

مروری بر داروهای ضد انعقاد جدید

چکیده

آمبولی لخته خون شریانی و وریدی از عوامل شایع مرگ و میر در سراسر جهان است. برای حدود هفتاد سال هپارین، هپارین با وزن مولکولی کم و آنتاگونیست‌های ویتامین K از گزینه‌های پرکاربرد دارویی برای پیشگیری و درمان اختلالات ترومبوآمبولی بوده‌اند. با این حال، بسیاری از محدودیت‌های این ضدانعقادها سنتی منجر به جستجو و تلاش برای معرفی عوامل دارویی مناسب‌تر طی ۱۵ سال گذشته شده است و گروهی جدید از ضدانعقادها برای خوراکی که به طور خاص مؤثر بر فاکتور ۱۰ و ترومبین هستند معرفی شده که در حال حاضر نیز در دسترس هستند. این مطالعه مروری به بررسی سیر تکامل داروهای ضدانعقادی با تمرکز بر داروهای ضدلخته خوراکی و نتایج کارآزمایی‌های بالینی انجام شده می‌پردازد.

کلمات کلیدی: هپارین با وزن مولکولی کم، آنتاگونیست ویتامین K، وارفارین، ضدانعقاد خوراکی جدید.

مهدی مشهدی اکبر بوجار^{۱*}، علی اصغر پیربداقی^۳

^۱ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران.

^۲ استادیار گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران.

^۳ دانشجوی کارشناسی ارشد پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران.

* نشانی نویسنده مسئول:

تهران، میدان ونک، خیابان ملاصدرا، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، دانشکده داروسازی

نشانی الکترونیک:

mahdimashhadi@yahoo.com

مقدمه

بیماری‌های آمبولی لخته خون، یکی از عوامل اصلی مرگ و میر و معلولیت در کشورهای توسعه یافته بوده و در کشورهای با درآمد کم و متوسط نیز به طور چشمگیری در حال افزایش می‌باشند (۱). در حالی که لخته‌های شریانی (غنی از پلاکت و با میزان کم فیبرین که به اصطلاح لخته سفید نام دارند) معمولاً در حاشیه‌های عروق آسیب دیده تشکیل شده و عامل سکنه‌های قلبی و مغزی هستند، لخته‌های وریدی غنی از فیبرین و گلبول قرمز با میزان کم پلاکت بوده که لخته قرمز نامیده می‌شوند. لخته‌های قرمز عامل آمبولی لخته خون وریدی هستند که شامل ترومبوز وریدهای عمقی (DVT) و آمبولی ریه (PE) می‌باشند (۲ و ۳). مهمترین هدف در این بیماری‌ها، پیشگیری اولیه است که شامل مداخلاتی در سبک زندگی و تعدیل عوامل خطر از جمله: سیگار کشیدن، پرفشاری خون، چاقی شکمی، کم‌تحرکی و عادات غذایی نادرست می‌باشد (۴). علی‌رغم نتایج مثبت این اقدامات، بسیاری از افراد با علائم بالینی بیماری‌های آمبولی لخته خون نیاز به استفاده از دارو درمانی برای پیشگیری و درمان دارند تا عوارض و مرگ و میر ناشی از آن را کاهش دهند (۵).

تمایل ذاتی خون به لخته شدن نقش محوری در ایجاد لخته دارد و از این رو، عوامل ضدلخته باید به عنوان ابزار ضروری در مدیریت و درمان این بیماران در نظر گرفته شوند (۶).

هپارین و هپارین با وزن مولکولی کم و آنتاگونیست‌های ویتامین کا (وارفارین، فنپروکومون و آسینوکومارول) برای چندین دهه جهت پیشگیری و درمان ترومبوآمبولی استفاده شده‌اند (۷ و ۸). طی پانزده سال گذشته توجه به داروهای ضد انعقادی به‌طور چشم‌گیری افزایش یافته و مطالعات پیش-بالینی و بالینی متعددی صورت گرفته که منجر به معرفی و تایید داروهای جدید در این زمینه شده است. (شکل ۱).

این مطالعه مروری، خلاصه‌ای از پیشرفت‌های درمان با ضدانعقادها با تمرکز بر مزایا و معایب ضدانعقادهای قدیمی و جدید ارائه می‌دهد.

روش کار

در این مطالعه مروری، جستجو در نمایه‌های بین‌المللی Web of Science، Google Scholar، Scopus و PubMed بدون محدودیت سال و با کلیدواژه‌های هپارین با وزن مولکولی کم، آنتاگونیست ویتامین کا، وارفارین و ضدانعقاد خوراکی جدید انجام شد و مقالات منتشر شده کارآزمایی بالینی که به بررسی اثربخشی و ایمنی ضدلخته‌ها در پیشگیری و درمان آمبولی لخته خون پرداخته بودند، بررسی گردید.

