

ضدانعقادهای خوراکی از وارفارین تا امروز

دکتر فرشاد روشن ضمیر

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

■ 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 3/3-methylenebis-(4-hydroxycoumarin)

بود که بعدها «دیکومارول» نام گرفت. هرچند کومارین‌ها خودشان تأثیری 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 به‌عنوان سمّ جونندگان (Rodent poisons) و با نام وارفارین روانه بازار

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



شکل ۱- وارفارین در بدو ورود به بازار به‌عنوان مرگ‌موش

■ 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).

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

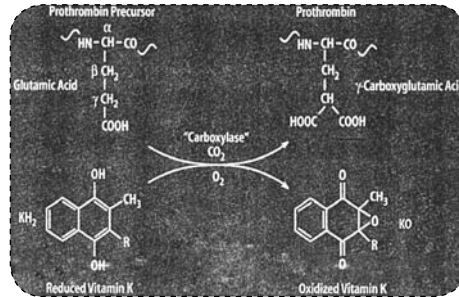
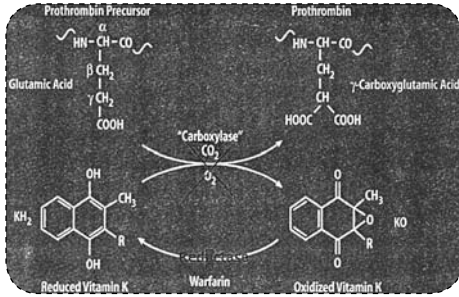
II → 42-72 hours
VII → 4-6 hours
IX → 21-30 hours
X → 27-48 hours

ویتامین K در کبد وارد چرخه کربوکسیلاسیون فاکتورهای انعقادی ۴ گانه (II، VII، IX، X) شده آن‌ها را به‌صورت عوامل پیش انعقادی آماده می‌سازد. با مداخله ویتامین K در این فرآیند، شکل آن از حالت احیا شده (Vit KH₂) به اپوکساید (Vit Ko) 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 مصرف‌کنندگان اولیه این داروی جدید، آیزنهاور، رییس جمهور آمریکا بود که متعاقب سکتة 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 K (K) نقش ضدانعقادی خود را ایفا می‌کند. از این‌رو، به آن آنتاگونیست Vit K (VKA) نیز گفته می‌شود.

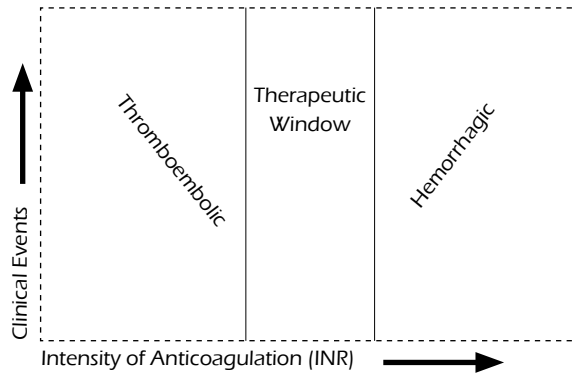


شکل ۲- چگونه مداخله ویتامین K در واکنش کربو کسپلاسیون پیش ساز پروترومبین

شکل ۳- مداخله آنزیم ردوکتاز در احیاء فرم اکسید شده ویتامین K و محل تاثیر گذاری وارفارین بر این آنزیم و مهار آن

جذب گوارشی آن را به طور کامل فراهم می سازد. اتصال بالای پروتئینی (۹۹ درصد) زمینه ساز بروز تداخل های دارویی در صورت مصرف همزمان آن با بسیاری از داروها می گردد. از این رو، جهت بهره گیری از سودمندی های این دارو و نیز احتراز از بروز عوارض جانبی ناشی از افزایش غلظت پلاسمایی دارو (که خونریزی شایع ترین عارضه جانبی آن به شمار می آید)، ناگزیر با اندازه گیری

(شکل های ۱ و ۲).
پرمصرف ترین داروی کومارینی، وارفارین است که علی رغم کارایی عالی و غیر قابل اغماض، به دلیل داشتن پنجره درمانی (Therapeutic Index) باریک، به کارگیری آن اگر با ملاحظات خاصی همراه نباشد، خطرناک و عارضه آفرین است (شکل ۳).
حلالیت بسیار خوب این دارو در چربی امکان



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

Index=ISI را روی برچسب ترومبوپلاستین تولیدی 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.

