبیعی باشد (dTT/ecarin clotting time) تعیین مقادیر دقیق مهارکننده های مستقیم ترومبین) غلظت و سطح پلاسمایی قابل توجه دایگاتران را رد می کند.
 - اگر نتیجه فعالیت ضد Xa (anti-Xa activity) برای بیماران تحت درمان با Anti-FXa طبیعی باشد سطح پلاسمایی بالا در مورد ضد انعقاد مربوطه کنار گذاشته می شود.

تست های انعقادی

- **تست های انعقادی معمولی**، به دلیل تأثیر NOAC، یا به دلایل دیگر، به ویژه در شرایط خونریزی شدید و اختلال انعقاد ناشی از مصرف فاکتورهای انعقادی (consumption coagulopathy)، ممکن است غیرطبیعی باشد.
- **اصلاح وضعیت انعقاد خون** به تنهایی و لزوماً منجر به بهبود نتایج بالینی نمی شود (به عنوان مثال در زمینه خونریزی داخل جمجمه).

تست های انعقادی

- تست های انعقادی برای تعیین وضعیت انعقاد در دریافت کننده های DOAC استفاده نمی شود.
- زمان انعقاد طولانی در تعیین اثر ضد انعقادی باقی مانده مفید است
- اما نتیجه طبیعی تست انعقادی را نمی توان ملاک رفع اثر ضد انعقاد یا حذف مداخلات تهاجمی قرار داد:
- زمان پروترومبین / نسبت نرمال شده بین المللی (PT/INR)
- زمان نسبی ترومبوپلاستین فعال (aPTT)
- زمان لخته شدن ترومبین (TT) در بیماران مشکوک به اثر دابیگاتران

تست های تخصصی

- **دابیگاتران:**

- بیماری که خونریزی دارد و آزمایش انعقادش طبیعی است را درمان می کنیم،
- یک استثنا بیمار تحت دابیگاتران است که دارای TT طبیعی است
- **TT** به اثرات دابیگاتران حساس است و حتی با مقادیر ناچیز دارو طولانی شود.
- **TT رقیق کالیبره شده** (calibrated dilute TT) به طور خطی با غلظت دابیگاتران همبستگی دارد.
- **سطح کمی دابیگاتران** هنگامی که استفاده از یک عامل خنثی کننده در نظر باشد، استفاده اختصاصی دارد.

تست های تخصصی

- برای Rivaroxaban ، apixaban ، edoxaban تست هایی برای فعالیت ضد فاکتور Xa موجود است، اما پزشکان کمی دسترسی به موقع به آن ها دارند.
- عدم وجود فعالیت ضد فاکتور Xa، یعنی هیچ اثر دارویی ضد فاکتور Xa مرتبط با بالین وجود ندارد.
- افزایش فعالیت ضد فاکتور Xa ممکن است منعکس کننده ادامه اثر ضد انعقادی آن باشد.
- اما میزان اثر ضد انعقادی موجود را نمی توان به طور قابل اعتماد تعیین کرد.
- سطح آنتی فاکتور Xa به عنوان راهنمای حضور مهارکننده مستقیم فاکتور Xa استفاده می شود،

سایر تست های آزمایشگاهی محدود

- Hemoglobin level
- Platelet count
- Renal function tests
- Liver function tests
- Tests for DIC

خونریزی تهدید کننده حیات

یا خونریزی در یک محل بحرانی

- بیماران که در حین درمان با NOAC دچار خونریزی تهدید کننده حیات یا خونریزی در یک عضو مهم شده اند،
 - ممکن است علاوه بر اقدامات استاندارد، از **خنثی سازی دارو** بهره مند شوند.
 - تست های آزمایشگاهی و پانل کامل انعقاد باید **قبل از هرگونه خنثی سازی** به منظور هدایت درمان انجام شود،
 - اما اقدامات **فوری مبتنی بر ارزیابی های بالینی** باید بدون انتظار برای نتایج آزمایشگاهی انجام گردد.

خونریزی تهدید کننده حیات

یا خونریزی در یک محل بحرانی

- عادی سازی انعقاد خون به خودی خود و لزوماً برای توقف خونریزی **کافی نیست**، اما امکان مداخلات تهاجمی بیشتری را برای کنترل منشاء خونریزی فراهم می کند.
- پس از خنثی کردن مستقیم دارو، در برخی از بیماران ممکن است **غلظت قابل توجه NOAC دوباره ظاهر شود** و به **ادامه یا تکرار خونریزی** کمک کند، که ضرورت دارد نظارت بالینی و آزمایشگاهی ادامه یابد.

(به ویژه پس از andexanet alpha به دلیل نیمه عمر کوتاه تر، اما بعد از idarucizumab کمتر)

Idarucizumab/ for dabigatran

- **ایداروسیزوماب:** یک قطعه آنتی بادی انسانی، برای اتصال به **دابیگاتران** به طور خاص
- در بیماران تحت درمان با **دابیگاتران** و با **خونریزی شدید** یا **تهدیدکننده زندگی** یا **نیاز به جراحی اورژانسی***
- **خنثی سازی کامل فعالیت ضد انعقادی دابیگاتران در عرض چند دقیقه**
- **به عنوان درمان خط اول** در چنین شرایطی
- در مجموع **5 گرم ایداروسیزوماب** به صورت داخل وریدی
- در دو دوز **2.5 گرم**، به صورت دو انفوزیون متوالی در هر **5 تا 10 دقیقه** یا به صورت تزریق بولوس

