# درمان دارویی ترومبوز

## «دیدگاه‌های نو»

**دکتر شهرام اجتماعی مهر**

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی ـ دانشگاه علوم پزشکی تهران

**خلاصه**

**علی‌رغم درمان‌های رایج علیه ترومبوز، بیماری‌های ترومبوآمبولیک هنوز علت اصلی مرگ در کشورهای غربی و پیشرفته به شمار می‌روند. پیشرفت‌های چند سالهٔ اخیر در درک مکانیزم‌های هموستاز در سطح ملکولی موجب گردیده که اهداف تازه‌ای برای طراحی داروهای ضد پلاکت و ضد انعقاد جدید پیش روی محققین قرار گیرد. از نمونه‌های بارز این داروهای جدید، آنتاگونیست‌های اختصاصی گیرنده‌های فاکتور فون ویلبراند و یا مهارکننده‌های ترومبین، مهارکننده‌های فاکتور X فعال و چند داروی جدید دیگر می‌باشند. نکتهٔ مهم و قابل توجه این است که نتایج مطالعات بر روی این عوامل جدید بسیار امیدوارکننده بوده، به‌طوری که بعضی از آن‌ها در مرحله سوم مطالعات بالینی قرار دارند و به‌نظر می‌رسد که چشم‌انداز استفاده از این داروهای جدید به‌عنوان ضد ترومبوز بسیار خوب باشد و محققین امیدوار هستند که این ترکیبات بتوانند به‌طور قابل توجهی مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی ـ عروقی و خونریزی‌های ناخواسته پس از مصرف عوامل ضد ترومبوز را کاهش دهند.**

نتایج مطالعات نشان می‌دهند که بیماری‌های ترومبوآمبولیک علت اصلی مرگ در کشورهای پیشرفته می‌باشند. اگرچه داروهای ضد پلاکت مرسوم و تأیید شده مثل آسپرین و تیکلوپیدین و ترکیبات ضد انعقاد مانند هپارین و وارفارین اثرات سودمندی در درمان بیماری‌های ترومبوآمبولیک داشته‌اند ولی هنوز شیوع ضایعات ناشی از تشکیل ترومبوز و وقایع ایسکمیک قلبی ـ عروقی علی‌رغم مصرف این داروها بالاست، ضمن این که این ترکیبات عوارض جانبی و محدودیت‌های مصرف فراوان دارند، به‌طور مثال خونریزی‌های ناخواسته از مشکلات اساسی این داروها می‌باشد. مطالعات نشان داده‌اند که در بروز تنگی مجدد (Restenosis) پس از انجام اعمال جراحی روی عروق (RvascuLarization) به دنبال مصرف

داروهای ضد پلاکت قدیمی و جدید کاهش بارزی مشاهده نشده است. از دیگر مشکلاتی که با داروهایی مثل هپارین یا وارفارین وجود دارد ضرورت انجام آزمایش زمان خونریزی و انعقاد به‌طور منظم می‌باشد.

با توجه به مشکلات و محدودیت‌های ذکر شده و شناختی که علم پزشکی از فیزیوپاتولوژی تشکیل لخته و فعال شدن پلاکت‌ها به‌دست آورده است روش‌های جدید در درمان ترومبوز که احتمالاً منجر به کاهش بیشتر مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی - عروقی و خونریزی‌های ناخواسته و کاهش نیاز به پایش مداوم زمان خونریزی خواهند شد در حال ظهور و گسترش می‌باشند.