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

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 تعدیل دوز مصرفی وارفارین دریافتی بیمار قرار می‌گرفت می‌توانست عواقب خطرناکی در پی داشته 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 پروترومبین (pt) بیمار کوشش شده تا مقدار داروی مناسب هر بیمار تعیین و تجویز شود. زمان پروترومبین (pt) که در افراد سالم که دارویی مصرف نمی‌کنند، ۱۰-۱۲ ثانیه است، یعنی در صورت افزودن مخلوط کلسیم و ترومبوپلاستین به پلاسمای سیتراته فرد، ۱۰-۱۲ ثانیه طول می‌کشد تا لخته تشکیل شود. در بیماران نیازمند به دریافت وارفارین، پزشک 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 زمینه بروز ترومبو - آمبولی 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 می‌شد، از آن‌ها خواست که نمایه حساسیت بین‌المللی (ISI) International Sensitivity

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 (WKAs) همچون وارفارین، علی‌رغم مشکلاتی همچون تفاوت در دوز - پاسخ، تاخیر در بروز اثر، پنجره درمانی باریک و تداخل‌های دارویی عدیده، تنها گزینه خوراکی موجود باقی ماند.

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

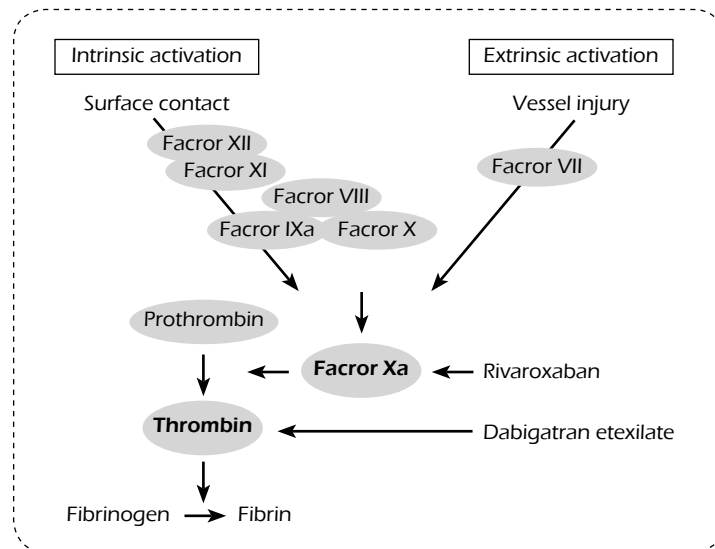
سه داروی ضدانعقاد خوراکی جدید را می‌توان با صفات بالا، در اینجا نام برد و به توضیح مختصری

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

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

جدول ۳ - فهرست داروهای جدید ضدانعقاد در دست تحقیق

مرحله بررسی (کارآزمایی بالینی)	کمپانی سازنده	نام دارو
		الف - مهارکننده مستقیم ترومبین (DTI)
II	آسترا - زنکا	AZD 0837
II	میتسویشی 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	Idrabioparinux



شکل ۵- محل اثر داروهای ضدانعقادی دابیکاتران و ریوارکسaban

درصد 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 متابولیزه و قسمتی از آن (۲۵ درصد) توسط کلیه از بدن حذف می‌گردد، بخش دیگر دارو از مسیری مستقل از آنزیم‌های سیتوکروم کبدی متابولیزه 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 (نارسایی) 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 ترومبین (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

■ دایبگاتران اتکسیلات

(Dabigatran Etxilate)

دایبگاتران، آنتاگونیست غیرپپتیدی و برگشت‌پذیر ترومبین است (شکل ۵).

دایبگاتران یک مولکول پلاریزه هیدروفیل و در نتیجه غیرقابل نفوذ به غشا است که از راه خوراکی جذب می‌شود. فرمولاسیون خوراکی آن یعنی دایبگاتران اتکسیلات پیش‌دارویی 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 تارتریک فرموله کرده‌اند، استراژهای موجود در پلاسما به سرعت اتکسیلات آن را جدا کرده، فرم فعال دارو را آزاد می‌کنند. پس از آن دارو به صورت مخلوطی از پیش‌دارو و مولکول فعال وارد ورید باب شده به کبد فرستاده می‌شود تا بقیه مولکول‌های پیش‌دارو به فرم فعال یعنی دایبگاتران تبدیل شود.

قله غلظت پلاسمایی $1/5$ ساعت پس از مصرف خوراکی ایجاد می‌شود. در وضعیت پایدار (steady state) نیمه عمر آن $17-14$ ساعت است و فراهمی زیستی آن $6/5-7/2$ درصد بوده. سیستم سیتوکروم P450 نقشی در متابولیسم آن نداشته، متابولیت فعالی هم ندارد، 20 درصد دایبگاتران کونژوگه شده از طریق سیستم صفراوی و 80 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 تشدید اثرات

ضدانقادی آن می‌گردد.

