



دانشتنی‌هایی درباره: داروهای ضدانعقاد و ضدپلاکت جدید و موارد کاربرد آنها

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی

سال‌های اخیر داروهای ضدانعقاد خوراکی جدید مثل Dabigatran (مهارکننده مستقیم ترومبین) و Rivaroxaban, Apixabon (مهارکننده‌های مستقیم فاکتور Xa) در دسترس قرار گرفته‌اند. این داروها آلترناتیوهای مؤثر برای وارفارین در بیماران مبتلا به AF هستند که برای جلوگیری از سکته مغزی نیاز به ضدانعقاد دارند.

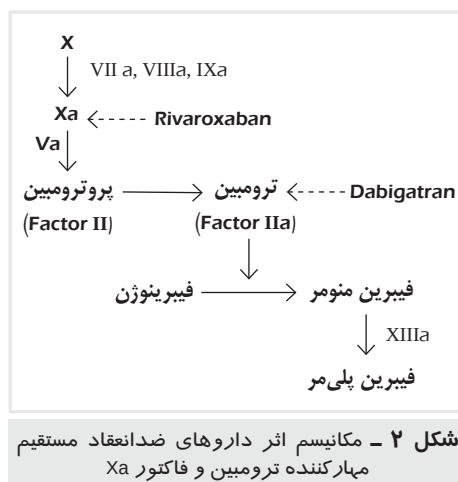
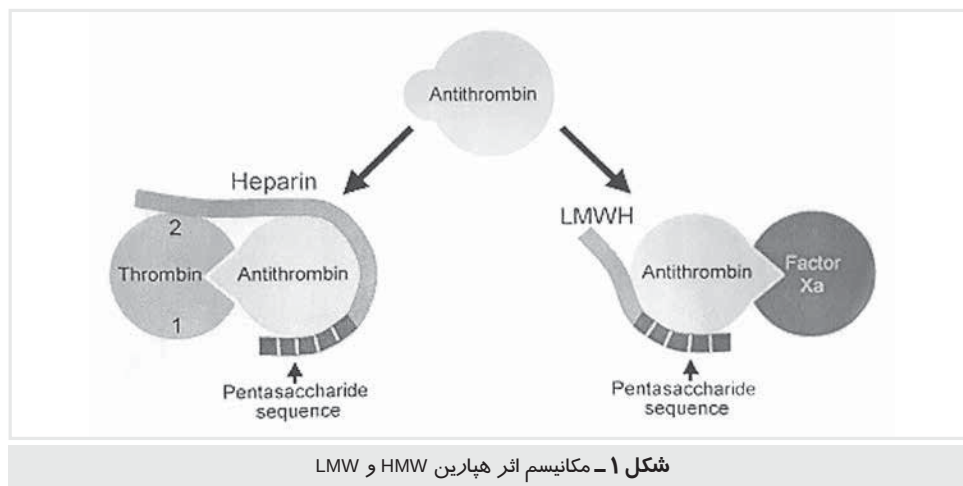
۴ - انواع داروهای ضدانعقاد از لحاظ نحوه عملکرد را می‌توان به چهار گروه تقسیم کرد:

- الف - آنتاگونیست‌های ویتامین K (مثل وارفارین)
- ب - مهارکننده‌های غیرمستقیم ترومبین (مثل هپارین LMW) و فاکتور Xa (مثل هپارین LMW)
- ج - مهارکننده‌های مستقیم ترومبین مثل (دبی‌گتران و متاگتران)
- د - مهارکننده‌های مستقیم فاکتور Xa مثل (اپیکسابان و ریواروکسابان)

۱ - بیماری‌های قلبی - عروقی (cardiovascular diseases) مثل بیماری ایسکمیک قلب، سکته مغزی و بیماری عروق محیطی از علل اصلی مرگ انسان‌ها هستند. از عوامل خطر مهم این بیماری‌ها، زندگی کم تحرک، مصرف غذاهای ناسالم، دخانیات و ابیوس الکلی هستند. در آمریکا سالانه ۸۰۰۰۰۰ نفر در اثر بیماری‌های قلبی - عروقی می‌میرند (هر ۴۰ ثانیه یک نفر).