Idarucizumab/ for dabigatran

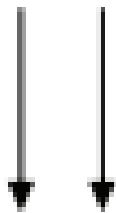
- دوز 5 گرم ایداروسیزوماب ممکن است سطح بالای دابیگاتران را **کاملاً خنثی نکند*** پس ادامه نظارت بالینی-آزمایشگاهی ضروری است،
- سطوح پایین دابیگاتران ممکن است پس از 12-24 ساعت **دوباره ظاهر** شود.
- پس از 24 ساعت، در صورت امکان و وجود اندیکاسیون بالینی، دابیگاتران را می توان **دوباره شروع کرد**.
- **سایر داروهای ضد انعقاد از جمله هپارین** تحت تأثیر ایداروسیزوماب قرار نمی گیرند.
- اگر ایداروسیزوماب در دسترس نباشد، ممکن است از **دیالیز برای حذف نسبی دابیگاتران** از گردش خون استفاده شود.
- **دیالیز در یک خونریزی شدید تنها در صورتی که idarucizumab به راحتی در دسترس نباشد**

Application and effect of idarucizumab

Application of Idarucizumab



5g i.v. in two consecutive infusions of
2.5g i.v. over 5-10 minutes each (or as a bolus)



Andexanet alfa/

Direct reversal of apixaban,
edoxaban, or rivaroxaban (FXa-inhibitors)

- آندگزانت آلفا آنالوگ FXa انسانی نوترکیب و غیرفعال،
 - به طور غیر اختصاصی به مهارکننده‌های FXa متصل می‌شود و مانع از مهار FXa می‌شود.
 - در خونریزی‌های شدید یا تهدید کننده زندگی استفاده می‌شود.
 - استفاده از آن شامل بیماران تحت عمل جراحی اورژانسی نمی‌شود.

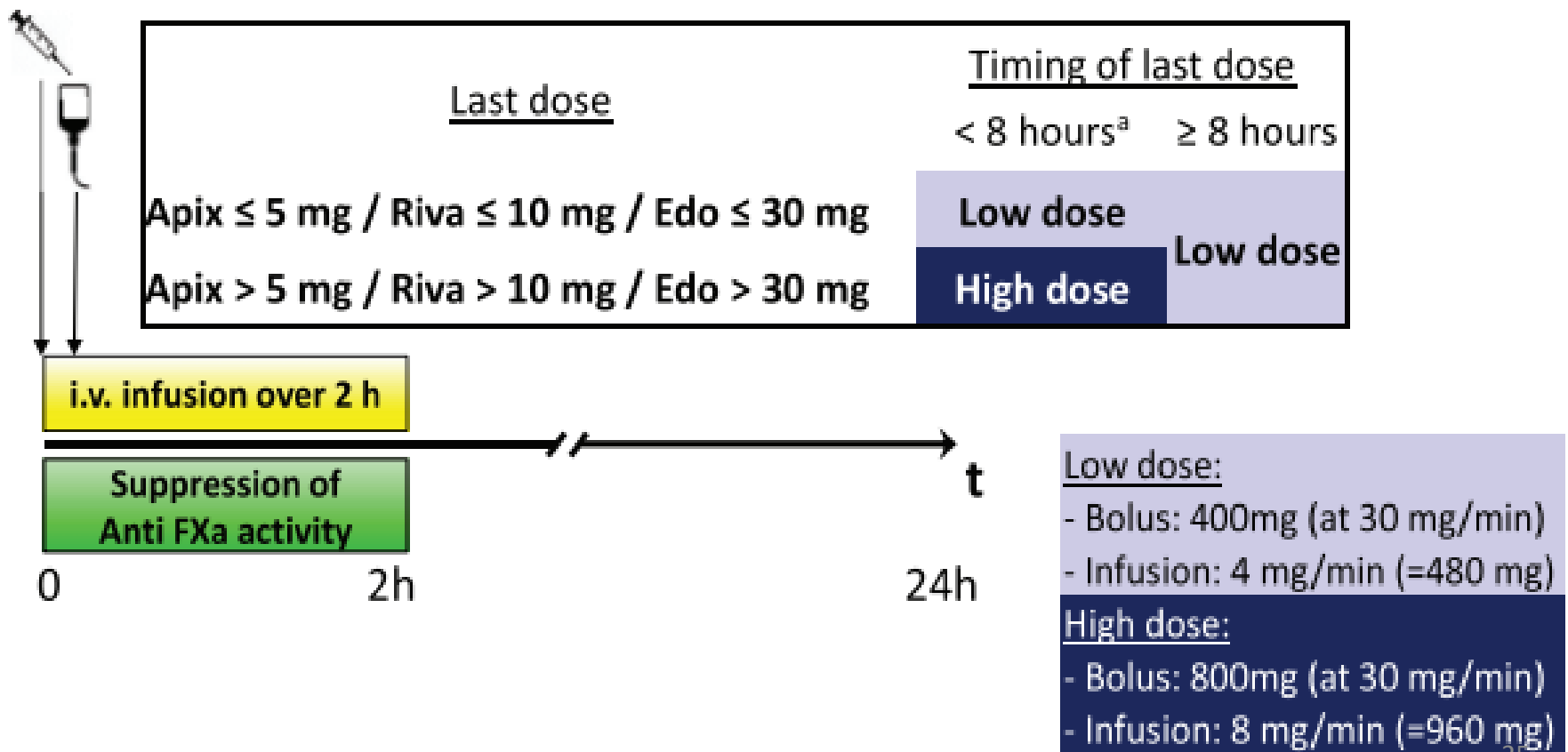
Andexanet alfa/

Direct reversal of apixaban,
edoxaban, or rivaroxaban (FXa-inhibitors)

