

ضد انعقادهای خوراکی از وارفارین تا امروز

دکتر فرشاد روشن ضمیر

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

بود که بعدها «دیکومارول» نام گرفت. هرچند کومارین‌ها خودشان تاثیری بر فرآیند انعقاد نداشتند اما بعد از متابولیزه شدن توسط قارچ‌های متعددی به ترکیباتی همچون^۴ - هیدروکسی کومارین تبدیل می‌شدند که واجد اثرات ضدانعقادی بودند. ظرف ۲-۳ سال مواد شیمیایی متعددی به دست آمدند که همگی خاصیت ضدانعقادی داشتند. اولین مولکول این دسته که به بازار راه یافت و وسیعاً مورد اقبال قرار گرفت. دیکومارول بود که در ۱۹۴۱ پتنت گردید. از کوشندگان این طریق نام «کارل لینک» قابل ذکر است که قدرتمندترین ضدانعقاد بر بنیان کومارین را برای استفاده به عنوان سم جوندگان (Rodent poisons) و با نام وارفارین روانه بازار

■ **تاریخچه**
در اوایل سال ۱۹۲۰ میلادی گله‌های گوسفند در مناطقی از آمریکا و کانادا دچار خونریزی گردیده و شماری از این احشام از شدت عارضه تلف شدند. در ۱۹۲۱، اسکافیلد پاتولوژیست کانادایی روشن ساخت که گله‌های آسیب دیده از شبدر شیرین (Sweet Clover) البته مانده و گندیده تغذیه کرده بودند.

تعیین هویت و شناسایی ماده خونریزی‌دهنده در این علوفه تا ۱۹۴۰ به تعویق افتاد. در این سال ماده موثره ماجراساز از شبدر گندیده خالص گردید و شناسایی شد. ماده شیمیایی مورد نظر ۳/3-methylenbis-(4-hydroxycoumarin)

■ فارماکولوژی وارفارین

یک مشتق کومارینی که با مداخله در فرآیند ساخت بعضی از فاکتورهای انعقادی در کبد (فاکتورهای II، VII، IX، X) از طریق مهار آنزیم احیاکننده شکل اکسیده ویتامین K موجب جلوگیری از ساخت این فاکتورها (که حضورشان در فرآیند انعقاد ضروری است)، می‌گردد. با تمام شدن ذخایر موجود در کبد و نیز جریان خون، این ۴ فاکتور ماشین انعقادی از کار می‌افتد. البته، برای شروع اثر وارفارین به چند ساعت (۳۶ ساعت) زمان نیاز خواهد بود که این همان زمان لازم برای به انتها رسیدن ذخایر ۴ فاکتور انعقادی پیش گفته است (جدول ۱).

نمود و به سرعت مورد اقبال مصرف کنندگان در آمریکا قرار گرفت (شکل ۱).



شکل ۱- وارفارین در بد و ورود به بازار به عنوان مرگموش

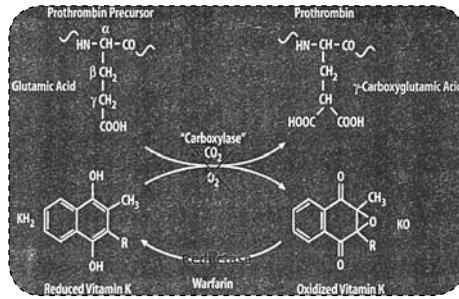
جدول ۱- نیمه عمر حذفی ۴ فاکتور
انعقادی وابسته به ویتامین K

II → 42-72 hours
VII → 4-6 hours
IX → 21-30 hours
X → 27-48 hours

ویتامین K در کبد وارد چرخه کربوکسیلاسیون فاکتورهای انعقادی ۴ گانه (II، VII، IX، X) شده آن‌ها را به صورت عوامل پیش انعقادی آماده می‌سازد. با مداخله ویتامین K در این فرآیند، شکل آن از حالت احیا شده (Vit K_O) به اپوکساید (Vit KH₂) تبدیل می‌شود. برای از سرگیری مجدد فعالیت مداخله آنزیم ردوکتاز ضروری است، آنزیم یاد شده توسط کومارین‌ها (مثل وارفارین) مهار می‌گردد. با پایین رفتن ذخایر انعقادی موجود در بدن اثرات ضدانعقادی این ترکیبات ظاهر می‌گردد