عوامل ضدانعقادی متعارف هپارین و هپارین با وزن مولکولی کم

هپارین حدود یک قرن پیش (سال ۱۹۱۴) توسط مک‌لین در دانشگاه جان هاپکینز بالتیمور کشف و بکارگیری بالینی آن نیز از سال ۱۹۴۰ آغاز شد (۹). این ترکیب که یک گلیکوزآمینوگلائیکان است برای اثر ضدانعقادی خود نیاز به کوفاکتور دارد و متعاقب تجویز زیرجلدی یا داخل وریدی، به آنتی‌ترومبین متصل شده و نهایتاً فاکتور ۱۰ و به میزان کمتری فاکتور ۹ انعقادی را غیرفعال می‌کند (۱۰). برای تسهیل عملکرد آنتی‌ترومبین بر ترومبین توسط هپارین، تنها زنجیره‌ای متشکل از هجده واحد الیگوساکاریدی (حدود ۵۴۰۰ دالتون) از کل مولکول هپارین کافی است (۱۱). برای ارزیابی اثر ضدانعقادی باید زمان ترومبوپلاستین نسبی فعال (aPTT) اندازه‌گیری شود و باید توجه داشت در درمان طولانی مدت، ممکن است بیمار دچار ترومبوسایتوپنی و استئوپروز ناشی از مصرف هپارین شود (۱۲). هپارین‌ها با وزن مولکولی کم (LMWHs) از هپارین توسط فرآیندهای شیمیایی و جداسازی توسط آنزیم‌ها تولید می‌شوند و به طور متوسط، وزنی حدود یک سوم هپارین عادی دارند (۱۳). در حال حاضر، LMWHs به صورت زیرجلدی تجویز می‌شوند و شامل داروهای انوکسپارین، دالتپارین، نادرپارین، تینزپارین، سرتوپارین، نادرپارین، رویپارین، آردپارین و بمپارین هستند (۱۴). داروهای LMWH در کاهش خطر آمبولی لخته خون وریدی در جراحی‌های لگن و زانو و نیز در مدیریت شرایط پرخطر مانند نارسایی حاد قلبی و بیماری‌های التهابی حاد، استراحت طولانی مدت در تخت‌خواب و غیره تقریباً به میزان ۶۰ درصد مؤثر می‌باشند (۱۵). این داروها همچنین به صورت ترکیبی با داروهای ضدپلاکت نظیر آسپرین و کلوپیدوگرل در بیماران مبتلا به سندرم حاد کرونری که تحت خون‌رسانی مجدد قرار گرفته یا نگرفته باشند استفاده می‌شوند و در صورت مصرف توأم با آسپرین ریسک بروز آمبولی ریه را نیز کاهش می‌دهند (۱۶).

از آنجا که داروهای LMWHs از سال ۱۹۸۰ معرفی شده‌اند، به لطف مزایای بیشتر نسبت به هپارین، کارایی بالا و شاخصه‌های مناسب ایمنی در بیشتر کاربردهای بالینی به تدریج جایگزین هپارین شده و به عنوان درمان انتخابی در مدیریت بیماران دچار سرطان‌های پیشرفته و متاستاتیک مبتلا به آمبولی لخته خون وریدی در مراحل حاد و مزمن بیماری، اثرات بسیار مفیدی در افزایش امید به زندگی بیماران نشان داده‌اند (۱۷-۱۹).



شکل ۱. سیر تکاملی عوامل جلوگیری کننده از تشکیل فیبرین

استفاده بکار می‌رود (۳۲).

محدودیت‌های رایج ضدلخته‌ها

علی‌رغم نتایج بالینی قابل قبول بدست آمده از ضدلخته‌های سنتی، هنوز هم موارد قابل توجهی در درمان با این عوامل وجود دارد. مزیت‌های LMWHs نسبت به هپارین عبارتند از: نیمه‌عمر زیستی طولانی‌تر، تنظیم دوز-پاسخ قابل پیش‌بینی‌تر بر اساس وزن، نیاز کمتر به پایش اثرات ضدلخته، اتصال کمتر به فاکتور ۴ پلاکتی و مغز استخوان که در این حالت ترومبوسایتوپنی و پوکی استخوان در مقایسه با هپارین کاهش می‌یابد (۳۳). این دسته از داروها به علت کارایی مشابه (و حتی مؤثرتر) و ایمن‌تر بودن، به تدریج جایگزین هپارین گردیده‌اند. با این حال، استفاده از LMWHs هنوز هم با برخی از خطرات هپارین (البته با درجات کمتر) مثل ترومبوسایتوپنی همراه بوده و توجه به این محدودیت و پایش پلاکت‌ها در تزریق آن خصوصاً در افراد غیربستری که به مدت طولانی از آن استفاده می‌کنند حائز اهمیت می‌باشد (۳۴).

