

وارفارین و داروهای ضد انعقاد جایگزین در بازار دارویی ایران و جهان

دکتر گوهر اسلامی^۱، دکتر شهاب‌الدین امامی^۲، دکتر آیدا عمادیان^۳

۱ داروساز بالینی مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲ گروه داروسازی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳ داروساز، مرکز DPIC دانشگاه علوم پزشکی مازندران

در دسترس بوده و تاکنون جایگزین‌های کمی برای این دارو معرفی شده‌اند. کشف وارفارین به صورت اتفاقی صورت گرفت. در سال ۱۹۲۰ مشاهده شد که احشام مناطق شمالی آمریکا و کانادا به علت بیماری نامعلومی با علامت بارز خونریزی تلف می‌شوند. در پی مطالعات کارل لینک و همکارانش در سال ۱۹۴۰، ترکیبی ضدانعقادی در شبدر شیرین یافت شد و در نهایت، لینک در ۱۹۴۸، موفق به ساخت وارفارین گردید. این دارو در سال ۱۹۵۲ در آمریکا مورد تأیید واقع شد و در ۱۹۵۴ در انسان مورد استفاده قرار گرفت.

اثر وارفارین از طریق مهار سنتز عوامل انعقادی وابسته به ویتامین K یعنی فاکتورهای انعقادی ۲،۷،۹ و ۱۰ به واسطه توقف تولید شکل اپوکساید این ویتامین صورت می‌گیرد. از وارفارین در پیشگیری از سگته‌های مغزی در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی، پیشگیری از تشکیل لخته

داروهای ضدانعقاد با مکانیسم‌های متفاوت و با اثر بر عوامل انعقادی از تشکیل لخته‌های خونی ممانعت کرده و در نتیجه، موجب پیشگیری از وقوع عوارض خطرناکی مانند ترومبوآمبولی‌های وریدی شامل ترومبوز وریدهای عمقی (DVT^۱)، آمبولی ریوی (PE^۲) و سگته‌های قلبی یا مغزی می‌شوند. آبشار انعقادی با دو مسیر اصلی آغاز می‌گردد که عبارتند از: مسیر داخلی (Intrinsic pathway) یا مسیر فعال‌سازی تماسی و مسیر خارجی (Extrinsic pathway) یا مسیر فاکتور بافتی. این دو با یکدیگر تشکیل مسیر مشترک (Common pathway) را داده و در نهایت، منجر به شکل‌گیری فیبرین می‌شوند. اکثر فاکتورهای انعقادی نقش آنزیمی داشته و باعث فعال شدن تعدادی از پروتئین‌ها می‌شوند و در نهایت، اثر خود را روی فعال‌سازی فاکتور Xa اعمال می‌کنند. وارفارین به مدت نیم قرن تنها ضدانعقاد خوراکی

کمتر به انجام آزمون‌های انعقادی و وجود کمترین تفاوت‌های بین فردی از لحاظ پاسخ‌دهی معطوف شده است. در ادامه به معرفی داروهای جایگزین موجود در بازار دارویی پرداخته می‌شود (جدول ۱).

■ ضد انعقاد های خوراکی با اثر مستقیم

□ مهارکننده‌های عامل Xa

داروهای Xa ban (Xaban = مهارکننده عامل انعقادی Xa) شامل Apixaban، Rivaroxaban و Edoxaban و Betrixaban در پروسه آبخار انعقادی به‌طور مستقیم روی عامل Xa تأثیر گذاشته و مستقیماً باعث مهار آن می‌گردند. از ویژگی‌های این دسته دارویی می‌توان به شروع اثر سریع، سطوح درمانی پایدارتر، نیاز کمتر به ارزیابی، تداخل‌های دارویی کمتر و عدم تداخل با غذا را اشاره کرد. همگی این خصوصیات باعث افزایش راحتی و پذیرش بیماران شده و سطح سرمی و درمانی پایدارتری را فراهم می‌نماید.

□ مهارکننده‌های IIa (ترومبین)

مهارکننده‌های مستقیم ترومبین (Thrombin) نظیر Argatroban، Bivalirudin، Dabigatran از سایر جایگزین‌های وارفارین به شمار می‌آیند. این ترکیب‌ها نیز مانند دسته قبلی تداخل‌های دارویی و غذایی کمی دارند (جدول ۲). این ترکیب‌ها با مهار فاکتور Xa از تبدیل پروترومبین (Prothrombin) به ترومبین جلوگیری می‌کنند. تشکیل یک لخته پایدار نتیجه یک سری برهم‌کنش‌های پیچیده بین فاکتورهای انعقادی گوناگون است. فاکتور Xa در مسیر آبخار انعقادی عامل مشترکی است که نقش کلیدی

در بیماران با دریچه قلب مکانیکی و بسیاری از موارد مصرف دیگر استفاده می‌شود. ویژگی‌هایی مثل پنجره درمانی باریک، نیاز به ارزیابی رایج و مداوم عملکرد سیستم انعقادی، تداخل‌های دارویی وسیع، تفاوت‌های فردی گسترده از لحاظ مقدار مصرف مورد نیاز و پاسخ به درمان، نیاز به اعمال محدودیت‌های غذایی از نظر دریافت ویتامین K، محدودیت مصرف در مواردی نظیر دوران بارداری و شیردهی، زخم‌های گوارشی، فشار خون کنترل نشده و همچنین نیاز به تنظیم مقدار مصرف در شرایطی مثل نارسایی کبدی و کلیوی، باعث ایجاد محدودیت‌های متعددی در مصرف بالینی این دارو شده است.

