

# Comparison of Different Oral Anticoagulants Safety and Efficacy for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation with Complicated Situations

Vazin A<sup>1</sup>\*, Forouzani-Haghighi B<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Associate Professor of Clinical Pharmacy, Department of Clinical Pharmacy, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

<sup>2</sup>PhD Candidate in Clinical Pharmacy, Department of Clinical Pharmacy, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

## Abstract

Atrial Fibrillation (AF) is one of the most common arrhythmias that expose patients to thromboembolic events and hemodynamic instabilities. These events increase the risk of developing heart failure, myocardial infarction, sudden cardiac death, and dementia that eventually increase the rate of mortality in patients. The use of anticoagulants can prevent the mentioned severe adverse events. Two commonly used oral anticoagulant groups in AF patients are vitamin K antagonists (warfarin) and non-vitamin K oral antagonists (NOACs) that consist of direct factor Xa inhibitors and direct factor IIa inhibitors. Previous research proved the efficacy of both groups in reducing ischemic events in AF patients. In this review article, we were to evaluate and compare the safety and efficacy of these agents in reducing ischemic and thromboembolic events in AF patients with complicated risk factors such as chronic kidney disease, prosthetic heart valve, history of previous intracranial hemorrhage, etc. Finally, the reversal agents of these anticoagulants have been reviewed in case of severe bleeding, intoxication, and the urgent need for emergency surgery.

**Keywords:** Atrial Fibrillation, Anticoagulant, Stroke, Bleeding, Thrombosis

Sadra Med Sci J 2020; 8(2): 181-192.

Received: Feb. 1st, 2020

Accepted: Apr. 19th, 2020

\*Corresponding Author: **Forouzani-Haghighi B.** PhD Candidate in Clinical Pharmacy, Department of Clinical Pharmacy, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran, ba\_foruzan@sums.ac.ir

مجله علوم پزشکی صدرا

دوره ۸، شماره ۲، بهار ۱۳۹۹، صفحات ۱۸۱ تا ۱۹۲

تاریخ پذیرش: ۹۹/۰۱/۳۱ تاریخ دریافت: ۹۸/۱۱/۱۲

مقاله مروری  
(Review Article)

## مقایسه کارآیی و ایمنی داروهای ضد انعقاد خوراکی مختلف در پیشگیری از بروز وقایع ایسکمیک در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی در شرایط پیچیده

افسانه وزین<sup>۱</sup>، بهاره فروزانی حقیقی<sup>۲\*</sup>

<sup>۱</sup> دانشیار داروسازی بالینی، گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران  
<sup>۲</sup> دانشجوی دکترای تخصصی داروسازی بالینی، گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

### چکیده

فیبریلاسیون دهلیزی، یکی از شایع‌ترین آریتمی‌ها در بالین است که شانس بروز حوادث ایسکمیک (ischemic) و عوارض متعاقب آن از جمله نارسایی قلبی، سکته قلبی، دمانس و مرگ ناگهانی قلبی را بالا برده و به طور کلی با افزایش میزان از کار افتادگی و مرگ و میر در بیماران همراه است. کاهش میزان بروز سکته و حوادث ایسکمیک در این بیماران، با استفاده از داروهای ضد انعقاد خوراکی صورت می‌گیرد. این داروها به دو دسته کلی شامل آنتاگونیست خوراکی ویتامین K (وارفارین) و داروهای ضد انعقاد خوراکی غیر آنتاگونیست ویتامین K هستند که دسته دوم خود به دو زیر شاخه‌ی مهار کننده‌های مستقیم فاکتور انعقادی ۱۰ فعال (Xa) و مهار کننده‌های مستقیم فاکتور انعقادی ۲ فعال (IIa) تقسیم می‌شود. هر دو دسته اصلی دارویی دارای کارایی و ایمنی اثبات شده در پیشگیری از بروز حوادث ایسکمیک در بیماران فیبریلاسیون دهلیزی هستند. اما، امروزه با افزایش میزان شیوع و بروز بیماری، انتخاب داروی ضد انعقاد خوراکی مناسب، با توجه به شرایط و عوامل تهدید کننده خاص در هر بیمار، بعضاً می‌تواند چالش برانگیز باشد. این مقاله مروری، با هدف بررسی کارآیی و ایمنی داروهای ضد انعقاد خوراکی در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی در شرایط پیچیده، گردآوری شده است. در نهایت مروری نیز بر آنتی‌دوت‌های جدید ترکیبات ضد انعقاد خوراکی غیر آنتاگونیست ویتامین K، برای مهار خون‌ریزی در شرایط مسمومیت و یا نیاز بیمار به جراحی‌های اورژانسی، انجام شده است.

