

# به نام خدا

## فهرست

۱ افزایش ریسک سرطان مثانه با داروی پیوگلیتازون

۲ بررسی داروهای ضد انعقاد خوراکی جدید

ماهنامه داخلی  
دارو و عوارض دارویی

شماره ۳۶: دی ۱۳۹۵  
NO:36. DECEMBER 2016

بخش مراقبت‌های دارویی  
پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی  
مرکز آموزشی، پژوهشی، درمانی سل و بیماری‌های ریوی دکتر مسیح دانشوری  
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی

pharmacy

دکتر فرزانه داستان  
دکتر رودابه حق گو  
دکتر رها اسکندری  
دکتر زهرا میرشفیعی  
دکتر الهام پور حیدر

تهیه و تنظیم:

دکتر فرزانه داستان

دکتر رودابه حق گو

دکتر رها اسکندری

دکتر زهرا میرشفیعی

دکتر الهام پور حیدر

گرافیک و صفحه آرایی:

مهدی رضایی

## ماهیانه علمی، آموزشی دارو و عوارض دارویی

بخش مراقبت‌های دارویی

پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی

مرکز آموزشی، پژوهشی، درمانی سل و بیماری‌های ریوی

دکتر مسیح دانشوری

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی



## افزایش ریسک سرطان مثانه با داروی پیوگلیتازون

با توجه به نتایج یک بررسی جدید، سازمان غذا و داروی آمریکا به این جمع بندی رسیده است که استفاده از داروی پیوگلیتازون که در درمان دیابت تیپ ۲ استفاده می شود، ممکن است با افزایش ریسک سرطان مثانه مرتبط باشد. در حال حاضر در بروشور داروهای حاوی پیوگلیتازون، هشدار در مورد این خطر وجود دارد و FDA به روزرسانی این بروشورها را همراه با توضیح مطالعات جدید انجام شده، مورد تایید قرار داده است.

سازمان غذا و داروی آمریکا بر اساس نتایج اولیه یک مطالعه اپیدمیولوژیک ۱۰ ساله، در سپتامبر ۲۰۱۰ و ژوئن ۲۰۱۱ در مورد احتمال بروز سرطان مثانه هشدار داده بود. در آگوست ۲۰۱۱، FDA بروشور داروهای حاوی پیوگلیتازون را به گونه ای تغییر داد که هشدار در مورد خطر ذکر شده، در آنها لحاظ شده و از تولید کننده دارو خواست که مطالعه ۱۰ ساله را ادامه دهد.

توصیه می شود پیوگلیتازون در بیماران مبتلا به سرطان مثانه فعال استفاده نشود و در بیماران با سابقه سرطان مثانه قبل از تجویز، معایب و مزایای استفاده از دارو سنجیده شود. همچنین به بیماران باید توصیه شود که در صورت بروز هر یک از علائم زیر به دنبال شروع مصرف پیوگلیتازون، سریعاً با پزشک معالج خود تماس بگیرند:

- دیده شدن خون یا رنگ قرمز در ادرار
- نیاز سریع به دفع ادرار که به تازگی ایجاد شده و یا بدتر شده است
- احساس درد در هنگام ادرار



منبع:



## بررسی داروهای ضد انعقاد خوراکی جدید

با توجه به ورود داروهای ضد انعقاد خوراکی جدید به بازار دارویی و لزوم آشنایی با نحوه استفاده از آنها و استراتژی های درمانی مناسب در صورت بروز خونریزی با این داروها، به بررسی موارد مذکور بر اساس مقالات جدید می پردازیم:

### Current approval of the NOACs

	FDA Approval	EMA Approval
<b>Dabigatran</b>	-Stroke prevention in AF	-VTE prevention after orthopedic surgery, -Stroke prevention in AF
<b>Rivaroxaban</b>	-Stroke prevention in AF, -VTE prevention after orthopedic surgery - VTE treatment	-VTE prevention after orthopedic surgery -Stroke prevention in AF
<b>Apixaban</b>	-Stroke prevention in AF	-VTE prevention after orthopedic surgery -Stroke prevention in AF

برتری آنتی کوآگولانت های خوراکی جدید<sup>1</sup> (TSOACs) بر آنتاگونیست های ویتامین K<sup>2</sup> (VKAs) شامل فارماکوکینتیک قابل پیش بینی، شروع اثر سریع تر، اثربخشی و ایمنی بهتر، دوزینگ ثابت و عدم نیاز به مانیتورینگ مداوم می باشد. هم چنین این ترکیبات نیازی به bridging therapy قبل از اعمال جراحی ندارند. اما TSOACs را نمی توان در همه بیماران جایگزین VKAs نمود.