- آندگزانت آلفا به صورت پودر لیوفیلیزه تهیه می شود.
- به صورت بولوس طی 15 تا 30 دقیقه و پس از آن یک انفوزیون 2 ساعته بسته به نوع NOAC و زمان آخرین مصرف NOAC
- فقط برای خنثی کردن خونریزی های خطرناک یا غیرقابل کنترل در بیماران تحت آپیکسابان یا ریواروکسابان
- احتمالاً اثر مشابهی در بیماران ادوکسابان خواهد داشت.
- فعالیت ضد انعقادی ممکن است پس از قطع انفوزیون دوباره ظاهر شود
- در حال حاضر نحوه تجویز مجدد مهارکننده های FXa یا هیپارین مشخص نیست

Andexanet alpha is currently only approved for reversal of life-threatening uncontrollable bleeding in patients taking apixaban or rivaroxaban. It will have a similar effect in patients on edoxaban.

Application of Andexanet Alpha



فاکتورهای انعقادی / PCC/aPCC

- نتایج خونریزی‌های تحت NOAC با درمان‌های مختلف از جمله PCC/aPCC **مشابه بازوی VKA** بود.
- اثربخشی PCCs یا aPCCs بالینی در بیماران تحت درمان NOACs و با خونریزی فعال، در **RCT ثابت نشده است**.
- چندمطالعه مشاهده‌ای در بیماران با خونریزی عمده، نشان می‌دهد (a)PCCs **در حمایت از هموستاز موثر است**.
- سودمندی آن در **خونریزی داخل جمجمه نامشخص** است.

فاکتورهای انعقادی/PCC/aPCC

- PCC یا aPCC را در موارد زیر می توان مدنظر داشت:
 - در یک خونریزی تهدید کننده حیات و نیاز به حمایت هموستاتیک فوری،
 - به خصوص اگر یک عامل خنثی کننده خاص در دسترس نباشد یا بسیار پرهزینه باشد.
 - انتخاب بین PCC و aPCC به در دسترس بودن آنها و تجربه مرکز درمانی بستگی دارد.
 - aPCC یک اثر انعقادی قوی ایجاد می کند و فقط باید توسط پزشکان با تجربه استفاده شود.

سایر فاکتورهای انعقادی

- ویتامین K و پروتامین هیچ نقشی در مدیریت خونریزی تحت NOAC ها ندارند.
- ویتامین K ممکن است فقط در خونریزی تحت NOAC مفید باشد که به کمبود ویتامین K مشکوک باشد
- پروتامین در صورت درمان همزمان با هپارین مفید خواهد بود.
- با NOACs، تجویز فاکتورهای انعقادی به ندرت استفاده می شود
- هر گونه اثر ضد NOAC از یک پیش انعقاد (procoagulant) باید به دقت در برابر اثر پروترومبوتیک بالقوه آن توزین شود.

آنتی فیبرینولیتیک ها

و سایر درمان های پیش هموستاز

- عوامل ضد فیبرینولیز، **ترانکسامیک اسید** و **اپسیلون آمینوکاپروئیک اسید** برای خونریزی شدید،
 - هر دو را به صورت خوراکی یا **۷ تجویز می شود**
 - **تجویز داخل وریدی** برای کسانی با خونریزی شدید یا تهدید کننده زندگی
 - **دسموپرسین (DDAVP)** برای اختلال عملکرد پلاکتی، در اورمی یا در مصرف عوامل ضد پلاکتی،
 - دوز معمولی 0.3 میکروگرم بر کیلوگرم به صورت زیر جلدی یا داخل وریدی
 - ممکن است عملکرد پلاکت را **برای چند ساعت بهبود بخشد**.
 - معمولاً **بیش از دو دوز تجویز نمی شود** زیرا تاکی فیلاکسی اغلب پس از دوز دوم ایجاد می شود و می تواند با هیپوناترمی پیچیده شود.
 - **اطلاعات موثری** در مورد اثربخشی این عوامل در خونریزی مربوط به **DOAC وجود ندارد**

انتقال خون و فرآورده های خونی

- انتقال خون جزء مراقبت های حمایتی برای خونریزی شدید است
- گلبول های قرمز (RBCs): بسته به میزان خونریزی و میزان از دست دادن خون،
- پلاکت: برای خنثی کردن DOACs در بیمار با تعداد پلاکت طبیعی استفاده نمی شود.
- بیمار ان ترومبوسیتوپنی: درمان علت زمینه ای ترومبوسیتوپنی، و اگر ترومبوسیتوپنی شدید و خونریزی شدید یا تهدید کننده باشد، تزریق پلاکت
- در بیمارانی که خونریزی شدید و مصرف داروهای ضد پلاکت مانند آسپرین دارند تزریق پلاکت ممکن است استفاده شود
- محصولات پلاسما: مانند FFP یا PF24 به عنوان بخشی از پروتکل انتقال خون برای جایگزینی فاکتورهای انعقادی از دست رفته در اثر خونریزی
- استفاده از FFP به عنوان خنثی کننده در خونریزی مرتبط با DOAC کاربرد ندارد