به طور مشابه، اگرچه مزایای آنتاگونیست‌های ویتامین K در طیف وسیعی از درمان‌های دارویی اختلالات تشکیل لخته ثابت شده ولی استفاده از آن به علت چندین اشکال مهم از جمله شروع و خاتمه اثر تأخیری، پنجره درمانی باریک در اثر بخشی بالینی، تغییر در متابولیسم دارو به علت تداخل با غذا یا حتی تفاوت‌های ژنتیکی و مصرف توأم با داروهای دیگر نیاز به تنظیم و تصحیح دوز مکرر دارد (۳۵).

داروهای ضد انعقاد جدید خوراکی

محدودیت‌های هپارین و وارفارین موجب گردید تا عوامل ضد انعقاد جدید که به‌طور اختصاصی بر مراحل آبشار انعقادی ساخت فیبرین اثر می‌گذارند توسعه یابند که علاوه بر اثر بخشی بیشتر و خصوصیات ایمنی بالاتر، قابلیت تجویز با دوز ثابت خوراکی و نیاز کمتر به پایش اثرات ضدلخته داشته باشند (۳۶). دو نوع ضدلخته با اثر مستقیم خوراکی به‌طور رایج در اختلالات انعقادی مورد استفاده قرار می‌گیرند که شامل مهارکننده‌های فاکتور ۱۰ (آپیکسابان، اِدو کسابان و ریبورو کسابان) و مهارکننده‌های ترومبین (دابیگاتران) هستند. خصوصیات کینتیکی و کاربردهای تأییدشده درمانی این عوامل در جدول ۱ شرح داده شده است.

مهارکننده‌های مستقیم ترومبین

دابیگاتران اتکسیلات تنها مهارکننده مستقیم ترومبین عرضه شده به صورت خوراکی است که در واقع یک پیش دارو بوده و به سرعت به فرم فعال تبدیل و توسط مجاری گوارشی جذب می‌شود. بررسی بیماران در سه کارآزمایی بالینی RE-MODEL، RE-MOBILIZE و RENOVATE نشان داده شد که دابیگاتران نسبت به انوکسپارین در پیشگیری از ترومبوز بعد از جراحی‌های لگن و مفصل زانو مؤثرتر بوده ولی خطر خونریزی‌های

آنتاگونیست‌های ویتامین K

رایج‌ترین آنتاگونیست ویتامین K به صورت خوراکی وارفارین است که فعالیت ضد انعقادی خود را از طریق مهار آنزیم ویتامین K ردوکتاز اپوکساید و کاهش ویتامین کای در دسترس بافت و در نتیجه جلوگیری از ساخت چندین فاکتور انعقادی (فاکتورهای ۲، ۷، ۹ و ۱۰) و پروتئین‌های ضد انعقادی (پروتئین C و S) اعمال می‌کند (۲۰). این دسته دارویی پنجره درمانی باریکی دارند و تداخلات فراوانی از آنها با غذا و دیگر داروها گزارش شده است و متابولیسم آنها توسط دو پلی‌مورفیسم ژنی VKORC1 درگیر در چرخه ویتامین کای و CYP2C9 درگیر در متابولیسم وارفارین صورت می‌پذیرد (۲۱ و ۲۲). بنابراین هنگام استفاده از این داروها نظارت بر نسبت همسو شده بین المللی (INR) و تنظیم دوز آنها براساس این نسبت لازم است و نشان داده شده است که مصرف مکمل ویتامین کای با دوز پایین از تغییرات ناگهانی INR جلوگیری می‌کند (۲۳). به تازگی مطالعات مرور نظام‌مند و متآنالیز (فراتحلیل) صورت گرفته بر مصرف‌کنندگان وارفارین پیشنهاد کرده‌اند برای جلوگیری از بالا رفتن ناخواسته INR و بروز خونریزی ناشی از تفاوت‌های ژنتیکی در شروع مصرف به تفاوت‌های ژنوتیپی افراد توجه شود (۲۴). اگرچه بیش از ۶۰ سال از معرفی وارفارین به کلینیک می‌گذرد، مزایای درمان با وارفارین در طیف گسترده‌ای از اختلالات آمبولی لخته خون و نقش در کاهش عود این لخته‌ها به میزان بیش از ۹۰ درصد با جلوگیری از سکنه‌های قلبی و مغزی ناشی از آمبولی و یا فیبریلاسیون دهلیزی غیردریچه‌ای به میزان ۶۰ درصد، علی‌رغم عوارض، تداخلات و مشکلات نظارت بر مصرف آن همچنان مصرف آن را توجیه‌پذیر می‌سازد (۲۵ و ۲۶). البته باید توجه داشت که در بسیاری از مواقع می‌توان این اثرات را با ریسک بروز خونریزی و تداخلات کمتر توسط جایگزینی وارفارین با داروهای جدیدتر بدست آورد.