## پاتوفیزیولوژی ترومبوز

وقایع حاد ایسکمیک شریانی، ناشی از پاره شدن پلاک آترواسکلروتیک و به دنبال آن تشکیل ترومبوز مسدود کنندهٔ رگ می‌باشد. پاره شدن پلاک آترواسکلروتیک موجب تماس چندین عامل ترومبوژنیک، که در شرایط طبیعی در زیر آندوتلیوم رگ قرار دارند، با سلول‌های خون می‌گردد. پلاکت‌ها، در اثر تداخل متقابل بین فاکتور فون ویلبراند (VWF) و گلیکوپروتئین $I_b$ در سطح پلاکت‌ها، به سرعت به این ترکیبات ترومبوژنیک در محل پارگی پلاک آتروسکلروتیک می‌چسبند (این واکنش اولین مرحله در فرآیند چسبیدن و فعال شدن پلاکت‌ها به شمار می‌آید). اتصال مستقیم پلاکت‌ها به ماتریکس کلاژن نیز با واسطهٔ گیرنده $\alpha_2\beta_1$ (نام دیگر آن $GPI_a/II_a$ می‌باشد) صورت می‌گیرد. تحقیقات نشان داده‌اند که حداقل یک گیرندهٔ دیگر در سطح پلاکت‌ها وجود دارد که به استحکام اتصال کلاژن و پلاکت کمک می‌کند که آن را $GPV_1$ نامیده‌اند.

اتصال لیگاند مربوطه در سطح کلاژن به گیرنده‌های ذکر شده منجر به فعال شدن مکانیسم‌های ترانسداکشن داخل پلاکتی شده و موجب بروز مناطق متصل شونده به فیبرینوژن و یا پلاکت‌های دیگر در سطح پلاکت‌های فعال شده می‌گردد. مثال بارز آن بروز گیرندهٔ $GPII_b/III_a$ فعال شده در سطح پلاکت‌ها می‌باشد.

در شرایط خاصی مثل تصلب شرائین یا تنگی شریان‌ها که اصطلاحاً Shear stress در رگ افزایش می‌یابد گیرنده $GPII_b/III_a$ می‌تواند به فاکتور فون ویلبراند متصل شده و منجر به تجمع پلاکت‌های دیگر در آن محل گردد. این تجمع منجر به تشکیل توده (plug) پلاکتی می‌شود که مسدود کننده رگ می‌باشد.

فعال شدن مسیرهای پیام رسانی داخل پلاکتی منجر به تحریک تولید متابولیت‌های آراشید ونیک اسید و آزاد شدن ترومبوکسان $A_2$ و ADP می‌گردد. این ترکیبات نیز به تجمع پلاکت‌ها کمک زیادی می‌کنند. از طرف دیگر بروز فاکتور بافتی (Tissue factor) در محل پاره شدن پلاک آتروسکلروتیک در کنار پلاکت‌هایی که فعال شده‌اند می‌توانند مسیر تشکیل لختهٔ خون را تحریک و منجر به تولید سریع ترومبین شوند. ترومبین در فرآیند تشکیل لختهٔ خون و نیز در فعال کردن پلاکت‌ها از جمله عوامل بسیار قوی می‌باشد.

علاوه بر عوامل و مسیرهای تحریک کننده پلاکت‌ها، چندین مکانیسم مهاری در فعال شدن پلاکت‌ها نیز تاکنون شناسایی شده‌اند که شامل آزاد شدن نیتریک اکساید (NO) از آندوتلیوم عروق و احتمالاً پلاکت‌ها، تولید پروستاسیکلین ($PGI_2$) و ecto ADPase (آنزیم‌هایی که ADP را تجزیه می‌کنند) در سطح آندوتلیوم می‌باشد.

همان طور که ذکر شد فاکتور بافتی آغاز کنندهٔ تشکیل لختهٔ خون است. این گیرندهٔ غشایی توانایی اتصال به فاکتور VII فعال را دارد. فاکتور VII فعال در مقادیر فوق‌العاده کم در جریان خون در حال گردش می‌باشد، هنگامی که فاکتور بافتی به فاکتور VII فعال متصل می‌گردد کمپلکسی ایجاد می‌شود که هم توانایی فعال کردن فاکتور VII غیر فعال را دارد و هم می‌تواند فاکتور IX را فعال نماید. فاکتور IX فعال پس از تشکیل کمپلکس با فاکتور VIII فعال توانایی فعال کردن فاکتور X را پیدا کرده که فاکتور X فعال پس از اتصال به فاکتور V فعال می‌تواند تشکیل لختهٔ خون را تسریع و تشدید نماید. به این ترتیب که کمپلکس فاکتور X فعال و V فعال توانایی تجزیه پروترومبین به ترومبین را داشته و این امر موجب تجزیه فیبرینوژن به فیبرین می‌گردد. همچنین ترومبین می‌تواند تولید خودش را هم تشدید نماید که این عمل از طریق اعمال فیدبک بر روی فعال شدن فاکتور XI, VIII, V صورت می‌گیرد.