۲ - راه‌های پیشگیری از بیماری‌های قلبی - عروقی شامل کاهش وزن، ورزش، قطع مصرف سیگار، کنترل فشارخون، کنترل چربی خون و استفاده از ضدپلاکت‌ها و ضدترومبوزها یا ضدانعقادها می‌باشند.

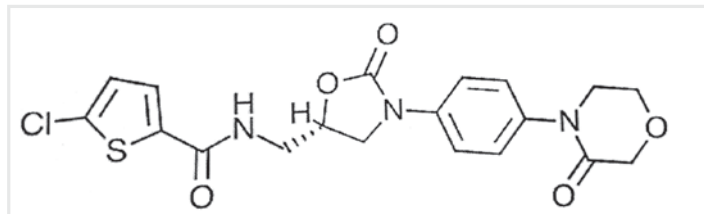
۳ - وارفارین (آنتاگونیست ویتامین K) سابقاً تنها ضدانعقاد خوراکی در دسترس بود ولی در



۵ - مکانیسم اثر مهارکننده‌های غیرمستقیم عمل‌کننده به این صورت است که آن‌ها با اتصال به آنتی‌ترومبین باعث فعال شدن آن می‌شوند. هپارین با وزن مولکولی بزرگ (HMW) و هپارین‌های با مولکول کوچک یا LMW مثل دالته‌پارین و انوکس‌پارین پس از فعال کردن آنتی‌ترومبین (شکل ۱) به ترتیب باعث مهار فعالیت ترومبین و فاکتور Xa می‌شوند.

۶ - مکانیسم اثر مهارکننده‌های مستقیم عمل‌کننده به این صورت است که آن‌ها برای جلوگیری از لخته شدن خون نیاز به کوفاکتوری مثل آنتی‌ترومبین نداشته و به‌طور مستقیم عمل می‌کنند. دبی‌گتران به‌طور مستقیم به ترومبین (فاکتور IIa) متصل شده و مانع از عملکرد ترومبین روی فیبرینوژن و تبدیل آن به فیبرین می‌شود. ریواروکسابان به‌طور مستقیم به فاکتور Xa متصل شده و مانع از عملکرد آن روی پروترومبین (فاکتور II) و تبدیل آن به ترومبین می‌شود (شکل ۲).

۷ - هپارین HMW و فونداپاریکسون (Fondaparinux) به ترتیب یک مهارکننده غیرمستقیم ترومبین و مهارکننده مستقیم فاکتور Xa هستند که از راه تزریقی قابل مصرف هستند. یکی از مشکلات درمان با هپارین (به‌ویژه هپارین HMW) ایجاد



شکل ۳ - ساختار شیمیایی ریواروکسابان

۱۰ - مقایسه ریواروکسابان با وارفارین:

ریواروکسابان از لحاظ مکانیسم اثر ضدانعقادی کاملاً با وارفارین متفاوت است. در طول درمان با آن نیازی به ارزیابی روتین بیمار نمی‌باشد (برعکس وارفارین). اثر ریواروکسابان ۲ تا ۴ ساعت پس از مصرف، سریع ایجاد می‌شود در حالی که اثر وارفارین ۷۲ تا ۱۲۰ ساعت پس از مصرف ظاهر می‌شود. میزان اتصال هر دو دارو به آلبومین پلاسما حدود ۹۵ تا ۹۹ درصد است. هر دو در ۲۴ ساعت یک بار مصرف می‌شوند. آنتی‌دوت وارفارین ویتامین K است ولی ریواروکسابان آنتی‌دوت ندارد. وارفارین در پیشگیری از ترومبوآمبولیسم ناشی از AF و در بیماران با دریچه قلبی تعویض شده مورد مصرف دارد ولی ریواروکسابان در پیشگیری از سکته مغزی و آمبولیسم ریوی در بیماران مبتلا به non-valvular AF مورد مصرف دارد.