ضد انعقاد‌های دیگر

فونداپارینوکس که در سال ۲۰۰۲ عرضه شد، یک آنالوگ صناعی از پنتاساکارید موجود در هپارین و LMWHs است که با توجه به اندازه مولکولی کوچک آن، به‌طور انتخابی فاکتور ۱۰ وابسته به آنتی‌ترومبین را مهار می‌کند (۲۷). این دارو در پیشگیری و درمان آمبولی لخته خون وریدی بسیار مؤثر است و مشخصات ایمنی خوبی دارد. فراهمی زیستی کامل پس از تزریق زیر جلدی و نیمه‌عمر حدوداً ۱۷ ساعت از دیگر محاسن آن است. فونداپارینوکس یک بار در روز و با دوز ثابت تجویز می‌شود و نیاز به پایش با آزمایش خون ندارد (۲۸ و ۲۹).

در تجویز وریدی، مهارکننده‌های ترومبین که شامل بیوالیپرودین و آرگاتروبان هستند، به‌طور مستقیم مولکول‌های فیبرین آزاد و متصل شده به ترومبین را غیرفعال کرده و دیگر نیاز به آنتی‌ترومبین نیست (۳۰). آرگاتروبان یک مهارکننده رقابتی ترومبین است که در بیماران دچار ترومبوسایتوپنی ناشی از درمان با هپارین جایگزین می‌شود (۳۱). بیوالیپرودین نیز یک آنالوگ هیپرودین است که به‌عنوان جایگزین هپارین در بیماران تحت آنژیوپلاستی

ارزیابی اثر دایگاتران با و یا بدون مصرف آسپیرین در مقایسه با وارفارین در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی درمان نشده (که شامل متآنالیز اخیر بود) نشان داده‌اند که ریسک هرگونه خونریزی ناشی از دایگاتران نسبت به وارفارین کمتر است (۴۴). در بررسی‌های مراکز مختلف در مورد درمان با دایگاتران تفاوت زیادی در بروز عوارض و ریسک خونریزی مغزی در دوزهای ۱۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز و ۱۱۰ میلی‌گرم دو بار در روز مشاهده نشد ولی ریسک بروز خونریزی‌های شدید در دوزهای بالای دایگاتران در درمان‌های طولانی مدت ۲ تا ۳ ساله مشاهده گردید (۴۴). در نهایت مرور نظام‌مند و متآنالیز در هشت آزمایش تصادفی که شامل بررسی بیش از بیست و هفت هزار نفر بود نشان دادند که عوارض خونریزی و حوادث ایسکمی در بیماران فیبریلاسیون دهلیزی غیردریچه‌ای در مصرف‌کنندگان دوزهای مختلف دایگاتران کمترین عود را داشته است (۴۵).

مهارکننده‌های فاکتور ۱۰

آپیکسابان به وسیله مهار برگشت‌پذیر جایگاه فعال فاکتور ۱۰ عمل می‌کند.

شدید در هر دو گروه یکسان است (۱/۴٪ در گروه انوکسپارین، ۱/۴٪ در دایگاتران ۱۵۰ میلی‌گرم، ۱/۱٪ در دایگاتران ۱۵۰ میلی‌گرم) (۳۸-۴۰). کارآزمایی‌های بالینی RE-COVER در فاز یک و دو نشان داده‌اند که تجویز این دارو در درمان بیماران مبتلا به آمبولی لخته خون وریدی تأثیری مشابه وارفارین داشته است (۴۱). آنالیز افراد وارد شده به کارآزمایی‌های RE-COVER و RE-COVER II نشان داده‌اند که شیوع خونریزی‌های شدید و خونریزی‌های مرتبط به مسائل بالینی دیگر در دایگاتران نسبت به وارفارین کمتر است. در کارآزمایی RE-SONATE که اثر بخشی و کارایی دایگاتران نسبت به دارونما را در درمان آمبولی لخته خون وریدی بررسی کرده بود، کاهش عود این عارضه در مصرف‌کنندگان دایگاتران و در پی آن کاهش خطر خونریزی با آن مشاهده گردید (۴۲). دایگاتران در دوز پایین (۱۱۰ میلی‌گرم دو بار در روز) و دوزهای بالاتر (۱۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز) نسبت به وارفارین در پیشگیری از سگته مغزی بعد از فیبریلاسیون دهلیزی مؤثرتر است (۴۳).