در ایالت متحده، وارفارین در زمره ۱۰ دارویی است که بالاترین بروز حوادث تهدیدکننده حیات را به خود اختصاص می‌دهند. در سال ۲۰۰۷ تعداد ۵۷۵،۶۰ بیمار به دلیل عوارض ناشی از مصرف وارفارین به بخش اورژانس بیمارستان‌های آمریکا مراجعه نموده و خونریزی حاد (۶/۶۷ درصد) شایع‌ترین علت مراجعه گزارش شد و از این تعداد نیز ۴۳/۹ درصد در بیمارستان بستری شدند. بنابراین، عوارض تهدیدکننده حیات به‌دنبال مصرف این دارو بسیار نگران‌کننده است. از این رو، جهت غلبه بر این محدودیت‌ها تلاش‌های فراوانی برای دستیابی به ترکیب‌های ضدانعقاد جدید شکل گرفت. تمرکز اصلی تحقیقات روی داروهای جایگزین وارفارین بیشتر به تحقق اهدافی مثل اثربخشی بهتر، عوارض کمتر، امکان مصرف به شکل خوراکی، فواصل مصرف طولانی‌تر، پنجره درمانی وسیع، حداقل تداخل‌های دارویی، نیاز

جدول ۱ وضعیت تأیید داروهای ضدانعقاد جدید				
Year	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
2008	Approved by EMA and HC for BTE prophylaxis in patients after orthopedic surgery	* Approved by EMA for VTE prophylaxis in patients after orthopedic surgery		
2009		* Approved by HC for VTE prevention in patients after orthopedic surgery * Approved by FDA advisory panel for VTE prophylaxis in patients after orthopedic surgery (additional data requested by FDA)		
2010	Approved by FDA and HC for stroke prevention in patients with atrial fibrillation			
2011	Approved by EMA for stroke prevention in patients with atrial fibrillation	* Submitted to EMA for stroke prevention in patients with atrial fibrillation, for VTE treatment, and for prevention of recurrent VTE * Approved by FDA for VTE prophylaxis in patients after orthopedic surgery * Submitted to FDA for stroke prevention in patients with atrial fibrillation	Recommended for approval by EMA for VTE prevention in patients after orthopedic surgery	Approved by JMHW for VTE prevention in patients after orthopedic surgery

EMA = European Medicines Agency;
 HC = Health Canada;
 VTE = Venous Thromboembolism;
 FDA = U.S. Food and Drug Administration;
 JMHW = Japanese Ministry of Health and Welfare

موجود در گردش خون و جزء متصل به لخته شده و با سرعت بالایی از تشکیل ترومبین ممانعت می‌نمایند. یکی از مزیت‌های مهارکننده‌های مستقیم فاکتور Xa توانایی آن‌ها در انسداد هر دو

در فعال‌سازی ترومبین و تشکیل لخته فیبرین بر عهده دارد. مهارکننده‌های مستقیم فاکتور Xa از طریق اتصال به جایگاه فعال فاکتور Xa به صورت مستقیم باعث غیرفعال شدن فاکتور Xa

جدول ۲ مکانیسم فعالیت مهارکننده‌های مستقیم عامل Xa				
	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Mechanism of action	Vitamin K antagonist (Factors II, VII, IX, X)	Direct thrombin inhibitor (Factor II)	Factor Xa inhibitor	Factor Xa inhibitor
Reversal	Rapid: FFP and vitamin K 1-5mg Delayed: Vitamin K 1-5mg PO	PraxBind 5g	4-factor prothrombin complex concentrate 50 units/kg 3-factor with FFP Activated prothrombin complex concentrate 50-100 units/kg	4-factor prothrombin complex concentrate 50 units/kg 3-factor with FFP Activated prothrombin complex concentrate 50-100 units/kg
Monitoring	INR	Ecarin clotting time aPTT	Anti-Xa	Anti-Xa
Surgical concerns	INR<3.0 Local hemostatic measures	Wait 24-48h Local hemostatic measures	Wait 24-48h Local hemostatic measures	Wait 24-48h Local hemostatic measures

فاکتورهای انعقادی XIII، XI، VIII، VII و پلاکت‌ها می‌گردند (نمودار ۱).

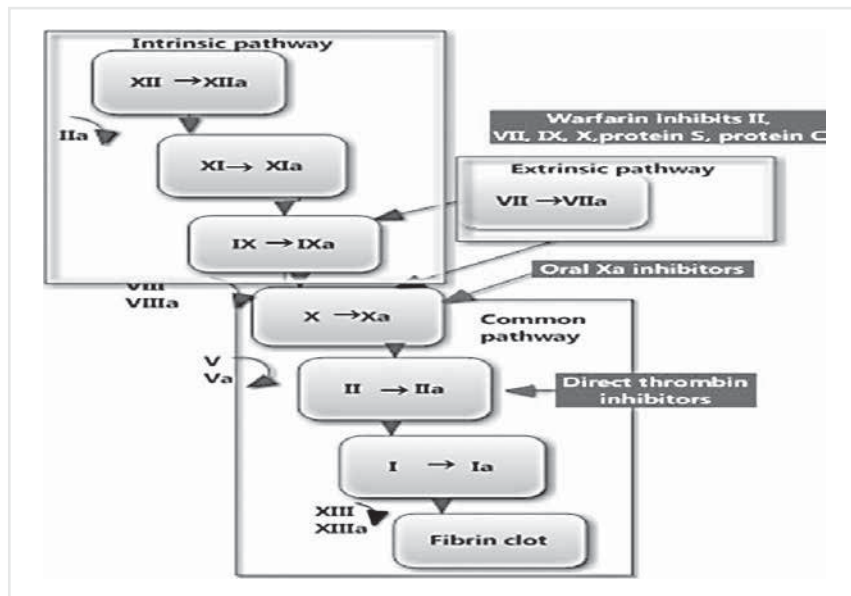
■ ارزیابی

آزمون‌های انعقادی رایج جهت بررسی وضعیت انعقادی بیماران دریافت‌کننده داروهای یاد شده به صورت معمول به کار نمی‌روند و به طور کلی، خطر بروز خونریزی با این ترکیب‌ها کم است. از سوی دیگر در پاسخ به تغییرات در پارامترهای انعقادی آزمایشگاهی، نیازی به تغییر مقدار مصرف یا فواصل تجویز نیست. با این حال، در مواردی مثل بروز خونریزی‌های شدید، حوادث ترومبوتیک، جراحی‌های اورژانس، افراد مشکوک به مصرف بیش از اندازه، کاهش شدید عملکرد کلیه و کبد و تداخل‌های دارویی بر جسته، انجام آزمون‌های انعقادی ضرورت می‌یابد. متأسفانه، برخی از این

شکل Xa (موجود در گردش خون یا فاز مایع و متصل به لخته) بوده و علاوه بر آن، جهت اعمال اثر نیازمند کوفاکتور نیستند. این در حالی است که مهارکننده‌های غیرمستقیم عامل Xa مانند هپارین تنها باعث غیرفعال شدن فاز مایع Xa می‌شوند. اکثر مهارکننده‌های عامل Xa در کبد متابولیزه می‌شوند و تقریباً در حدود ۲۵ تا ۳۵ درصد متابولیسم کلیوی دارند. از این رو، نارسایی کبدی می‌تواند منجر به تجمع دارو در بدن گردد.

