

بروز خونریزی ناشی از تداخل‌های دارویی ضدانعقادها و داروهای دیگر

دکتر مریم مفاحمری

بخش اپیدمیولوژی انتیتو پاستور ایران

دارند. از این‌رو، به هر آنچه که اثر آن‌ها را بیشتر یا کمتر می‌کند، باید توجه کرد. وارفارین که یکی از داروهای شاخص این گروه است دارویی می‌باشد که بدون آن میزان سکته مغزی، پنج برابر شده است (۱، ۲، ۳). اما در موقعی که اثر آن بیش از حد، مورد نظر بوده است، خطر خونریزی مغزی ناشی از این دارو، که با مرگ و میر بالا همراه می‌باشد، نیز یک مساله عمدۀ بالینی می‌باشد (۴، ۵، ۶). به راستی توجه کافی به امر تداخل معروف داروهای ضدانعقاد و NSAIDs، چقدر از رنج، درد و مشکلات بیماران، هزینه «تخت روز» و سایر هزینه‌ها مثلاً هزینه مشاوره متخصص گوارش و هزینه اندوسکوپی را می‌توان کم کرد.

خانمی شصت و پنج ساله متعاقب شکستگی پا بستری شده بود و برای جلوگیری از ایجاد لخته در خون ناشی از بستری بودن و عدم تحرک انوکسایپارین (Enoxaparin) که مشتق صناعی هپارین است، دریافت می‌کرد. به عنوان ضددرد شیاف دیکلوفناک سدیم تجویز شد. خونریزی معدہ صورت گرفت و برای علت‌یابی، نظر متخصص گوارش خواسته شد، ایشان هم توصیه به اندوسکوپی نمودند. در بازدید روزانه متخصص ارتوپد، همراهان بیمار، سابقه یک خونریزی دیگر معدہ را که چندی پیش بعد از تجویز قرص ایپوبروفن ایجاد شده بود را نیز ذکر کردند. ضدانعقادها داروهایی هستند که دوز حساسی

مخاط روده خوک یا ریه گاو استخراج می‌شود و از طریق فعال کردن آنتی‌تروموبین III، که مانع تروموبین در ایجاد لخته خون می‌شود، اثر می‌کند. علاوه بر خونریزی، تروموبوسیتوپنی القا شده به وسیله هپارین نیز در ۳-۵ درصد افرادی که بین ۱۰-۵ روز این دارو را به صورت IV دریافت کرده‌اند اتفاق می‌افتد (۹).

هپارین‌های با وزن مولکولی پایین (Low molecular weight heparin) یا LMWH به وسیله کروماتوگرافی فیلتراسیون ژلی (Jel filtration chromatography)

می‌آیند که در زیر اسمای آن‌ها را می‌بینید:

Enoxaparin (Lovenox), Dalteparin (Fragmin), Tinzaparin (Inohep)
Ardeparin (Normiflo), Nadroparin (Fraxiparine), Reviparin (Clivarine).

LMWHs با هم و با هپارین استاندارد در خصوصیات، فارماکوکینتیک و مکانیسم عمل متفاوت هستند. فارماکوکینتیک LMWHs خیلی قابل پیش‌بینی تر از هپارین است و امکان تعیین مقدار مناسب جهت تجویز زیرپوستی دارو را فقط از طریق وزن بیمار و بدون کنترل آزمایشگاهی وجود دارد و درمان بسیاری از بیماران مبتلا به تروموبوآمبولی حاد وریدی را به صورت غیربستری فراهم می‌کند. البته، در بیمارانی که در مرحله آخر (End-stage) نارساپی کلیوی هستند ممکن است پایش انجام گیرد، زیرا در این شرایط نیمه عمر LMWHs طولانی می‌شود (۹). مزیت دیگر این داروها بروز کمتر تروموبوسیتوپنی ناشی از دارو و احتمال کمتر خطر خونریزی و اوستئوپنی

■ ضدانعقادها (Anticoagulants)

این داروهای لخته شدن خون و در نتیجه از تروموبوز (Deep-vein thrombosis) وریدهای عمقی (Pulmonary embolism)، انفارکتوس آمبولی ریه (Myocardial infarction) و سکته مغزی (Stroke) جلوگیری می‌کنند. در بیمارانی که در حال درمان با ضدانعقادها و ایندوماتاسین و سایر داروهای مشابه خدالتهاب یا سولفین پیازن آلوپورینول و سولفونامیدها هستند یا اخیراً (تا ۵ روز پیش) تحت درمان بوده‌اند، احتمال افزایش خطر خونریزی وجود دارد (۸).