کارآزمایی‌های بالینی RE-MEDY و RE-LY و متعاقب آنها PETRO در

جدول ۱. خصوصیات ضدلخته‌های خوراکی جدید

	مهارکننده‌های فاکتور ۱۰			
	مهارکننده مستقیم ترومبین	آپیکسابان	ادوکسابان	ریواروکسابان
فراهمی زیستی (%)	۳-۷	۵۰	۶۲	۸۰
زمان رسیدن به اوج غلظت پلاسمایی	۱-۳	۱-۳	۱-۳	۲-۴
نیمه‌عمر (ساعت)	۱۲-۱۷	۸-۱۵	۸-۱۰	۷-۱۳
کلیرانس کلیوی (%)	۸۰	۲۵	۳۵	۳۳
دوز درمانی	۱۱۰-۱۵۰ میلی‌گرم، دو بار در روز	۲.۵ میلی‌گرم، دو بار در روز	۱۵-۳۰ میلی‌گرم روزانه	۱۰-۲۰ میلی‌گرم روزانه، ۱۵ میلی‌گرم روزانه یا دو بار در روز
متابولیسم	P-گلایکوپروتئین	P-گلایکوپروتئین CYP3A4	P-گلایکوپروتئین CYP3A4	P-گلایکوپروتئین CYP3A4
فیبریلاسیون دهلیزی غیردریچه‌ای	امریکای شمالی، اروپا	امریکای شمالی، اروپا	ایالات متحده	امریکای شمالی، اروپا
درمان آمبولی لخته خون وریدی	ایالات متحده، اروپا	ایالات متحده، اروپا	ایالات متحده	امریکای شمالی، اروپا
پیشگیری از آمبولی لخته خون وریدی	کانادا، اروپا	کانادا، اروپا	ژاپن	امریکای شمالی، اروپا

کاربردهای تأیید شده

ریواروکسابان یک مهارکننده انتخابی فاکتور ۱۰ خوراکی با دفع کلیوی (حدود ۳۳٪) است (جدول ۱). در فاز سه کارآزمایی بالینی تصادفی که به مقایسه ریواروکسابان خوراکی (۱۰ میلی گرم یک بار در روز) با انوکسپارین (۴۰ میلی گرم روزانه یا ۳۰ میلی گرم دو بار در روز) در آمبولی های بعد از جراحی لگن (RECORD-1 و RECORD-2) و یا زانو (RECORD-3) و RECORD-4 پرداخته بود، بررسی بیماران نشان داد که ریواروکسابان به طور قابل توجهی وقوع آمبولی لخته خون وریدی و مرگ و میر را در مقایسه با درمان های بر پایه انوکسپارین کاهش داده است بدون اینکه از نظر آماری تفاوت معنی داری در وقوع خونریزی وجود داشته باشد (۵۸-۵۵). درباره نقش ریواروکسابان در درمان آمبولی حاد، یک تجزیه و تحلیل مشترک (EINSTEIN-PE و EINSTEIN-DVT64) که به مقایسه تأثیر ریواروکسابان با وارفارین و انوکسپارین در پیشگیری از عود آمبولی لخته خون وریدی پرداخته بود نشان داد که خطر نسبی خونریزی های شدید با ریواروکسابان در مقایسه با انوکسپارین ۴۱٪ کمتر است و درمان پیشگیرانه با ریواروکسابان خطر عود کمتر آمبولی لخته خون وریدی در مقایسه با دارونما داشته بدون آنکه خطر خونریزی افزایش پیدا کند (۵۹۶۰). در کارآزمایی بالینی ROCKET-AF بیماران با فیبریلاسیون دهلیزی که ریسک فاکتورهای دیگر سکتته مغزی را نیز دارا بودند و ریواروکسابان یا وارفارین مصرف می کردند مورد مطالعه قرار گرفتند و نتایج حاکی از این بود که اثر ریواروکسابان نسبت به وارفارین در پیشگیری از سکتته مغزی و آمبولی های سیستمیک کمتر نیست و البته تفاوت قابل توجهی در وقوع خونریزی های ماژور در دو گروه مشاهده نگردید (۶۱). مطالعه کوهورت صورت گرفته توسط آبراهام و همکاران که به ارزیابی سه ساله بیماران دریافت کننده وارفارین و ریواروکسابان پرداخته بود نشان داد که تفاوتی در ریسک بروز خونریزی گوارشی در دو گروه بیماران وجود ندارد و همواره باید احتیاط های لازم هنگام تجویز ضدانعقادها مورد توجه قرار گیرد (۶۲).

نتیجه گیری

پس از چند دهه عدم نوآوری در مدیریت و روش های دارودرمانی بیماران آمبولی لخته خون وریدی و شریانی، در سال های اخیر گروهی جدید از ضدلخته های خوراکی جهت اثر بخشی بالینی بهتر معرفی شده اند. علاوه بر مزایای غیر قابل انکار داروهای تجویزی خوراکی در دوزهای ثابت و همچنین نیاز کمتر به پایش آزمایشات، نتایج مطالعات وسیع در فاز سه کارآزمایی های بالینی نشان دادند که ضدلخته های خوراکی با اثر مستقیم نسبت به آنتاگونیست های ویتامین کا در پیشگیری و درمان ترومبوآمبولی مؤثرترند و نتایج قابل پیش بینی تری نیز در مطالعات مشابه در سراسر جهان از خود نشان داده اند. هرچند که قبل از معرفی ضدلخته های خوراکی با اثر مستقیم می بایست مشکلات مهم از جمله استفاده در بیماران سالمند (با سن ۸۰ سال یا پیرتر)، افراد مبتلا به نارسایی کلیه، تشکیل لخته مرتبط با سرطان، بیماران با افزایش وزن شدید و یا تحت درمان با دو نوع داروی ضدپلاکت مورد