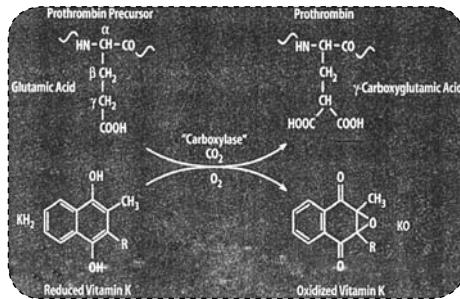
در سال ۱۹۵۱ میلادی یک داوطلب خدمت در ارتش آمریکا، دست به خودکشی زد و برای این کار از دم‌دست‌ترین سم یعنی وارفارین (مرگ‌موش) استفاده کرد. البته او در این راه ناکام ماند و نجات یافت اما آغازگر بررسی محققان بر روی خاصیت درمانی وارفارین گردید. سه سال بعد وارفارین برای مصارف انسانی تایید شد.

از مشهورترین مصرف کنندگان اولیه این داروی جدید، آیزنهاور، رئیس جمهور آمریکا بود که متعاقب سکته قلبی در ۱۹۵۵، به توصیه پزشکان مصرف وارفارین را آغاز کرد. مکانیسم اثر وارفارین تا سال ۱۹۷۸ روشن نبود اما در این سال مشخص شد که وارفارین با مهار آنزیم اپوکساید ردوکتاز و تقابل با اثرات ویتامین کا (K) نقش ضدانعقادی خود را ایفا می‌کند. از این‌رو، به آن آنتاگونیست Vit K (VKA) نیز گفته می‌شود.



شکل ۳- مداخله آنزیم ردودکننده در اجیاء فرم اکسید شده ویتامین K و محل تاثیرگذاری وارفارین بر این آنزیم و مهار آن

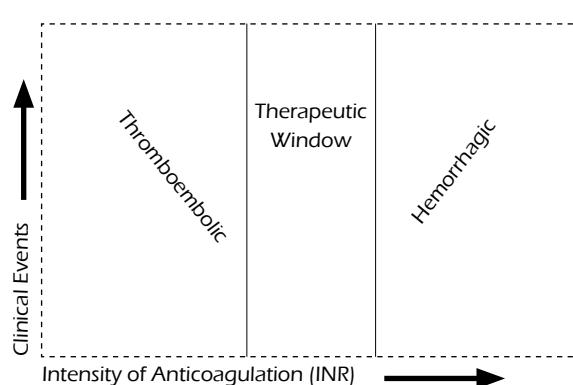
جذب گوارشی آن را به طور کامل فراهم می‌سازد. اتصال بالای پروتئینی (درصد) زمینه ساز بروز تداخل های دارویی در صورت مصرف همزمان آن با بسیاری از داروها می‌گردد. از این‌رو، جهت بهره‌گیری از سودمندی‌های این دارو و نیز احتراز از بروز عوارض جانبی ناشی از افزایش غلظت پلاسمایی دارو (که خونریزی شایع ترین عارضه جانبی آن به شمار می‌آید)، ناگزیر با اندازه‌گیری جانبی آن به شمار می‌آید)، ناگزیر با اندازه‌گیری



شکل ۲- چگونگی مداخله ویتامین K در واکنش کربوکسیلاسیون پیش‌ساز پروتومیبن

(شکل‌های ۲ و ۳).