Direct oral anticoagulant-associated bleeding reversal strategies

Type of bleeding	Agent	Possible interventions
Life-threatening or imminently fatal bleeding (eg, intracranial, retroperitoneal, compartment syndrome, massive gastrointestinal)	Dabigatran (Pradaxa)	Idarucizumab Activated PCC* (eg, FEIBA) Antifibrinolytic agent (eg, tranexamic acid, epsilon aminocaproic acid) Anticoagulant discontinuation Oral activated charcoal (if last dose within prior 2 hours) Hemodialysis RBC transfusions if needed for anemia Platelet transfusions if needed for thrombocytopenia or impaired platelet function (eg, due to aspirin) Surgical/endoscopic intervention if appropriate

Direct oral anticoagulant-associated bleeding reversal strategies

Type of bleeding	Agent	Possible intervention
Life-threatening or imminently fatal bleeding (eg, intracranial, retroperitoneal, compartment syndrome, massive gastrointestinal)	Rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis), edoxaban (Lixiana), betrixaban (Bevyxxa)	Andexanet alfa (AndexXa) or a 4-factor unactivated PCC (eg, Kcentra) Antifibrinolytic agent (eg, tranexamic acid, epsilon aminocaproic acid) Anticoagulant discontinuation Oral activated charcoal (if last dose recent enough) RBC transfusions if needed for anemia Platelet transfusions if needed for thrombocytopenia or impaired platelet function (eg, due to aspirin) Surgical/endoscopic intervention if appropriate

Direct oral anticoagulant-associated bleeding reversal strategies

Type of bleeding	Agents	Possible interventions
Minor bleeding (eg, epistaxis, uncomplicated soft tissue bleeding, minor [slow] gastrointestinal bleeding)	Dabigatran (Pradaxa)	Local hemostatic measures Possible anticoagulant discontinuation Half-life (normal renal function): 12 to 17 hours

Direct oral anticoagulant-associated bleeding reversal strategies

Type of bleeding	Agents	Possible interventions
Minor bleeding (eg, epistaxis, uncomplicated soft tissue bleeding, minor [slow] gastrointestinal bleeding)	Rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis), edoxaban (Lixiana), Betrixaban (Bevyxxa)	Local hemostatic measures Possible anticoagulant discontinuation Half-lives (normal renal function): Rivaroxaban 5 to 9 hours Apixaban 8 to 15 hours Edoxaban 6 to 11 hours Possible antifibrinolytic agent (eg, tranexamic acid, epsilon aminocaproic acid)

شروع دوباره ضد انعقادها پس از خونریزی خارج جمجمه

- در اغلب خونریزی های مزاحم یا جزئی، می توان ضد انعقاد را مجدداً شروع کرد، با تأخیر یا حذف یک دوز واحد دارو.
- دوره های خونریزی تهدید کننده حیات، نیاز به ارزیابی مجدد و دقیق خطرات و مزایای شروع مجدد ضد انعقاد دارد.
- در بیشتر موارد خونریزی با علل ثانویه (خونریزی پس از تروما) و/یا برگشت پذیر (خونریزی ادراری- تناسلی به علت کانسر)، پس از رفع علت خونریزی، می توان ضد انعقاد را از سر گرفت.

شروع دوباره ضد انعقادها پس از خونریزی خارج جمجمه

- مانند خونریزی های گوارشی،
 - بسیاری از عوامل اضافی باید در نظر گرفته شوند
- (محل نامشخص خونریزی، آنژیودیس پلازی دستگاه گوارش، علل برگشت پذیر و یا درمان ناپذیر، خونریزی در مدت قطع درمان، استفاده مزمن از الکل، سن بالا، بررسی مجدد و دقیق از استروک و ریسک خونریزی)
- در خونریزی های شدید و تهدیدکننده زندگی بدون علت ثانویه یا برگشت پذیر/قابل درمان، **خطرات شروع مجدد ضد انعقاد** ممکن است بیشتر از فواید آن باشد.
 - در چنین مواردی، وسایل کاشتنی برای بستن LAA یا انسداد LAA به طریق جراحی ممکن است به عنوان یک جایگزین برای ضد انعقاد طولانی مدت در نظر گرفته شود.

شروع دوباره ضد انعقادها در بیماران AF پس از خونریزی داخل جمجمه ای (ICB, ICH)

- پیش آگهی فوری در این بیماران تحت تاثیر قرار می گیرد،
- خونریزی داخل مغزی در شرایط AF، به دلیل توقف ضد انعقاد با سکتۀ ایسکمیک مغزی و مرگ و میر همراه است،
- سابقه یک خونریزی داخل مغزی خود به خودی، یک منع مصرف برای ضد انعقاد VKAs و NOACs است،
- مگر اینکه علت خونریزی (مانند HTN کنترل نشده، آنوریسم یا ناهنجاری AV، یا درمان "سه گانه" پزشکی) خنثی شده باشد.

شروع دوباره ضد انعقاد در بیماران AF پس از خونریزی داخل جمجمه ای (ICB, ICH)

- مطالعات مشاهده‌ای شامل بیماران AF با سابقه ICB :
- شروع مجدد ضد انعقاد خوراکی با NOAC در مقابل VKA با نرخ‌های مشابه پایین‌تر سکته مغزی ایسکمیک همراه است.
- نرخ ICB عودکننده بدون تفاوت و یا حتی پایین‌تر بود.

