داروهای پروهموستاتیک

سارا ثمینی
دانشجوی دانشکده داروسازی واحد علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی

واژگان کلیدی:
پروهموستاتیک‌ها، پروکوآگولانت‌ها، دسموپرسین، استروژن کونژوگه، آنتی‌فیبرینولیتیک‌ها، فاکتور VIIa نوترکیب (Novo - Seven)

خونریزی می‌تواند به‌علت یک یا چند نقص هموستاتیک مثل اختلال در عملکرد پلاکت‌ها فاکتورهای انعقادی و نقص در دیواره‌ی عروق به‌علت آسیب مستقیم به عروق ایجاد شود. داروهای پروکوآگولانت که در خونریزی‌های مختلف باعث بندآمدن خونروی می‌شوند، شامل دسموپرسین (DDAVP)، استروژن‌های کونژوگه آنتی‌فیبرینولیتیک‌ها و فاکتور VIIa نوترکیب می‌باشند. داروهای هموستاتیک برای بندآوردن خونریزی، با توجه به نوع نقص موجود و علت خونریزی انتخاب می‌شوند.

□ دسموپرسین (Desmopressin)

دسموپرسین (۱ ـ دس آمینو ـ ۸ ـ D ـ آرژینین وازوپرسین یا DDAVP) آنالوگ سنتتیک

L ـ آرژینین وازوپرسین (AVP یا هورمون ضدادراری) می‌باشد. DDAVP، برعکس AVP گیرنده‌های V_2 را تحریک کرده و برگیرنده‌های V_1 اثری ندارد. دسموپرسین به‌طور مستقیم و غیرمستقیم پلاکت‌ها را فعال می‌کند و در ضمن باعث آزاد شدن مقادیر زیادی از vWF (platelet adhesive protein) و فاکتور VIII از منابع ذخیره می‌شود و غلظت آن‌ها را ۳ تا ۵ برابر و غلظت t - PA را ۳ تا ۴ برابر افزایش می‌دهد.

دسموپرسین برای منظور درمانی و تشخیصی مورد استفاده قرار می‌گیرد. در درمان هموفیلی A و B مادرزادی و اکتسابی و بیماری خفیف تا متوسط فون ویله براند مصرف می‌شود. دسموپرسین در ترومبوسیتوپنی‌های مادرزادی و اکتسابی مثل آسیب ایجاد شده توسط ASA و NSAID و تخلیه پلاکت‌ها با استفاده از روش‌های by pass pump موثر است. دسموپرسین فعالیت پلاکت‌ها را افزایش و زمان خونروی را کاهش می‌دهد. اثر دسموپرسین در عرض ۱۲ ساعت خاتمه می‌یابد ودوز آن باید هر ۱۲ تا ۲۴ ساعت تکرار شود، ولی به‌علت کم شدن ذخایر فاکتورها در آندوتلیوم، تاکیفیلاکسی ایجاد می‌شود. دوز دسموپرسین ۰/۳μg/kg است که در ۵۰ میلی‌لیتر سالین در عرض ۲۰ تا ۳۰ دقیقه تزریق می‌شود. به‌صورت اسپری نازال (Stimate) ۱۵۰ میکروگرم در هر سوراخ بینی برای خونریزی‌های خفیف سودمند است که بیمار خود در منزل برای اجتناب از ویزیت بیمارستانی و پارنترال تراپی از این فرآورده استفاده می‌کند.

عوارض جانبی دسموپرسین شامل برافروختگی صورت، سردرد و تاکیکاردی زودگذر می‌باشند.

آهسته کردن سرعت انفوزیون یا کم کردن دوز آن می‌تواند این اثرات را کاهش دهد. با دوزهای مکرر داخل وریدی دسموپرسین به‌ندرت هیپوناترمی خطرناک ایجاد می‌شود. دسموپرسین به‌صورت اسپری نازال، محلول نازال و قرص ۰/۱mg و آمپول‌های ۴ و ۱۵ میکروگرم در میلی‌لیتر ساخته شده است.

