



معاونت درمان

راهنمای تجویز داروی

آتسپلاز

(بزرگسالان)

بهار ۱۴۰۲

تنظیم و تدوین اولیه:

دکتر حسن واعظی - متخصص طب اورژانس - رئیس مرکز مدیریت بیمارستانی و تعالی خدمات بالینی معاونت درمان
دکتر امیرصادق علیمردانی - متخصص طب اورژانس - معاون فنی مرکز مدیریت بیمارستانی و تعالی خدمات بالینی معاونت درمان
دکتر فرزاد رحمانی - متخصص طب اورژانس - دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تبریز - رئیس اداره اورژانس بیمارستانی مرکز مدیریت بیمارستانی و تعالی خدمات بالینی معاونت درمان
دکتر فرید رشیدی - فوق تخصص ریه - دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تبریز - مسئول برنامه بیماری های عروق ریوی انجمن ریه ایران
مهدیه السادات احمدزاده - کارشناس اداره اورژانس بیمارستانی مرکز مدیریت بیمارستانی و تعالی خدمات بالینی معاونت درمان
سمیرا شصتی - کارشناس اداره اورژانس بیمارستانی مرکز مدیریت بیمارستانی و تعالی خدمات بالینی معاونت درمان
جناب آقای دکتر نوحی دبیر بورد رشته تخصصی بیماری های قلب و عروق
جناب آقای دکتر قانع دبیر بورد رشته فوق تخصصی بیماری های ریه
جناب آقای دکتر ارحمی جانشین دبیر بورد رشته تخصصی طب اورژانس
جناب آقای دکتر سعید مدقق دبیر بورد رشته فوق تخصصی جراحی عروق
سرکار خانم دکتر مخدومی دبیر بورد رشته تخصصی بیماری های داخلی
جناب آقای دکتر فروزانفر مدیر گروه طب اورژانس دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
*جناب آقای دکتر جمال موسوی
*آقای دکتر پرهام صادقی پور
*آقای دکتر بهرام محبی
*(گروه پریفرال بیمارستان قلب شهید رجایی)
گروه بالینی نورولوژی

تحت نظارت فنی:

گروه تدوین استاندارد و راهنماهای سلامت
دفتر ارزیابی فن آوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت

راهنمای تجویز دارو در بزرگسالان

شرایط تجویز	دوز و تواتر مصرف دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	شرط تجویز		افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	نام دارو
			کنترا اندیکاسیون	اندیکاسیون		
➤ نیازی به تعدیل دوز دارو در نارسائی کبدی و کلیوی نمی باشد. ➤ بعد از تجویز آلتپلاز بایستی فشار خون کمتر از ۱۸۰/۱۰۵ میلیمتر جیوه حفظ شود. ➤ از درمان با آنتی ترومبولیتیک ها (ضد انعقاد و ضد پلاکت) طی ۲۴ ساعت اول تجویر آلتپلاز باید اجتناب گردد (به جز در موارد خاص)	۱. تزریق ۱۰۰ میلی گرم در عرض دو ساعت ۲. دوز تزریقی در سکنه حاد مغزی ۰/۹ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (حداکثر دوز ۹۰ میلی گرم) بصورت زیر می باشد: ✓ تجویز ۱۰٪ دوز محاسبه شده بصورت	بستری	مطلق: AVM های مغزی ✓ وجود علایم به نفع خونریزی حاد ساب آراکنوئید ✓ وجود هرگونه شواهدی از خونریزی داخل جمجمه ای در Brain CT Scan ✓ وجود سابقه خونریزی داخل جمجمه ای ✓ وجود شواهد هیپو دنسیتی واضح و منتشر جدید مغزی در Brain CT Scan (نمره $Y \geq ASPECT$) ✓ وجود سابقه قطعی سکنه حاد مغزی در سه ماه اخیر ✓ وجود سابقه قطعی ترومای شدید مغزی در سه ماه اخیر ✓ وجود سابقه قطعی جراحی داخل جمجمه ای یا داخل نخاعی در سه ماه اخیر ✓ وجود همزمان نئوپلاسم داخل جمجمه ای اینترا آگزیکال ✓ فشار خون بالای ۱۸۵/۱۱۰ علی رغم تلاش درمانی مناسب (طبق گایدلاین معتبر)	۱. ترومبولیز داخل شریانی، در ترومبوز و ایسکمی حاد شریانی، هنگامی که کمتر از دو هفته از آن گذشته باشد و میزان آن یک میلی گرم در ساعت به صورت انفوزیون داخل شریانی از طریق کاتتر (CDT) است که داخل لخته گذاشته می شود و می تواند تا ۱۲ ساعت ادامه یابد. ۲. ترومبوز وریدهای عمقی (DVT) که از وقوع آن کمتر از ۲ هفته گذشته باشد و میزان آن ۰/۲۵-۲ میلی گرم در ساعت است که از طریق کاتتر انفوزیون داخل لخته (CDT) انجام می شود و می تواند به مدت ۸ الی ۱۲ ساعت داده شود و سپس ونوگرافی انجام می شود.	۱. فوق تخصص جراح عروق ۲. فوق تخصص بیماریهای ریه ۳. فوق تخصص مراقبتهای ویژه ۴. متخصص داخلی ۵. متخصص طب اورژانس ۶. متخصص قلب و عروق به بالا ۷. متخصص بیماریهای مغز و اعصاب دارای فلوشیپ سکنه مغزی ۸. متخصص مغز و اعصاب دارای فلوشیپ نوروااینترنشن ۹. متخصص مغز و اعصاب	Alteplase آلتپلاز (recombinant tissue plasminogen activator rtPA) ویال های ۱۰ و ۵۰ میلی گرمی