گروهی از داروهای ضدانعقاد به‌طور خوراکی مصرف می‌شوند. کومارین‌ها که وارفارین نیز از آن‌ها است، متضاد اثر ویتامین K هستند و از این دسته داروهای شمار می‌روند.

حداقل ۴۸-۷۲ ساعت برای بروز اثر ضدانعقادی وارفارین وقت لازم است و زمانی که به اثری فوری نیاز باشد باید از انفوزیون هپارین استفاده کرد. در مواردی که کمتر اضطراری است از پنج میلی‌گرم وارفارین به مدت چهار روز استفاده می‌شود. به‌خصوص بیماران هشتاد ساله و بالاتر به میزان ۱۳ مورد در هر ۱۰۰ نفر در سال مستعد خونریزی هستند (۸).

هپارین سردسته داروهای ضدانعقادی تزریقی است و به‌علت شروع اثر سریع‌اش در شروع درمان تروموبوز وریدی یا آمبولی ریه به کار می‌رود همزمان یک ضدانعقاد خوراکی هم شروع می‌شود و هپارین برای حداقل ۴-۵ روز ادامه می‌باید تا ضدانعقاد خوراکی به اثر درمانی کامل خود برسد. هپارین یک فرآورده بیولوژیک است و معمولاً از

ضدانعقادهای دیگری برای تحقیق و توسعه (R&D) با مصرف بیشتر یا کمتر وجود دارند که در این جا تنها به ذکر تداخلهای دارویی پر مصرف‌ترین آن‌ها پرداخته می‌شود.

فراآنی تداخلهایی که خطر خونریزی را در بیماران مصرف‌کننده ضدانعقادهای خوراکی بالا می‌برد، مربوط به کم شدن متابولیسم آن‌ها به علت مهار CYP2C9 با آمیودارون، ضدقارچ‌های آزوی، سایمتیدین کلوبیدوگرل، کوتريموکسازول، دی‌سولفیرام فلوکستین، ایزونیازید، مترونیدازول، سولفین پیپرازون، زافیرلوکاست می‌باشد و تداخلهای که مربوط به جایه‌جایی از مکان‌های پیوند پروتئینی است توسط مدرهای لوب یا والپرات صورت می‌گیرد (۹). کمبود نسبی ویتامین K که ممکن است به علت تعذیه ناکافی باشد مثلاً بیمارانی که پس از عمل جراحی فقط مایعات وریدی دریافت می‌کنند، خصوصاً وقتی با برخی آنتی‌بیوتیک‌ها همراه شوند. فلوکسامین فلوکستین، سترالین که مهار کننده‌های باز جذب سروتونین (SSRIs) هستند، پیوند پروتئین زیادی دارند و ممکن است با داروهایی نظیر وارفارین که آن‌ها هم پیوند پروتئینی بالایی دارند، تداخل پیدا کنند و سبب تغییر سطح پلاسمایی این مواد شوند (۸).

کاهش و افزایش ناخواسته اثر وارفارین می‌تواند با افزایش خطر سکته و ترومبوآمبولی و با بالا رفتن احتمال همراه باشد از این‌رو، به بیمار آموزش داده شود که اضافه کردن یا کم کردن هر دارو شامل داروهای غیرنسخه‌ای، گیاهی و

است (۹). البته، با این دارو هم خونریزی دیده می‌شود. برای جلوگیری از آن، доз Enoxaparin (Lovenox) در بیماران ۷۰ ساله به بالا باید کم شود یا کسانی که میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) آن‌ها ۳۰-۵۰ میلی‌لیتر در دقیقه است، باید دارو را یک بار در روز دریافت کنند و در کسانی که GFR کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه دارند، این دارو نباید مصرف شود. تنظیم مقدار دارو براساس وزن، سن و عمل کلیه در کاهش خطر خونریزی ناشی از LMWHs حیاتی است (۸).