■ مکانیسم فعالیت مهارکننده‌های مستقیم ترومبین

داروهای موجود در این دسته موجب غیرفعال شدن ترومبین موجود در گردش خون و ترومبین متصل به لخته شده و در نتیجه، مانع تبدیل فایبرینوژن به فایبرین می‌شوند. همچنین باعث فعال شدن



نمودار آنبساط انعقادی و محل‌های اعمال اثر داروهای ضدانعقاد خوراکی

مقدار افزوده شده به نمونه اولیه پلاسمای بیمار نشان‌دهنده حضور بیشتر داروی ضدانعقاد و باند شدن بیشتر عامل Xa به این ترکیب بوده و افزایش اثربخشی و کارایی آن را نشان می‌دهد. با افزودن یک سوبسترا به این نمونه و تولید یک کروموفور می‌توان توسط اسپکتروفتومتر مقادیر عامل Xa باقی‌مانده و متصل به مهارکننده را تعیین نمود. مقدار کروموفور آزاد شده با میزان مهارکننده عامل Xa نسبت عکس داشته و توسط یک منحنی کالیبراسیون اندازه‌گیری می‌شود.

جهت ارزیابی اثرهای داروی Rivaroxaban می‌توان از آزمون (Prothrombin Time) PT استفاده نمود ولی در حال حاضر هیچ آزمون انعقادی توصیه شده‌ای برای Edoxaban و Apixaban وجود ندارد.

آزمون‌ها در همه مراکز آزمایشگاهی در دسترس نمی‌باشد.

در رابطه با ترکیب داروهای xaban اندازه‌گیری میزان فعالیت ضدعامل Xa آن‌ها جزء پایش اولیه محسوب می‌شود. نحوه ارزیابی این داروها در حقیقت یک ارزیابی پلاسمایی بوده و توسط روش کروموزنیک انجام می‌گردد. برای این منظور نمونه‌ای از پلاسمای بیمار تهیه شده و مقدار مشخصی از فاکتور Xa به آن اضافه می‌شود. در مرحله بعدی عامل انعقادی اضافه شده به نمونه پلاسمای به مهارکننده عامل Xa متصل می‌گردد. مقدار عامل Xa آزاد باقی‌مانده با میزان مهارکننده عامل Xa نسبت عکس دارد. به عبارت دیگر، کاهش میزان عامل Xa باقی‌مانده نسبت به

قطع نمودن دارو، بیمار را برای جراحی اورژانس آماده نمود. با این حال، اگر سطوح پلاسمایی ترکیب ضدانعقاد، بالا گزارش شود (مثل مواردی چون مصرف بیش از حد)، خطر خونریزی زیادی به بیمار تحمیل می‌گردد و لازم است قبل از اقدام به جراحی، بیمار تحت دیالیز قرار بگیرد (جدول ۳). ضدانعقادهاى جدید خوراکی در پیشگیری از سکنه مغزی (Stroke) و حوادث ترومبوآمبولیک در بیماران پرخطر با فیبریلاسیون دهلیزی غیردریچه‌ای مصرف می‌شوند. Rivaroxaban و Apixaban هم‌چنین برای پیشگیری از حوادث آمبولیک در بیمارانی که تحت جراحی تعویض مفصل زانو و هیپ قرار گرفته‌اند، تأیید شده‌اند. Rivaroxaban، Dabigatran و Apixaban هم برای پیشگیری و هم درمان ترومبوز وریدهای عمقی و آمبولی ریه مورد تأیید قرار گرفته‌اند. Edoxaban هنوز مورد تأیید FDA نمی‌باشد (نمودار ۲).

■ دابیگاتران اتکسیلات (Dabigatran Etxilate)

دابیگاتران اتکسیلات (Pradaxa®) در اکتبر سال ۲۰۱۰ از سوی FDA مورد تأیید قرار گرفت. این دارو سوبسترای P-glycoprotein (P-gp) بوده و مهارکننده قوی، رقابتی و برگشت‌پذیر ترومبین است و هم‌چنین با میل ترکیبی و ویژگی زیاد به ترومبین آزاد و ترومبین باند شده به لخته متصل می‌گردد. شکل استر etxilate این دارو که در واقع یک پیش دارو می‌باشد، توسط استرازاها سریعاً به دابیگاتران تبدیل می‌شود و زیست‌دستیابی آن به شکل خوراکی در حدود ۶/۵ درصد است. برای

aPTT (activated Partial Thromboplastin Time) و INR (International Normalized Ratio) اطلاعات معناداری را در ارتباط با ارزیابی میزان تأثیر مهارکننده‌های عامل Xa ارائه نمی‌دهند و نباید مورد استفاده قرار بگیرند.