تشکیل لختهٔ خون تحت کنترل چندین مکانیسم تنظیمی مثل تداخل متقابل هپارین و آنتی‌ترومبین، مهارکننده مسیر فاکتور بافتی (TFPI)، پروتئین C فعال شده و سیستم‌های تجزیه کنندهٔ فیبرین (فیبرینولیتیک) قرار دارد.

آنتی‌ترومبین عاملی است که توانایی غیر فعال کردن فاکتور X، ترومبین و دیگر سرین‌پروتئازها را دارد. این واکنش یک روند نسبتاً آهسته است که توسط اتصال هپارین به آنتی‌ترومبین از طریق یک توالی پنتاساکاریدی موجود در ملکول هپارین تسریع می‌گردد. اتصال هپارین به آنتی‌ترومبین موجب تغییر کانفورمیشن در ساختمان آنتی‌ترومبین شده و خاصیت مهاری آنتی‌ترومبین بر روی فاکتور X فعال و ترومبین افزایش می‌یابد.

مهارکننده مسیر فاکتور بافتی (TFPI) نیز طی دو مرحله اثر کمپلکس فاکتور VII فعال و فاکتور بافتی را در فرآیند تشکیل لخته مهار می‌کند. در ابتدا TFPI با فاکتور X فعال ایجاد یک کمپلکس نموده و سپس آن را غیر فعال کرده سپس این کمپلکس فاکتور VII فعال را تجزیه می‌نماید. TFPI به‌طور عمده به آندوتلیوم عروق متصل است ولی مقدار کمی از آن به همراه لیپوپروتئین‌ها و یا به‌صورت آزاد در جریان خون در حال گردش می‌باشد.

از دیگر ترکیبات مهارکننده تشکیل لخته، پروتئین C فعال می‌باشد. این پروتئین که وابسته به ویتامین K می‌باشد توسط ترومبین از یک پیش ساز به پروتئین C شکسته می‌شود. این عمل در حضور ترومبو مدولین، که به آندوتلیوم عروق متصل است، صورت می‌گیرد. به بیان دیگر ترومبو مدولین به وسیلهٔ یک تغییر کانفورمیشن، ترومبین را از یک ترکیب پروکواگولان به یک مهارکننده لخته شدن خون تبدیل می‌کند. پروتئین C فعال شده، به همراه کوفاکتور S، فاکتور VIII فعال و فاکتور V فعال را تجزیه و فرآیند تشکیل لخته را از دو محل مهم یعنی کمپلکس تجزیه کننده فاکتور X و کمپلکس‌های پروترومبیناز مهار می‌کند.

فیبرینولیز توسط فعال کنندگان پلاسمینوژن آغاز می‌گردد. این ترکیبات موجب تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین می‌شوند. سیستم فیبرینولیتیک توسط مهارکننده اختصاصی ترکیبات فعال کنندهٔ پلاسمینوژن توسط $\alpha_2$ - antiplamin، که فعالیت پلاسمین را مهار می‌کند، تنظیم می‌شود.

با توجه به این مرور مختصر در زمینه سیستم‌های فعال کننده و مهاری ترومبوز

مشخص است که به دلیل تعدد عوامل دخیل در آن و ارتباط متقابل این عوامل با هم سیستم از پیچیدگی خاصی برخوردار است. شناسایی این عوامل در چند سالهٔ اخیر باعث گردیده که اهداف جدیدی برای ساخت داروهای ضد ترومبوز مد نظر قرار گیرد که دستجات مهم آن‌ها در این نوشته مرور خواهد گردید.