احتمال خونریزی با فراورده های جدید همچنان یکی از معضلات درمانی است. ریسک خونریزی های شدید با TSOACs مشابه با VKAs است هر چند نوع خونریزی ممکن است متفاوت باشد. مثلا ریسک خونریزی های داخل جمجمه ای (ICH) با TSOACs بیشتر است در حالی که ریسک خونریزی های گوارشی (GIB) با VKAs بیشتر است.

با افزایش استفاده از آنتی کوآگولانت های خوراکی که با مکانیسمی غیر از اثر بر ویتامین K اثر می کنند<sup>3</sup> (NOACs) در بیماران با فیبرینولیسین دهلیزی غیر درپچه ای، کنترل خونریزی و کاهش ریسک خونریزی در موارد نیاز به جراحی اورژانسی اهمیت بیشتری پیدا کرد.

<sup>1</sup>Vitamin K Antagonists

<sup>2</sup>Target Specific Oral Anticoagulants

<sup>3</sup>Non-Vitamin K Anticoagulants



در شرایطی که به حذف سریع اثر ضد انعقادی NOACs نیاز است، برخی فرآورده های محتوی فاکتورهای انعقادی به شکل off-label مورد استفاده قرار می گیرند از جمله:

### Prothrombin Complex Concentrates (PCC), recombinant factor VIIa (rFVIIa) and Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA)

PCC یک فرآورده پلاسمایی محتوی مقادیر مختلفی از فاکتورهای انعقادی است. فرمولاسیون های مختلفی از PCC وجود دارد: فرآورده های ۳ فاکتوره (محتوی فاکتورهای انعقادی ۲، ۹ و ۱۰) و فرآورده های ۴ فاکتوره (محتوی فاکتورهای انعقادی ۲، ۷، ۹ و ۱۰). فرآورده های مختلف هم چنین محتوی مقادیر متفاوتی از فاکتورهای انعقادی هستند و دوزینگ فرآورده های PCC مختلف با توجه به واحد فاکتور ۹ بیان می شود. فاکتورهای انعقادی موجود در فرآورده های PCC عمدتاً فعال نیستند و باید توسط آبشار انعقادی فعال شوند. برخی فرآورده های PCC ممکن است با هدف کاهش ریسک ترومبوز محتوی مهارکننده های انعقادی مثل هپارین، آنتی ترومبین ۳ (ATIII)، پروتئین S و پروتئین Z باشند. هرچند ریسک ترومبوز با فرمولاسیون های جدید PCC بسیار کمتر از فرآورده های قدیمی است اما همچنان فرآورده های PCC دارای این هشدار هستند که احتمال ترومبوز شریانی و وریدی با آنها وجود دارد. شواهد نشان می دهند عامل اولیه موثر در ریسک بروز ترومبوز با PCC، تجمع فاکتور ۲ به دنبال استفاده دوزهای بالا و مصرف طولانی مدت PCC است. وجود مهارکننده های انعقادی در فرمولاسیون های جدید PCC منجر به ایجاد تعادل بین جایگزینی فاکتورهای پیش انعقادی و پروتئینهای انعقادی می شود. فرآورده FEIBA همان PCC فعال است که محتوی فاکتور ۷ فعال و فاکتورهای ۲، ۹ و ۱۰ غیر فعال است.

Prothrombin complex concentrate	Factor levels (IU/ml)				Protein levels ( IU/ml)			Other	
	II	VII	IX	X	C	S	Z	ATIII	Heparin
<b>3 Factor</b>									
<b>Bebulin</b> <b>Profilnine</b>	24-37	< 5	24-37	24-37	NA	NA	NO	None	< 0.15/IU FIX
	NMT 150/U/100 Factor IX U	NMT 35/U/100 Factor IX U	100 unit	NMT 100/U/100 Factor IX U	NA	NA	NA	None	None
<b>4 Factor</b>									
<b>Beriplex</b>	20-48	10-25	20-31	22-60	22-31	17-19	Yes	Yes	Yes
<b>Cofact</b>	30	13	23	26	4	21	Yes	Yes	None
<b>Kcentra</b>	19-40	10-25	20-31	25-51	21-41	12-23	No	Yes	Yes
<b>Octaplex</b>	31	16	22	24	12	24	Yes	No	Yes
<b>Activated PCC</b>									
<b>FEIBA*</b>	1.3 IU/IU	0.9 IU/IU	1.4 IU/IU	1.1 IU/IU	1.1 IU/IU	NA	NA	No	No



PCC در ابتدا با هدف جایگزینی فاکتور ۱۰ در بیماران با هموفیلی B مورد استفاده قرار گرفت، در حالی که PCC ۴ فاکتور چندین سال است که برای خنثی کردن اثر ضد انعقادی VKAs، تاییدیه FDA را گرفته و با این هدف در آمریکا و اروپا استفاده می شود (emergency reversal).