پایش اولیه مهارکننده‌های مستقیم ترومبین نظیر Dabigatran، توسط aPTT صورت می‌گیرد. مقدار aPTT در بیماران دریافت‌کننده درمان‌های ضدانعقاد، بالاتر از حد طبیعی بوده و در محدوده ۳۰ تا ۵۰ ثانیه قرار می‌گیرد. با این وجود، Dabigatran روی PT و INR بی‌اثر بوده و یا تأثیر بسیار کمی دارد. Ecarin Clotting Time (ECT) یکی دیگر از ابزارهای سنجش بوده که به‌وسیله آن می‌توان سطوح پلاسمایی مهارکننده‌های مستقیم ترومبین را به‌دست آورد. Ecarin که در این آزمون به‌عنوان یک معرف به‌کار می‌رود، در واقع ترکیبی است که از سم نوعی افعی تحت عنوان Echis carinatus به‌دست می‌آید. برای انجام آزمون ECT مقدار مشخصی از Ecarin به نمونه پلاسمای بیمار افزوده می‌شود. مدت زمان ECT، ارتباط مستقیمی با سطح پلاسمایی مهارکننده مستقیم ترومبین دارد. می‌توان به این نمونه یک سوبسترای کروموزنیک نیز افزود و از آن برای ارزیابی کروموزنیک Ecarin استفاده نمود. با این حال، این آزمون در همه مراکز آزمایشگاهی به راحتی در دسترس نمی‌باشد. در ارتباط با Dabigatran همبستگی زیادی بین غلظت پلاسمایی دارو با میزان اثرات ضدانعقادی آن وجود دارد. در صورتی که سطح خونی داروهای ضدانعقاد جدید به میزان ۳۰ ng و یا کمتر باشد می‌توان بدون

جدول ۳ کاربرد آزمون‌های انعقادی در بیماران تحت درمان با داروهای ضدانعقاد جدید

Drug Laboratory Test	Availability	Coagulation Phase Studied	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
PT	Yes	Extrinsic/ common pathway	No	Prolonged	No	Prolonged
aPTT	Yes	Intrinsic/ common pathway	Yes (trough >2×ULN bleed)	No	No	Prolonged
INR	Yes	Extrinsic/ common pathway	No	No	No	No
dTT	Limited	DTI activity	Yes (trough >200 ng/mL-bleed)	No	No	No
ECT	Limited	DTI activity	Yes (trough >3×ULN bleed)	No	No	No
Anti-Xa activity	Limited	Specific factor	NA	Yes	Yes	Yes
Factor IIa	NA	-	Yes	No	No	-

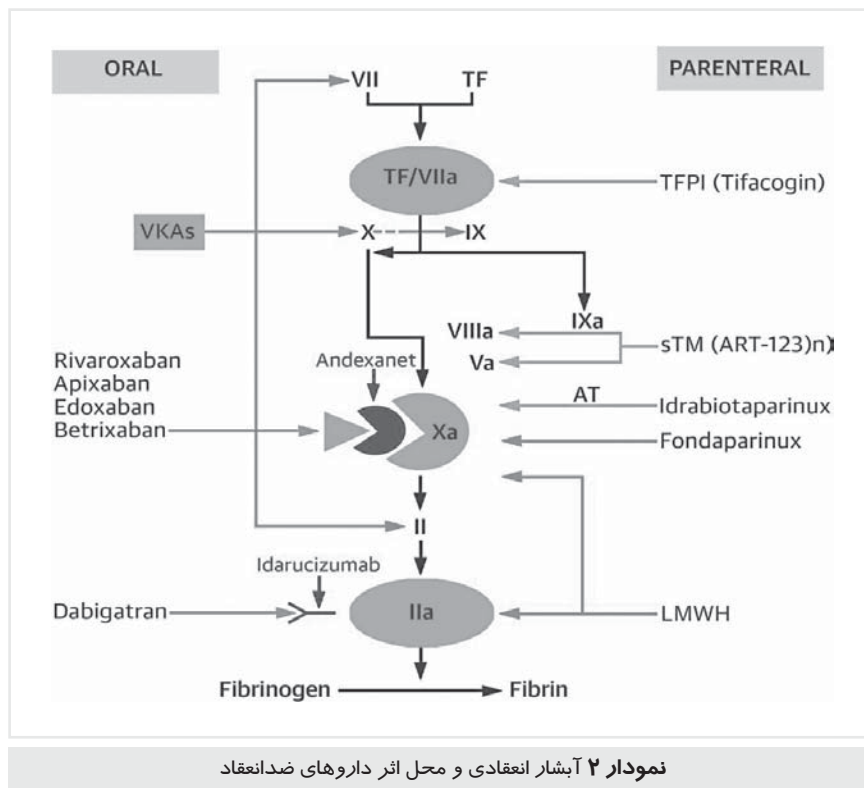
aPTT = activated Partial Thromboplastin Time
 DTI = Direct Thrombin Inhibitor
 dTT = diluted Thrombin Time
 ECT = Ecarin Coagulation Time
 INR = International Normalized Ratio
 PT = Prothrombin Time
 ULN = Upper Limit of Normal

شود (Clcr < 50ml/min). دیس پپسی شایع‌ترین عارضه گزارش شده این دارو است. دابیگاتران دارویی حساس به رطوبت بوده و اثربخشی آن در حضور رطوبت و نگهداری در خارج از بلیسترهای دارو کاهش می‌یابد.

■ ریواروکسابان (Rivaroxaban)

ریواروکسابان (Xarelto®) در سال ۲۰۱۱ توسط FDA جهت پیشگیری از ترومبوآمبولی‌های وریدی در افراد تحت جراحی تعویض مفصل هیپ و

افزایش جذب دارو در خلال pH پایین معده، کپسول‌های آن با پودر Tartaric acid پر می‌شود. حداکثر مقدار پلاسمایی ۲ ساعت پس از مصرف خوراکی ظاهر می‌شود. نیمه عمر دابیگاتران پس از مصرف تک دوز در حدود ۸ ساعت بوده در حالی که بعد از مصرف به شکل مقادیر مصرف متعدد (multiple doses) تقریباً ۱۴ تا ۱۷ ساعت می‌باشد. از این رو، دارو می‌تواند یک تا دو بار در روز مصرف گردد. دابیگاتران دفع کلیوی داشته به همین جهت در مشکلات کلیوی باید با احتیاط مصرف



سیتوکروم (CYP3A4) P450 صورت می‌گیرد. مصرف هم‌زمان ریواروکسابان با داروهای نظیر کتوکونازول و ریتوناویر که از جمله مهارکننده قوی P-gp و CYP3A4 به شمار می‌آیند، ممنوع بوده چرا که این داروها باعث افزایش سطح پلاسمایی ریواروکسابان می‌شوند.