### ۱ ـ مهار تداخل متقابل VWF و $GP_{Ib}$

همان طور که ذکر شد اتصال VWF به $GP_{Ib}$ اولین واکنش برای چسبیدن پلاکت‌ها به محل پاره شدن پلاک آتروسکلروتیک می‌باشد. دو راه برای مهار انتخابی این فرآیند تاکنون مطرح گردیده است. روش اول استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال بر ضد $GP_{IB}$ است. مطالعات اولیه با این آنتی‌بادی‌ها در خوکچه هندی انجام شده و هم اکنون آنتی‌بادی‌های ضد $GP_{IB}$ پلاکت‌های انسانی نیز ساخته شده است که در حال بررسی می‌باشند. اخیراً بخش متصل شونده به آنتی‌ژن در این آنتی‌بادی‌ها جدا شده و در مدل‌های حیوانی که ترومبوز در آنها ایجاد شده است مورد آزمایش قرار گرفته است. این ترکیبات در جلوگیری از ترومبوز مؤثر بوده و پیشنهاد مصرف آن‌ها در انسان ارائه گردیده است.

نکته قابل توجه این است که این آنتی‌بادی‌ها زمان خونریزی را به‌طور خفیف افزایش می‌دهند. روش دوم تولید ترکیباتی شبیه به VWF با استفاده از تکنیک نوترکیبی است. این ترکیبات طوری طراحی شده‌اند که فقط در یک اسید آمینه موتاسیون پیدا کرده‌اند و بر اساس بخشی از ملکول VWF ساخته شده‌اند که به $GP_{IB}$ متصل می‌گردد. در مدل‌های حیوانی این عوامل مؤثر بوده و نتایج نشان می‌دهند که زمان خونریزی در مقادیری که اثرات ضد ترومبوز بروز می‌کند به مقدار کمی افزایش می‌یابد. البته باید توجه داشت که این عوامل تنها زمان بروز ترومبوز را به تأخیر می‌اندازند ولی آن را کاملاً مهار نمی‌کنند.

### ۲ ـ مهار تداخل متقابل پلاکت و کلاژن

بافت کلاژن در زیر آندوتلیوم، جدا از این که به‌صورت یک داربست به VWF متصل می‌شود، به‌صورت یک سطح ترومبوژنیک حداقل توانایی اتصال به دو گیرنده در سطح پلاکت‌ها را دارد ($GP_{V1}$, $\alpha_2\beta_1$) ضمن این که کلید آغاز چسبیدن پلاکت‌ها به محل پاره شدن پلاک آتروسکلروتیک و فعال شدن پلاکت‌ها و ترشح ترکیبات متعدد و بروز گیرنده‌های $GPIIb/IIIa$ را در سطح پلاکت‌ها می‌زند. تاکنون روش‌های متعددی برای تعدیل تداخل متقابل بین پلاکت‌ها و کلاژن پیشنهاد گردیده است. مثلاً از بزاق بعضی حشرات پروتئین‌هایی تخلیص شده است که چسبیدن و تجمع پلاکتی ناشی از کلاژن را مهار می‌کنند و حتی تعدادی از آن‌ها کلون شده‌اند. پروتئین‌هایی به نام rLAPP یا Calin در زالو شناسایی شده و سپس به‌صورت نوترکیب ساخته شده‌اند که توانایی مهار چسبیدن و تجمع پلاکتی دارند و یا پروتئین‌های دیگری به نام pallidipin و moubatin که به‌طور انتخابی تجمع پلاکتی را مهار می‌کنند بدون این که در چسبیدن پلاکت‌ها به رگ تداخلی داشته باشند. مشخص شده که Calin و LAPP روی محل اتصال VWF و $GPI_a/II_a$ - I در سطح کلاژن عمل کرده ولی Pallidipin به محل اتصال $GPI_a/II_a$ $GPV_1$ متصل می‌شود.

یک روش دیگر که به‌طور تئوریک مطرح است مهار گیرندهٔ $GPV_1$ است. این گیرنده عامل

شروع کنندهٔ مسیرهای سیگنالینگ داخل پلاکتی است، همچنین به چسبیدن پلاکت‌ها به رگ و پروکواگولان شدن سطح آنها کمک می‌کند. ژن $GPV_1$ کلون شده و سکانس اسیدهای آمینه‌اش مشخص گردیده است. مهار این گیرنده در پلاکت با آنتی‌بادی منوکلونال انجام شده و نتایج نشانگر مهار ترومبوز طولانی با افزایش متوسط در زمان خونریزی بوده است. به‌نظر می‌رسد با مهار اتصال $GPV_1$ روی کلاژن نیز به سادگی بتوان اثرات ضد ترومبوز خوبی به‌دست آورد.

