

دکتر پوستی عباس  
استاد گروه فارماکولوژی  
دانشگاه علوم پزشکی تهران

مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره ۳۲، شماره ۲، تابستان ۱۳۹۳: ۱۷۰-۱۷۳

● نامه به سردبیر      کد مقاله: ۱۷

## نگاهی به داروهای جدید آنتی ترمبوتیک

### مقدمه

داروهای ضد انعقادی و مواد ضد پلاکتی جدید تحول قابل ملاحظه‌ای در زمینه جلوگیری از سکتته مغزی، لرزش دهلیزی، کنترل ترمیوآمبولیسم وریدی و درمان سندرم کورونری حاد به وجود آورده است. داروهای خوراکی قدیمی ضد انعقادی مانند وارفارین گر چه هنوز در درمان ترمیوآمبولیسم وریدی تجویز می‌شود ولی دارای معایب و محدودیت‌های متعددی است مانند اندکس درمانی باریک، نیاز به اندازه‌گیری منظم زمان ترمبوپلاستین نسبی (PTT)، تداخل با داروهای متعدد دیگر و برخی غذاها که بنو به خود قابل اهمیت هستند.

به همین دلیل در این سال‌ها کوشش به عمل آمده است که کلاس نوینی از داروهای با مولکول کوچک را جانشین داروهای آنتی ترمبوتیک قدیمی در درمان فیبریلاسیون دهلیزی (با علتی غیر از ضایعات دریچه‌ای) نمایند و این داروها مورد تأیید سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) نیز قرار گرفته است که شامل دابی گاتران (Dabigatran)، ریواروکسابان (Rivaroxaban) و چند داروی دیگر است که در متن این مقاله آمده است. به علاوه برخی از این داروها مانند ریواروکسابان در درمان ترمبوز وریدهای عمقی و کاهش بازگشت این عارضه، ترمبوآمبولیسم ریوی و جلوگیری از این عوارض در تعقیب آرتروپلاستی سر استخوان ران و زانو مورد قبول واقع شده است.

در حالی که در این زمان دو داروی آسپیرین و کلوپیدوگرل (Plavix) به عنوان مواد ضد پلاکتی سنگ زیر بنای درمان سندرم کورونری حاد مورد تأیید است ولی جدیداً داروهای مهارکننده  $12Y2P$  پلاکتی مانند پراسوگرل (Plasugrel) در کلینیک جهت کاهش عود وقایع ایسکمیک و جواب تغییرات ناشی از کلوپیدوگرل مصرف می‌شوند. بدین ترتیب باید معایب و مزایای داروهای ضد انعقادی قدیمی را با ضد انعقادی‌های جدید و مهارکننده‌های  $12Y2P$  را مقایسه کرده کینتیک و اختصاصات هر کدام را در موقع کاربرد مد نظر قرار داد (۱). عارضه مغزی وارفارین درمانی به خصوص در سگته مغزی خونریزی دهنده خونریزی داخلی مغزی می‌باشد که اگر این دارو توأم با آسپیرین مصرف شود این عارضه دو برابر می‌شود ولی پیشنهاد شده است که اگر دابی گاتران با دوز مساوی با وارفارین تجویز شود این عارضه به  $1/3$  تقلیل پیدا می‌کند ولی در مورد سگته مغزی تغییری دیده نمی‌شود. بدین ترتیب در این مقاله داروهای جدید ضد انعقادی با داروهای پر مصرف وارفارین مقایسه شده و اثرات، مکانیسم و عوارض آنها به اختصار مورد مطالعه قرار گرفته است.