۱۱ - ریواروکسابان می‌تواند مثل وارفارین با

داروهای دیگر تداخل اثر ایجاد کند. از تداخل اثرهای مهم برای آن می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

الف - مصرف هم‌زمان ریواروکسابان با ضدانعقادهای دیگر، ضدپلاکت‌ها و NSAIDs می‌تواند باعث افزایش خطر خونریزی شود.

Heparin-induced thrombocytopenia یا HIT است. دو نوع HIT وجود دارد. نوع ۱ در دو روز اول درمان ایجاد می‌شود که عارضه non-immune بوده و از اثر مستقیم هپارین روی پلاکت‌ها ایجاد می‌شود ولی نوع ۲ یک عارضه immune-mediated است که ۴ تا ۱۰ روز پس از مصرف هپارین ایجاد می‌شود.

۸ - ریواروکسابان (Xarelto) به‌صورت

قرص‌های خوراکی ۱۰، ۱۵، ۲۰ میلی‌گرمی عرضه شده که یک بار در روز همراه غذا مصرف می‌شود. **ایپکسابان** به‌صورت قرص‌های خوراکی ۲/۵ و ۵ میلی‌گرمی عرضه شده و دو بار در روز مصرف می‌شود. هر دو دارو برای درمان و پیشگیری ترومبوز وریدهای عمقی (DVT) و آمبولیسم ریوی (PE) و نیز برای کاهش خطر سکته مغزی و آمبولیسم در بیماران مبتلا به non valvular AF به‌کار می‌روند.

۹ - ریواروکسابان انانتیومر - اس

(S-enantiomer) خالص است. در آب عملاً نامحلول بوده و در حلال‌های آلی مثل استون و پلی‌اتیلن گلیکول ۴۰۰ به‌طور نسبی محلول است. ساختار شیمیایی این دارو در شکل (۳) نشان داده شده است.

ب - مصرف همزمان ریواروکسaban با داروهای مهارکننده CYP3A4 مثل کتوکونازول و ایندیناویر، متابولیسم ریواروکسaban را مهار کرده و باعث افزایش غلظت خونی آن می‌شوند.

ج - داروهای القاکننده CYP3A4 مثل ریفامپین و فنوباربیتال، سرعت متابولیسم ریواروکسaban را افزایش داده و بنابراین، غلظت خونی آن را کاهش می‌دهند.

۱۲ - نقش پلاکت‌ها در ترومبوز: پلاکت‌ها (ترومبوسیت‌ها) سلول‌های فاقد هسته به اندازه یک پنجم RBCs هستند که نقش اساسی در لخته شدن خون و جلوگیری از ادامه خونریزی از عروق آسیب‌دیده دارند. پلاکت‌ها، ابتدا به سطح آندوتلیوم آسیب‌دیده متصل شده و سپس به هم‌دیگر متصل شده و توده پلاکتی تشکیل داده (aggregation) و سپس توده پلاکتی توسط فیبرین محکم‌تر می‌شود. پلاکت‌ها علاوه بر نقش فیزیولوژیک فوق‌الذکر، می‌توانند در ایجاد ترومبوز پاتولوژیک در عروق نیز نقش داشته باشند. ترومبوز شریانی (علت اصلی سکته قلبی)، سکته مغزی ایسکمیک و گانگرن در اعضاء می‌توانند از پروسس‌های ناشی از عملکرد پلاکت‌ها شروع شوند و به این جهت استفاده از داروهای ضدپلاکت، استراتژی مناسبی برای جلوگیری از تشکیل لخته در شریان‌ها در بیماران با Acute Coronary Syndrome یا ACS می‌باشند.

۱۳ - ضدپلاکت‌ها می‌توانند برای جلوگیری از ساخته شدن لخته در شریان‌ها، به‌ویژه در بیمارانی که احتمال دارد رسیدن خون به قسمتی از عضله قلب آن‌ها به‌طور ناگهانی قطع شود (مثل بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار که احتمال دچار شدن به حمله قلبی در آن‌ها وجود دارد) سودمند باشند.