پر مصرف‌ترین داروی کومارینی، وارفارین است که علی‌رغم کارآیی عالی و غیرقابل اغماض، به دلیل داشتن پنجره درمانی (Therapeutic Index) باریک، به کارگیری آن اگر با ملاحظات خاصی همراه نباشد، خطناک و عارضه‌آفرین است (شکل ۳). حلالیت بسیار خوب این دارو در چربی امکان



شکل ۴- پنجره درمانی وارفارین، حد فاصل بروز ترومبوآمبولی و هموراژی

و پایش زمان پروتومبین (pt) بیمار کوشش شده خود درج کنند. از آن پس با استفاده از فرمول زیر محاسبه INR برای انتخاب دوز مناسب وارفارین معمول گردید. ابتدا نسبت (Ratio)، pt بیمار به pt استاندارد را تعیین می‌کنیم و سپس آن را (حاصل قسمت را) به توان عدد ISI می‌رسانیم، حاصل INR بیمار خواهد بود.

$$\text{INR} = \left[\frac{[\text{PT}_{\text{pt}}]}{[\text{PT}_{\text{Ref}}]} \right]^{\text{ISI}}$$

در جدول (۲) نمونه خون دریافتی از یک بیمار به ۵ آزمایشگاه A-B-C-D-E فرستاده شده که با توجه به تفاوت ترومبوپلاستین‌های به کار رفته اعداد متفاوتی برای pt بیمار به دست آمده (از ۱۷ ثانیه تا ۳۸ ثانیه) که اگر این اعداد مبنای تعديل دوز مصرفی وارفارین دریافتی بیمار قرار می‌گرفت می‌توانست عاققب خطرناکی در بی اداشته باشد اما با مداخله دادن ISI، نمونه‌های ترومبوپلاستین اگر بعد از تعیین نسبت pt (یا PTR) بیمار آن را به توان عدد ISI برسانیم برای نمونه‌های هر ۵ آزمایشگاه

و پایش زمان پروتومبین (pt) بیمار کوشش شده تا مقدار داروی مناسب هر بیمار تعیین و تجویز شود. زمان پروتومبین (pt) که در افراد سالم که دارویی مصرف نمی‌کنند، ۱۰-۱۲ ثانیه است، یعنی در صورت افزودن مخلوط کلسبیم و ترومبوپلاستین به پلاسمای سیتراته فرد، ۱۰-۱۲ ثانیه طول می‌کشد تا لخته تشکیل شود. در بیماران نیازمند به دریافت وارفارین، پیشک به تناسب شرایط بیمار تلاش می‌کند تا pt او را به دو برابر یا کمی بیشتر از دو برابر حالت طبیعی بالا ببرد. تجاوز از این حد، بیمار را دچار خونریزی می‌کند (شکل ۴). در عین حال تجویز وارفارین کمتر از حد مورد نیاز، با توجه به زیسته بروز ترومبو - آموالی موجب ایجاد ترومبوز و ایجاد گرفتاری‌های جدی می‌گردد اما با توجه به این که ترومبوپلاستین مورد استفاده که از کشتارگاه‌ها به دست می‌آید، استاندارد نیست و در نتیجه عدد pt حاصل از آن برای یک نمونه خون ارسالی به چند آزمایشگاه، متفاوت می‌شود. سازمان بهداشت جهانی برای استانداردسازی این نمونه‌ها که توسط تولیدکنندگان متعددی به بازار عرضه می‌شده، از آن‌ها خواست که نمایه حساسیت بین‌المللی International Sensitivity (ISI)

جدول ۲ - نحوه محاسبه INR خون دریافتی از یک بیمار در ۵ آزمایشگاه

Sample	Patient PT	Mean Normal	PTR	ISI	INR
A	17sec	12 sec	1.4	2.8	2.6
B	18 sec	12 sec	1.5	2.4	2.6
C	21 sec	13 sec	1.6	2.0	2.6
D	24 sec	11 sec	2.2	1.2	2.6
E	38 sec	14.5	2.6	1.0	2.6

آنتاگونیستهای ویتامین K (VKAs) همچون وارفارین، علی‌رغم مشکلاتی همچون تفاوت در دوز - پاسخ، تأخیر در بروز اثر، پنجره درمانی باریک و تداخل‌های دارویی عدیده، تنها گزینه خوارکی موجود باقی ماند.