**واژگان کلیدی:** فیبریلاسیون دهلیزی، ضد انعقاد، سکته، خون‌ریزی، لخته

\*نویسنده مسئول: بهاره فروزانی حقیقی، دانشجوی دکترای تخصصی داروسازی بالینی، گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران،

ba\_foruzan@sums.ac.ir

## مقدمه

به طور کلی فیبریلاسیون دهلیزی یا (Atrial Fibrillation, AF) شایع‌ترین آریتمی در بالین است که به صورت بالقوه با خطر بروز اختلال در جریان خون و تشکیل لخته (به خصوص در ضامم دهلیز چپ) همراه است که نهایتاً می‌تواند بیمار را در معرض حوادث ترمبومبولیک و ناپایداری‌های همودینامیکی قرار دهد. شیوع آن با افزایش سن، زیاد شده و ریسک سکتة قلبی، نارسایی قلبی، سکتة ایسکمیک را نسبت به جمعیت افراد سالم بالا می‌برد و به طور کلی میزان از کار افتادگی و مرگ و میر را در بیماران مبتلا افزایش می‌دهد. استفاده از داروهای ضد انعقاد خوراکی (oral anticoagulants (OACs))، ریسک بروز سکتة ایسکمیک در این افراد، به خصوص در بیمارانی که عوامل خطر ساز دیگری نیز برای رخداد حوادث ایسکمیک دارند را کاهش می‌دهد (۱).

وارفارین یک داروی خوراکی و آنتاگونیست ویتامین K است که از طریق مهار سنتز فاکتورهای انعقادی II, VII, IX, X اثرات ضد انعقادی خود را اعمال کرده و کاربرد زیادی در بیماران AF دارد. ولی به علت تداخلات بالا با سایر داروها و مواد غذایی و نیاز به مانیتورینگ مداوم (INR, International Normalized Ratio)، استفاده از آن با محدودیت‌های زیادی همراه است. دسته دیگر داروهای ضد انعقاد خوراکی به نام داروهای خوراکی ضد انعقاد غیر آنتاگونیست ویتامین K یا Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) هستند، که به طور اختصاصی یک فاکتور انعقادی Xa و IIa (ترومبین) را هدف قرار می‌دهند. این دسته خواص ضد انعقادی پیش‌بینی‌پذیرتری داشته و معمولاً نیاز به مانیتورینگ مداوم ندارند. البته مطالعات بالینی بین المللی نشان داده‌اند که این داروها نه از نظر کاهش بروز حوادث ایسکمیک و نه بروز خون‌ریزی مغزی به دنبال دارو، برتری خاصی نسبت به وارفارین، در جمعیت کلی بیماران فیبریلاسیون دهلیزی ندارند (۲).

در حال حاضر توصیه می‌شود که داروهای ضد انعقاد خوراکی در بیماران فیبریلاسیون دهلیزی مرد و  $CHADS-VASC \text{ Score} \geq 1$  و یا خانم‌هایی که  $CHADS-VASC \text{ Score} \geq 2$  دارند تجویز شوند و تا

زمانی که بیمار ریسک قابل توجهی برای ابتلا به خونریزی نداشته باشد، مصرف دارو ادامه پیدا کند (۳). امروزه با توجه به افزایش شیوع و بروز فیبریلاسیون دهلیزی، تجویز داروی ضد انعقاد خوراکی مناسب با در نظر گرفتن شرایط و ریسک فاکتورهای خاصی که هر بیمار ممکن است داشته باشد، می‌تواند چالش برانگیز باشد. لذا، در این مطالعه مروری به نحوه تجویز وارفارین و NOACs در بیمارانی که ریسک فاکتورهای ویژه‌ای برای دریافت درمان ضد انعقادی دارند، می‌پردازیم (۴).