شرایط تجویز	دوز و تواتر مصرف دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	شرط تجویز		افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	نام دارو
			کنترا اندیکاسیون	اندیکاسیون		
➤ بعد از تجویز بیماران باید از نظر افزایش فشار خون، علائم عصبی و خونریزی پایش گردند.	بولوس طی یک دقیقه و انفوزیون مابقی طی یک ساعت		✓ وجود سابقه بدخیمی گوارشی یا خونریزی حاد گوارشی در ۲۱ روز اخیر ✓ وجود اختلال انعقادی یا مصرف داروهای وارفارین و یا هپارین بصورت: ○ $\text{platelets} < 100000/\text{mm}^3$، $\text{aPTT} > 40\text{s}$، $\text{INR} > 1.7$، $\text{PT} > 15\text{s}$، ✓ مصرف طی ۴۸ ساعت اخیر داروهای متعلق به دسته دارویی NOACs^1 ✓ مصرف همزمان $\text{Glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors}$ ✓ مصرف حال حاضر انوکسپارین با دوز درمانی ✓ بیماری عروق مغزی ساختاری داخل جمجمه ای (مثلاً ناهنجاری شریانی وریدی) ✓ اختلالات خونریزی دهنده شناخته شده ✓ شک به دایسکسیون آئورت ✓ خونریزی فعال یا شرایط مستعد کننده به خونریزی	۳. انسداد کاتترهای کافدار دیالیز که در صورت وزن بالای ۳۰ کیلوگرم ۲ میلی گرم از دارو داخل کاتتر به مدت ۲ دقیقه زده می شود و در صورت عدم پاسخ در عرض ۱۲۰ دقیقه مجدداً تکرار می شود. ۴. ترومبوز گرفت های مصنوعی دیالیز و غیر دیالیز که معمولاً بصورت موضعی ۵ تا ۱۰ میلی گرم از دارو داخل گرفت ترومبوزه تزریق شده و سپس به صورت فارماکومکانیکال لخته زدایی می شود و پس از آن آنژیوگرافی کنترل گرفته می شود. ۵. آمبولی حاد ریه - فقط در بیماران high risk با توجه به توضیحات داده شده در		

¹ Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants: direct thrombin inhibitor and Factor Xa inhibitors

نام دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	شرط تجویز		محل تجویز و کاربرد دارو	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
		اندیکاسیون	کنترا اندیکاسیون			
		قسمت تقسیم بندی - در بیماران intermediate risk با صلاحدید پزشک معالج و بر حسب مورد تصمیم گرفته میشود. ۶. ترومبوز حاد دریچه های مصنوعی مکانیکال ۷. جهت بازکردن کاتتر های دائمی یا پرمیکت در بیماران همودیالیز ۸. سکته حاد قلبی ۹. در طی ۴/۵ ساعت اول شروع علائم سکته حاد مغزی (شروع درمان در زودترین زمان ممکن تزریق دارو در افراد واجد شرایط) ○ سن ۱۸ سال و بیشتر ○ تشخیص بالینی سکته حاد مغزی ایسکمیک با نقص قابل اندازه گیری	✓ وجود همزمان اندوکاردیت عفونی نسبی (در صورت یافتن سود مناسب و غالب بر عوارض محتمل برای بیمار واجد شرایط، تجویز ممکن خواهد بود): ✓ سن بیش از ۷۵ سال ✓ احیای قلبی ریوی با تروما وارده یا طولانی مدت (۱۰ دقیقه) ✓ خونریزی داخلی اخیر (در عرض ۲ تا ۴ هفته) غیر از داخل جمجمه ✓ پلاکت کمتر از ۱۰۰ هزار در میکرولیتر ✓ مصرف آنتی کواگولان خوراکی ✓ بارداری یا هفته اول بعد از زایمان ✓ جراحی بزرگ در عرض ۳ هفته اخیر ✓ رتینوپاتی دیابتی ✓ پریکاردیت یا افیوژن پریکارد ✓ وزن پایین بدن (کمتر از ۶۰ کیلوگرم) ✓ وجود همزمان نئوپلاسم داخل جمجمه ای اکستراآگزیکال ✓ انجام Lumbar Dural Puncture در هفت روز اخیر در بیمار			