یک داروی ضدالعقاد که واجد بعضی از ویژگی‌های مثبت باشد همچون، پنجره وسیع درمانی، فارماکودینامی کمتر پیچیده و ... که ضمناً بتوان آن‌ها را به صورت خوارکی مصرف نمود، می‌تواند گزینه مطلوبی باشد و در مواردی که استفاده از وارفارین به هر دلیل ممکن نباشد راه‌گشای درمان گردد.

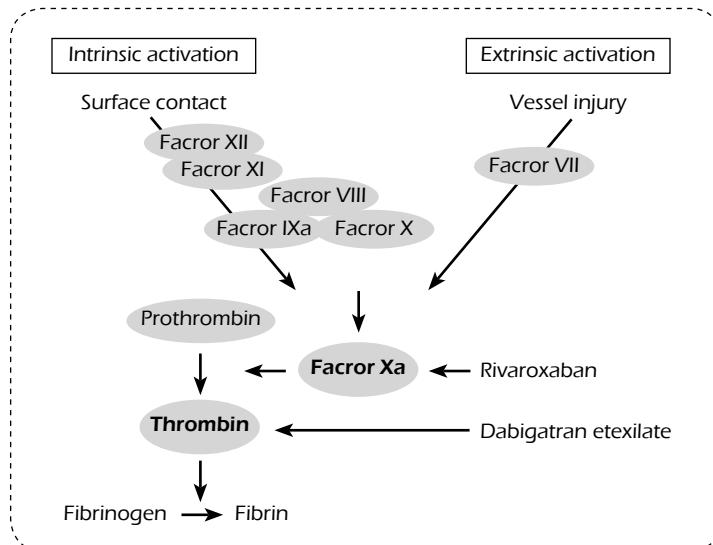
سه داروی ضدالعقاد خوارکی جدید را می‌توان با صفات بالا، در اینجا نام برد و به توضیح مختصری

به عدد INR واحدی می‌رسیم که همان عدد ۲/۶ مندرج در جدول (۲) است.

ظرف ۲۰ سال اخیر داروهای ضدالعقاد تایید شده جدید عبارتند از: هپارین‌های با وزن مولکولی اندک (LMWHs)، مهارکننده‌های غیرمستقیم فاکتور D (Xa) مثل Fondaparinux و مهارکننده‌های مستقیم ترومبین (DTIs) از قبیل Lepirudin، Desirudin و Bivalirudin، Argatroban نشان‌دهنده اشتیاق فزآینده و تقاضای رو به رشد برای فرآورده‌های ضدالعقادی بود که همگی آن‌ها اهداف گوناگونی از مسیر انعقادی را هدف قرار داده بودند. اگرچه این داروها مزایای بالقوه فراوانی نسبت به هپارین معمولی (UFH) داشتند، همگی را باید به صورت پارنترال به کار گرفت. بنابراین

جدول ۳ - فهرست داروهای جدید ضدالعقاد در دست تحقیق

مرحله بررسی (کارآزمایی بالینی)	کمپانی سازنده	نام دارو
		الف - مهارکننده مستقیم ترومبین (DTI)
II	آسترا - زنکا	AZD 0837
II	میتسوبیشی فارما	MCC 977
		ب - مهارکننده مستقیم فاکتور Xa
II	Portola	Betrixaban
III	Daichi sankyo	Edoxaban
II	Sanofi-Aventis	Otamixaban
		ج - مهارکننده غیرمستقیم فاکتور Xa
III	Sanofi-Aventis	Indaparinux
III	Sanofi-Aventis	Idrabiotaparinux



شکل ۵- محل اثر داروهای ضدانعقادی دایگاتران و ریوارکسابان

در صد فراهمی زیستی دارد و ظرف ۳ تا ۴ ساعت به قله غلظت پلاسمایی می‌رسد، نیمه عمر آن ۱۰-۱۴ ساعت است. بخشی از این دارو به وسیله CYP3A4 متabolیزه و قسمتی از آن (۲۵ درصد) توسط کلیه از بدن حذف می‌گردد، بخش دیگر دارو از مسیری مستقل از آنزیم‌های سیتوکروم کبدی متabolیزه می‌شود.