## سالمندان

اولین جمعیت مورد بحث در این مطالعه، سالمندان هستند که نسبت به افراد جوان ریسک بیشتری برای ابتلا به خون‌ریزی در پی دریافت داروهای ضد انعقاد را دارند. از نظر اپیدمیولوژی از سن ۵۵ سالگی به بعد شیوع فیبریلاسیون دهلیزی در افراد افزایش یافته و در ۸۰ سالگی تقریباً ۹٪ افراد مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی هستند. شانس سکتة مغزی سیستماتیک در سالمندان مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی، ۲/۴ برابر افراد سالم است. از طرف دیگر، ریسک بروز خون‌ریزی مغزی نیز در سالمندانی که داروی ضد انعقاد خوراکی دریافت می‌کنند، با افزایش سن بیشتر شده و مرگ و میر ناشی از آن نیز ۵۰٪ بیشتر از سکتة ایسکمیک است. بنابراین، کهولت سن هم زمان هم یک ریسک فاکتور مهم برای بروز سکتة ایسکمیک هست و هم شانس ابتلا به خون‌ریزی مغزی در افرادی که داروی ضد انعقاد خوراکی دریافت می‌کنند را بالا می‌برد.

برقراری تعادل بین مسئله ترومبوز و خون‌ریزی در سالمندان بسیار چالش برانگیز است و از این جهت تا کنون چندین مطالعه بالینی بین المللی انجام شده تا ایمنی و کارآیی داروهای ضد انعقاد خوراکی مختلف در این بیماران بررسی و با هم مقایسه شود.

اولین کارآزمایی بالینی، مطالعه‌ای به نام (RE-LY Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant) است که در آن اثرات داروی دبیگاتران (dabigatran) در دو دوز 150mg دو بار در روز و 110mg دو بار در روز با وارفارین در جمعیت سالمندان بالای ۷۵ سال بررسی و مقایسه شد. در این

کاهش وقوع حوادث ترمبومبولیک به وضوح نسبت به آسپیرین ارجح است ولی از نظر ریسک خونریزی ماژور تفاوت قابل توجهی با هم ندارند (۹).

### بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی

ابتلا به فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران نارسایی مزمن کلیه بسیار شایع تر از جمعیت افراد سالم جامعه است و نرخ شیوع بیماری با افزایش سن و وخامت بیماری کلیوی بیشتر می‌شود. غیر از اینها، ریسک بروز خونریزی نیز با وخیم‌تر شدن نارسایی مزمن کلیه افزایش می‌یابد. از طرف دیگر، اکثر این داروهای NOACs با درجات مختلفی به کلیرانس کلیوی وابسته هستند که باعث می‌شود تجویزشان در این بیماران با خطر تجمع و خونریزی متعاقب آن همراه باشد. از این جهت تجویز داروهای ضد انعقاد در این جمعیت مسئله بسیار چالش برانگیزی محسوب می‌شود (۱۰).

در یک مطالعه مشاهده‌ای (observational) در دانمارک تجویز وارفارین در بیماران نارسایی مزمن کلیه غیر وابسته به دیالیز با CHADS-VASC  $\geq 2$ ، ریسک استروک‌های کشنده رو کاهش داد و ریسک بروز خونریزی نیز چندان قابل توجه نبود (۱۱).

برای بررسی بیشتر موضوع، مطالعاتی که قبلاً در جمعیت سالمندان ذکر شدند، این بار اثرات داروهای ضد انعقاد خوراکی مختلف در جمعیت بیماران نارسایی مزمن کلیه مبتلا به AF را مورد بررسی قرار دادند که در ادامه نتایج مربوط به مطالعه ذکر خواهد شد.

مطالعه RE-LY که بررسی و مقایسه اثرات وارفارین و دابیگاتران در دو دوز ذکر شده را بر عهده داشت، اعلام کرد که دابیگاتران با دوز 150mg دو بار در روز در بیمارانی که  $30 < eGFR < 49$  داشته‌اند، ریسک بروز سکتو ایسکمیک را نسبت به وارفارین به مقدار بیشتری کاهش داده و از نظر خطر خونریزی ماژور، مشابه با وارفارین عمل کرده است. این دارو در دوز 110mg دو بار در روز هم از نظر کاهش ریسک بروز سکتو ایسکمیک و هم خطر خونریزی ماژور، تفاوت قابل توجهی با وارفارین نداشته است (۱۲).