## ۳ـ مهار انتخابی اثر ترومبین در فعال کردن پلاکت‌ها

ترومبین از طریق گیرنده‌هایی که اصطلاحاً Protease activated receptors (PAR) نامیده می‌شوند قادر است پلاکت‌ها را فعال کند. این گیرنده‌ها اهداف مناسبی برای طراحی داروهای ضد ترومبوز هستند. دیده شده که آنتی‌بادی‌های پلی‌کلونال بر علیه قسمت N- ترمینال گیرنده‌های $PAR_1$ علاوه بر داشتن اثرات ضد ترومبوز، تغییری بر روی زمان خونریزی ایجاد نکرده و اگر ایجاد کنند بسیار خفیف است.

اخیراً آنتاگونیست‌هایی با اقتباس از ساختمان $PAR_1$ طراحی شده است که بدون دخالت در اثر ترومبین در فرآیند تشکیل لخته قادر به مهار فعال شدن پلاکت‌ها توسط ترومبین هستند. هر چند آنتاگونیست‌های گیرندهٔ نوع ۴ ($PAR_4$) اثرات بهتری داشته‌اند.

از دیگر روش‌هایی که برای مهار عملکرد پلاکتی ابداع گردیده همراه کردن نیتریک اکساید به‌عنوان یک ترکیب ضد ترومبوز آندوژن، با ترکیباتی مثل آسپرین است. نیتروآسپرین فرمولاسیونی از استیل سالیسیک اسید است که یک قسمت آزاد کنندهٔ NO دارد و می‌تواند NO را به آهستگی آزاد کند. در مطالعات in vitro و مدل‌های تجربی این فرمولاسیون نسبت به آسپرین در جلوگیری از ترومبوز ارجحیت دارد. نیتروآسپرین هم اکنون در فاز یک مطالعات بالینی است. در مدل‌های حیوانی این دارو از گرفتگی مجدد عروق جلوگیری نموده لذا ممکن است برای درمان طولانی مدت در بیمارانی که تحت اعمال جراحی By pass یا آنژیوپلاستی قرار گرفته‌اند مورد مصرف قرار گیرد.

همراه کردن گروه‌های آزاد کنندهٔ NO با ترکیبات ضد پلاکت دیگر مثل آنتاگونیست‌های $GPIIb/IIIa$ یا آنتاگونیست $GP_{Ib}$ موجب می‌شود که NO در محلی که به آن نیاز وجود دارد آزاد شود.

مهار اثرات ADP بر روی پلاکت‌ها به‌عنوان یک استراتژی دیگر در درمان ترومبوز مطرح است. ADP با اثر بر روی دو نوع گیرنده $P_2Y_1$ و $P_2Y_{12}$ موجب القاء تجمع پلاکتی و ترومبوز می‌شود ضمن این که ADP به‌عنوان مدولاتور اصلی در فعال کردن پلاکت‌ها مطرح است. تجویز داخل وریدی آنتاگونیست $P_2Y_{12}$ در مدل‌های تجربی و داوطلبان سالم مورد ارزیابی قرار گرفته است. نتایج مطالعات فاز II در بیمارانی که آنژین ناپایدار به همراه انفارکتوس non - Qwave داشته‌اند و یا تحت عمل جراحی عروق کرونری قرار گرفته‌اند بسیار خوب بوده است. در مقایسه با آنتاگونیست‌های $GP_{IIb}/III_a$، این داروها زمان خونریزی را کمتر طولانی می‌کنند. همچنین نسبت به thienopyridine‌ها (مثل تیکلوپیدین) آنتاگونیست‌های $P_2Y_{12}$ دو مزیت دارند، اول این که زمان شروع اثر آن‌ها سریع‌تر است و نیز امکان آنتاگونیسم کامل گیرندهٔ ADP با این ترکیبات فراهم است. مطالعات

در مدل‌های تجربی نشان داده‌اند که برای اثرات ضد ترومبوز مهار کامل گیرنده‌های ADP ضروری است.