■ آپیکسابان (Apixaban)

آپیکسابان (Eliquis®) یک مهارکننده انتخابی جایگاه فعال عامل Xa بوده و برای فعالیت آنتی‌ترومبوتیک، مهار عامل Xa آزاد و متصل به

زانو مورد تأیید قرار گرفت. این فرآورده از نظر فارماکولوژیکی فعال بوده و به صورت برگشت‌پذیر به جایگاه فعال فاکتور Xa متصل می‌شود و سوپسترای P-gp محسوب می‌گردد. زیست‌دستیابی خوراکی آن در حدود ۸۰ درصد بوده و شروع اثر آن به سرعت و طی ۲ تا ۴ ساعت اتفاق می‌افتد. نیمه عمر دارو در افراد جوان ۵ تا ۹ ساعت است، در حالی که در افراد سالمند این زمان به ۱۱ تا ۱۳ ساعت افزایش می‌یابد. یک سوم از متابولیسم این ترکیب با حذف مستقیم کلیوی اتفاق می‌افتد و دو سوم دیگر توسط کبد و از طریق سیستم

دفع می‌گردد. در مصرف هم‌زمان با مهارکننده‌های قوی P-gp مانند کینیدین، دروندارون و وراپامیل لازم است تا مقدار مصرف ادوکسابان تا ۵۰ درصد کاهش یابد. اثرهای ادوکسابان در بیماران با وزن بالای ۶۰kg و نارسایی کلیوی خفیف تا متوسط افزایش می‌یابد.

■ بتریکسابان (Betraxaban)

بتریکسابان یک مهارکننده عامل Xa بوده و به‌صورت یک بار در روز مصرف می‌شود. این دارو بر خلاف داروهای قبلی نیمه عمر طولانی‌تری داشته (۱۵ تا ۲۰ ساعت) و کلیرانس خارج کلیوی دارد. از این رو، می‌توان از آن در درمان بیماران مبتلا به نارسایی شدید کلیوی استفاده نمود. علاوه بر این، بتریکسابان دارای ویژگی‌هایی است که باعث می‌شود تا بدون آن که باعث افزایش میزان خونریزی‌های وسیع گردد (مانند آن چه که با سایر مهارکننده‌های عامل Xa در بیماران با حال عمومی بد رخ می‌دهد) اثر خود را اعمال نماید. این ترکیب نسبت غلظت دارویی پیک به تراف پایینی دارد که این امر سبب می‌شود تا اثر ضدانعقادی آن حداقل تغییرات را داشته باشد. از سوی دیگر، عدم متابولیسم کبدی (CYP3A4) این دارو باعث می‌شود تا شاهد کمترین تداخل‌های دارویی باشیم.

■ ملاحظه‌های ویژه

□ نارسایی کلیوی

وجود نارسایی مزمن کلیه و مصرف ضدانعقادهاى جدید می‌تواند با افزایش خطر خونریزی در این بیماران همراه باشد. علی‌رغم وجود این موضوع،

لخته و هم‌چنین فعالیت پروترومبینازی خود نیازمند آنتی‌ترومبین (Antithrombin III) نمی‌باشد. این دارو به‌طور غیرمستقیم با اثر روی ترومبین، سبب مهار تجمع پلاکتی می‌شود. به‌دنبال مهار عامل Xa فعال توسط آپیکسابان، تولید ترومبین و متعاقب آن ایجاد و گسترش لخته کاهش می‌یابد. آپیکسابان به‌صورت خوراکی به سرعت جذب می‌شود و زیست‌دستیابی آن در حدود ۵۰ درصد است. هم‌چنین فارماکوکینتیک این ترکیب از کینتیک خطی تبعیت کرده، حداکثر غلظت پلاسمایی آن ۳ تا ۴ ساعت پس از مصرف، ظاهر شده، نیمه عمری در حدود ۸ تا ۱۴ ساعت دارد و اتصال پروتئینی این دارو به میزان ۸۷ درصد می‌باشد. حذف آپیکسابان از بدن از چندین مسیر صورت می‌گیرد، از جمله متابولیسم کبدی توسط CYP3A4 و دفع از طریق کلیه‌ها و روده. آپیکسابان نیز همانند ریواروکسابان سوبسترای ناقل P-gp به شمار می‌آید.

■ ادوکسابان (Edoxaban)

ادوکسابان (Lixiana®) یکی دیگر از مهارکننده‌های بسیار انتخابی و رقابتی عامل Xa می‌باشد. به سرعت جذب شده و حداکثر غلظت پلاسمایی آن ۱/۵ ساعت پس از مصرف ایجاد می‌شود و نیمه عمر پلاسمایی حدود ۱۰ تا ۱۴ ساعت داشته، به‌طوری که می‌توان دارو را یک بار در روز تجویز نمود. زیست‌دستیابی آن ۶۲ درصد است و فعالیتش تحت تأثیر غذا قرار نمی‌گیرد. غلظت پلاسمایی ادوکسابان ارتباط نزدیکی با سرکوب تولید ترومبین و مهار پارامترهای تجمع پلاکتی دارد. یک سوم این دارو توسط کلیه و باقی‌مانده آن از طریق مدفوع