□ آنتی‌فیبرینولیتیک‌ها

این داروها برای بلاک کردن فیبرینولیز سیستمیک و مهار فیبرینولیز موضعی در ناحیه آسیب و تشکیل لخته به‌کار می‌روند. سه داروی این گروه شامل اپسیلون آمینوکاپروئیک اسید (EACA) اسید ترانکسامیک (TA) و آپروتینین هستند. موارد مصرف این سه دارو شبیه هم بوده و شامل درمان و پیشگیری موضعی و سیستمیک فیبرینولیز می‌باشد. فیبرینولیز سیستمیک در نقص‌های مادرزادی α_2- آنتی‌پلاسمین و کمبود مهارکننده Plasminogen activator دیده می‌شود. پس از درمان با داروهای ترومبولیتیک مثل rt-PA نیز ممکن است فیبرینولیز سیستمیک دوام داشته باشد ولی به‌علت کوتاه بودن نیمه عمر ترومبولیتیک‌ها به‌ندرت نیاز به مصرف آنتی‌فیبرینولیتیک‌ها می‌باشد. فیبرینولیز سیستمیک می‌تواند به‌عنوان عارضه گرمازدگی، آمبولیسم مایع آمنیوتیک و خونریزی در بیماران سرطانی باشد. در لوسمی پرومیلوتیک حاد نیز بعضی از بیماران در اثر آزاد شدن محصولات آنزیماتیک توسط سلول‌های سرطانی، فیبرینولیز دارند. در این شرایط داروهای فیبرینولیتیک منع مصرف دارند مگر آن که همراه با هپارین مصرف شوند. یکی از معمول‌ترین

موارد مصرف داروهای فیبرینولیتیک، جراحی bypass Cardiopulmonary است. هر سه داروی فیبرینولیتیک در کم کردن خونریزی در این نوع جراحی مصرف می‌شوند.

در خونریزی‌های موضعی، اگر نقص هموستاتیک وجود داشته باشد، سیستم فیبرینولیز طبیعی بدن خونریزی را تشدید می‌کند. فیبرینولیز موضعی می‌تواند با مصرف موضعی داروهای آنتی فیبرینولیز (مثلا دهان‌شویه) یا با مصرف سیستمیک بلاک شود. روش اول پس از جراحی‌های دندان‌پزشکی و ترومای مخاطی در هموفیلی‌ها موثر است. مهم‌ترین خطر با داروهای آنتی‌فیبرینولیتیک، ایجاد ترومبوز است، زیرا این داروها، بزرگ شدن لخته را باعث شده و باعث باقی ماندن لخته می‌شوند.

اپسیلون ـ آمینوکاپروئیک اسید (EACA)

EACA (Amicar) به‌طور رقابتی باعث مهار اتصال پلاسمینوژن و t-PA به فیبرین و فیبرینوژن شده و در نتیجه مانع تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین و نهایتا بلاک شدن فیبرینولیز می‌شود. EACA یک مولکول کوچک بوده و ۲ ساعت پس از مصرف خوراکی، غلظت حداکثر آن ایجاد می‌شود. نیمه عمر EACA دو ساعت بوده و به سرعت از طریق ادرار دفع شده و در ادرار غلظت بالایی ایجاد می کند.

EACA به‌صورت فرآورده‌های خوراکی، موضعی و داخل وریدی ساخته شده است. قرص‌های آن ۵۰۰ میلی‌گرمی، آمپول‌های ۲۵۰mg/ml (۲۰میلی‌لیتری) و شربت۱۲۵۰mg/۵ml می‌باشد. مصرف این دارو امروزه کم شده و به جای آن بیشتر از اسیدترانکسامیک استفاده می‌شود، زیرا دوز آن کمتر از EACA بوده و فرکانس دوزش نیز کمتر است و در ضمن عدم تحمل گوارشی ایجاد نمی‌کند.

EACA، تهوع، استفراغ، اسهال و کرمپ شکمی ایجاد می‌کند. EACA از راه خوراکی هر ۴ تا ۶ ساعت ۶۰mg/kg ـ ۵۰ و از راه داخل وریدی ۱۵۰ mg/kg ـ ۱۰۰ برای کیلوگرم به‌صورت بولوس به دنبال آن ۱gr/hr تا ۸ ساعت یا تا زمان کنترل شدن خونریزی (حداکثر تا ۳۰ گرم) مصرف می‌شود. در بیمارانی که عملکرد کلیه نرمال نباشد این دارو در بدن تجمع پیدا می‌کند. باید از تزریق وریدی سریع EACA اجتناب شود زیرا ایجاد افت فشارخون، برادیکاردی و آریتمی می‌کند..