#### ۱- آنتاگونیست‌های ویتامین K (وارفارین)

وارفارین یک داروی ضد انعقاد خون است که اثرات آن از راه مهار سنتز فاکتورهای II، VII، IX و X بروز می‌کند. با وقوع طولانی شدن زمان پروترمبین (PT)، نسبت مقیاس طبیعی بین‌المللی (INR) و زمان ترمبوپلاستین نسبی (PTT) تمام مسیرهای آبشار انعقاد خون تحت تأثیر قرار می‌گیرد به خصوص فاکتور II و X که INR/PT و PTT را طولانی می‌کنند زیرا آنها در قسمتی از این مسیر مشترکند. فاکتور IX قسمتی از مسیر درونی و اصلی است که PTT را طولانی می‌کند و فاکتور VII قسمتی از مسیر برون‌زا و غیر اصلی است که INR/PT را طولانی می‌کند (۲).

وارفارین به سرعت جذب و نیمه عمر آن ۳۶-۴۲ ساعت است. فارماکوکینتیک وارفارین و همچنین نیمه عمر فاکتورهایی که در آبشار انعقاد درگیر هستند کمک به اثر درمانی تأخیری وارفارین کرده و برای درمان پل ارتباطی لازم می‌باشند. بنابراین سایر داروها، مواد گیاهی و رژیم غذایی در فارماکوکینتیک آن تأثیرگذار بوده و بدین ترتیب ثبت INR لزوم پیدا می‌کند (۳).

#### ۲- مهارکننده‌های مستقیم ترمبین

دابی گاتران اتکسیلات یک مهارکننده مستقیم ترمبین و پرودراگ دابی گاتران فعال است. این دارو با تمایل زیاد و به طور اختصاصی و قابل برگشت به ترمبین باند می‌شود. شروع عمل آن سریع و موجب مهار ترمبین آزاد و هم چنین باند شده با فیبرین می‌شود. یکی از خصوصیات انحصاری دابی گاتران یا هپارین آنست که این دارو به تنهایی ترمبین آزاد را مهار می‌کند. نیمه عمر آن ۱۴-۱۲ ساعت است و عملکرد آن وابسته به کلیه است زیرا از راه کلیه ترشح می‌شود. عمل ضد انعقادی دابی گاتران قابل پیش‌بینی بوده و بنابراین نیازی به ثبت اثرات آن نیست. این خاصیت اختصاصی دارو آن را از وارفارین جدا می‌کند به همین جهت مصرف آن برای بیمار راحت‌تر و بیشتر مورد استقبال قرار می‌گیرد. اهداف مشترک دابی گاتران با سایر آنست که روی PT و PTT اثر می‌گذارد ولی یکی از معایب آن نداشتن آنتی دوت و یا ماده‌ای است که بتواند اثر آن را برگشت دهد. عوارض دیگر دابی گاتران خونریزی خفیف است ولی اگر شدید باشد فوراً باید به پزشک مراجعه شود. دیگر از عوارض آن گوارشی به صورت تهوع، استفراغ و سوزش سر دل و احیاناً درد شکم است. به ندرت افزایش حساسیت و آلرژی هم با آن دیده شده است (۴).

### ۳- مهارکننده‌های مستقیم فاکتور Xa: ریواروکسابان (RIVAROXABAN) و آپیکسابان (APIXABAN)

ریواروکسابان یک مهارکننده مستقیم فاکتور Xa است که اثر انتخابی بالایی روی این فاکتور دارد این دارو با مهار تولید ترمبین به توسط مهار فاکتور Xa فرموله شده از راه مسیرهای انعقادی درون‌زاد و برون‌زاد عمل می‌کند بنابراین هم باعث طولانی شدن PT و هم PTT فعال شده می‌شود. در هر حال بر خلاف وارفارین احتیاجی به ثبت اثرات فارماکودینامیک این دارو نیست زیرا این پارامترها به طور مشخص وابسته به آزمایشات لخته شدن خون تغییر می‌کند. فراهمی زیستی ۱۰ میلی‌گرم از ریواروکسابان بسیار بالا است (۸۰-۱۰۰ درصد). این دارو به سرعت از راه خوراکی جذب شده و دارای نیمه عمر ۷-۱۱ ساعت در بیماران جوان است بدون اینکه با تکرار دوز در بدن تجمع پیدا کند. دارو از دو راه از بدن حذف می‌شود. یکی در کبد که ۲/۳ آن متابولیزه می‌شود و ۱/۳ بقیه، هم بدون تغییر از راه ادرار دفع می‌گردد. این دارو را بیشتر در آمبولی ریوی، ترمبوز وریدهای عمقی و کاهش خطر خونریزی به کار می‌برند. عوارض آن به صورت خونریزی، خارش، اسپاسم عضلاتی در نوزادان نارس و هماتوم نخاع شوکی تظاهر می‌کند (۵).

