

بروز خونریزی ناشی از تداخل‌های دارویی ضدانعقادها و داروهای دیگر

دکتر مریم مفاخری

بخش اپیدمیولوژی انستیتو 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 (۳، ۲، ۱) اما در مواقعی 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 عمده بالینی می‌باشد (۷، ۶، ۵، ۴). 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 انوکسپارین (Enoxaparin) که مشتق صناعی هپارین است، دریافت می‌کرد. به‌عنوان ضددرد شیاف دیکلوفناک سدیم تجویز شد. خونریزی معده 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 معده را که چندی پیش بعد از تجویز قرص ایبوپروفن 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 آنتی‌ترومبین III، که مانع ترومبین در ایجاد لخته خون می‌شود، اثر می‌کند. علاوه بر خونریزی، ترومبوسیتوپنی القا شده به وسیله هپارین نیز در ۵-۳ 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) به دست می‌آیند که در زیر اسامی 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 پیش‌بینی‌تر 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 ترومبوز آمبولی حاد وریدی را به صورت غیربستری فراهم می‌کند. البته، در بیمارانی که در مرحله آخر (End-stage) نارسایی کلیوی هستند ممکن است پایش انجام گیرد، زیرا در این شرایط نیمه عمر LMWHs طولانی می‌شود (۹). مزیت دیگر این داروها بروز کمتر ترومبوسیتوپنی ناشی از دارو و احتمال کمتر خطر خونریزی و اوستئوپنی

■ ضدانعقادها (Anticoagulants)

این داروها از لخته شدن خون و در نتیجه از ترومبوز وریدهای عمقی (Deep-vein thrombosis) آمبولی ریه (Pulmonary embolism)، انفارکتوس میوکارد (Myocardial infarction) و سکته مغزی (Stroke) جلوگیری می‌کنند. در بیمارانی که در حال درمان با ضدانعقادها و ایندومتاسین و سایر داروهای مشابه ضدالتهاب یا سولفین پیرازن آلپورینول 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 داروها به شمار می‌روند.

حداقل ۷۲-۴۸ 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 ترومبوز وریدی یا آمبولی ریه به‌کار می‌رود همزمان یک ضدانعقاد خوراکی هم شروع می‌شود و هپارین برای حداقل ۵-۴ روز ادامه می‌یابد 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 پرمصرف‌ترین آن‌ها پرداخته می‌شود.

فراوانی تداخل‌هایی که خطر خونریزی را در بیماران مصرف‌کننده ضدانعقاد‌های خوراکی بالا می‌برد، مربوط به کم شدن متابولیسم آن‌ها به‌علت مهار CYP2C9 با آمیودارون، ضدقارچ‌های آزولی، سایمتیدین کلوییدوگرل، کوتریموکسازول، دی‌سولفیرام فلوکستین، ایزونیازید، مترونیدازول، سولفین پیرازون، زافیرولوکاست می‌باشد و تداخل‌هایی که مربوط به جابه‌جایی از مکان‌های پیوند پروتئینی است توسط مدرهای لوپ یا والپروات صورت می‌گیرد (۹). کمبود نسبی ویتامین K که ممکن است به‌علت تغذیه ناکافی باشد مثلاً بیمارانی که پس از عمل جراحی فقط مایعات وریدی دریافت می‌کند، خصوصاً وقتی با برخی آنتی‌بیوتیک‌ها همراه شوند. فلوکسامین فلوکستین، سرتالین که مهارکننده‌های 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 سکت 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، دوز Enoxaparin (Lovenox) در بیماران ۷۰ ساله به بالا باید کم شود یا کسانی که میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) آن‌ها ۵۰-۳۰ 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 جنینی 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).

مهارکننده‌های مستقیم ترومبین (Direct DTIs thrombin inhibitors) نوع دیگری از ضدانعقادها هستند که از طریق مهار مستقیم آنزیم ترومبین 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، Argatroban و پیش‌ساز آن ximelagatran (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 خوراکی را افزایش دهند.

دیازوکساید	الکل
دیپریدامول	سولفین پیرازون
دی‌سولفیرام	آلوپورینول
اتا‌کری‌نیک اسید	سولفونامیدها
اریترومایسین	آمینو‌گلیکوزیدها
فن‌کلوفاک	تاموکسی‌فن
فوپروفن	آمیودارون
فلوفنامیک اسید	تتراسیکلین‌ها
ایزونیازید	آمپی‌سیلین
کتوکونازول	تولوتامید
کتوپروفن	استروئیدهای آنابولیک
پارافین مایع	تیروکسین
مفنامیک اسید	آسپیرین
متوترکسات	ضداسفردگی‌های سه حلقه‌ای
مترونیدازول	سفالوسپورین‌ها
مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز	تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول
نالیدیکسیک اسید	کلرال هیدراته
ناپروکسن	وراپامیل
نئوماپسین	کلرامفنیکل
امپرازول	کلرپرومازین
دوزهای بالای پنی‌سیلین وریدی	کلرپروپامید
فنوفورمین	کلر تتراسیکلین
فنیل بوتازون	سایمتیدین
پروپیل تیواوراسیل	کلوفیبرات
کینیدین	کو‌تری‌موکسازول
روزواستاتین	دانازول
	دکستروتیروکسین

مکمل‌های غذایی را گزارش دهد. Hypercom perforatum (ماده موثره قطره‌هایبیران) و سایر داروهای گیاهی سبب القای آنزیم‌های متابولیسیم دارو در سیستم سیتوکروم P450 می‌شوند و موجب کاهش اثر ضدانعقادی وارفارین می‌گردند 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 IV با هپارین تداخل می‌کند و این تداخل در مبتلایان به آنژین 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 آنتی‌کواگولانت‌های خوراکی را افزایش می‌دهند (۸).

■ هپارین

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

دهند، شامل دکستران‌ها، آنزیم‌های ترومبولیتیک نظیر استریپتوکیناز، دوزهای بالای پنی‌سیلین‌ها و بعضی سفالوسپورین‌ها، بعضی مواد حاجب اسپاراژیناز و Epoprostenol هستند (۱۰). کسانی که زیاد الکل مصرف می‌کنند، بیش از مصرف‌کننده‌های متوسط یا کسانی که الکل 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 ۵-۱ درصد بیماران درمان شده با هپارین داخل وریدی در بیماری ترومبوآمبولی دچار خونریزی می‌شوند چیزی که در مورد LMWHs کمتر است. برای خونریزی اغلب علت زمینه‌ای مثل: جراحی تازه، ضربه، زخم پپتیک یا اختلال در عمل پلاکت وجود دارد. خونریزی خفیف ناشی از هپارین را معمولاً می‌توان بدون تجویز آنتاگونیست کنترل کرد. اگر خونریزی تهدیدکننده حیات روی دهد، اثر هپارین توسط انفوزیون آهسته پروتامین سولفات (مخلوطی از پلی‌پپتیدهای 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 به‌خصوص در زنان بالای ۶۰ سال شمارش پلاکت و آزمایش برای خون مخفی در مدفوع در تمام دوره درمان با هپارین باید انجام گیرد (۹).

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.