ضدپلاکت‌ها در ضمن در بیمارانی که تحت PCI یا Percutaneous Coronary Intervention قرار می‌گیرند برای جلوگیری از تشکیل لخته مصرف می‌شوند.

۱۴ - ضدپلاکت‌های مهمی که در کلینیک مصرف می‌شوند در سه گروه قرار می‌گیرند:

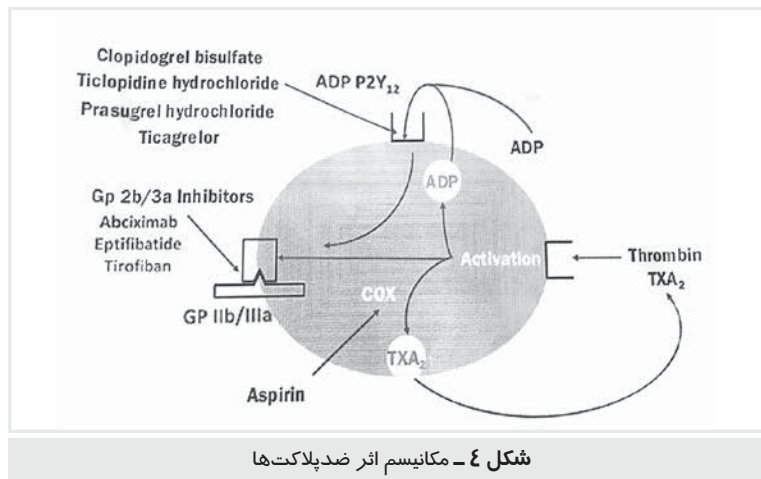
الف - مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز (COX1) مثل آسپیرین

ب - آنتاگونیست‌های گیرنده P2Y12 آدنوزین تری فسفات (ADP) مثل تیکلوپیدین (Ticlid)، کلویی‌داگرل (Plavix)، پراسوگرل (Effient) و تیکاگرلور (Brilinta)

ج - مهارکننده‌های گِیِرِنده glycoprotein IIb/IIIa مثل abciximab (Reopro) و tirofiban (Aggrastat). داروهای این گروه فقط از راه داخل وریدی قابل مصرف هستند و بنابراین، مصرف آن‌ها محدود به مرحله بیمارستانی درمان می‌باشد.

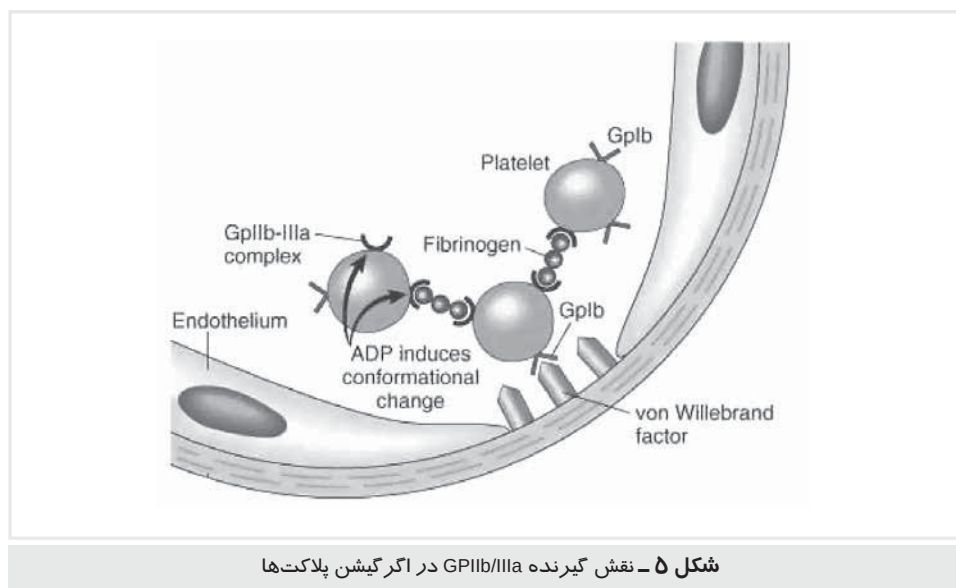
۱۵ - نحوه عملکرد ضدپلاکت‌های یاد شده در شکل (۴) نشان داده شده است. به‌طوری که مشاهده می‌شود آسپیرین از طریق مهار COX-1، مانع تولید ترومبوکسان A2 شده و بنابراین، مانع اگرگیشن پلاکت‌ها از طریق تحریک گیرنده TXA2 می‌شود. آنتاگونیست‌های گیرنده P2Y12، از طریق بلاک کردن این گیرنده، مانع فعال شدن پلاکت‌ها و اگرگیشن می‌شوند. آنتاگونیست‌های گیرنده GPIIb/IIIa نیز از طریق بلاک کردن گیرنده GPIIb/IIIa باعث مهار اگرگیشن پلاکت‌ها می‌شوند.