آپیکسابان نیز به طور مستقیم و قابل برگشت به فاکتور Xa باند شده و هر دو شکل آزاد و باند شده آن را مهار می‌کند. فراهمی زیستی آن ۶۶ درصد و نیمه عمری حدود ۹-۱۴ ساعت دارد. این دارو به توسط سیتوکرم ۴۵۰ در کبد متابولیزه شده و از ادرار و مدفوع دفع می‌گردد. آپیکسابان هم مانند ریواروکسابان نیازی به ثبت اثرات آن نیست زیرا با تغییرات بالایی هم روی PTT فعال شده و هم INR/PT تأثیرگذار است.

#### مورد استعمال آپیکسابان:

کاهش خطر سکنه مغزی، آمبولی سیستیمیک در بیماران غیر از لرزش دهلیزی است.

#### عوارض:

مهم‌ترین آن خونریزی است (۶).

### ۴- مهارکننده‌های گیرنده ۱۲۲P: پراسوگرل (PRASUGREL) و تیکاگرلور (TICAGRELOR)

پراسوگرل یک پرودراگ است که توسط آنزیم‌های گوارشی و کبدی فعال می‌شود. این دارو از نسل سوم تینوپیریدین است که به طور غیر قابل برگشت باعث مهار گیرنده ۱۲۲P پلاکت می‌شود. دارو از راه خوراکی با دوز حداکثر ۶۰ میلی‌گرم و دوز نگهدارنده ۱۰ میلی‌گرم در روز مصرف می‌شود. حداکثر شروع عمل دارو ۲ ساعت و نیمه عمر آن ۳/۷ ساعت است. این دارو به صورت متابولیت فعال و غیر فعال درمی‌آید که متابولیت‌های فعال آن دارای نیمه عمر حذفی ۷ ساعت است. پراسوگرل در بیماران با سابقه سکنه مغزی و ایسکمی خفیف و گذرا نباید مصرف شود و در بیماران بالای سن ۷۵ سال و کمتر از ۶۰ کیلوگرم وزن نیز خطر خونریزی دارد و مصرف آن در بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار یا انفارکتوس بدون بالا بودن قطعه ST تفاوت مشخصی بین این دارو و کلوپیدوگرل وجود ندارد (۷). تیکاگرلور در شروع پیدایش در زمینه سندرم کورونر حاد تحولی به وجود آورد زیرا بر خلاف کلوپیدوگرل و پراسوگرل این دارو یک مهار کننده خوراکی گیرنده ۱۲۲P بوده و قابل برگشت است و در یک محل خاص از جایگاه باندینگ آدنوزین دی‌فسفات عمل می‌کند. این دارو بدون هر فعالیت متابولیکی لازم و از راه خوراکی تجویز می‌شود. بیشترین دوز دارو ۱۸۰ میلی‌گرم و دوز نگهدارنده ۹۰ میلی‌گرم سه بار در روز است. حداکثر شروع اثر ۲ ساعت و نیمه عمر آن ۶-۱۳ ساعت است.

این دارو در بیماران با ضایعات کبدی و برخی محدودیت‌ها مانند بیماران مبتلا به تنگی نفس، خونریزی، برادی آریتمی مصرفش ممنوع است.