شرایط تجویز	دوز و تواتر مصرف دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	شرط تجویز		افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	نام دارو
			کنترا اندیکاسیون	اندیکاسیون		
			✓ انجام Artrial Puncture در مکانهای Non-Compressable بدن در هفت روز اخیر در بیمار ✓ وجود علایم شدید سکته مغزی (NIHSS < ۲۵) در بازه زمانی ۳-۴/۵ ساعت ✓ سطح گلوکز خون ابتدایی اخذ شده از بیمار > ۵۰ mg/dL (البته در صورت اصلاح این مشکل و باقیماندن همچنان علایم نورولوژیک منتسب به سکته حاد مغزی، تزریق آلتپلاز قابل بررسی خواهد بود) ✓ وجود سابقه تروما/ جراحی مازور غیر مغزی در ۱۴ روز اخیر ✓ وجود شواهد دایسکشن شریانی اینتراکرنیال ✓ وجود شواهد آنوریسم بزرگ (> ۱ سانتی متر) اینتراکرنیال پاره نشده و درمان نشده ✓ وجود شواهد مالفورماسیونهای اینتراکرنیال پاره نشده و درمان نشده	عصبی (شامل اختلال تکلم/ موتور/شناختی / gaze یابینایی) ○ زمان شروع علایم زیر ۲۷۰ دقیقه قبل شروع درمان (اگر در خواب رخ دهد آخرین زمانی که بیمار نقص عصبی نداشته است ملاک است) ○ تشنج منعی برای تزریق ترومبولیتیک ندارد.		

شرایط تجویز	دوز و تواتر مصرف دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	شرط تجویز		افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	نام دارو
			کنترا اندیکاسیون	اندیکاسیون		
			✓ وجود سابقه قطعی انفارکت میوکارد در سه ماه اخیر ✓ وجود شواهد قطعی پریکاردیت حاد قلبی ✓ وجود شواهد قطعی ترومبوز دهلیز یا بطن چپ قلبی ✓ وجود شواهد قطعی میکسوما یا فیبروالاستومای قلبی ✓ وجود شواهد قطعی بدخیمی سیستمیک ✓ وجود حاملگی همزمان ✓ ۱۴ روز ابتدایی دوره نفاس (بعد زایمان)			

اقدامات مورد نیاز قبل از تجویز دارو در بیمار دچار آمبولی ریوی:

بیمار مشکوک به آمبولی ریوی معمولاً با علائم تنگی نفس ناگهانی، هموپتیزی، دیسترس تنفسی، تاقیکاردی و سنکوپ به بخش اورژانس مراجعه می نماید. سابقه ای از شرایط منجر به افزایش انعقادپذیری خون در شرح حال بیمار وجود دارد مانند بی حرکتی اخیر بعلت جراحی، مشکلات نخاعی، شکستگی اندام ها؛ سابقه ترومبوز وریدهای عمقی اندام یا آمبولی عروق ریوی، یا بیماریهای اختلالات انعقادی.

در نوار قلبی اخذ شده از بیمار با آمبولی ریوی حاد اختلالاتی شامل تاکی کاردی سینوسی، آریتمی دهلیزی، ولتاژ پایین، امواج Q در لیدهای III و aVF (انفارکتوس کاذب)، الگوی 3S1Q3T، الگوی Qr در P pulmonale.V1، انحراف محور راست، بالا رفتن و پائین رفتن قطعه ST، طولانی شدن QT و بلوک ناقص یا کامل شاخه راست مشاهده می گردد.

تقسیم بندی

آمبولی ریوی به چهار نوع **High, Intermediate High, Intermediate Low, low risk** تقسیم می شود.