اسید ترانکسامیک (TA)

اسید ترانکسامیک (Cyclokapron) با مکانیسم مشابه EACA باعث مهار فیبرینولیز می‌شود. این دارو به پلاسمینوژن متصل شده و مانع اتصال آن به فیبرین می‌شود. TA آنتی‌فیبرینولیتیک برتر از EACA بوده و در مقایسه با آپروتینین ارزان‌تر است. نیمه عمر TA، ۲ تا ۱۰ ساعت بوده و دست نخورده از ادرار دفع می‌شود. دوز خوراکی آن ۱۰mg/kg هر ۶ ساعت از راه وریدی است که بلافاصله قبل از جراحی شروع می‌شود. دوز آن ۲۵mg/kg سه تا چهار بار در روز به مدت ۲ تا ۸ روز است. در صورت وجود نارسایی کلیوی، دوز آن باید تعدیل شود. عوارض گوارشی TA خیلی کمتر از EACA است. در موقع مصرف TA، خطر ایجاد ترومبوز وریدی و شریانی باید بررسی شود. TA به‌صورت قرص ۵۰۰ میلی‌گرمی و آمپول‌های ۱۰۰mg/ml (۱۰ میلی‌لیتری) عرضه شده است.

Factor*	Common Synonym	Dependent on Vitamin K†
I	Fibrinogen	No
II	Prothrombin	Yes
III	Tissue thromboplastin	No
IV	Calcium	No
V	Proaccelerin	No
VII	Proconvertin	Yes
VIII	Antihemophilic factor	No
IX	Plasma thromboplastin component	Yes
X	Stuart factor	Yes
XI	Plasma thromboplastin antecedent	No
XII	Hageman factor	No
XIII	Fibrin stabilizing factor	No

جدول ۱ ـ فاکتورهای انعقادی

■ **آپروتینین (Aprotinin)**

آپروتینین (Trasylol) از ریه گاو استخراج شده و مهارکننده طیف گسترده انواع سرین پروتئازها از جمله کالیکرئین و پلاسمین است. اثری روی عملکرد پلاکت‌ها ندارد. قبل از دفع از ادرار به پلی‌پپتیدهای کوچک‌تر شکسته می‌شود. نیمه عمر آن ۲/۵ ساعت می‌باشد. فرآورده‌های آپروتینین برای مصرف موضعی و داخل وریدی در دسترس است. محلول تزریقی آن ۱/۴mg/ml (۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی‌لیتری) می‌باشد.

ده دقیقه قبل از مصرف دوز اصلی دارو (۱۴۰ تا ۲۸۰ میلی‌گرم) باید یک میلی‌لیتر به عنوان آزمون استفاده شود تا از عدم افزایش حساسیت اطمینان حاصل گردد. از مصرف مجدد دارو در عرض ۶ ماه نیز باید اجتناب شود. تقریبا در ۵۰ درصد افراد آنتی‌بادی علیه این دارو تولید می‌شود. آپروتینین در جراحی بزرگ قلب، در کم کردن خونریزی به اندازه EACA کارایی دارد ولی قیمت آن به مراتب بیشتر است. مثل بقیه داروهای آنتی‌فیبرینولیتیک ضمن مصرف آپروتینین نیازی به مانیتورینگ آزمایشگاهی نمی‌باشد. در جراحی بای‌پس، همراه با UFH مصرف می‌شود.

□ **استروژن‌های کونژوگه (Conjugated estrogens)**

استروژن کونژوگه (Premarin) سال‌ها به‌عنوان داروهای هموستاتیک در بیماری فون‌ویله‌براند و اورمی به‌کار رفته‌اند که احتمالا از طریق افزایش غلظت vWF و فاکتور VIII عمل کرده و نیز زمان خونروی را کوتاه و فعالیت پلاکت‌ها را افزایش می‌دهد. سنتز فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K در کبد توسط استروژن‌ها افزایش می‌یابد.

اثرات یاد شده وابسته به دوز هستند. با دوز ۰/۶mg/kg/day استروژن کونژوگه از راه داخل