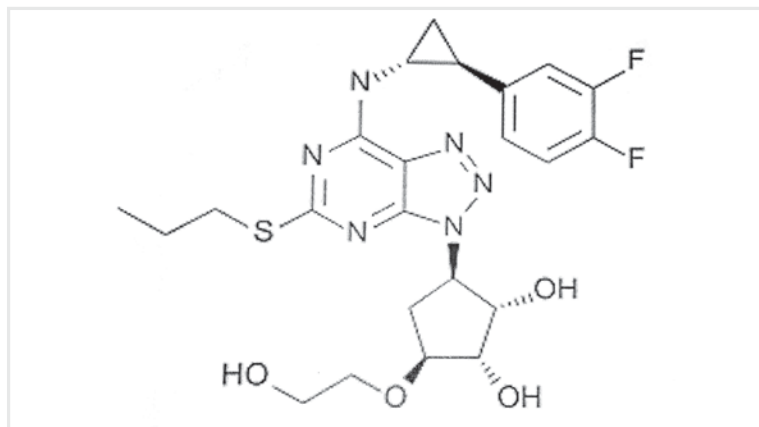
۱۶ - نقش گیرنده GPIIb/IIIa: تحریک گیرنده‌های ADP (P2Y12) توسط ADP باعث



پلاکت، این گیرنده تغییر شکل پیدا کرده (Conformational Change) و روی آن جایگاه‌های متعدد برای اتصال فیبرینوژن و فاکتور فون ویلبراند آشکار می‌شود. این گیرنده با زیرواحد GPIIb

تغییر شکل گیرنده GPIIb/IIIa شده و میل اتصال آن به فیبرینوژن را افزایش می‌دهد، در پلاکت‌های در حالت استراحت این گیرنده Closed Conformation دارد. با فعال شدن





شکل ۶ - ساختار شیمیایی تیکاگره‌لور

آنتاگونیست برگشت‌پذیر گیرنده P2Y₁₂ می‌باشد. تیکاگره‌لور ضدپلاکت خوراکی متعلق به گروه سیکلوپنتیل تری‌آزولوپیریمیدین‌ها است (شکل ۶).
۱۹ - تیکاگره‌لور اثرش قوی‌تر از کلویی‌داگرل است. این دارو از دستگاه گوارش سریع جذب می‌شود و به علت داشتن نیمه عمر ۸ ساعته، باید برعکس کلویی‌داگرل و پراساگرل، دو بار در روز مصرف شود. مقدار مصرف اولیه این دارو ۱۸۰ میلی‌گرم و مقدار مصرف نگهدارنده آن ۹۰ میلی‌گرم دو بار در روز است. این دارو برای کاهش دادن خطر ترومبوز در بیمارانی که Stent برای درمان ACS دارند و نیز برای کاهش دادن وقوع سکته قلبی و سکته مغزی در بیماران مبتلا به سندروم حاد کورونری (ACS) مصرف می‌شود. بیماران تحت درمان با کلویی‌داگرل می‌توانند بدون استفاده از مقدار مصرف اولیه، به راحتی تحت درمان مقدار مصرف نگهدارنده تیکاگره‌لور قرار گیرند. در صورت مصرف آسپیرین همراه تیکاگره‌لور، مقدار