مطالعات متاآنالیز کارآزمایی های بالینی در پیشگیری از آمبولی لخته خون وریدی در جراحی های ارتوپدی وسیع (ADVANCE یک، دو و سه) نشان دادند که تجویز آپیکسابان به میزان ۲/۵ میلی گرم دو بار در روز به طور قابل توجهی سرعت بروز آمبولی لخته خون وریدی را کاهش داده و عوارض خونریزی کمتری نیز نسبت به انوکسپارین در بیماران مشاهده خواهد شد (۴۶). آپیکسابان (۱۰ میلی گرم دو بار در روز به مدت ۷ روز و ادامه آن با دوز ۵ میلی گرم دو بار در روز به مدت ۶ ماه) نسبت به وارفارین و انوکسپارین در درمان آمبولی لخته خون وریدی در کارآزمایی AMPLIFY به طور قابل توجهی ریسک خونریزی های شدید را کاهش داد (۴۷). درمان یک ساله با آپیکسابان ۲/۵ میلی گرم و ۵ میلی گرم دو بار در روز، خطر عود لخته خون وریدی را در مقایسه با داروهای مشابه بدون اینکه خونریزی های شدید به همراه داشته باشد کاهش داد (AMPLIFY-EXT) (۴۷). در فاز سه کارآزمایی بالینی ARISTOTLE که اثر آپیکسابان (۵ میلی گرم دو بار در روز) را با وارفارین در پیشگیری از خطر آمبولی به دنبال فیبریلاسیون دهلیزی مقایسه کرده بود نشان داده شد که آپیکسابان نسبت به وارفارین در پیشگیری از سکتته مغزی و آمبولی های محیطی بهتر بوده و خطر خونریزی کمتر و طبعاً مرگ و میر کمتری را به همراه خواهد داشت (۴۸). در کارآزمایی AVERROES، بیماران فیبریلاسیون دهلیزی که وارفارین ناکافی دریافت کرده بودند و به طور تصادفی از آسپیرین و یا آپیکسابان (۵ میلی گرم دو بار در روز) استفاده کرده بودند، آپیکسابان خطر سکتته مغزی را به نسبت بهتری کاهش داده بود در حالی که ریسک خونریزی های شدید در هر دو گروه برابر بود (۴۹). از طرفی نشان داده شده است که آپیکسابان جایگزین مناسبتری برای وارفارین در بیماران مبتلا به نارسایی شدید کلیه است (۵۰).

ادوکسابان مهارکننده جایگاه فعال فاکتور ۱۰ است که پس از مصرف، به سرعت از طریق دستگاه گوارش جذب می شود (۵۱). در کارآزمایی بالینی اخیر (فاز سه) مقایسه تصادفی ادوکسابان و انوکسپارین برای پیشگیری از ترومبوز در جراحی های مفصل زانو (STARS-E3) و یا لگن (STARS-J5) در حالی که خطر خونریزی هر دو گروه در حدی قابل قبول بود، اثر بخشی ادوکسابان نسبت به انوکسپارین مشابه و یا حتی بیشتر بود (۵۲). مطالعه هوکوسایی که یکی از وسیع ترین کارآزمایی های بالینی در این حوزه بود و به بررسی آمبولی لخته خون وریدی بین ۸۲۹۲ بیمار که ادوکسابان ۳۰ تا ۶۰ میلی گرم یک بار در روز یا وارفارین استفاده می کردند به شکل تصادفی پرداخته بود، نشان داد که تجویز یک بار در روز ادوکسابان پس از شروع هپارین در مقایسه با وارفارین خطر کمتر وقوع خونریزی شدید و عود خونریزی های مرتبط را به همراه داشته است (۵۳). در نهایت اثر ضدانعقادی ادوکسابان (۳۰ تا ۶۰ میلی گرم یک بار در روز) در مقایسه با وارفارین در کارآزمایی فاز سه ENGAGE AF-TIMI در هر دو دوز مصرفی ادوکسابان در پیشگیری از سکتته مغزی و آمبولی های سیستمیک بهتر بوده و همچنین به طور قابل توجهی خطر خونریزی و مرگ در اثر بیماری های قلبی عروقی کمتر ارزیابی شد (۵۴).

اثرات ضدلخته داروی تجویزی است. اگرچه ضدلخته‌های خوراکی مهارکننده مستقیم ترومبین نیاز کمتری به پایش دارند ولی همچنان تنظیم دوز درمانی در برخی شرایط خاص نظیر بیماران با اختلال عملکرد کلیه و کبد و یا بیماران با خونریزی و ترومبوز ناگهانی یا ناسازگاری در درمان و همچنین تجویز همزمان با برخی داروها مثل آنتی‌بیوتیک‌ها نیاز به پایش انعقاد خون و بررسی‌های ثانویه دارد.