هپارین برخلاف وارفارین، از سد جفت عبور نمی‌کند، نمی‌تواند موجب ناهنجاری‌های جنبی شود و در دوران بارداری، داروی ضدانعقاد انتخابی است. این دارو بروز مرگ و میر یا نارس بودن را افزایش نمی‌دهد ولی در صورت امکان ۲۴ ساعت قبل از زایمان باید قطع شود تا خطر خونریزی پس از زایمان کم گردد. سلامت و تاثیر LMWHs طی بارداری کاملاً بررسی نشده است (۹).

مهار کننده‌های مستقیم ترومیین (Direct thrombin inhibitors) DTIs ضدانعقادها هستند که از طریق مهار مستقیم آنزیم ترومیین اثر ضدانعقادی خود را ظاهر می‌سازند. Lepirudin، Bivalirudin، Hirudin، Desirudin از دسته DTIs دو ظرفیتی بوده که از نوعی زالو با نام علمی Hirudo medicinalis به دست آمده‌اند و داروهای DTIs یک ظرفیتی شامل Melagatran و پیش‌ساز آن Argatroban (در ۲۰۰۶ پس از گزارش‌های حمله قلبی و آسیب شدید کبدی از بازار دارویی جمع شد) و داروی Dabigatran می‌باشند. علاوه بر داروهای یاد شده

جدول ۱ – داروهایی که ممکن است پاسخ ضدانعقادی داروهای ضدانعقاد خوارکی را افزایش دهند.

الكل	دیازوکساید
سولفین پیرازون	دیپریدامول
آلپورینول	دی‌سولفیرام
سولفونامیدها	اتاکرینیک اسید
آمینوگلیکوزیدها	اریتروماکسین
تاموکسیفن	فن‌کلوفناک
آمیودارون	فوپروفن
تراسیکلین‌ها	فلووفنامیک اسید
آمپی‌سیلین	ایزوپنیازید
تولبوتامید	کتوکونازول
استروییدهای آنابولیک	کتوبروفن
تیروکسین	پارافین مایع
آسپیرین	مفانامیک اسید
ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای	متوترکسات
سفالوسپورین‌ها	مترونیدازول
تری‌متوبریم – سولفامتوکسازول	مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز
کلرال هیدراته	نالیدیکسیک اسید
وراپامیل	نایپروکسن
کلرامفینیکل	ئئوماکسین
کلرپرومازین	امپرازول
کلرپروپامید	دوزهای بالای پنی‌سیلین وریدی
کلرتراسیکلین	فونفورمین
سایمتدین	فیل بوتاژون
کلوفیرات	پروپیل‌تیواوراسیل
کوتريموکسازول	کینیدین
دانازول	روزاستاتین
دکستروتیروکسین	

دهند، شامل دکستران‌ها، آنزیم‌های تروموبولیتیک نظیر استرپتوکیناز، دوزهای بالای پنی‌سیلین‌ها و بعضی سفالوسپورین‌ها، بعضی مواد جاچ آسپاراژیناز و Epoprostenol هستند (۱۰). کسانی که زیاد الكل مصرف می‌کنند، بیش از مصرف کننده‌های متوسط یا کسانی که الكل مصرف نمی‌کنند در معرض خونریزی ناشی از هپارین هستند. نیمه عمر هپارین در سیگاری‌ها خیلی کمتر است (۱۰).

خونریزی اولین اثر ناخواسته هپارین است (۹).

آمارهای غربی حاکی از این است که ۱-۵ درصد بیماران درمان شده با هپارین داخل وریدی در بیماری تروموبوآمبولی دچار خونریزی می‌شوند چیزی که در مورد LMWHs ۱٪ است. برای خونریزی اغلب علت زمینه‌ایی مثل: جراحی تازه، ضربه، زخم پیتیک یا اختلال در عمل پلاکت وجود دارد. خونریزی خفیف ناشی از هپارین را عموماً می‌توان بدون تجویز آنتاگونیست کنترل کرد. اگر خونریزی تهدیدکننده حیات روی دهد، اثر هپارین توسط انفوزیون آهسته پروتامین سولفات (مخلوطی از پلی‌پیتیدهای اساسی که خیلی محکم به هپارین متصل می‌شوند و در نتیجه اثر ضدانعقاد آن را خنثی می‌کنند) می‌تواند سریعاً معکوس شود (۹). افزایش سن با افزایش خطر خونریزی همراه است و به خصوص در زنان بالای ۶۰ سال شمارش پلاکت و آزمایش برای خون مخفی در مدفوع در تمام دوره درمان با هپارین باید انجام گیرد (۹).