الف- براساس آخرین دستور العمل منتشر شده توسط انجمن قلب و ریه اروپا آمبولی ریوی با ریسک بالا (**High risk**) را «انسداد جریان خون به یک لوب یا چند لوب ریه، یا همودینامیک ناپایدار به صورتی که برای حفظ فشار خون نیاز به اقدامات حمایتی باشد». آمبولی ریوی با ریسک بالا (**High**) هر چهار شرط زیر را دارا می باشد:

۱. اختلال همودینامیک:
 - افت فشار خون پایدار (فشار خون سیستولیک کمتر از ۹۰ میلیمتر جیوه یا افت بیش از ۴۰ میلیمتر جیوه برای مدت ۱۵ دقیقه که علل دیگری مانند آریتمی، هیپوولمی، سپسیس، اختلال عملکرد بطن چپ مطرح نباشد.
 - فشار سیستولیک کمتر از ۹۰ میلیمتر جیوه یا نیاز به وازوپرسور برای نگاه داشتن فشار سیستولیک بالاتر از ۹۰ میلیمتر جیوه و شواهد هیپوپرفیوژن بافتی (اختلال هوشیاری، سردی و تعریق پوستی، الیگوری/آنوری، افزایش سطح لاکتات سرم)

۲. اختلال عملکرد بطن راست براساس اکوکاردیوگرافی **a** یا سی تی آنژیوگرافی

۳. پارامترهای بالینی شدت آمبولی حاد و یا کوموربیدیتی براساس دو سیستم نمره دهی **PESI** ۳-۴ یا **sPESI** ≥ 1 باشد

۴. افزایش سطح تروپونین قلبی **b**

ب-آمبولی ریوی با ریسک متوسط-بالا (**Intermediate-High**):

به بیماران مبتلا به آمبولی حاد اطلاق میگردد که شروط ۲، ۳ و ۴ ذکر شده را همزمان دارا باشند.

ج-آمبولی ریه با ریسک متوسط-پایین (**low-Intermediate**):

-بیماران مبتلا به آمبولی حاد که هیچ یک از شروط ذکر شده را نداشته باشند.

اختلال عملکرد بطن راست

۱. در نمای آپیکال **chamber ۴**، اتساع بطن راست مشاهده شود (قطر بطن راست به قطر بطن چپ بیش از ۰/۹) یا اختلال سیستولیک بطن راست در اکوکاردیوگرافی
۲. قطر بطن راست به قطر بطن چپ بیش از ۰/۹ در سی تی اسکن
۳. افزایش سطح پپتید ناتریورتیک مغزی (**BNP**) بیش از **pg/ml ۹۰**
۴. افزایش سطح **N terminal pro BNP** بیش از **pg/ml ۵۰۰**
۵. تغییرات الکتروکاردیوگرافی: بلوک شاخه ای راست کامل یا ناقص/بالا رفتن یا پائین آمدن قطعه **ST** در لیدهای آنتروستپال، معکوس شدن موج **T** در لیدهای آنتروستپال

انفارکتوس میوکارد

۱. افزایش سطح تروپونین I بیش از 0.4 ng/ml یا

۲. افزایش سطح تروپونین T بیش از 0.1 ng/ml

اقدامات تشخیصی

۱. نوار قلبی

۲. چک آزمایشات: آنزیمهای قلبی، **BNP**، **D dimer** و **pro BNP**

۳. اکوکاردیوگرافی

۴. سی تی آنژیوگرافی عروق ریوی

پیامد بیماران

در بیماران با آمبولی ریوی امتیازبندی براساس نتایج تست های آزمایشگاهی و تصویربرداری انجام می گیرد. وجود شرایط زیر در ارزیابی های انجام گرفته نشان دهنده پیامد ضعیف بیماران می باشد.

۱. اختلال عملکرد بطن راست در اکوکاردیوگرافی

۲. سی تی اسکن به خوبی پیامد کوتاه مدت بیماران شامل مرگ و میر داخل بیمارستانی، مرگ و میر ۳۰ روزه و مرگ و میر ۳ ماهه را براساس ارزیابی قطر بطن راست و افزایش آن نسبت به بطن چپ پیش بینی می نماید.

۳. افزایش سطح تروپونین I و T در بیماران با آمبولی ریوی

۴. افزایش سطح پپتیدهای ناتریورتیک مغزی (BNP) و **N terminal pro BNP**؛ سایر نشانگرها مانند **D-dimer** و پروتئین های متصل به اسیدهای چرب نوع قلبی

۵. تاکی کاردی سینوسی، آریتمی های دهلیزی جدید، بلوک شاخه راست جدید (کامل یا ناقص)، الگوی **Qr** در **S1Q3T.V1**، ۳، امواج T منفی در **V1** تا **V4**، و شیفت قطعه **ST** از **V1** به **V4**

درمان با فایبرینولیتیک در آمبولی با ریسک بالا

داروی توصیه شده برای درمان آمبولی ریوی ماسیو آلتپلاز می باشد که با دوز ۱۰۰ میلیگرم در عرض دو ساعت تجویز می شود. بیماران براساس وضعیت همودینامیک بیمار به دو دسته تقسیم و براساس نوع بیماری تصمیم گیری می گردد.