شروع دوباره ضد انعقاد در بیماران AF پس از خونریزی داخل جمجمه ای (ICB, ICH)

- کنفرانس کارولینسکا برای به روزرسانی سگته مغزی:
- در بیماران منتخب ICB، شروع مجدد OAC در مقایسه با عدم تجویز OAC ممکن است نتایج را بهبود بخشد، **و استفاده از NOACs نسبت به VKA ارجحیت دارد.**
- شروع مجدد ضد انعقاد خوراکی را می توان پس از **سنجش دقیق خطرات و فواید** در نظر گرفت.

شروع دوباره ضد انعقاد در بیماران AF پس از خونریزی داخل جمجمه ای (ICB, ICH)

- در بیماران ICB مربوط به OAC استفاده مجدد از انواع ضد انعقاد نیاز به بررسی مورد به مورد دارد
- کنترل کافی فشار خون در تمام بیماران پس از ICB از اهمیت بالایی برخوردار است
- مبتلایان به آنژیوپاتی آمیلوئید مغزی در معرض خطر بسیار بالای ICB عود کننده هستند و نباید ضد انعقاد دریافت کنند.
- اگر خطر سکتة مغزی ناشی از آمبولی زیاد، و خطر تکرار ICB کم برآورد شود، NOACs ممکن است 4 تا 8 هفته پس از ICB مجدداً شروع شود (مشابه مدیریت ICB مرتبط با VKA)

شروع دوباره ضد انعقاد در بیماران AF پس از خونریزی داخل جمجمه ای (ICB, ICH)

• انسداد LAA:

- یک استراتژی جایگزین برای ضد انعقاد طولانی مدت در بیماران AF پس از ICB پس از سنجش دقیق خطرات و منافع،
- یک دوره درمان ضد پلاکتی یا ضد انعقادی پس از بستن LAA الزامی است و خطر ICB مکرر به همراه دارد
- ایمنی و اثربخشی درمان ضد پلاکتی کوتاهتر ناشناخته است.
- شواهد RCT برای انسداد LAA پس از ICB مرتبط با OAC وجود ندارد

شروع دوباره ضد انعقاد در بیماران AF پس از خونریزی زیرارکنوئید (SAH)

- بروز خونریزی زیر عنکبوتیه (SAH):
 - کمتر از 0.1% در سال در بیماران AF تحت درمان NOAC
 - شواهد کمی برای از سرگیری درمان با OAC در این بیماران وجود دارد
- ارزیابی کامل آنژیوگرافی، درمان هر گونه آنوریسم زمینه‌ای یا ناهنجاری شریانی وریدی، ارزیابی خطر خونریزی مجدد در آینده، توسط تیم چند رشته‌ای* در این بیماران مورد نیاز است.
- هنگامی که SAH در بیماران مبتلا به AF تحت NOAC در غیاب علت قابل درمان رخ می‌دهد، درمان OAC مجدداً شروع نشود.
- بستن LAA ممکن است در چارچوب یک RCT نظر گرفته شود (هیچ داده RCT موجود نیست)،

شروع دوباره ضد انعقاد بیماران AF پس از هماتوم اپیدورال یا ساب دورال

- بروز هماتوم ساب دورال و اپیدورال:

- در بیماران AF تحت NOAC به ترتیب $>0.2\%$ و $>0.1\%$ در سال
- در هماتوم تروماتیک اپیدورال یا ساب دورال شروع یا شروع مجدد OAC حدود 4 هفته پس از جراحی ایمن است،
- به ویژه در صورت عدم سوء مصرف دارو/الکل یا خطر سقوط
- با توجه به تظاهرات بالینی و گسترش هماتوم، تصویربرداری از مغز (CT, MRI) قبل از شروع مجدد OAC توصیه می شود
- در SDH غیر تروماتیک علیرغم افزایش خطر سکته مغزی ایسکمیک طی 4 هفته، شروع دوباره OAC پشتیبانی نمی شود

مصرف بیش از حد و یا مشکوک NOACs بدون خونریزی
یا تست انعقاد نشان دهنده خطر بالقوه خونریزی

• علت:

- **غلظت بیش از حد NOAC** پلاسما به طور بالقوه بیمار را در معرض خطر افزایش خونریزی قرار می دهد:
- زمانی که بیمار عمداً دوز بیش از حد مصرف کرده باشد،
- رویدادهای مانند کاهش حاد عملکرد کلیه (به ویژه با دابیگاتران)
- یا تجویز داروهایی با DDI شناخته شده.

مصرف بیش از حد و یا مشکوک NOACs بدون خونریزی
یا تست انعقاد نشان دهنده خطر بالقوه خونریزی

- مصرف دوز بیش از حد، با یا بدون خونریزی، متفاوت است.
- در صورت شک به مصرف بیش از حد، ارزیابی سطح پلاسمایی NOAC به تعیین درجه آن و خطر احتمالی خونریزی کمک کند.
- با توجه به نیمه عمر نسبتاً کوتاه NOACs، استراتژی* "انتظار و دیدن" را می توان در بیشتر موارد بدون خونریزی فعال استفاده کرد.
- نیمه عمر حذف دارو را می توان با در نظر گرفتن سن و عملکرد کلیه تخمین زد.
- در دوزهای فوق درمانی مساوی-بالای 50 میلی گرم ریواروکسابان در نتیجه محدودیت جذب، اثر سقفی* در مواجهه با پلازما دیده می شود
- برای سایر مهارکننده های Fxa یا دابیگاتران داده ای وجود ندارد.