## ۴ ـ مهار انعقاد خون با عوامل ضد انعقاد جدید

### مهارکننده‌های مسیر فاکتور بافتی ـ فاکتور VII فعال

برای مهار مسیر فاکتور بافتی ـ فاکتور VII فعال چند استراتژی فارماکولوژیک وجود دارد.

۱ ـ مهارکننده‌های اختصاصی فاکتور بافتی

۲ ـ مهارکننده‌های فاکتور VII فعال

۳ ـ مهارکننده‌هایی که هدف آن‌ها کمپلکس فاکتور بافتی ـ فاکتور VII فعال است.

در مدل‌های حیوانی فعالیت انعقاد خون که توسط E. coli تحریک شده بود توسط آنتی‌بادی‌های ضد فاکتور بافتی به خوبی مهار گردیده است. اخیراً آنالوگ‌های پپتیدی از روی فاکتور بافتی ساخته شده و یا یک نوع فاکتور بافتی محلول که فعالیتش کاهش یافته طراحی گردیده است که به‌صورت رقابتی اثر فاکتور بافتی را آنتاگونیزه می‌کند. برای مهار فاکتور VII فعال نیز ترکیبی طراحی شده است که ساختمان شبیه فاکتور VII دارد ولی جایگاه فعالش مهار شده است این ترکیب در اتصال به فاکتور بافتی با فاکتور VII فعال رقابت می‌کند.

مهارکننده‌های کمپلکس فاکتور بافتی ـ فاکتور VII فعال بسیار مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و حتی بعضی از آن‌ها در انسان مورد ارزیابی واقع شده‌اند. این مهارکننده‌ها شامل TFPI (به‌عنوان یک ضد انعقاد طبیعی) و یک پروتئین به‌دست آمده از نماتودها و چندین مهارکننده صناعی می‌باشند. TFPI در in vivo به تکه‌های کوچک‌تر شکسته شده و نیمه عمر کوتاهی دارد. امروزه اشکال نوترکیب این پروتئین در دسترس است که در فاز III مطالعات بالینی قرار دارد. پروتئین گرفته شده از نماتودها به شکل نوترکیب ساخته شده به نام r ($NAPC_2$) که توانایی اتصال به منطقه غیر کاتالیک فاکتور X را داشته و نیز فاکتور VII فعال را در کمپلکس فاکتور بافتی ـ فاکتور VII فعال مهار می‌کند. نیمه عمر طولانی r $NAPC_2$ پس از تزریق زیر جلدی امکان مصرف یک روز در میان آن را فراهم می‌آورد. r$NAPC_2$ در مرحلهٔ II مطالعات در زمینهٔ جلوگیری از ترومبو آمبولیسم وریدی در بیمارانی که تحت عمل جراحی تعویض کامل مفاصل زانوها قرار می‌گیرند می‌باشد. یک دوز ۳ mg/kg در طول یک ساعت پس از عمل جراحی منجر به کاهش ترومبوز وریدهای عمقی بدون افزایش میزان خونریزی گردیده است. در حال حاضر چندین مهارکننده صناعی نسبتاً کوچک برای مهار فاکتور VII فعال در کمپلکس فاکتور بافتی ـ فاکتور VII فعال برای استفاده از راه خوراکی در حال ساخت می‌باشد.

## ۵ ـ مهارکننده‌های انتخابی فاکتور X فعال

فاکتور X فعال در مسیر انعقاد خون نقش مرکزی دارد، بنابراین برای درمان ضد ترومبوز یک هدف مهم به شمار می‌آید. مهارکننده‌های فاکتور X فعال را می‌توان به دو دستهٔ مستقیم، که مستقیماً به فاکتور X فعال متصل می‌شوند و غیر مستقیم، که مانند پنتاساکارید به آنتی‌ترومبین متصل شده و سپس فاکتور X فعال را غیر فعال می‌کند تقسیم بندی نمود. مهارکننده‌های مستقیم هم فاکتور X فعال آزاد و هم فاکتور X موجود در کمپلکس پروترومبیناز را غیر فعال می‌کنند در حالی که ترکیبات غیر مستقیم عمل کننده فقط فعالیت فاکتور X فعال آزاد را مهار می‌کنند.