آپیکسابان موجب القا یا مهار آنزیم‌های سیتوکرومی نشده در نتیجه، امکان بروز تداخل دارویی با آن خیلی اندک خواهد بود.

هنوز روشن نیست که بیماران دچار کمکاری (ناراسایی) خفیف کبدی یا کلیوی می‌توانند این دارو را فارغ از هر مشکلی مصرف کنند یا خیر (امری که در آینده نزدیک روشن خواهد شد).

در مورد آن‌ها پرداخت:
■ Apixaban = مهارکننده مستقیم فاکتور ده فعال (FXa)
■ Dabigatran = مهارکننده مستقیم ترومبوین (DTI)
■ Rivaroxaban = مهارکننده مستقیم فاکتور ده فعال (FXa)
فهرست کاملتری از داروهای در دست تحقیق در این زمینه را در جدول (۳) ملاحظه بفرمایید.

■ آپیکسابان (Apixaban)

آپیکسابان یک مهارکننده مستقیم فاکتور ده فعال (Xa) است (محصولی از بریستول، میر اسکویب، فایزر). هنگامی که خورده شود حدود ۵۰

ضدانعقادی آن می‌گردد.

دابیگاتران نباید در بیماران با نقص شدید کلیوی (کلیرانس کراتینین کمتر از $30\text{ml}/\text{min}$) مصرف شود و در بیماران سالمند با ناکارآمدی کلیه خفیف تامتوسط نیز برای اجتناب از عوارض دارو، تعديل اساسی و متناسب دوز دارو ضرورت خواهد داشت.

این دارو به لحاظ آن که فاقد متاپولیسم کبدی است، مصرفش در بیماران کبدی دچار تغییر نمی‌شود (مگر آن که فعال‌سازی بخشی از آن در کبد، تحت تاثیر قرار گیرد) در بیماران مصرف کننده داروهای مهارکننده پمپ پروتون، جذب گوارشی دابیگاترن ۲۰ تا ۲۵ درصد کاهش پیدا می‌کند.

صرف همزمان این دارو با غذا، موجب تعویق قله غلظت پلاسمایی آن تا مدت ۲ ساعت می‌شود.

در کارآزمایی‌های بالینی تداخل‌های فارماکوکینتیک دابیگاتران با آتورواستاتین و یا دیکلوفناک مشاهده نشده که تایید کننده آن است که سیستم سیتوکروم P450 نقشی در متاپولیسم آن ندارد. البته تداخل‌هایی با مهارکننده‌های گلیکوپروتئین - P (کینیدین، آمیودارون) دیده شده که موجب افزایش سطح زیرمنحنی (AUC) دابیگاتران و افزایش مواجه سیستم انعقادی با آن می‌گردد. احتمال دارد که داروهای القاکننده گلیکوپروتئین - P موجب کاهش میزان دابیگاتران (در صورت مصرف همزمان) شوند.

■ ریواروکسابان (Rivaroxaban)

ریواروکسابان همانند دابیگاتران وزن مولکولی کمی دارد. ریواروکسابان، آنتاگونیست رقبتی

■ دابیگاتران اتكسیلات

(Dabigatran Etexilate)

دابیگاتران، آنتاگونیست غیرپیتیدی و برگشت‌پذیر ترومبین است (شکل ۵).

دابیگاتران یک مولکول پلاریزه هیدروفیل و در نتیجه غیرقابل نفوذ به غشا است که از راه خوراکی جذب می‌شود. فرمولاژیون خوراکی آن یعنی دابیگاتران اتكسیلات پیش دارویی است که فراهمی زیستی کمی دارد (حدود $6/5 - 7/2$ درصد) و جذب آن در معده و روده باریک وابسته به محیط اسیدی است. برای بهبود خواص آن این دارو را به شکل کپسول‌های حاوی اسید تارتاریک فرموله کرده‌اند، استرازهای موجود در پلاسمای دارو را از شکل کپسول‌های حاوی اسید تارتاریک سرعت اتكسیلات آن را جدا کرده، فرم فعال دارو را آزاد می‌کنند. پس از آن دارو به صورت مخلوطی از پیش دارو و مولکول فعل وارد ورید باب شده به کبد فرستاده می‌شود تا بقیه مولکول‌های پیش دارو به فرم فعال یعنی دابیگاتران تبدیل شود.