مصرف بیش از حد و یا مشکوک NOACs بدون خونریزی
یا تست انعقاد نشان دهنده خطر بالقوه خونریزی

- Activated charcoal:
- در مورد مصرف حاد و اخیر دوز بیش از حد (مخصوصاً مساوی-کمتر از 2 ساعت) استفاده از زغال فعال برای کاهش جذب ممکن است برای هر NOAC با دوز استاندارد 30-50 گرم برای بزرگسالان در نظر گرفته شود،
- اگرچه داده های بالینی در مورد اثربخشی آن وجود ندارد.

مصرف بیش از حد و یا مشکوک NOACs بدون خونریزی
یا تست انعقاد نشان دهنده خطر بالقوه خونریزی

- مداخله:
- اگر عادی سازی سریع سطح پلاσμα **ضروری نیست**، یا **انتظار نمی رود** (مثلاً اختلال شدید عملکرد کلیه)، مطابق مراحل ذکر شده در بیماران با خونریزی فعال در نظر گرفته می شود.
- تجویز فاکتورهای انعقادی (PCC,aPCC) بجای انتظار دفع داروها فقط در **موارد استثنایی** در نظر گرفته می شود.
- در این شرایط در یک بیمار بدون خونریزی **توزین مزایای عادی سازی انعقاد** در برابر یک اثر پروترومبوتیک احتمالاً قوی باید با دقت سنجیده شود.

Bleeding while using a NOAC



```
graph TD; A[Bleeding while using a NOAC] --> B[• Inquire about NOAC, dose, and time of last intake<br>• Inquire about co-medication (including antiplatelets, NSAIDs, OTC drugs, ...)<br>• Blood sampling to determine creatinine (clearance), hepatic function, WBC<br>• Rapid coagulation assessment, incl. plasma drug levels (if available)];
```

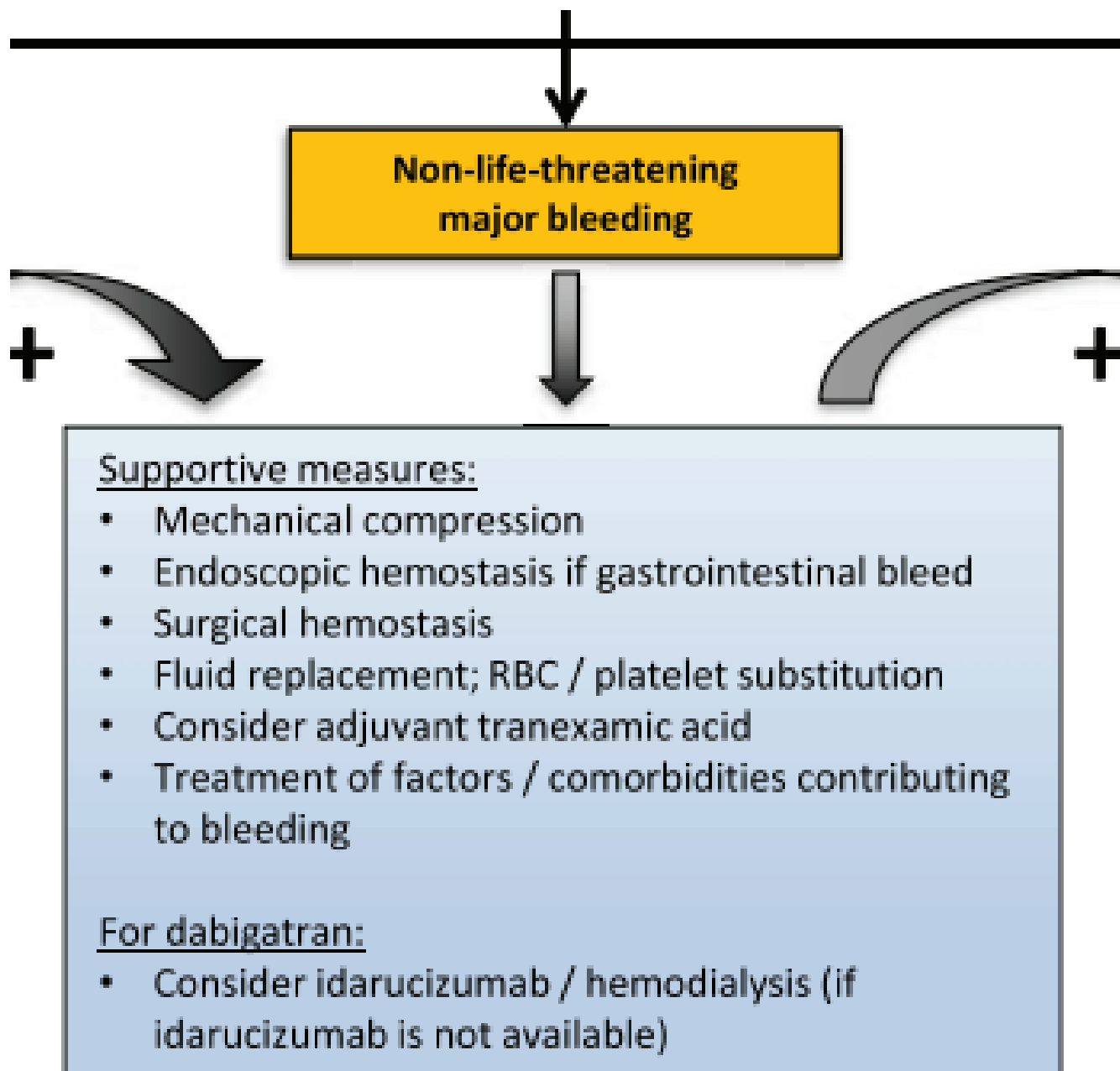
- Inquire about NOAC, dose, and time of last intake
- Inquire about co-medication (including antiplatelets, NSAIDs, OTC drugs, ...)
- Blood sampling to determine creatinine (clearance), hepatic function, WBC
- **Rapid coagulation assessment, incl. plasma drug levels (if available)**