مطالعه ARISTOTLE، اعلام کرده که در بیماران با

مطالعه ریسک کلی خونریزی با داروی دابیگاتران در دوز 110mg دو بار در روز مشابه وارفارین بود ولی در دوز 150mg دو بار در روز به مقدار غیر قابل توجهی، ریسک خونریزی بیشتر از وارفارین بود. در این مطالعه نهایتاً با در نظر گرفتن ریسک خونریزی مغزی به تنهایی، هر دو دوز دابیگاتران، ایمن‌تر از وارفارین بوده است (۵).

مطالعه دیگری به نام ROCKET-AF (ریواروکسابان once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation) کارآیی و ایمنی داروی ریواروکسابان (rivaroxaban) و وارفارین را در جمعیت سالمندان بررسی و مقایسه کردند که تفاوت قابل توجهی بین این دو دارو مشاهده نکردند (۶).

مطالعه‌ای به اسم ARISTOTLE (آپیکسابان for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation) کارآیی و ایمنی داروی آپیکسابان (apixaban) و وارفارین را در جمعیت سالمندان مقایسه و بررسی کردند و مشاهده شد که در گروه آپیکسابان، میزان بروز سالیانه استروک و نیز میزان خونریزی ناشی از آن کمتر بوده است (۷).

در مطالعه ENGAGE-AF TIMI (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation—Thrombolysis in Myocardial Infarction) کارآیی و ایمنی وارفارین و ادوکسابان (Edoxaban) بررسی و مقایسه شد. در این مطالعه اگر چه نرخ بروز استروک با هر دو دارو مشابه بود، اما ادوکسابان به مقدار قابل توجهی ریسک خونریزی ماژور کمتری داشته است (۸).

متأسفانه در هیچ یک از مطالعات ذکر شده درصد قابل توجهی از جمعیت را سالمندان بالای ۹۰ سال تشکیل نداده‌اند و اطلاعات در این گروه بسیار اندک است. بیشترین حضور سالمندان بالای ۹۰ سال در مطالعه‌ای به نام BAFTA بوده (که در همین مطالعه هم فقط ۱۰٪ جمعیت را این افراد تشکیل داده‌اند) که در آن اثرات وارفارین و ترکیبات ضد پلاکتی مانند آسپیرین را با هم مقایسه کرده و مشاهده شده که وارفارین از نظر تاثیر بر

اپیزود خونریزی مغزی را به علت داروی ضد انعقاد تجربه می‌کنند، در صورت نجات، بعد از حادثه به شدت در معرض خطر سکتة ایسکمیک هستند.

در یک مطالعه کوهورت در کشور دانمارک، بیمارانی که دچار یک اپیزود مقطعی خونریزی مغزی شدند را شناسایی و بر اساس مداخله بعد از حادثه به سه گروه تقسیم کردند:

۱- بیمارانی که دارویی دریافت نکردند.

۲- بیمارانی که داروی ضد انعقاد خوراکی (وارفارین یا NOACs) دریافت کردند.

۳- بیمارانی که داروی ضدپلاکت دریافت کردند.

بعد از پیگیری یک ساله بیماران مشاهده شد که نرخ سکتة ایسکمیک و به طور کلی تمام عواملی که می‌توانند باعث بروز مرگ و میر در بیماران شوند، در گروهی که داروی ضد انعقاد خوراکی دریافت کرده‌اند به طور مشخص کمترین مقدار را داشت و دسته‌ی بیمارانی که دارو دریافت نکردند و یا درمان ضد پلاکتی گرفتند تقریباً نتایج مشابهی داشتند. بنابراین نتیجه‌گیری کردند که استفاده از داروهای ضد انعقادی خوراکی بعد از پایدار شدن وضعیت بیمار، در این جمعیت سودمند است (۱۵).

#### بیماران مبتلا به بیماری دریچه قلب

برنامه روتین برای مهار تشکیل لخته در بیماران مبتلا به بیماری دریچه قلبی یا valvular heart disease (VHD)، استفاده از وارفارین و در سایر بیماران استفاده از NOACs می‌باشد.