به فاکتور فون ویلبراند متصل می‌شود (شکل ۵). اتصال فیبرینوژن به گیرنده GPIIb/IIIa در پلاکت‌های مجاور هم، باعث اگرگیشن آن‌ها می‌شود. آنتاگونیست‌های گیرنده GPIIb/IIIa با بلاک کردن این گیرنده، از اگرگیشن پلاکت‌ها جلوگیری می‌کنند.

۱۷ - تیکلوپیدین، کلویی‌داگرل و پراساگرل
 پیش دارو (Prodrug) هستند. توسط سیستم CYP450 تبدیل به داروی فعال می‌شود در حالی که تیکاگره‌لور خود فعال است و پس از متابولیزه شدن متابولیت فعال نیز تولید می‌کند.

۱۸ - مقایسه کلویی‌داگرل و پراساگرل با تیکاگره‌لور: همه این داروها با اتصال به گیرنده P2Y₁₂ روی پلاکت‌ها باعث مهار اگرگیشن پلاکت‌ها می‌شوند. کلویی‌داگرل و پراساگرل مثل آسپیرین، اثر برگشت‌ناپذیر دارند و پس از تماس با پلاکت‌ها اثر آن‌ها در تمام طول عمر ۷ تا ۱۰ روزه پلاکت‌ها باقی می‌ماند. در حالی که تیکاگره‌لور

قطع مصرف آن بیش از پنج روز می‌تواند همراه با خطر سکتة قلبی و مغزی باشد. عادی‌ترین عارضه جانبی تیکاگره‌لور، خونریزی و دیسپنه می‌باشند. Pregnancy safety Category برای تیکاگره‌لور گروه C می‌باشد.

مصرف آسپیرین نباید بیشتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در روز باشد و گرنه سودمندی تیکاگره‌لور کاهش می‌یابد. **۲۰- تیکاگره‌لور** مثل سایر داروهای ضدپلاکت می‌تواند ایجاد خونریزی کند و نباید در بیماران مبتلا به خونریزی پاتولوژیک یا در بیماران با سابقه خونریزی داخل جمجمه‌ای مصرف شود.

منابع

1. Archer M. Larson B. Oderda G. Factor Xa inhibitor drug class review. university of utah college of pharmacy. 2013; 1 - 6.
2. Capodanno D. Dharmashankar K. Mechanism of action and clinical development of ticagrelor, a novel platelet ADP P2Y12 receptor antagonist. Expert Rev Cardiovascular Therapy 2010; 8: 151 - 158.
3. Capodanno D. Ferrero JL. Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy: new pharmacological agents and changing paradigms. J Thromb Haemost 2013; 1: 316 - 329.
4. Gandhi CD. Bulsara KR et al. Platelet function inhibitors and platelet function testing in neurointerventional procedures. J Neurointerv Surg 2014; 6: 567 - 577.
5. Hasten PD. Horn JR. The top 100 drug interactions: A guide to patient management, 2014ed, H & H publications.
6. Kam PCA. Kaur N. Thong CL. Direct thrombin inhibitors: Pharmacology and clinical relevance. Anesthesia 2005; 60: 565 - 574.
7. Marmur JD. Direct versus indirect thrombin inhibition in percutaneous coronary intervention. Journal Invasive Cardiol 2002; 14: 1 - 11.
8. Samama MM. The mechanism of action of rivaroxaban - an oral, direct factor Xa inhibitor - compared with other anticoagulants. 2011; 127: 497 - 504.
9. Vallakati A. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants versus warfarin for long - term treatment of venous thromboembolism. a meta - analysis. J Am Coll Cardiol 2014; 63: 12 - 15.
10. Vilchez J et al. Safety of new oral anticoagulant drug.. Ther Adv Drug Safe 2014; 5: 8 - 20.