قله غلظت پلاسمایی $1/5$ ساعت پس از مصرف خوراکی ایجاد می‌شود. در وضعیت پایدار (steady state) نیمه عمر آن $14-17$ ساعت است و فراهمی زیستی آن $6/5-7/2$ درصد بوده. سیستم سیتوکروم P450 نقشی در متاپولیسم آن نداشته، متابولیت فعالی هم ندارد، ۲۰ درصد دابیگاتران کونزروگه شده از طریق سیستم صفرایی و ۸۰ درصد باقی‌مانده بدون تغییر از راه کلیه دفع می‌گردد.

دارو به صورت کپسول‌های 75 و 110 میلی‌گرمی وارد بازار شده است.

کلیرانس کلیوی کاهش یافته باعث افزایش سطح زیرمنحنی غلظت پلاسمایی و تشديد اثرات

در مصرف همزمان با داروها و نیز با غذا ذکر شده است. به همین دلیل، ضرورتی برای پایش مستمر بیمار و تنظیم دوز دارو وجود ندارد. امری که در مورد وارفارین به هیچ وجه قابل توصیه نبود، نمی‌توان از آن چشم‌پوشی کرد.

قرص‌های ۱۰ میلی‌گرمی ریواروکسابان به خوبی جذب می‌شود (فراهمی زیستی = ۸۰ درصد) و غذا بر جذب یا کیتیک آن‌ها اثری ندارد. قله غلظت

برگشت‌پذیر فاکتور ده فعال (Xa) است. این فاکتور (Xa) جزء فعال پروترومبیناز است که عامل تبدیل پروترومبین به ترومبین (فاکتور IIa) است. خواص فارماکوکیتیک این دارو و نیز دابیگاتران در مقایسه با وارفارین در جدول (۳) آورده شده است. عمده‌ترین امتیاز این داروی جدید شروع سریع اثر ضدانعقادی آن می‌باشد. مزیت دیگر کیتیک قابل پیش‌بینی و احتمال کمتر بروز تداخل‌های کیتیک

جدول ۴ - مقایسه ضدانعقادهای خوراکی

خصوصیات	وارفارین	ریواروکسابان	دابیگاتران اتسیلات
پیش دارو	خیر	خیر	بله
فراهمی زیستی	۱۰۰ درصد	۸۰ درصد	۶/۵
زمان آغاز اثر ضدانعقادی	۳۶-۷۲ ساعت	نیم ساعت	نیم ساعت
طول اثر	۴۸-۹۶ ساعت	۲۴ ساعت	۲۴-۳۶ ساعت
نیمه عمر حذفی	۲۰-۶۰ ساعت	حدود ۱۰ ساعت	حدود ۷-۹ ساعت
کیتیک قابل پیش‌بینی	خیر	بله	بله
تدخل با غذا	بله	قابلیت کم	قابلیت کم
تدخل‌های دارویی	متعدد	مهارکننده‌های قدرتمند P450 3A4 و گلیکوپروتئین P - موجب افزایش اثر ضدانعقادی می‌شوند.	مهارکننده‌های پمپ پروتون موجب کاهش جذب دارو می‌شوند.
دوز و تنظیم دوز	استفاده مستمر از INR	دوز ثابت	دوز ثابت
نیاز به پایش	هر یک تا دو هفته	به طور معمول نیازی نیست.	استفاده در مبتلایان به نارسایی کبدی
استفاده در مبتلایان به نارسایی کلیوی	منع مصرف	منع مصرف	احتمالاً قابل تجویز
استفاده در مبتلایان به نارسایی کلیوی	به تنظیم دوز نیازی نیست.	افزایش غلظت سرومی دارو	افزایش غلظت سرومی دارو
برگشت‌پذیری پس از قطع مصرف	چندین روز زمان می‌خواهد.	۲۴ ساعت	۲۴-۳۶ ساعت