مطالعات جدید به دنبال بررسی اثر PCC در خنثی سازی اثرات ضد انعقادی NOACs هستند. (دوز PCC برای حذف اثرات ضد انعقادی 25 – 50 IU/kg است)

PCC همچنین به شکل off-label برای حفظ هموستاز در خونریزی های بسیار شدید به دنبال جراحی و یا ترومای شدید کاربرد دارد.

PCC توانسته در مطالعات *in vitro* و مدل های حیوانی و انسانی، خونریزی ناشی از ضدانعقاد های مهارکننده فاکتور Xa از جمله rivaroxaban، apixaban و edoxaban را مهار کند.

یک مطالعه انجام شده بر روی ۳۵ داوطلب سالم مصرف کننده ریواروکسابان، نشان داد که PCC ۳ فاکتور تغییرات ایجاد شده توسط ریواروکسابان روی تولید ترومبین را بیشتر کاهش می دهد در حالی که PCC ۴ فاکتور طولانی شدن PT را بیشتر کاهش می دهد. بنابراین با توجه به اطلاعات موجود پروتکلی در رابطه با استفاده از PCC ۴ فاکتور برای حذف سریع اثر ضدانعقادی ریواروکسابان یا apixaban در صورت بروز خونریزی، منتشر شده است.

بر خلاف اثبات اثرات مهار PCC بر روی خونریزی داروهای مهار کننده فاکتور ۱۰ فعال، اثرات PCC به عنوان آنتی دوت دابی گاتران به طور کامل شناخته شده نیست.

از آنجایی که فاکتور ۷ فعال در فعالسازی فاکتورهای ۹ و ۱۰ موثر است، استفاده از rFVIIa برای حذف اثرات ضد انعقادی دابی گاتران و مهارکننده های فاکتور ۱۰ فعال مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج حاصل از مطالعات نشان می دهند که rFVIIa منجر به بهبود پارامترهای آزمایشگاهی انعقاد می شود. گرچه rFVIIa از گسترش خونریزی داخل مغزی (ICH) در مدل های موشی خونریزی داخل مغزی با دابی گاتران پیشگیری نمی کند.



نتایج حاصل از ۳۵ کارآزمایی بالینی نشان می دهند که استفاده از rFVIIa در مقایسه با پلاسیبو ریسک ترومبوآمبولی شریانی را به شکل قابل توجهی افزایش می دهد که این اثر در سالمندان شایع تر است. این عارضه به عنوان یکی از موارد احتیاط مصرف rFVIIa مطرح است و نشان دهنده لزوم ارزیابی مزایا و معایب قبل از استفاده از rFVIIa در حذف اثرات ضد انعقادی NOAC می باشد.

FEIBA محتوی فاکتورهای ۲، ۹، ۱۰ و ۷ فعال است و اثربخشی ای معادل مجموعه اثرات PCC و rFVIIa دارد.

نتایج حاصل از مطالعات نشان می دهند FEIBA در دوزهای پایین، ترومبین اندوژن را افزایش می دهد و دوزهای بالا lag time را اصلاح می کند. همچنین برخی مطالعات نشان دهنده بهبود تعدادی از پارامترهای آزمایشگاهی انعقاد به دنبال استفاده از FEIBA در زمینه ریواروکسابان و endoxaban بودند.

برخی مطالعات معتقد هستند که FEIBA بهترین فرآورده انعقادی برای استفاده در خونریزی های ناشی از دابی گاتران است در حالی که بعضی دیگر استفاده از PCC ۴ فاکتوره را هم برای خونریزی ناشی از مهارکننده های فاکتور ۱۰ فعال و هم دابی گاتران بر rFVIIa و FEIBA ارجح می دانند. هرچند با توجه به نبود اطلاعات بالینی کافی در رابطه با اثربخشی و ایمنی این فرآورده های انعقادی نمی توان توصیه قطعی در رابطه با انتخاب یکی از آنها داشت به طوری که بدون افزایش ریسک ترومبوز به شکل موثری بتواند اثر ضدانعقادی را مهار کند.