مهارکننده‌های مستقیم شامل (Tick TAP anticoagulant peptide)، آنتی‌ستاتین، لفاکسین (Lefaxin) و چند ترکیب صناعی مثل DX9065، YM60828 و SK549 می‌باشد. TAP و آنتی‌ستاتین پلی‌پپتیدهای اختصاصی مهارکننده $X_a$ هستند که از کنه‌ای به نام Orithodoros moubata و یک زالو به نام Hementeria officinalis به ترتیب گرفته می‌شوند و هم اکنون به‌صورت نوترکیب در دسترس هستند. لفاکسین ملکول کوچک‌تری است که از یک زالو به نام Hementeria depressa گرفته شده و عمل آن نیز در جلوگیری از تشکیل لخته برگشت‌پذیر است.

پنتاساکارید یک ترکیب صناعی است که کوچک‌ترین ملکول شبیه به هپارین است ولی خاصیت ضد ترومبوز خود را حفظ کرده است. این ترکیب پس از تزریق زیر جلدی فراهمی زیستی کامل داشته و نیمه عمر پلاسمایی آن حدود ۱۴ ساعت است. فاز II و III مطالعات بالینی این ترکیب در شرایط مختلف بالینی در حال انجام است. نتایج این مطالعات تاکنون نشانگر جلوگیری از ترومبو آمبولیسم وریدی بعد از جراحی‌های وسیع اورتوپدی بوده بطوری که حتی نسبت به enoxaparin نیز ارجحیت دارد چون میزان ترومبوز وریدی با پنتاساکارید ۵۰ درصد کمتر است هر چند خونریزی‌های ناخواسته یک درصد بیشتر بوده که البته خونریزی‌ها مهم و بحرانی نبوده است.

## ۶ـ مهارکننده‌های انتخابی ترومبین

عوامل آنتی‌ترومبین موجب غیر فعال شدن ترومبین به‌طور غیر مستقیم، مثل هپارین یا هپارین کوفاکتور II و یا به‌طور مستقیم از طریق اتصال به ترومبین و جلوگیری از تداخل با سوبستراهایش عمل می‌کنند.

مهارکننده‌های غیر مستقیم می‌توانند انتخابی عمل کنند مثل درماتان سولفات و یا غیر انتخابی باشند مثل هپارین و هپارین با وزن ملکولی پایین. درماتان سولفات در پیشگیری از ترومبوآمبولیسم وریدی در بیمارانی که اعمال جراحی اورتوپدی وسیع داشته‌اند یا جراحی سرطان انجام داده‌اند با نتایج خوبی ارزیابی گردیده است. اخیراً توجه محققین بر روی سیستم دارو رسانی که بتواند به وسیلهٔ آن هپارین را به شکل خوراکی ارائه کنند متمرکز شده است. استفاده از آمینواسیدهای صناعی مثل (SNAC) Sodium N-[8(2-hydroxibenzoyl) amino] caprylat و یا مشتقاتش برای تسهیل جذب روده‌ای هپارین از این دسته سیستم‌های جدید دارو رسانی است. این گروه از داروها در فاز I و II مطالعات نتایج خوبی داشته‌اند.

مهارکننده‌های مستقیم شامل مهارکننده‌های طبیعی، مهارکننده‌های غیر کووالان که با جایگاه فعال ترومبین واکنش می‌دهند و مهارکننده‌های کووالان می‌باشند.

مهارکننده‌های مستقیم طبیعی شامل هیرودین و اجزاء نیمه صناعی آن مثل هیرولوگ (bivalirudin) قرار گرفته‌اند، هر چند فقط هیرودین و هیرولوگ در انسان مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند. مهارکننده‌های غیر کووالان ترومبین ملکول‌های کوچکی هستند که به‌طور رقابتی به جایگاه فعال ترومبین متصل می‌شوند.