#### مورد استعمال تیکاگرلور:

کاهش میزان ترمبوتیک وقایع قلبی عروقی، سندرم کورونر حاد، کاهش مرگومیر و انفارکتوس (در مقایسه با کلوپیدوگرل) و کاهش ترمبوز استنت است و اگر با آسپیرین با مقدار بالای ۱۰۰ میلی‌گرم مصرف شود اثر این دارو کاهش می‌یابد (۸).

## نکات قابل توجه در مورد مصرف داروهای ضد انعقادی

همیشه باید خطر خونریزی ناشی از داروهای ضد انعقادی را حتی با مقادیر درمانی و زمان ناکافی مدنظر قرار داد. ضمناً باید درمان این خونریزی‌های تهاجمی مورد توجه قرار گرفته که از آنتی دوت‌های آنها استفاده کرد. در این مورد یکی از لحاسن وارفارین آنست که با مقداری از ویتامین K که آنتاگونیست وارفارین است می‌توان خونریزی را بند آورد که البته در این موارد باید از اندازه‌گیری پارامتر INR کمک گرفت و اگر به درمان سریع‌تری نیاز باشد می‌توان از پلاسمای فریز شده و یا کمپلکس پروترمبین تغلیظ یافته استفاده کرد (۸).

برخی از داروهای جدید ضد انعقادی مثل دابی گاتران و ریواروکسابان برعکس وارفارین احتیاجی به ثبت پارامترهای انعقادی نیست: ولی بایستی بیماران در مورد این داروها آموزش ببینند زیرا نیمه عمر وارفارین ۳۶-۴۲ ساعت است و اگر بیمار یک دوز دارو را فراموش کند اهمیت زیادی ندارد چون نیمه عمر دارو طولانی است مقدار کافی دارو در خون بیمار وجود دارد ولی در مورد دابی گاتران که نیمه عمر ۱۴-۱۲ ساعت دارد اگر بیمار یک دوز دارو را فراموش کند به طور مشخص روی اثر ضد انعقادی دارو اثر گذاشته و کاهش می‌یابد (۵).

در بیماران کلیوی بایستی نقش داروهای ضد انعقادی و آنتی ترومبوتیک با اهمیت تلقی شود. زیرا برخی از آنها مثل دابی گاتران (۸۰ درصد) و ریواروکسابان (۶۰ درصد) آنها از کلیه ترشح می‌شوند: در مورد مواد ضد پلاکت‌ها نیازی به تطابق دوز دارو با عمل کلیه نیست تنها در مصرف پراسوگرل در بیماران با ضایعات خفیف کلیه باید احتیاط کرد.

برای برگشت دادن عمل داروهای ضد انعقادی همانطوری که یادآوری شد داروی وارفارین آنتی دوت دارد و با ویتامین K می‌توان آن را برگشت داد ولی برای دابی گاتران هیچگونه آنتی دوتی وجود ندارد و بیشتر موارد مجبور به کاهش دوز دارو تا ۵۰ درصد می‌شوند که در عرض ۱۸-۱۲ ساعت بعد ممکن است اثرش ظاهر شود. همچنین می‌توان با تکمیل کردن فاکتورهای انعقادی و یا همودیالیز اثرات آنتی دوتی را اعمال کرد که این مورد در موارد اورژانس نقشی ندارد. ریواروکسابان و آپیکسابان نیز فاقد آنتی دوت هستند. با وجودی که ۶۵ درصد ریواروکسابان از راه کلیه ترشح می‌شود ولی به علت باندینگ زیاد این دارو با پروتئین پلاسما مانع دیالیز می‌شود. گزارشات متعددی برای پیدایش آنتی دوت این داروهای ضد انعقادی به چشم می‌خورد که در مرحله اول کلینیکال فارماکولوژی است (۹).