توجه قرار گیرد (۶۵-۶۳). در این موارد اطلاعات بسیار کمی در فاز سه کارآزمایی‌های بالینی گزارش شده است. علاوه بر این فقدان آنتی‌دوت مناسب به خصوص در بیماران که ریسک خونریزی بالایی دارند نیز نکته حائز اهمیت است. اگرچه نتایج حاصله در مراحل ابتدایی درمان بسیار امیدوارکننده است ولی تحقیقات طولانی مدت و بیشتری جهت ارزیابی ایمنی و اثر بخشی آنها جهت جایگزین شدن با آنتاگونیست‌های ویتامین کا مورد نیاز است. مشکل دیگر بررسی و پایش آزمایشگاهی

منابع

- Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev.* 2017;31(4):193-203.
- Lippi G, Franchini M, Targher G. Arterial thrombus formation in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(9):502-12.
- Lippi G, Franchini M. Pathogenesis of venous thromboembolism: when the cup runneth over. *Semin Thromb Hemost.* 2008;34(8):747-61.
- Silvis SM, Middeldorp S, Zuurbier SM, Cannegieter SC, Coutinho JM. Risk Factors for Cerebral Venous Thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(6):622-31.
- Zhang X, Yao W, Xu X, Sun H, Zhao J, Meng X, et al. Synthesis of Fucosylated Chondroitin Sulfate Glycoclusters: A Robust Route to New Anticoagulant Agents. *Chemistry.* 2018;24(7):1694-1700.
- Eikelboom JW, Weitz JI. Update on antithrombotic therapy. New anticoagulants. *Circulation.* 2010; 121:1523-32.
- Kim JH, Lim KM, Gwak HS. New Anticoagulants for the Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism. *Biomol Ther (Seoul).* 2017;25(5):461-470.
- Hsu JC, Maddox TM, Kennedy KF, Katz DF, Marzec LN, Lubitz SA, et al. Oral Anticoagulant Therapy Prescription in Patients With Atrial Fibrillation Across the Spectrum of Stroke Risk: Insights From the NCDR PINNACLE Registry. *JAMA Cardiol.* 2016;1(1):55-62.
- Mulloy B, Hogwood J, Gray E, Lever R, Page CP. Pharmacology of heparin and related drugs. *Pharmacological reviews.* 2016;68(1):76-141.
- Oduah EI, Linhardt RJ, Sharfstein ST. Heparin: Past, Present, and Future. *Pharmaceuticals (Basel).* 2016;9(3). pii: E38.
- Chen Y, Lin L, Agyekum I, Zhang X, St Ange K, Yu Y, et al Structural Analysis of Heparin-Derived 3-O-Sulfated Tetrasaccharides: Antithrombin Binding Site Variants. *J Pharm Sci.* 2017;106(4):973-981.
- Onishi A, St Ange K, Dordick JS, Linhardt RJ. Heparin and anticoagulation. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2016;21:1372-92.
- Sun X, Sheng A, Liu X, Shi F, Jin L, Xie S, et al. Comprehensive Identification and Quantitation of Basic Building Blocks for Low-Molecular Weight Heparin. *Anal Chem.* 2016;88(15):7738-44.
- Depasse F, González de Suso MJ, Lagoutte I, Fontcuberta J, Borrell M, Samama MM. Comparative study of the pharmacokinetic profiles of two LMWHs--bemiparin (3500 IU, anti-Xa) and tinzaparin (4500 IU, anti-Xa)--administered subcutaneously to healthy male volunteers. *Thromb Res.* 2003;109(2-3):109-17.
- Walenga JM, Lyman GH. Evolution of heparin anticoagulants to ultra-low-molecular-weight heparins: a review of pharmacologic and clinical differences and applications in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;88(1):1-18.
- Roberge S, Demers S, Nicolaidis KH, Bureau M, Côté S, Bujold E. Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(5):548-53.
- Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(17):2189-204.
- Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2013;11(1):56-70.
- Franchini M, Mannucci PM. Low-molecular-weight heparins and cancer: focus on antitumoral effect. *Ann Med.* 2015;47(2):116-21.
- Johnson JA, Cavallari LH. Warfarin pharmacogenetics. *Trends Cardiovasc Med.* 2015;25(1):33-41.
- Leite PM, Martins MAP, Castilho RO. Review on mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy. *Biomed Pharmacother.* 2016;83:14-21.
- Johnson JA, Cavallari LH. Warfarin pharmacogenetics. *Trends Cardiovasc Med.* 2015;25(1):33-41.
- Boonyawat K, Wang L, Lazo-Langner A, Kovacs MJ, Yeo E, Schnurr T, et al. The effect of low-dose oral vitamin K supplementation on INR stability in patients receiving warfarin. A randomised trial. *Thromb Haemost.* 2016;116(3):480-5.
- Franchini M, Mengoli C, Cruciani M, Bonfanti C, Mannucci PM. Effects on bleeding complications of pharmacogenetic testing for initial dosing of vitamin K antagonists: a systematic review and meta-analysis: reply. *J Thromb Haemost.* 2015;13(6):1164-5.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2015;131(2):157-64.
- Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;376(17):1627-1636.
- Zhu Q, Zhou S, Liu Z. Fondaparinux and Direct Oral Anticoagulants: Promising Anticoagulant for Management of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(15):1710.
- Warkentin TE. Fondaparinux for Treatment of Heparin-Induced Thrombocytopenia: Too Good to Be True? *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(21):2649-2651.
- Babin JL, Traylor KL, Witt DM. Laboratory Monitoring of Low-Molecular-Weight Heparin and Fondaparinux. *Semin Thromb Hemost.* 2017;43(3):261-269.