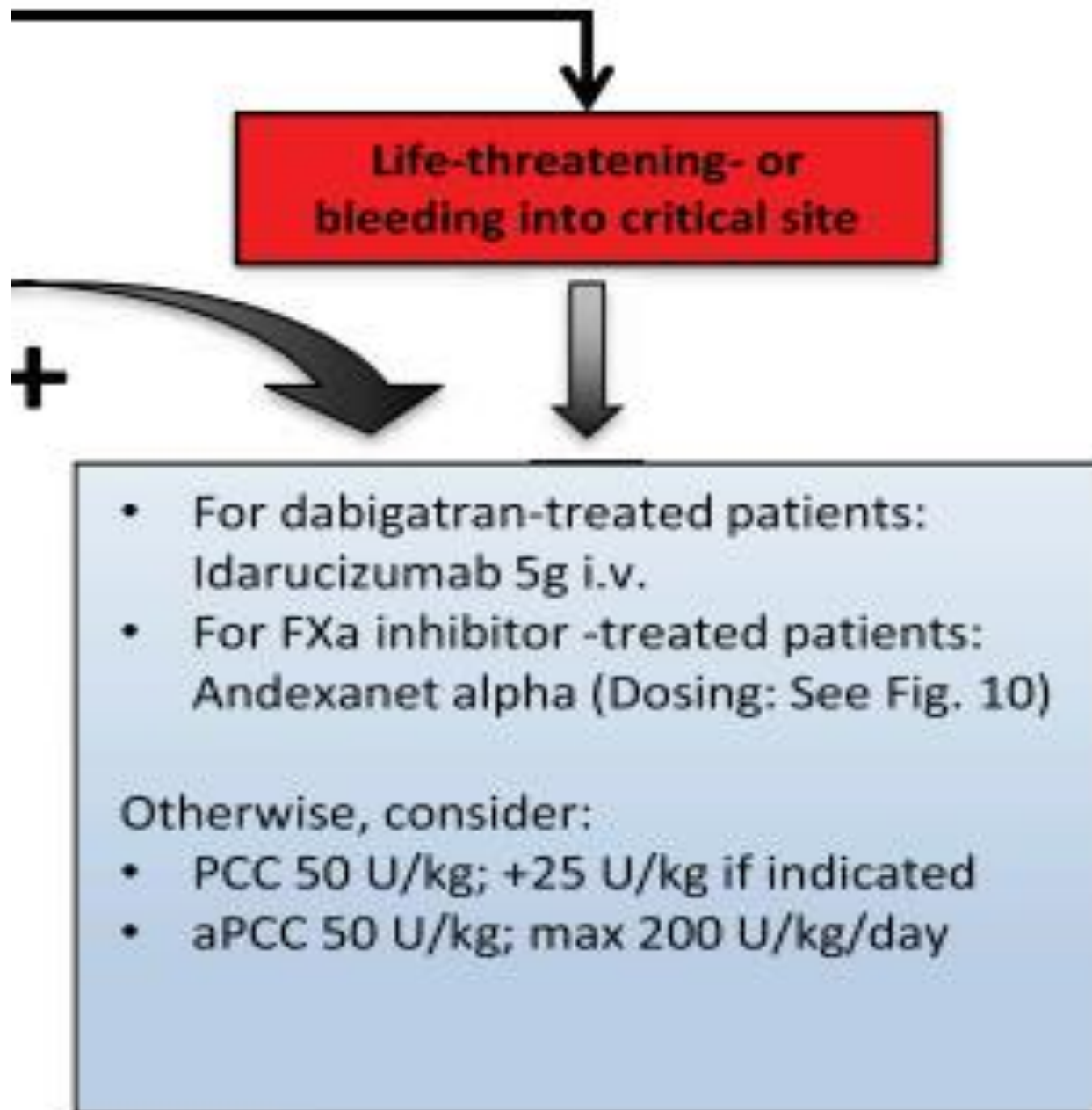

```
graph TD; A[ ] --> B[Mild bleeding]; B --> C[Delay or discontinue next dose<br/>Reconsider concomitant medication<br/>Reconsider choice of NOAC & dosing];
```

The diagram shows a flowchart starting with a yellow box labeled 'Mild bleeding'. A straight arrow points down from this box to a light blue box containing three bullet points. A curved arrow points from the right side of the light blue box back up to the 'Mild bleeding' box, with a plus sign next to it, indicating a feedback loop.

Mild bleeding

- Delay or discontinue next dose
- Reconsider concomitant medication
- Reconsider choice of NOAC & dosing





Post-bleeding management

- Discuss impact of bleeding on patient's consideration of risks and benefits of anticoagulation
 - Assess risk of repeat bleeding
 - Re-evaluate modifiable bleeding risk factors
 - Review correct choice and dosing of NOAC
- **Re-initiate anticoagulation in the absence of absolute contraindication (shared decision making).**

Re-initiation of anticoagulation after GI bleeding. Without RCT evidence; ideally include patient in ongoing trial.