(محصولی از آسترا - زنکا) که برای پیشگیری از ترموبوز متعاقب جراحی اورتوبپدی تایید شده بود، به دلیل سمیت کبدی از بازار مصرف جمع‌آوری گردید. کارآزمایی‌های بالینی داروی آپیکس‌سابان در حال انجام است و وجوده تازه‌ای از خواص و کارآبی بالینی آن روشن خواهد شد اما ریواروکسابان و دابیگاتران اتکسیلات برای پیشگیری از ترموبوزهای وریدی بعد از تعویض مفصل ران یا زانو به کار می‌رودند. هر دو دارو مکانیسم عمل مشخص اما متفاوت دارند. مشخصه آن‌ها سرعت اثر ضدانعقادی، کینتیک با ثبات بیشتر از وارفارین و احتمال بروز تداخل‌های کمتر با دارو و غذا قابل ذکر است.

این داروها در دوزهای ثابت به بیمار داده می‌شوند و نیازی به پایش مستمر ندارند. اینمی و کارآبی آن‌ها در عرصه‌های بالینی دیگر باید پس از انجام کارآزمایی‌های بالینی مشخص گردد.

پلاسمایی آن ۲/۵-۴ ساعت و نیمه عمر پلاسمایی آن ۴-۹ ساعت است. این دارو را می‌توان تنها یک تا دو بار در روز تجویز کرد.

ریواروکسابان توسط آنزیم‌های کبدی متاپولیزه می‌شوند. این امر عمدهاً توسط سیتوکروم P450 ۳A4 و مکانیسم‌های مستقل از سیتوکروم انجام می‌گیرد. این دارو متاپولیت فعال شناخته شده‌ای ندارد. ریواروکسابان مکانیسم حذف دوگانه‌ای دارد. تقریباً ۶۶ درصد آن از کلیه و باقی‌مانده آن توسط صفا ترشح می‌گردد.

بیماری‌ها یا داروهایی که سبب کاهش کلیرانس صفرایی شوند، می‌توانند اثر ضدانعقادی ریواروکسابان را افزایش دهند. این دارو در بیماران گرفتار بیماری‌های شدید کبدی منع مصرف دارد چون در این گروه از بیماران متاپولیسم دارو دچار آسیب می‌شود و نیز در مبتلایان به نقص شدید کلیوی هم منع مصرف دارد (وقتی کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه باشد).

این دارو را در بیمارانی که با مهارکننده‌های قوی CYP ۳A4 و گلیکوپروتئین - P درمان می‌شوند باید با احتیاط مصرف شود (مانند کتونازول آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولیدی مانند کلاریتروماسین و مهارکننده‌های پروتئاز مانند ریتوناویر و آتازاناویر). این داروها اثر ضدانعقادی ریواروکسابان را افزایش می‌دهد. در جدول (۴) ویژگی‌های ضدانعقادهای خوراکی با هم مقایسه شده است.

نتیجه‌گیری ■

از میان داروی ضدانعقادی جدید که به شکل خوراکی مصرف می‌شوند، داروی Ximelagatran

- منابع
1. Adcock DM. New Anticoagulant Agents: Clinical Hemostasis Review, An update on advances and issue in Hemostasis 2004; 18(5) Clinical Hemostasis Review 1-3.
 2. Ansel J. Hirsh J. Poller L. The Pharmacology and management of the Vit K Antagonist: The seventh ACCP conference on Antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004; 126; 204s-233s.
 3. Garcia D. Libby E. Crowther AM. The new oral anticoagulants (Review Article). Blood 2010; 115(1); 15-23.
 4. Hirsh J. Fuster V. Ansel J. Halperin JL. Fundation Gide to warfarin therapy. J Am Coll Cardiol 2003; 41; 1633-1652.