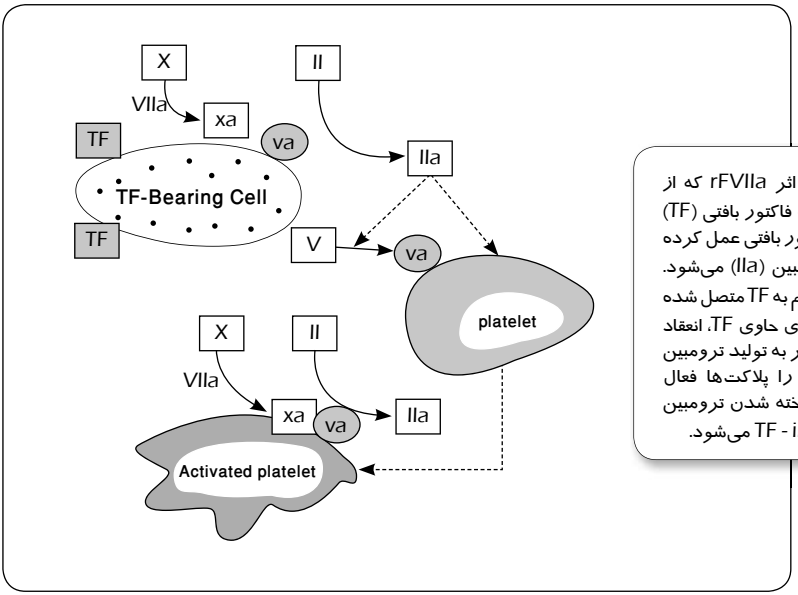
وریدی (۵ روز) و با دوز ۲/۵ تا ۲۵ میلی‌گرم استرادیول ترنس درمال ۲ بار در هفته، خونریزی کنترل می‌شود. اگر اثر فوری نیاز باشد، دسموپرسین ارجحیت دارد. اثر استروژن‌های کونژوگه در روز اول درمان شروع شده و در روزهای ۵ تا ۷ به حداکثر رسیده و پس از قطع درمان، حداقل یک هفته دیگر ادامه دارد . استروژن کونژوگه به صورت کرم واژینال ۰/۶۲۵mg/g، قرص خوراکی ۰/۳، ۰/۶۲۵، ۰/۹، ۱/۲۵، ۲/۵ میلی‌گرمی و آمپول برای تزریق عضلانی ۲۵mg/۵ml ساخته شده است.

□ فاکتور VIIa

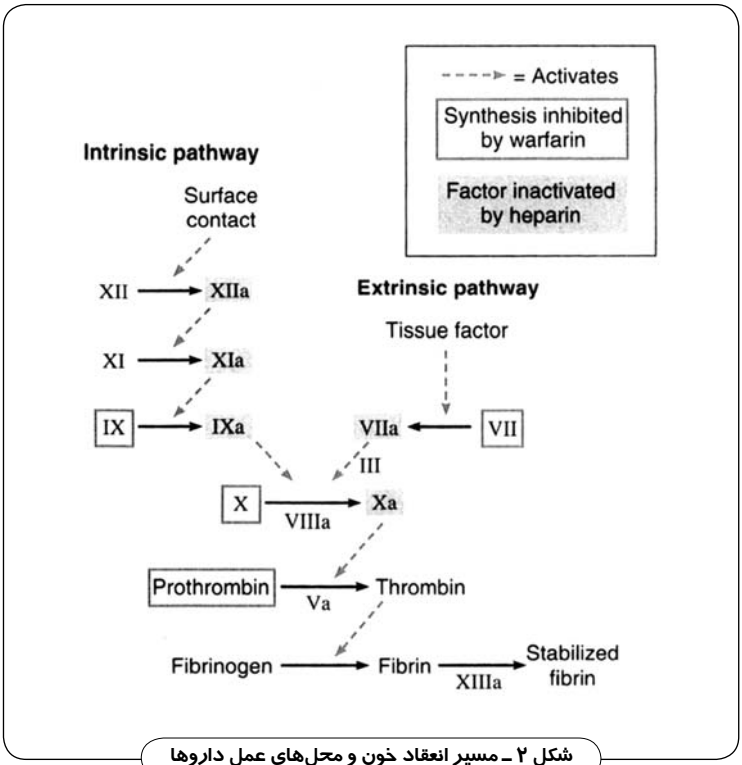
در ۵ تا ۱۰ سال گذشته قابل توجه‌ترین پیشرفت در پروهموستاتیک تراپی، کشف فاکتور فعال شده VII نوترکیب (rFVIIa) بوده است. تزریق داخل وریدی (rFVIIa) به‌طور وابسته به دوز باعث افزایش سریع تولید ترومبین در افراد سالم و بیماران مبتلا به سندروم‌های خونریزی می‌شود.

تولید ترومبین می‌تواند منجربه قطع خونریزی در بیماری‌های مختلف با نقص پلاکتی و کوآگولوپاتی شود، حتی اگر درمان مرسوم در بند آوردن خونریزی موفق نبوده باشد. مکانیسم اثر rFVIIa مشابه اثر FVIIa طبیعی است (شکل ۱)

موارد مصرف بالینی rFVIIa شامل درمان خونریزی در بیماران مبتلا به کمبود مادرزادی یا اکتسابی فاکتور VII، خونریزی ناشی از مصرف وارفارین (موقعی که خاتمه دادن سریع به اثر ضدانعقاد لازم باشد) می‌باشد. هم‌چنین در درمان خونریزی در اختلالات پلاکتی مثل



شکل ۱ ـ مکانیسم اثر rFVIIa که از مسیرهای وابسته به فاکتور بافتی (TF) و غیروابسته به فاکتور بافتی عمل کرده و باعث تولید ترومبین (IIa) می‌شود. rFVIIa در محل زخم به TF متصل شده و در سطح سلول‌های حاوی TF، انعقاد را آغاز کرده و منجر به تولید ترومبین می‌شود. ترومبین را پلاکت‌ها فعال کرده و منجربه ساخته شدن ترومبین TF - independent می‌شود.