سردستهٔ این گروه از مهارکننده Argatroban می‌باشد که در بیماران مبتلا به آنژین صدری ناپایدار مورد ارزیابی قرار گرفته است و در حال حاضر برای درمان ترومبوآمبولیسم وریدی همراه با ترومبوسایتوپنی ناشی از هپارین مورد تأیید قرار گرفته است. داروهای دیگری از این گروه شامل Napsagatran، Inogatran،

Melagatran، Ximelsgatran (پیش داروی خوراکی از Melagatran) می‌باشند که هم اکنون در فاز II مطالعات بالینی قرار دارند. در مورد ملاگاتران و زیملاگاتران این مطالعات برای جلوگیری از ترومبوز پس از جراحی‌های وسیع اورتوپدی و فیبریلاسیون دهلیزی کامل شده است. این نتایج نشان می‌دهند که مصرف زیر جلدی ملاگاتران به تعداد ۳ میلی‌گرم و سپس زیملاگاتران ۲۴ میلی‌گرم بسیار مؤثرتر از دلتاپرین است و به خوبی ترومبوآمبولیسم وریدی در جراحی‌های اورتوپدی را پیش‌گیری می‌کند. مطالعهٔ فاز III کارآزمایی بالینی برای این داروها در حال طرح ریزی می‌باشد.

## ۷ـ پروتئین C فعال شده و ترومبومدولین محلول

اثرات ضد ترومبوز پس از مصرف داخل وریدی پروتئین C فعال شده در مدل‌های تجربی ترومبوز شریان کرونری به اثبات رسیده است و نکته جالب توجه این است که پروتئین C فعال شده در عین داشتن اثرات ضد ترومبوز تغییرات مختصری در زمان انعقاد و خونریزی ایجاد می‌کند. در مدل‌های تجربی پروتئین C فعال شده نسبت به هپارین ارجحیت دارد. در بیمارانی که دچار کمبود این پروتئین هستند مصرف آن در درمان ترومبوز وریدهای عمقی و آمبولی ریوی مؤثر است. در یک کارآزمایی بالینی وسیع در ۱۶۹۰ بیمار مبتلا به سپسیس (Sepsis) شدید و فعال شدن وسیع سیستم انعقادی، مصرف پروتئین C فعال شدهٔ نوترکیب میزان مطلق و نسبی مرگ را به ترتیب ۶ و ۲۰ درصد کاهش داده است. البته این نتایج باید در شرایط بالینی دیگر هم تأیید شوند.

ترومبومدولین از لحاظ تئوری نسبت به پروتئین C فعال شده ارجحیت دارد زیرا این ترکیب فقط پروتئین C درون‌زا را در محلی که ترومبوز در حال تشکیل است فعال می‌کند. اشکال متنوعی از بخش N- ترمینال ترومبومدولین که شامل بخش خارج سلولی و محلول ترومبومدولین است کلون شده است. این ترکیبات به‌صورت وریدی قابل مصرف هستند. ارزیابی‌های موفق در مورد ترومبومدولین محلول در حیوانات نشان داده است که برای بروز اثر نیاز به فعال کردن پروتئین C دارد. ترومبومدولین محلول در فاز II مطالعات انسانی در بیمارانی که DIC دارند مورد ارزیابی قرار گرفته است. در مورد درمان ترومبوز وریدهای عمقی پس از جراحی نیز مطالعات فاز III بالینی کامل گردیده است و نتایج خوبی از این مطالعات به‌دست آمده است. نیمه عمر طولانی این دارو پس از مصرف زیر جلدی به‌صورت دو بار در هفته را امکان‌پذیر می‌نماید و این یک حسن برای این ترکیب محسوب می‌شود.

در پایان باید گفت که با توجه به نتایج تحقیقاتی که روی درمان‌های جدید ضد ترومبوز انجام شده که بخشی از آن‌ها در این مقال مرور گردید، پیشرفت‌های چشم‌گیری در این زمینه در چند سال آینده پیش‌بینی می‌شود و باید گفت که در حال حاضر، محققینی که در این زمینه داروهای ضد ترومبوز فعالیت می‌کنند لحظات مهیجی را تجربه می‌کنند.

### منابع


1. Murray, C.J. et al. Mortality by cause for eight regions of world: global of disease study. Lancet. 1997: 349, 1269 - 1276.
2. Gresele P., Angnelli G. Novel approaches to the treatment of thrombosis. Trends in pharmacological sciences. 2002; 23:25 - 32.