Continuing / Restart NOAC?

Consider factors favouring withholding vs. (re-)starting anticoagulation, e.g.:

- Unidentifiable site of bleeding
- Multiple angiodysplasias in the GI tract
- No reversible / treatable cause?
- Bleeding during treatment interruption
- Chronic alcohol abuse
- Older age
- Careful re-assessment of stroke and bleeding risk

Net assessment in favour of restarting anticoagulation
according to a multidisciplinary decision

No

Consider no anticoagulation
vs. LAA occlusion^a

Yes

(Re-) initiate (N)OAC as early as
clinically feasible

SUMMARY AND RECOMMENDATIONS

- **Risk of bleeding** – Direct oral anticoagulants (DOACs) reversibly inhibit coagulation factors and have a shorter half-life than warfarin.
- **Available agents** include the direct thrombin inhibitor dabigatran and the direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban, and edoxaban.
- **The risk of major bleeding with DOACs is low** and generally similar to or lower than other anticoagulants, but life-threatening hemorrhages have occurred.
- **Evaluation** – Assess the severity of bleeding and the degree of anticoagulation through the **patient history and physical examination**.
- The degree of anticoagulation depends **on the dose and the interval since the last dose**; in some cases coagulation testing may be helpful in determining residual anticoagulant effect, but normal coagulation testing does not necessarily eliminate the need for aggressive interventions. Other limited laboratory testing includes a complete blood count (CBC) and tests of renal and hepatic function.
- **Initial treatment** – In most cases of DOAC-associated bleeding, including major bleeding, we discontinue the drug; transfuse blood products if necessary; address the hemorrhage anatomically (eg, surgery, endoscopy, local measures); and administer pro-hemostatic therapies such as antifibrinolytic agents.

SUMMARY AND RECOMMENDATIONS

- **Reversal agents** – Agent-specific interventions may include:
 - Dabigatran – For patients with major bleeding, including life-threatening bleeding (eg, intracranial, severe gastrointestinal), we suggest administration of a specific reversal agent (idarucizumab) **along with the antifibrinolytic** agent (eg, tranexamic acid, epsilon-aminocaproic acid).
 - May also use an **antifibrinolytic agent** in selected patients with major bleeding that is **not immediately life-threatening** (eg, suspected overdose, comorbidities, worsening bleeding symptoms).
 - Administration of oral **activated charcoal** if the last anticoagulant dose was within the **previous two hours** and the patient can tolerate enteral administration (ie, not vomiting, adequate mental status, or via gastric tube if tracheally intubated).
 - **Hemodialysis** may be used in selected patients if the potential for significant drug removal is high.

SUMMARY AND RECOMMENDATIONS

- For patients at an imminent risk of death from bleeding for whom **idarucizumab is not available**, we suggest using an activated prothrombin complex concentrate (aPCC; eg, factor eight inhibitor bypassing agent [FEIBA]).
- Would **not give idarucizumab and an aPCC together**, and suggest not giving an aPCC for major bleeding that is not life-threatening. This is because treatment with aPCCs carries a real and substantial prothrombotic risk, so we avoid these agents except in extreme clinical circumstances.
- **Rivaroxaban, apixaban, edoxaban** – For patients with major bleeding, including life-threatening bleeding (eg, intracranial, gastrointestinal), suggest an **antifibrinolytic agent** (eg, tranexamic acid, epsilon-aminocaproic acid).
- May also use an antifibrinolytic agent in selected patients with major bleeding that is not immediately life-threatening, (eg, suspected overdose, comorbidities, worsening bleeding symptoms).
- Also suggest administration of **activated charcoal** if the last dose of the anticoagulant was within the previous two hours and the patient can tolerate enteral administration.
- The direct factor Xa inhibitors **cannot be dialyzed**.
- For patients at imminent risk of death from bleeding, in addition to treatment with an antifibrinolytic agent and drug removal with activated charcoal, we suggest administering andexanet alfa or an unactivated 4-factor PCC.
- **andexanet carries a Boxed Warning regarding arterial and venous thrombosis**, treatment **with PCCs carries a real prothrombotic risk**, and the quality of the available evidence regarding the safety and efficacy of PCCs in factor Xa inhibitor-associated major bleeding is low.
- Therefore, suggest not using these agents except in extreme clinical circumstances .

SUMMARY AND RECOMMENDATIONS

- **Minor bleeding** – Minor bleeding can usually be managed **conservatively** using local hemostatic measures (ie, without anticoagulant reversal).
- **Temporarily discontinue the anticoagulant** must balance bleeding and thrombotic risks for each patient on a case-by-case basis.
- Heavy menstrual bleeding
- Surgery/invasive procedure
- **Restarting the anticoagulant** – Most patients can resume anticoagulation after a bleed, with accumulating evidence that restarting the anticoagulant results in improved outcomes with lower risks of thrombosis.
- These decisions are individualized based on the risks and benefits for the specific patient as well as the patient's values and preferences.
- ICH-specific management – Prevention of bleeding and management of intracerebral hemorrhage (ICH).

- Reference:
- Practical Guide on NOAC for AF
- 2021 European Heart Rhythm Association
& Up-To-Date