به طور کلی ترمیم یا جایگزینی دریچه‌ها و مشکلات روماتیسمی مربوط به آن‌ها در شاخه بیماری دریچه قلب قرار دارند اما اخیراً استفاده از اصطلاح VHD منسوخ شده و به جای آن از عباراتی مانند AF ناشی از استنوز همودینامیکی دریچه میترال و یا AF ناشی از دریچه مصنوعی قلب استفاده می‌شود (۱۶).

همانطور که گفتیم FDA استفاده از NOACs را فقط در بیماری‌های غیر بیماری دریچه قلب (non VHD) تایید کرده اما مدارکی مبنی بر اثربخشی آن‌ها در بیماری دریچه قلب نیز در دسترس است.

در یک آنالیز زیرگروهی در مطالعه RE-LY نشان داده شد که حدود ۲۱٪ شرکت کنندگان مبتلا به بیماری دریچه قلب بودند که شایع‌ترین بیماری دریچه قلب در

50 < eGFR < 25 ، آپیکسابان به صورت واضح ریسک خونریزی ماژور کمتری نسبت به وارفارین داشته ولی از نظر کارایی در کاهش نرخ سکتة ایسکمیک، مشابه با وارفارین عمل کرده است.

مطالعه ENGAGE-AF TIMI گرچه به طور مستقل جمعیت بیماران نارسایی مزمن کلیه را بررسی نکرده است ولی در یک مطالعه زیرگروهی گذشته‌نگر، اعلام کرده که ۱۹٫۵٪ از بیمارانی که دوز بالای ادوکسابان به میزان ۳۰ میلیگرم روزانه دریافت کرده‌اند، دارای 30 < eGFR < 50 بوده اند که این افراد در مقایسه با گروه وارفارین، کاهش نرخ مشابهی در بروز سکتة ایسکمیک داشتند ولی ریسک خونریزی ماژور و خونریزی مغزی به وضوح در گروه ادوکسابان کمتر بوده است (۱۳).

در مطالعه ROCKET-AF، بیمارانی که 30 < eGFR < 49 داشته‌اند، ریواروکسابان را به صورت ۱۵ میلیگرم روزانه دریافت کرده اند و نتایج مشابهی چه از نظر کارایی و چه ایمنی نسبت به وارفارین مشاهده شده است (۱۴).

بنابراین به طور خلاصه بین داروهای NOACs مورد مطالعه نسبت به وارفارین هیچ ارجحیت قابل توجهی از نظر کارایی در جمعیت بیماران نارسایی مزمن کلیه مشاهده نشده به جز یک استثنا، آن هم دبیگاتران با دوز 150mg دو بار در روز.

بر اساس نتایج این مطالعات، ریواروکسابان، ادوکسابان، آپیکسابان در اروپا برای پیشگیری از ایجاد لخته در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی شدید (غیر وابسته به دیالیز) با 15 < eGFR < 29 به شرط استفاده از رژیم دارویی با دوز کاهش یافته، تایید شده است. FDA آمریکا نیز دبیگاتران با دوز کاهش یافته به مقدار 75mg دو بار در روز در بیماران AF با 15 < eGFR < 29 و آپیکسابان با دوز 5mg دو بار در روز در بیماران ESRD (End stage renal disease) را تایید کرده است.

#### بیماران با سابقه قلبی خونریزی مغزی

اگر چه پروفایل ایمنی داروهای NOACs نسبت به وارفارین به مقدار قابل توجهی بهتر است اما استفاده از همین داروها هم سالیانه با ۰٫۵٪ ریسک خونریزی مغزی همراه است. غیر از آن، بیماران مبتلا به AF که یک

نمی‌شود (۲۲).

یک مطالعه زیرگروهی از کارازمایی بالینی ARISTOTLE نشان داد که در این بیماران بین آپیکسابان و وارفارین هیچ تفاوت واضحی از نظر کارایی و ریسک خون‌ریزی وجود ندارد (۲۳).

در یک مطالعه زیرگروه دیگر از کارازمایی بالینی ENGAGE-AF TIMI نشان داده شد که هر دو دوز ۳۰ و ۶۰ میلی‌گرم از ادوکسابان، کارایی مشابهی با وارفارین از نظر کاهش ریسک بروز سکتته ایسکمیک ایجاد می‌کند، اما از نظر ریسک خونریزی ماژور، دوز ۶۰ میلی‌گرمی ادوکسابان مشابه وارفارین و دوز ۳۰ میلی‌گرمی آن ریسک کمتری داشته است (۲۴).