جدول ۴ ویژگی‌های فارماکولوژیک آنتی‌کوآگولانت‌های جدید					
Drug	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban ^a	Betrixaban ^b
Prodrug	Yes	No	No	No	No
Factor inhibited	Thrombin	Xa	Xa	Xa	Xa
Bioavailability (%)	6	80	60	50	35
Dosing	150mg bid 110mg bid	20mg daily 15mg daily	5mg bid 2.5mg bib	60mg daily 30mg daily 15mg daily	80mg daily
Absorption with food	No effect	+ 39% more	No effect	6%-22% more	—
Recommended intake with food	No	Yes	No	No	No
GI side effects	Dyspepsia	None	None	None	Nausea, diarrhea
Absorption with H2B/PPI	-12% to 30%	None	None	None	—
Peak plasma levels (h)	2-3	2-4	1-4	1-2	3-4
Plasma trough level (h)	12-24	16-24	12-24	12-24	—
Half-life (h)	14-17	5-9	12	9-11	19-24
Renal clearance (%)	80	35	25	35	7
Liver metabolism (CYP3A4)	No	Yes	Yes	Mild	No
P-glycoprotein inhibition	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

GI = Gastrointestinal
H2B = Histamine-2 Blockers
PPI = Proton Pump Inhibitors
a Awaiting FDA approval
b In Phase 3 trials

باشد. مقادیر مصرف پایین دابیگاتران ۷۵ mg دو بار در روز، در کلیرانس کراتینین (CrCl) کمتر از ۳۰ ml/min از سوی FDA مورد تأیید قرار گرفته است. استفاده از آپیکسابان (۲/۵mg دو بار در روز) و ریواروکسابان (۱۵mg روزانه) در این شرایط مناسب‌تر از دابیگاتران به نظر می‌رسد. توصیه

ضد انعقاد های جدید، داروهای انتخابی در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی با نارسایی کلیوی خفیف تا متوسط هستند. دابیگاتران عمدتاً کلیرانس کلیوی داشته و از این رو، نمی‌تواند به‌عنوان انتخاب اول در موارد نارسایی مزمن کلیوی به‌ویژه در stage III و یا بالاتر مطرح

جدول ۵ تداخل‌های دارویی آن‌تی‌کواکولانت‌های جدید

Drug	Mechanism of interference	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban ^a	Betrixaban ^b
Antacids	Absorption	-12% to 30%	No effect	No data	No effect	-
Antiarrhythmics						
Amiodarone	P-gp	+12% to 60%	Minor effect	No data	No effect	+260%
Dronedarone	P-gp & CYP3A4	+70% to 100%	No data	No data	+85%	-
Digoxin	P-gp	No effect	No effect	No data	No effect	No effect
Verapamil	P-gp & CYP3A4	+20% to 180%	Minor effect	No data	+53%	+450%
Diltiazem	P-gp & CYP3A4	No effect	Minor effect	+40%	No data	-
Antifungals						
Ketoconazole	CYP3A4	+140% to 150%	+160%	+100%	No data	+230%
Antiretrovirals						
HIV protease inhibitors	P-gp & CYP3A4	No data	+153%	Strong increase	No data	-
Antiepileptics						
CMZ, phenytoin, phenobarbitone	P-gp & CYP3A4	-66%	-50%	-54%	-30%	-
Miscellaneous						
Rifampicin, St John's wort	P-gp & CYP3A4	-66%	-50%	-54%	-30%	-
Cyclosporin, tacrolimus	P-gp	No data	+50%	No data	No data	-

CMZ = Carbamazepine
 CYP = Cytochrome P450
 HIV = Human immunodeficiency virus
 a = Awaiting FDA approval
 b = In phase 3 trials

فیبریلاسیون دهلیزی که تحت همودیالیز قرار دارند اجتناب شود. در این شرایط به کارگیری هپارین و آنتاگونیست‌های ویتامین K نظیر وارفارین جایگزین مناسبی به نظر می‌رسند، هرچند که سودمندی استفاده از آن‌ها در افراد تحت همودیالیز تاکنون به اثبات نرسیده است. هپارین عموماً در بیماران بستری در بیمارستان که از نارسایی کلیه نیز رنج می‌برند، استفاده می‌شود. در بیماران غیربستری نیازمند به درمان‌های ضدانعقادی با عملکرد پایین

می‌شود در سیر مصرف ترکیب‌های ضدانعقاد جدید، در افرادی که وجود نقص عملکرد کلیه در آن‌ها تشخیص داده شده است، حداقل هر ۶ ماه یک بار و برای بیمارانی که از عملکرد طبیعی کلیوی برخوردار هستند، دست کم سالیانه یک مرتبه آزمون‌های عملکرد کلیوی انجام شده و سلامت آن‌ها مورد ارزیابی قرار بگیرد. به علت فقدان شواهد بالینی کافی و تجربه اندک، لازم است تا از مصرف داروهای ضدانعقاد جدید در بیماران مبتلا به

مهارکننده‌های مستقیم عامل Xa و ترومبین در بیماران دارای دریچه پروستاتیک قلب به علت این که با خطر بیشتری برای ایجاد ترومبوز دریچه روبه‌رو هستند، خطر مرگ و میر بالاتری داشته و منع مصرف دارند.

□ بارداری

مهارکننده‌های مستقیم عامل Xa و ترومبین هیچ کدام طی دوران بارداری استفاده نمی‌شوند، زیرا شواهد و تجربیات بالینی کافی برای مصرف این داروها در این شرایط وجود ندارد. داروی انتخابی در این دوران برای زنان حامله‌ای که به درمان‌های ضد انعقادی نیاز پیدا می‌کنند، هپارین با وزن مولکولی پایین می‌باشد. در صورتی که بیماری در حال استفاده از این داروها باردار شود، باید درمان وی سریعاً به هپارین با وزن مولکولی پایین تغییر پیدا نماید.

□ بیماری‌های گوارشی

در بسیاری از بیمارانی که از دیس پپسی شدید رنج می‌برند، عموماً مصرف دایکاتران تحمل نمی‌شود. از آنجایی که اثربخشی و کارایی آنتی‌دوت مهارکننده‌های مستقیم عامل Xa چندان قابل اتکا و مؤثر نمی‌باشد، معمولاً ترجیح داده می‌شود در بیماران با مشکلات گوارشی، مخصوصاً افرادی که سابقه خونریزی دارند، از این داروها به دلیل افزایش خطر خونریزی استفاده نشود.