دایبگاتران نباید در بیماران با نقص شدید کلیوی (کلیرانس کراتینین کمتر از 30ml/min) مصرف شود و در بیماران سالمند با ناکارآمدی کلیه خفیف تا متوسط نیز برای اجتناب از عوارض دارو، تعدیل اساسی و متناسب دوز دارو ضرورت خواهد داشت.

این دارو به لحاظ آن که فاقد متابولیسم کبدی است، مصرفش در بیماران کبدی دچار تغییری نمی‌شود (مگر آن که فعال‌سازی بخشی از آن در کبد، تحت تاثیر قرار گیرد) در بیماران مصرف‌کننده داروهای مهارکننده پمپ پروتون، جذب گوارشی دایبگاتران 20 تا 25 درصد کاهش پیدا می‌کند.

مصرف همزمان این دارو با غذا، موجب تعویق قله غلظت پلاسمایی آن تا مدت 2 ساعت می‌شود.

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

■ ریواروکسابان (Rivaroxaban)

ریواروکسابان همانند دایبگاتران وزن مولکولی کمی دارد. ریواروکسابان، آنتاگونیست رقابتی

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، نمی توان از آن چشم پوشی کرد. قرص های ۱۰ میلی گرمی ریواروکسابان به خوبی جذب می شود (فراهمی زیستی = ۸۰ درصد) و غذا بر جذب یا کینتیک آن ها اثری ندارد. قله غلظت

برگشت پذیر فاکتور ده فعال (Xa) است. این فاکتور (Xa) جزء فعال پروترومبیناز است که عامل تبدیل پروترومبین به ترومبین (فاکتور IIa) است. خواص فارماکوکینتیک این دارو و نیز دایبگاتران در مقایسه با وارفارین در جدول (۳) آورده شده است. عمده ترین امتیاز این داروی جدید شروع سریع اثر ضدانعقادی آن می باشد. مزیت دیگر کینتیک قابل پیش بینی و احتمال کمتر بروز تداخل های کینتیک

جدول ۴ - مقایسه ضدانعقادهای خوراکی

خصوصیات	وارفارین	ریواروکسابان	دایبگاتران اتکسیلات
پیش دارو	خیر	خیر	بله
فراهمی زیستی	نزدیک به ۱۰۰ درصد	۸۰ درصد	۶/۵ درصد
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
کینتیک قابل پیش بینی	خیر	بله	بله
تداخل با غذا	بله	قابلیت کم	قابلیت کم
تداخل های دارویی	متعدد	مهارکننده های قدرتمند P450 3A4 و گلیکوپروتئین - p موجب افزایش اثر ضدانعقادی می شوند.	مهارکننده های پمپ پروتون موجب کاهش جذب دارو می شوند.
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.	به طور معمول نیازی نیست.
استفاده در مبتلایان به نارسایی کبدی	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
برگشت پذیری پس از قطع مصرف	چندین روز زمان می خواهد.	۲۴ ساعت	۲۴-۳۶ ساعت

(محصولی از آسترا - زنکا) که برای پیشگیری از ترومبوز متعاقب جراحی اورتوپدی تایید شده بود، به دلیل سمیت کبدی از بازار مصرف جمع‌آوری گردید. کارآزمایی‌های بالینی داروی آپیکسابان در حال انجام است و وجوه تازه‌ای از خواص و کارایی بالینی آن روشن خواهد شد اما ریواروکسابان و دابیگاتران اتکسیلات برای پیشگیری از ترومبوزهای وریدی بعد از تعویض مفصل ران یا زانو به کار می‌روند. 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. ایمنی و کارایی آن‌ها در عرصه‌های بالینی دیگر باید پس از انجام کارآزمایی‌های بالینی مشخص گردد.

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

ریواروکسابان توسط آنزیم‌های کبدی متابولیزه می‌شوند. این امر عمدتاً توسط سیتوکروم P450 3A4 و مکانیسم‌های مستقل از سیتوکروم انجام می‌گیرد. این دارو متابولیت فعال شناخته شده‌ای ندارد. ریواروکسابان مکانیسم حذف دوگانه‌ای دارد. تقریباً ۶۶ درصد آن از کلیه و باقی‌مانده آن توسط صفرا ترشح می‌گردد.

بیماری‌ها یا داروهایی که سبب کاهش کلیرانس صفراوی 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 متابولیسم 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 3A4 و گلیکوپروتئین - P درمان می‌شوند باید با احتیاط مصرف شود (مانند کتوکونازول آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولیدی مانند کلاریترومایسین 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. Foundation Gide to warfarin therapy. J Am Coll Cardiol 2003; 41; 1633-1652.