مکمل‌های غذایی را گزارش دهد. Hypercom perforatum (ماده موثره قطره هایپرaran) و سایر داروهای گیاهی سبب القای آنزیم‌های متabolیسم دارو در سیستم سیتوکروم P450 می‌شوند و موجب کاهش اثر ضدانعقادی وارفارین می‌گردد همچنین اثر ضدانعقادی این دارو با ویتامین K کم می‌شود. مواد غذایی مانند کاهو، بروکلی، اسفناج نخود سبز، سیب‌زمینی و شلغم سبز ویتامین K زیادی دارند و موجب کاهش اثر ضدانعقادی وارفارین می‌شوند (۸).

مقادیر بالای نیتروگلیسرین ۱٪ با هپارین تداخل می‌کند و این تداخل در مبتلایان به آثثین ناپایدار (Unstable angina) که با هر دوی این داروها درمان می‌شوند، ممکن است مهم باشد. نیتروگلیسرین احتمالاً مولکول آنتی‌ترومبین III را تغییر می‌دهد. بنابراین، مقدار بالاتری از هپارین ممکن است مورد نیاز باشد. همچنین دفع هپارین توسط نیترات‌های وریدی افزایش می‌یابد. سفالوسپورین‌ها نیز اثرات انتی‌کواگولانت‌های خوراکی را افزایش می‌دهند (۸).

■ هپارین

هپارین با ضدانعقادی‌های خوراکی و یا داروهایی نظیر آسپیرین و دی‌پیریدامول که روی عمل پلاکت‌ها اثر می‌گذارند، با احتیاط باید مصرف شود (۱۰). ضدالتهاب‌های غیراستروییدی (NSAIDs) ممکن است خطر خونریزی را افزایش دهند. داروهای دیگری که روی جریان انعقاد اثر می‌گذارند و ممکن است خطر خونریزی را افزایش

منابع

1. Hylek EM. Evans-Molina C. Shea C. Henault LE. Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007; 115(21): 2689-2696.
2. Wittkowsky AK. Frequency of concurrent use of warfarin with potentially interacting drugs. *Pharmacotherapy* 2004; 24(12): 1668-1674.
3. Birman-Devch E. Radford MY. Nilasena DS. Gage BF. Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atria fibrillation. *Stroke* 2006; 37(4): 1070-1074.
4. Jonsson AK. Spigset O. Jacobsson I. Hagg S. Cerebral hemorrhage induced by warfarin-the influence of drug-drug interactions. *Pharmacoepidemiol Drug Safe* 2006; 21,[Epub ahead of print].
5. Glasheen J. Fugit RV. Prochazka AV. The risk of over anticoagulation with antibiotic use in outpatients of stable warfarin regimens. *Gen Intern Med* 2005; 20(7): 653-656.
6. Jonsson AK. Cerebral hemorrhage induced by warfarin, the influence of drug=drug interactions. *Pharmacoepidemiol Drug Safe* 2006; 21: [Epub ahead of print].
7. Herman D. The influence of co-treatment with carbamazepine, amiodarone and statins on warfarin metabolism and maintenance dose. *Euro J Clin Pharmacol*. 2006; 291-296.
8. Gabriel Khan M. Cardiac drug therapy. 7th ed. Humana Press; 368, 343, 342, 337, 371, 193, 192-371.
9. Brunton L. Parker K. Blumenthal D. Goodman & Gilman's Manual of pharmacology and therapeutics. McGraw Hill; 2008: 959, 954, 958.
10. Sweetman S. Martindale: The complete Drug Reference. 34th ed. The pharmaceutical press; 2005: 927-931.