✓ وضعیت همودینامیک پایدار

در این شرایط برای بیمار سی تی آنژیوگرافی عروق ریوی انجام شده و در صورت گزارش آمبولی قابل توجه عروق ریوی براساس گزارش اولیه رادیولوژیست، کد **rtPA** برای بیمار فعال شده و در صورت تایید آمبولی ریسک بالا، طبق پروتکل تزریق می گردد.

✓ وضعیت همودینامیک ناپایدار

در این شرایط برای بیمار اکوکاردیوگرافی اورژانس درخواست شده و سپس در صورت امکان برای بیمار سی تی آنژیوگرافی عروق ریوی اورژانس (برای تأیید تشخیص آمبولی ماسیو) انجام می شود. در صورت عدم امکان انجام سی تی آنژیوگرافی عروق ریوی؛ پزشک معالج بیمار (بخش اورژانس یا بخش بستری) براساس نظر نهائی هر یک از افراد صاحب صلاحیت تجویز در دسترس برای شروع rtPA تصمیم گیری می گردد.

➤ منافع و مضرات داروی فیبرینولیتیک

۱. مزایای بالقوه عبارتند از: رفع سریعتر علائم (مانند تنگی نفس، درد قفسه سینه و دیسترس روانی)، تثبیت عملکرد تنفسی و قلبی عروقی بدون نیاز به تهویه مکانیکی یا استفاده از وازوپرسور، کاهش آسیب بطن راست، بهبود تحمل فعالیت، جلوگیری از عود آمبولی ریوی و افزایش احتمال زنده ماندن بیمار
۲. مضرات بالقوه شامل خونریزی ناتوان کننده یا کشنده از جمله خونریزی داخل مغزی و افزایش خطر خونریزی های مینور است که منجر به طولانی شدن بستری شدن در بیمارستان و نیاز به جایگزینی فرآورده های خونی می شود.

توصیه ها برای تجویز فیبرینولیتیک در آمبولی حاد ریوی:

۱. شروع درمان با فیبرینولیز برای بیماران با آمبولی ریوی با ریسک بالا (High risk) و خطر قابل قبول از نظر عوارض خونریزی منطقی است (کلاس I؛ سطح شواهد C)
۲. تجویز روتین فیبرینولیتیک در بیماران با ریسک متوسط (Intermediate risk) توصیه نمیگردد (کلاس III؛ سطح شواهد B).
۳. در بیماران با ریسک متوسط که تحت درمان با آنتی کواگولان قرار دارند در صورت اختلال همودینامیک، استفاده از فیبرینولیتیک توصیه میگردد (کلاس I؛ سطح شواهد B)
۴. فیبرینولیز برای بیماران مبتلا به آمبولی ریوی با خطر پائین (low risk) توصیه نمی شود (کلاس III؛ سطح شواهد B).
۵. فیبرینولیز برای ایست قلبی بدون تشخیص توصیه نمی شود (کلاس III؛ سطح شواهد B)

الگوریتم درمان با فیبرینولیتیک در آمبولی ریوی



منابع

1. Kline JA. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis. In: Rosen's Emergency Medicine Concepts and Clinical Practice. Editor in chief: Walls RM. 9th ed. Elsevier, Philadelphia PA. 2018: pp: 1051-66
2. Kline JA. Venous Thromboembolism Including Pulmonary Embolism. In: Tintinalli's Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide. Editor in Chief: Judith E Tintinalli. 9th ed. McGraw-Hill Co., New York, 2021; pp: 389-99.
3. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et. al. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association (Guideline). Circulation. 2011: 1788-1830.
4. Giri J, Sista KA, Weinberg I, Kearon C, Kumbhani DJ, Desai ND, et. al. Interventional Therapies for Acute Pulmonary Embolism: Current Status and Principles for the Development of Novel Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2019:774-801.
5. Gray N. Trust Guideline for Management of Acute Pulmonary Embolism (PE) in Adults (>18). 2019.
6. Stavros V Konstantinides, Guy Meyer, Cecilia Becattini et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J/v . 2020 Jan 21;41(4):543-603