□ پابندی به مصرف دارو

نیمه عمر کوتاه ضد انعقادهاى جدید باعث می‌شود که فراموشی یک یا دو مقدار مصرف از این داروها منجر به عدم اثربخشی مناسب و درمان ضد انعقادی کافی در این بیماران شود. این در حالی

کلیدی ($CrCl < 30 \text{ ml/min}$)، وارفارين و هپارین با وزن مولکولی پایین با مقدار مصرف تنظیم شده، به داروهای ضد انعقاد جدید ترجیح داده می‌شوند.

□ بدخیمی‌ها

بدخیمی‌ها عمدتاً در افراد مسن بروز می‌یابند و استفاده از ضد انعقادهاى جدید در این بیماران انتخاب مناسبی محسوب می‌شود. بدخیمی‌ها می‌توانند زمینه‌ساز بروز سکنه‌های مغزی باشند و از طرف دیگر، ماهیت بیماری‌های بدخیم و درمان‌های آن‌ها نیز خطر ایجاد خونریزی را افزایش می‌دهند. در بسیاری از کارآزمایی‌های بالینی انجام شده روی ترکیب‌های ضد انعقاد جدید، بدخیمی فعال یکی از معیارهای خروج از مطالعه بیماران در نظر گرفته شده است. هنگامی که در این بیماران درمان‌های ضد انعقادی ضروری باشد، درمان با آنتاگونیست‌های ویتامین K و هپارین و مشتقات آن نسبت به ضد انعقادهاى جدید ارجح است، زیرا تجربه بالینی با این ترکیب‌ها بیشتر بوده، امکان پایش دقیق‌تر آن‌ها فراهم است و در صورت ضرورت، آنتی‌دوت‌های مناسبی از این ترکیب‌ها در دسترس قرار دارد. در صورتی که بیمار در زمان تشخیص بدخیمی تحت درمان ضد انعقادی با ترکیب‌های جدید قرار داشته باشد توصیه می‌شود تا داروی ضد انعقاد فعلی بیمار تا هر زمانی که امکان داشته باشد، ادامه یابد. لازم است برای این بیماران ارزیابی بالینی دقیق‌تر علائم خونریزی، پایش منظم شمارش سلول‌های خونی به‌ویژه پلاکت‌ها و آزمون‌های بررسی عملکرد کبدی و کلیوی انجام گیرد.

□ وجود دریچه پروستاتیک قلبی

Andexanet alfa تنها آنتی‌دوت اختصاصی عامل Xa در دسترس بوده که در شرایط تهدیدکننده حیات و خونریزی‌های غیرقابل کنترل با معکوس نمودن اثر مهارکننده‌های مستقیم عامل Xa به‌ویژه ریواروکسaban و آپیکسابان مورد استفاده قرار می‌گیرد.

آندکسانت‌آلفا (Andexanet alfa) یک پروتئین انسانی نوترکیب و غیرفعال بوده که نقش کاتالیتیک داشته و با میل ترکیبی زیاد به مهارکننده‌های عامل Xa موجود در گردش خون متصل می‌شود و در نهایت، باعث افزایش مؤثر سطوح پلاسمایی عامل Xa شده و به‌طور کلی، باعث کاهش اثر ضدانعقادی می‌گردد.

قبل از آن که داروی آندکسانت‌آلفا در دسترس قرار گیرد، برای کنترل بیمارانی که در خطر قریب‌الوقوع مرگ به دلیل خونریزی ناشی از مهارکننده‌های مستقیم عامل Xa قرار داشتند، از 4-factor Prothrombin Complex Concentrates (PCC) با مقدار مصرف ۵۰ units/kg یا 3-factor PCC به همراه پلاسمای تازه منجمد شده (FFP) استفاده می‌شد. با این وجود، شواهد بالینی کافی برای حمایت از این شیوه در دسترس نمی‌باشد.

مطالعه‌ها نشان می‌دهند استفاده از عامل VIIa نوترکیب در موارد خونریزی‌های خفیف ناشی از داروهای ضد Xa مؤثر بوده‌اند. می‌توان برای آن دسته از بیمارانی که دچار خونریزی‌های شدید شده‌اند، از ترکیب‌های آنتی‌فیبرینولیتیک نظیر ترانکسامیک اسید و یا e آمینوکاپروویک اسید استفاده کرد. دیالیز راهکار ارزشمند و مؤثری به شمار نمی‌آید، زیرا این

است که به‌دلیل نیمه عمر بالای وارفارین، فراموشی چندین مقدار مصرف از این دارو، منجر به تغییرات شدید خارج از محدوده درمانی نمی‌شود.

□ مصرف بیش از حد (Overdosing)

مصرف بیش از حد ممکن است به صورت سهوی یا عمدی و یا حتی طی شرایطی مثل عدم کفایت عملکرد کلیوی اتفاق بیفتد. بر حسب شرایط بالینی و میزان مصرف دارو، لازم است تا بیمار در بیمارستان بستری شود. در موارد مصرف بیش از حدی که با خونریزی همراه نباشد، توصیه می‌شود به‌دلیل نیمه عمر کوتاه ترکیب‌های ضدانعقادی جدید، بیمار صرفاً تحت نظر قرار گیرد. در صورتی که مصرف دارو اخیراً صورت گرفته باشد، استفاده از چارکول فعال ممکن است باعث کاهش جذب شود.

■ آنتی‌دوت ترکیب‌های ضدانعقاد خوراکی

جدید

در آمریکا از آوریل ۲۰۱۴ تا سال ۲۰۱۵ نزدیک به ۵۰ هزار نفر به‌دلیل خونریزی‌های ناشی از مهارکننده‌های مستقیم عامل Xa بستری شده‌اند و به نظر می‌رسد این آمار هم‌چنان رو به افزایش باشد.

در مداخله‌های جراحی اورژانس ترجیحاً باید جراحی ۱۲ ساعت و به‌صورت ایده‌آل ۲۴ ساعت بعد از آخرین مقدار مصرف دارو انجام گیرد. در صورتی که نتوان این فرصت را برای بیمار فراهم نمود، خطر خونریزی حین جراحی افزایش می‌یابد و برای غلبه بر این عارضه استفاده از آنتی‌دوت‌ها ضروری به نظر می‌رسد.