پس به طور خلاصه طبق این مطالعات، آپیکسابان و ادوکسابان می‌توانند جایگزین مناسبی برای وارفارین در بیماران مبتلا به AF دارای دریچه مصنوعی مکانیکی قلب، محسوب شوند.

#### بیماران دچار سندرم حاد کرونری

گایدلاین Joint European سال ۲۰۱۸ میلادی توصیه می‌کند که ۱-۶ ماه بعد از یک سندرم کرونری حاد، درمان سه دارویی با ضد انعقاد خوراکی، آسپیرین و کلوپیدوگرل برای بیماران در نظر گرفته شود. برای انتخاب ضد انعقاد خوراکی، دسته NOACs به خاطر پروفایل ایمنی بیشتر ارجح هستند مگر اینکه ممنوعیت خاصی برای مصرف آن‌ها وجود داشته باشد.

مطالعه WOEST (۲۵)، بیمارانی که سابقا به مدت طولانی داروی ضد انعقاد خوراکی دریافت کرده بودند و نیز کاندید دریافت percutaneous coronary intervention (PCI) بودند را شناسایی و از نظر مداخله درمانی بعد PCI به دو گروه تقسیم کرده است.

۱- افرادی که به داروی ضد انعقاد خوراکی که سابقا دریافت می‌کردند، کلوپیدوگرل نیز اضافه شده و درمان دو دارویی گرفته‌اند.

۲- افرادی که به داروی ضد انعقاد خوراکی که سابقا دریافت می‌کردند، کلوپیدوگرل و آسپیرین اضافه شده و درمان سه دارویی گرفته‌اند.

در این مطالعه نشان داده شد که بیماران گروه دو دارویی،

میان آن‌ها، رگورجیتاسیون میترال بود. نتایج این مطالعه حاکی از آن است که نرخ بروز سکتته ایسکمیک در بیماران VHD که دبیگاتران با دوز 150mg دو بار در روز دریافت کردند کمتر از وارفارین بوده و در دوز 110mg دو بار در روز نرخ مشابهی با وارفارین داشته است (۱۷).

در مطالعه ARISTOTLE شایع‌ترین نوع بیماری دریچه ای قلب، مانند مورد قبلی رگورجیتاسیون میترال یا تریکاسپید بود و نرخ خون‌ریزی با آپیکسابان در این بیماران کمتر از بیماران دریافت کننده وارفارین بوده است (۱۸).

در مطالعه ROCKET-AF، غیر از نارسایی دریچه میترال، مواردی مانند نارسایی و تنگی شریان آئورت هم شایع بود و مشاهده شد علی‌رغم کارایی مشابه ریواروکسابان با وارفارین، ریسک خونریزی با ریواروکسابان بیشتر است (۱۹).

در مطالعه ENGAGE-AF TIMI هم شایع‌ترین بیماری دریچه ای قلب، همان رگورجیتاسیون میترال بود و مشاهده شد که هر دو دوز ادوکسابان، اگر چه کارایی مشابهی با وارفارین داشته‌اند، اما ریسک خون‌ریزی مغزی کمتری ایجاد کرده و در دوز پایین ریسک خون‌ریزی ماژور کمتری نیز دارند (۲۰).

بنابراین در انواع خاصی از بیماری دریچه ای قلب، استفاده از NOACs نیز مجاز و موثر است.

#### بیماران دارای دریچه مصنوعی قلب

مطابق گایدلاین ACC/AHA سال ۲۰۱۹ میلادی، می‌توان بعد از گذشت ۶ ماه از تعویض دریچه قلب با دریچه‌های بیولوژیک، در صورت عدم وجود شرایط ترمبوزنیک خاص، وارفارین را قطع کرد (۲۱).

در فاز دوم مطالعه RE-ALIGN (The Randomized, Phase II Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Oral Eteplinate in Patients after Heart Valve Replacement) دیده شد که در بیمارانی که دریچه مکانیکی دو لتی میترال و یا آئورت دارند، استفاده از دبیگاتران در مقایسه با وارفارین، هم ریسک سکتته ایسکمیک بیشتری داشته است و هم ریسک خون‌ریزی بیشتری ایجاد کرده است. بنابراین استفاده از دبیگاتران در بیمارانی که دارای دریچه مکانیکی قلب هستند توصیه

ریسک سکته ایسکمیک را بالا می‌برد و هم خون‌ریزی مغزی را.