30. Harenberg J, Wehling M. Current and future prospects for anticoagulant therapy: inhibitors of factor Xa and factor IIa. *Semin Thromb Hemost.* 2008;34(1):39-57.
31. Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, Matthai WH, Fareed J, Walenga JM, et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation.* 2001;103(14):1838-43.
32. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A. Bivalirudin. *Thromb Haemost.* 2008;99(5):830-9.
33. Bates SM, Weitz JI. New anticoagulants: beyond heparin, low-molecular-weight heparin and warfarin. *Br J Pharmacol.* 2005;144(8):1017-28.
34. Fareed J, Hoppensteadt DA, Fareed D, Demir M, Wahi R, Clarke M, et al. Survival of heparins, oral anticoagulants, and aspirin after the year 2010. *Semin Thromb Hemost.* 2008;34(1):58-73.
35. Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom JW. Beyond unfractionated heparin and warfarin: current and future advances. *Circulation.* 2007;116(5):552-60.
36. Barnes GD, Lucas E, Alexander GC, Goldberger ZD. National Trends in Ambulatory Oral Anticoagulant Use. *Am J Med.* 2015;128(12):1300-5.e2.
37. Franchini M, Liumbruno GM, Bonfanti C1, Lippi G. The evolution of anticoagulant therapy. *Blood Transfus.* 2016;14(2):175-84.
38. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *Journal of thrombosis and haemostasis.* 2007;5(11):2178-85.
39. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007;370(9591):949-56.
40. RE-MOBILIZE Writing Committee, Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty.* 2009;24(1):1-9.
41. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014;129(7):764-72.
42. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):709-18.
43. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51
44. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol.* 2007;100(9):1419-26.
45. Salazar CA, del Aguila D, Cordova EG. Direct thrombin inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(3):CD009893.
46. Eriksson BI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. *Annu Rev Med.* 2011;62:41-57.
47. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(9):799-808.
48. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92.
49. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364(9):806-17.
50. Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. Comparison of the Safety and Effectiveness of Apixaban versus Warfarin in Patients with Severe Renal Impairment. *Pharmacotherapy.* 2017;37(4):412-419.
51. Camm AJ, Bounameaux H. Edoxaban: a new oral direct factor xa inhibitor. *Drugs.* 2011;71(12):1503-26.
52. Fuji T, Wang CJ, Fujita S, Kawai Y, Kimura T, Tachibana S. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor xa inhibitor, for thromboprophylaxis after total hip arthroplasty in Japan and Taiwan. *J Arthroplasty.* 2014;29(12):2439-46.
53. Raskob G, Büller H, Prins M, Segers A, Shi M, Schwocho L, et al. Edoxaban for the long-term treatment of venous thromboembolism: rationale and design of the Hokusai-venous thromboembolism study--methodological implications for clinical trials. *J Thromb Haemost.* 2013;11(7):1287-94.
54. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-104.
55. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358(26):2765-75.
56. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9632):31-9.
57. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358(26):2776-86.
58. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet.* 2009;373(9676):1673-80.
59. Buller HR. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies. 2012; 20-20
60. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, van Bellen B, Bounameaux H, Brighton TA, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J.* 2013;11(1):21.
61. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91.
62. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, Heien H, Haas LR, Crown W, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ.* 2015;350:h1857.
63. Franchini M, Velati C. The use of novel oral anticoagulants: the debate continues! *Blood Transfus.* 2015;13(2):170-1.
64. Prandoni P. The treatment of venous thromboembolism with novel oral anticoagulants: warnings and limitations. *Blood Transfus.* 2015;13(2):178-80.
65. Riva N, Ageno W. Which patients with venous thromboembolism should receive non-vitamin K antagonist oral anticoagulants? The majority. *Blood Transfus.* 2015;13(2):181-3.