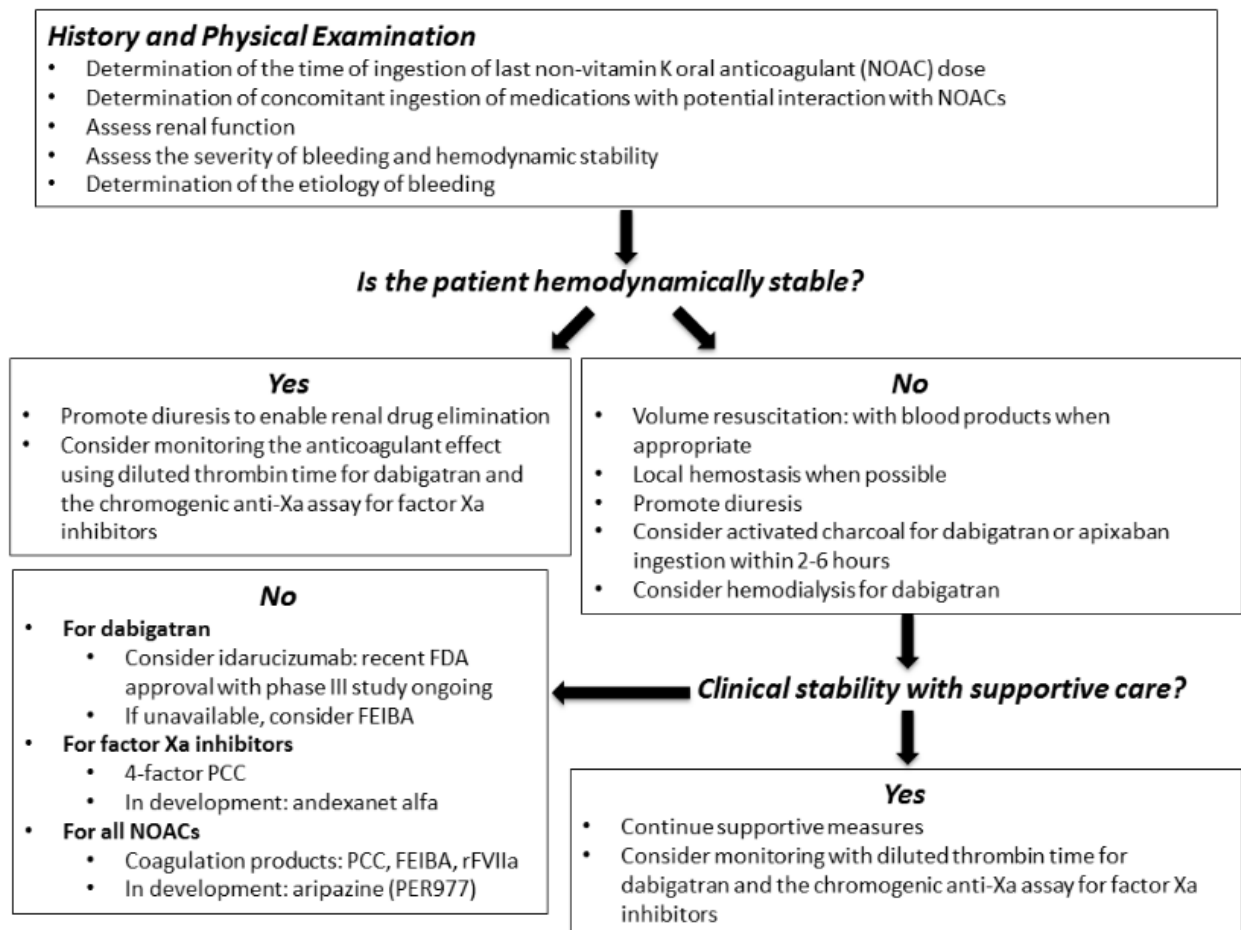


با توجه به اینکه اثربخشی بالینی فرآورده های انعقادی موجود به شکل واضح مشخص نیست، چندین آنتی دوت هدف دار در حال ارزیابی برای استفاده بالینی هستند. Idarucizumab در راس این ترکیبات قرار دارد که توسط FDA برای استفاده در خونریزی های تهدید کننده حیات یا جراحی اورژانسی در بیماران مصرف کننده دابی گاتران تایید شده است.