در یک مطالعه در کشور تایوان، بیماران سیروزی مبتلا به AF را به سه گروه تقسیم کرده‌اند (۲۸).

۱- بیمارانی که درمانی نگرفته‌اند.

۲- بیمارانی که داروی ضد پلاکت گرفته‌اند.

۳- بیمارانی که وارفارین گرفته‌اند.

نتایج این مطالعه بیانگر کارآیی بیشتر وارفارین در کاهش ریسک بروز سکته ایسکمیک در این بیماران هستند، اما INR هدف در این جمعیت هنوز تعیین نشده است.

در جدول ۱، خلاصه نتایج مطالعات RE-LY، ARISTOTLE، ROCKET-AF، ENGAGE- و AF TIMI در زمینه مقایسه کارآیی و ایمنی داروهای ضد انعقاد خوراکی ذکر شده با وارفارین، نشان داده شده است.

### ترکیبات معکوس کننده اثرات ضد انعقادی داروهای NOACs

Idarucizumab یک آنتی‌بادی اختصاصی برای داروی دیبگاتران است که از طریق باند شدن به محل اتصال دیبگاتران به ترومبین (فاکتور IIa)، مانع اتصال آن‌ها شده و از این طریق، باعث مهار اعمال اثرات ضد انعقادی دیبگاتران می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که idarucizumab تأثیری بر تست‌های انعقادی ندارد و بر تجمع پلاکتی و تولید ترومبین تأثیری نمی‌گذارد. از این رو، این دارو در سال ۲۰۱۵ میلادی جهت مهار اثر دیبگاتران در خون‌ریزی‌های تهدید کننده حیات و یا برای خنثی سازی اثر دارو پیش از جراحی‌های اورژانسی، تأیید شده است. دوز مصرفی آن به صورت ۲٫۵ میلی‌گرم انفوزیون وریدی در طی ۱۵ دقیقه است. از معایب آن، حساسیت دارو به دما و نور است که در نتیجه شرایط خاصی برای نگهداری این دارو لازم است. ویال‌های باز نشده دارو، به مدت ۴۸ ساعت در دمای اتاق پایدار است. اگر ویال در معرض نور قرار بگیرد، باید نهایتاً طی ۶ ساعت آینده مصرف شود (۲۹).

ریسک سکته قلبی و مغزی و stent thrombosis کمتر و ریسک خون‌ریزی ماژور کمتری داشتند.

در مطالعه RE-DUAL PCI اثرات دو دوز ۱۱۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم از دیبگاتران به همراه یک مهار کننده P2Y12 به صورت درمان دو دارویی، با اثرات رژیم سه دارویی شامل وارفارین و آسپیرین و مهار کننده P2Y12 مقایسه و بررسی شد و دیده شد که در رژیم دو دارویی نسبت به سه دارویی، هر دو دوز دیبگاتران، ریسک خون‌ریزی ماژور کمتر بود ولی ریسک بروز سکته ایسکمیک مشابه بوده است. بنابراین این مطالعه اعلام کرده که دیبگاتران می‌تواند به تنهایی در کنار یک ترکیب ضد پلاکت برای فاز بعد از PCI مورد استفاده قرار بگیرد (۲۶).

در مطالعه PIONEER AF (27)، بیماران از نظر دریافت دارو به سه گروه مجزا تقسیم شدند:

۱- ریواروکسابان با دوز ۱۵ میلی‌گرم روزانه به همراه یک ترکیب ضد پلاکتی

۲- ریواروکسابان با دوز ۱۵ میلی‌گرم دو بار در روز به همراه دو ترکیب ضد پلاکتی

۳- وارفارین به همراه دو ترکیب ضد پلاکتی

نتایج این مطالعه نشان داد که با وجود کارآیی درمانی مشابه بین این سه گروه، درمان دو دارویی با ریواروکسابان و یک ترکیب ضد پلاکتی، ریسک خون‌ریزی کمتری دارد. البته در بیمارانی که ریسک فاکتورهای جدی برای خون‌ریزی نداشته باشند، رژیم سه دارویی نیز می‌تواند ۳- ۶ ماه مورد استفاده قرار گرفته و سپس بیمار برای ۱۲ ماه، یک ضد انعقاد خوراکی به همراه آسپیرین یا کلوپیدوگرل استفاده کند. در بیمارانی که ریسک بالایی برای خون‌ریزی دارند، رژیم دو دارویی (ضد انعقاد خوراکی در کنار آسپیرین یا کلوپیدوگرل) از زمان مرخصی تا ۱ ماه بعد تجویز شده و سپس فقط از ضد انعقاد خوراکی استفاده شود.