شکل ۲ ـ مسیر انعقاد خون و محل‌های عمل داروها

ترومبوسیتوپاتی‌ها موثر است. نشان داده شده که در بیماران تحت جراحی‌های مختلف از جمله پیوند کبد و پروستاتکتومی باعث کاهش خونریزی می‌شود.

بیماری کمبود فاکتور شماره ۷ یک اختلال نادر ارثی است که به وسیله کروموزوم‌های آتوزوم (غیرجنسی) به نسل بعد انتقال می‌یابد.

فاکتور شماره ۷ در مسیر خارجی انعقاد نقش موثری را ایفا می‌کند، بنابراین زمانی که به‌میزان کافی در خون نباشد لخته شدن می‌تواند مدت بیشتری طول بکشد و یا حتی اصلا لخته موثری تشکیل نگردد. خونریزی‌ها بسته به شدت کمبود فاکتور ممکن است در نواحی زیر اتفاق بیفتد:

۱ ـ بینی
۲ ـ لثه‌ها
۳ ـ روده‌ها
۴ ـ مفاصل
۵ ـ عضلات و یا سایر بافت‌های بدن
۶ ـ سیستم اعصاب مرکزی (مغز و نخاع)

نیمه عمر FVIIa، ۲ تا ۳ ساعت است. دوز موثر

آن بین ۳۵ تا ۱۲۰ میکروگرم برای هر کیلوگرم به‌صورت بولوس داخل وریدی هر ۲ ساعت است تا هموستاز ایجاد شود.

دوز دارو برحسب شدت خونریزی تنظیم می‌شود. برای ترومای بزرگ، دوزهای بزرگ (۲۰۰-۴۰۰μg/kg) معمولا به فاصله ۳ تا ۶ ساعت تکرار می‌شود. به‌علت گران بودن این فاکتور باید معمولا برای خونریزی‌هایی رزرو شود که سایر اقدامات (هموستاز جراحی آنتی‌فیبرینولیتیک‌ها) در بند آوردن خونریزی موفق نباشند. از عوارض مهم دارو، احتمال ایجاد لخته در non - bleeding sites است که ممکن است منجربه بروز مشکلاتی مثل ترومبوز کورونری سکته مغزی و VTE (ترومبوز آمبولیک وریدی) شود. این دارو با نام تجاری Novo - Seven به‌صورت پودر برای تهیه محلول تزریقی ۱/۲، ۲/۴، ۴/۸ میلی‌گرمی ساخته شده است.

در صورت حساسیت مفرط نسبت به هر یک از اجزای فرآورده یا در صورت حساسیت نسبت به پروتئین همستر، موش یا گاو منع مصرف دارد. مبتلایان به تصلب شرایین پیشرفته آسیب در نتیجه تصادف، سپتی‌سمی و DIC (Disseminated intravascular Coagulation) با احتیاط از آن استفاده کنند زیرا ممکن است موجب ترومبوز شود. این دارو در گروه C برای مصرف دوران بارداری قرار می‌گیرد و تنها در صورت لزوم باید تجویز شود و در صورت امکان طی دوره شیردهی مصرف نشود.

از آن‌جایی که این دارو از سلول‌های کلیوی بچه همسترهایی که از طریق مهندسی ژنتیک برای ساخت فاکتور شماره ۷ طراحی شده‌اند، استخراج می‌شود و در ساخت آن هیچ پروتئین انسانی دخالت ندارد بنابراین خطر انتقال بیماری‌های خونی و ویروسی انسانی وجود ندارد.

منابع

1. Kalant H. Grant DM. Mitcell J. Priciples of medical pharmacology. 7th ed. Saunders company; 2007: 531-532.

2. Collen D. The plasminogen (fibrinolytic) system. Thromb Haemost 1999; 82: 259-270.

3. Abshire T. Kenet G. Recombinant factor VIIa: review of efficacy, dosing regimes and safety in patients with congenital and acquired factor VIII and IX inhibitors. THromb Haemost 2004; 2: 899-909.

4. Novo nordisk health care AG. Novo seven [on line]. 2008 [june]. Available from URL: http://www.novoseven-us.com

5. "http://en.wikipedia.org/wiki/coagulation".

6. Brenner GM: pharmacology. 1sted.W.B. Saunders company; 2000: 161.