دسترس نیست.

در صورتی که بیماران مصرف کننده مهارکننده‌های مستقیم ترومبین در حین درمان درگیر خونریزی‌های شدید شوند، لازم است تا برای آن‌ها حمایت‌های همودینامیکی مناسب انجام پذیرد و در صورت نیاز از همودیالیز، شارکول فعال و ترکیب‌های آنتی‌فیبرینولیتیک استفاده شود.

■ هزینه درمان

مهارکننده‌های مستقیم عامل Xa و ترومبین نسبت به آنتاگونیست‌های ویتامین K هزینه بالاتری را در بر دارند. به همین جهت در تجویز این داروها برای بیماران لازم است تا شرایط اقتصادی آن‌ها نیز در نظر گرفته شود.

■ اشکال دارویی ضد انعقاد های جدید موجود

در ایران

از مهارکننده‌های مستقیم عامل Xa در دسترس می‌توان به ریواروکسابان (Axabin®) (film coat tablet 10, 15, 20 mg) و از جمله مهارکننده‌های مستقیم ترومبین موجود در ایران به (capsule 75, 110, 150 mg) دابیگاتران اشاره نمود. همان‌طور که در جدول (۶) مشاهده می‌شود، ترکیب‌های جدیدتر هزینه بیشتری را در پی دارند و از سوی دیگر، وضعیت پرداختی آن‌ها در تعهد بیمه درمانی نمی‌باشد. همان‌طور که پیش‌تر ذکر شد لازم است به هنگام تجویز چنین فرآورده‌هایی، وضعیت اقتصادی بیمار و تمکین مالی وی در نظر گرفته شود تا بتوان حداکثر همراهی بیمار با روند درمان را داشته باشیم.

ترکیب‌های مهارکننده، اتصال پروتئینی بالایی دارند و از طرفی هموفیلتراسیون چارکول نیز به شکل مناسب و کافی مورد مطالعه قرار نگرفته است. alfa (PRT4445) یک مهارکننده نو ترکیب عامل Xa است و به عنوان آنتی‌دوت بتریکسابان محسوب می‌شود و فعلاً در حال گذراندن مراحل تحقیقاتی خود می‌باشد. ایداروسیزومب (Idarucizumab) آنتی‌دوت اختصاصی مهارکننده‌های مستقیم ترومبین بوده که در شانزدهم اکتبر سال ۲۰۱۵ جهت مدیریت خونریزی‌های غیرقابل کنترل و تهدیدکننده حیات، مورد تأیید FDA قرار گرفت. این ترکیب یک آنتی‌بادی منوکلونال انسانی است و ساختاری مشابه ترومبین دارد، با این تفاوت که با میل ترکیبی بالایی به دابیگاتران و متابولیت‌های آن متصل می‌گردد و اثرهای ضد انعقادی آن را خنثی می‌نماید. تمایل ایداروسیزومب به دابیگاتران تقریباً ۳۵۰ برابر بیشتر از میل ترکیبی دابیگاتران به ترومبین است. این آنتی‌دوت به سوبستراهای شناخته شده ترومبین متصل نشده و هیچ‌گونه تأثیری بر آزمون‌های انعقادی و فرآیند تجمع پلاکتی ندارد.

ایداروسیزومب دارای ویال‌های 2.5 g/5 ml بوده و معمولاً با مقدار مصرف ۵g (۲ ویال) به کار می‌رود. اطلاعات کافی برای استفاده از مقادیر مصرف بالاتر این فرآورده موجود نیست. از عوارض جانبی این ترکیب می‌توان به سردرد (< ۵ درصد)، هیپوکالمی، دلیریوم، یبوست، تب و پنومونی (> ۵ درصد) اشاره نمود. PCC فعال شده نیز در موارد خونریزی‌های تهدیدکننده حیات ناشی از دابیگاتران مورد استفاده قرار می‌گیرد. با این وجود، مطالعه کافی که نشان‌دهنده اثربخشی این دارو باشد در

جدول ۶ مقایسه هزینه داروهای ضدانعقاد خوراکی موجود در بازار دارویی ایران		
نام دارو	قیمت هر یک عدد قرص یا کپسول (بهمن ماه ۹۵ / ریال)	وضعیت پرداخت بیمه
وارفارین	۱۲۰۰	مورد تعهد
ریواروکسابان	۳۲۰۰۰	عدم تعهد
دابیگاتران	۲۶۰۰۰	عدم تعهد

زیر نویس

1. Deep Vein Thrombosis
2. Pulmonary Embolism

منابع

1. Ansell J. Hirsh J. Hylek E. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 160s.
2. Salem DN. O'Gara PT. Madias C. Pauker SG. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest 2008; 133(6 suppl): 593-629.
3. Bloomfield HE. Krause A. Greer N. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. Ann Intern Med 2011; 154: 472-482.
4. Shehab N. Sperling LS. Kegler SR. Budnitz DS. National estimates of emergency department visits for hemorrhage-related adverse events from clopidogrel plus aspirin and from warfarin. Arch Intern Med 2010; 170: 1926-1933.
5. Ogata K. Mendell-Harary J. Tachibana M. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 2010; 50: 743-753.
6. Raghavan N. Frost CE. Yu Z. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. Drug Metab Disp 2009; 37: 74-81.
7. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. Clin Pharmacokinetics 2008; 47: 285-295.
8. Johansson S. Cullberg M. Eriksson UG. Single-dose pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of AZD0837, a novel oral direct thrombin inhibitor in young healthy male subjects. Int J Clin Pharmacol Ther 2011; 49: 258-267.
9. Steed MB. Swanson MT. Warfarin and newer agents what the oral surgeon needs to know. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 2016; 28(4): 515-521.
10. Ferns SJ. Naccarelli GV. New oral anticoagulants their role in stroke prevention in high-risk patients with atrial fibrillation. Med Clin North Am. 2015; 99(4): 759-780.