## نتایج

پیدایش ملکول کوچک و هدف اختصاصی داروهای ضد انعقادی جدید در کنترل بیماران دچار ترمبوآمبولیک شریانی و وریدی حاد و طولانی تحول مهمی به وجود آورده است. این داروهای جدید حداقل با اثر مساوی احتمالاً سالم‌تر از داروهای ضد انعقادی معمول مانند هپارین و وارفارین هستند و منجر به اثرات بالینی مهم در کاهش خطر خونریزی داخل مغزی می‌شوند. دوز ساده و بدون احتیاج به ثبت معیارهای انعقادی و پیشگویی اثرات فارماکوکینتیک و فارماکودینامی آنها در فعالیت ضد انعقادی با حداقل تداخل با داروها و غذاها می‌باشند و بالاخره آپیکسابان و ریواروکسابان می‌توانند به تنهایی از راه خوراکی در درمان سریع بیماران مبتلا به بیماری ترمبوآمبولیک وریدی مصرف شوند. مقایسه بین داروهای ضد انعقادی جدید با هدف اختصاصی از راه خوراکی امکان ندارد. در آمریکا هر سه دارو مورد تأیید FDA قرار گرفته و برای جلوگیری از سکتة مغزی (غیر از بیماران دچار لرزش دهلیزی با علت دریچه‌ای) به کار می‌روند. تنها داروی ریواروکسابان در آمریکا برای درمان ترمبوآمبولی وریدی تأیید شده است.

نسل دوم داروهای ضد انعقادی شامل مهارکننده‌های گیرنده ۱۲۷۲P ضد پلاکت مانند پراسوگرل و تیکاگرلور شبیه کلوپیدوگرل جهت کنترل بیماران مبتلا به سندرم کورونری حاد مصرف می‌شوند. داروی تیکاگرلور در درمان بیماران مبتلا به سندرم کورونری حاد با یا بدون بالا رفتن قطعه ST استفاده می‌شود و امروزه ثابت شده است این دارو به طور مشخص موجب کاهش وقایع ایسکمیک می‌شود.

در حال حاضر داروهای ضد انعقادی جدید خوراکی و مواد ضد پلاکت مورد توجه جامعه پزشکی قرار گرفته است زیرا اثرات فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک آنها در کلینیک قابل پیش‌بینی و مورد قبول است. اگر چه دوباره مقدار، نیمه عمر و متابولیسم آنها یافته‌های قابل قبولی به دست آمده است (۱۰).

ولی برای استفاده این داروها در بیماران مخصوص مانند افراد مسن، بیماران، نارسائی کلیه و بیماران با خطر خونریزی بالا یا تحت درمان داروهای آنتی ترمبوتیک متعدد تحقیقات بیشتری مورد نیاز است.

## مراجع

- 1- Franchini M. New antiplatelet agents: why they are needed. *Eur. J. Intern. Med* 2009; 20: 733-738.
- 2- Ageno W. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis 9th ed: American Collage of Chest Physician evidence-based clinical practice guideline. *Chest*. 2012; 144: e44S-e88S.
- 3- Dittus C. The evolution of oral. anticoagulant therapy.. *Prim care*. 2013; 40: 109-134.
- 4- Nisio, M. Direct thrombin inhibitors. *N. Engl. J. Med*. 2005; 353: 1028-1040.
- 5- Kreutz. R. Pharmacodynamic and pharmacokinetic basis of Rivaroxaban. *Fundam. Clin. Pharmacol*. 2012; 26: 27-32.
- 6- Prom. R. The role of apixaban for venous and arterial thromboambolic Disease. *Ann. Pharmacother* 2011; 45: 1262-1283.
- 7- Damman. P. P2Y12 platelet inhibition in clinical practice. *J. Thrombo. Thrombolysis*. 2012; 33: 143-155.
- 8- Shivani...J. Ticagrelor: an emerging oral antiplatelet agent. *J. Pharmacol. Pharmacother*. 2013; 4: 78-80.
- 9- Dager, W.E. Developing a management plan for oral anticoagulant Reversal. *Am. J. Health-system Pharm*. 2013; 70: 521-531.
- 10- Soff, G. A new generation of oral direct anticoagulants. *Atheroscler. Vasc. Biol*; 2012; 32:- 569-574.