طبق این الگوریتم در شرایطی که زمان اجازه می دهد خط اول درمان، درمان های حمایتی است. در شرایطی که به حذف بسیار سریع داروی ضدانعقادی نیاز است همودیالیز می تواند طی ۴ ساعت ۶۸ - ۵۷٪ از دابی گاتران را از بدن خارج کند. در حالی که این روش برای edoxaban موثر نیست و تنها ۲۰٪ از دارو را می تواند از بدن خارج کند. در رابطه با ریواروکسaban و apixaban که اتصال پروتئینی بالایی دارند، دیالیز موثر نیست. طبق این الگوریتم برای حذف اثرات دابی گاتران، FEIBA و برای حذف اثرات ریواروکسaban یا PCC، apixaban ۴ فاکتوره توصیه می شود هرچند داده های کافی در رابطه با تایید اثربخشی بالینی این استراتژی وجود ندارد.







	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
<b>Target</b>	Factor IIa	Factor Xa	Factor Xa
<b>Dosage Form</b>	capsule	tablet	Tablet
<b>Bioavailability</b>	6%	60-80%	50-85%
<b>Time to Peak</b>	1-2 hours	2-4 hours	1-3 hours
<b>Metabolism</b>	Conjugation; No CYP involvement	Oxidation via CYP3A4	Oxidation via CYP3A4
<b>Renal Excretion</b>	80%	33%	25%
<b>Substrate of p-glycoprotein?</b>	Yes	Yes	Yes
<b>FDA approved dosing for stroke prevention in a-fib</b>	150 mg twice daily for patients CrCL > 30 ml/min	20 mg by mouth once daily for patients CrCL > 50 ml/min	5 mg by mouth twice daily
	75 mg by mouth twice daily for CrCL 15–30 ml/min	15 mg by mouth once daily for patients with CrCL 15-50 ml/min	2.5 mg by mouth twice daily for patients with 2 or more of the following: Age > 80, weight < 60 kg or Serum Cr > 1.5
	N/A	10 mg once daily for patients with CrCL > 30 ml/min	N/A
<b>FDA approved dosing for VTE prevention in hip and knee replacement</b>	N/A	15 mg by mouth twice daily for 21 days, then 20 mg once daily for patients with CrCL > 30 ml/min	N/A
<b>FDA approved dosing for {1} treatment of acute DVT or PE, or {2} long term prevention of recurrent DVTfPE</b>	N/A	20 mg once daily for patients with CrCL > 30 ml/min	N/A



نتایج حاصل از مطالعات انجام شده با هدف مقایسه اثربخشی PCC و FFP به صورت زیر می باشند:

فراورده های PCC نسبت به FFP سریع تر INR را کاهش می دهد و بنابراین استفاده از PCC در بیمارانی که تحت درمان با VKAS دچار خونریزی های شدید و تهدید کننده حیات شده اند بر FFP ارجحیت دارد.

FFP در مقایسه با فراورده های PCC محتوی مقادیر بسیار کمتری از فاکتورهای انعقادی ۲، ۷، ۹ و ۱۰ است و ۸-۶ واحد FFP نیاز است تا بتواند معادل با ۱ واحد PCC فاکتورهای انعقادی را جایگزین کند که این حجم از FFP ممکن است در موارد خونریزی اورژانس در دسترس نباشد و علاوه بر این بیماران با اختلالات قلبی، ریوی و کلیوی ممکن است نتوانند این حجم بالا را تحمل کنند.

FFP تنها در بانک خون بیمارستان وجود دارد و هم چنین قبل از استفاده باید گرم شود. این مدت زمان لازم برای تهیه و آماده سازی برای تجویز یکی از مشکلات موجود در رابطه با FFP است.

فراورده های PCC حداقل از یک مرحله غیرفعال سازی ویروس ها عبور داده می شوند تا ریسک انتقال پاتوژن های وایرال با آنها کاهش یابد.

فراورده های PCC برخلاف FFP محتوی لکوسیت نیستند در نتیجه احتمال ایجاد آسیب ریوی حاد یا واکنش های تزریق به دنبال ترانسفیوژن با آنها بسیار کمتر است.

منابع:

- 1-Babilonia K, Trujillo T. The role of Prothrombin Complex Concentrate in reversal of target specific anticoagulants. Thrombosis Journal. 12:8. 2014
- 2-Sarma A. Update on Reversal for Novel Oral Anticoagulants. American College of Cardiology.2015



بخش مراقبت‌های دارویی  
بیمارستان مسیح دانشوری، خیابان شهید باهنر، انتهای دارآباد  
تلفن: ۲۷۱۲۳۰۰۰ داخلی ۲۲۲۷ و ۲۰۶۶  
تلفن مستقیم: ۲۶۱۰۹۵۰۳