### بیماران مبتلا به سیروز کبدی

در سیروز مراحل آخر فیروز بافت کبدی محسوب می‌شود که معمولاً با ترمبوسایتوپنی و کوآگولوپاتی همراه است. با توجه به این مسئله، ابتلا به AF در این بیماران هم

جدول ۱. خلاصه نتایج مقایسه کارایی و ایمنی وارفارین با سایر ترکیبات ضد انعقاد خوراکی

ریسک فاکتور	داروی مورد مقایسه با وارفارین	کارایی در کاهش بروز سگته مغزی	ریسک خونریزی
سالمندان	دابینگاتران	دوز ۱۵۰ میلی گرم دو بار در روز کارایی بهتر دوز ۱۱۰ میلی گرم دوبار در روز: کارایی مشابه	در هر دو دوز، ریسک خونریزی مشابه وارفارین
	ریواروکسابان	مشابه با وارفارین	مشابه با وارفارین
	آپیکسابان	بهتر از وارفارین	مشابه با وارفارین
	ادوکسابان	مشابه با وارفارین	کمتر از وارفارین
نارسای میزمن کلیوی	دابینگاتران	دوز ۱۵۰ میلی گرم دو بار در روز کارایی بهتر دوز ۱۱۰ میلی گرم دوبار در روز: کارایی مشابه	در هر دو دوز، ریسک خونریزی مشابه وارفارین
	ریواروکسابان	مشابه وارفارین	مشابه وارفارین
	آپیکسابان	مشابه وارفارین	کمتر از وارفارین
	ادوکسابان	مشابه وارفارین	کمتر از وارفارین
نارسای در بچه قلب	دابینگاتران	دوز ۱۵۰ میلی گرم دو بار در روز کارایی بهتر دوز ۱۱۰ میلی گرم دوبار در روز: کارایی مشابه	در هر دو دوز، ریسک خونریزی مشابه وارفارین
	آپیکسابان	مشابه وارفارین	کمتر از وارفارین
	ادوکسابان	مشابه وارفارین	کمتر از وارفارین
	دابینگاتران	در هر دو دوز ضعیف تر از وارفارین	در هر دو دوز، ریسک خونریزی بیشتر از وارفارین
در بچه قلب مصنوعی	آپیکسابان	مشابه وارفارین	مشابه وارفارین
	ادوکسابان	مشابه وارفارین	در دوز ۳۰ میلی گرم کمتر از وارفارین

اخیرا ترکیبی تحت عنوان Ciraparantag، به عنوان آنتی دوت جهانی برای تمامی ترکیبات ضد انعقاد، به عرصه پژوهشی معرفی شده است. این ترکیب یک مولکول کوچک سنتزی کاتیونی است که از طریق اتصال غیر کووالان (مثلا از طریق پیوند هیدروژنی)، به ترکیبات ضد انعقاد متصل شده و باعث غیر فعال شدن آن‌ها می‌شود. تا کنون اثرات مهاری آن علیه مهار کننده‌های فاکتور Xa و IIa، هپارین، LMWH و Fondaparinux دیده شده. این ترکیب، تداخلی با فاکتورهای انعقادی یا سایر اجزاء آبشار انعقادی ندارد. استفاده از این ترکیب به صورت تزریق وریدی bolus است. Ciraparantag فعلا در مرحله مطالعات بالینی قرار دارد و به زودی اطلاعات تکمیلی در مورد اثرات و دوز مورد تایید آن منتشر خواهد شد (۳۱). جدول ۲. خلاصه‌ای از آنتی دوت ترکیبات ضد انعقادی مختلف را در پایان مبحث نشان می‌دهد.

اخیرا جهت مهار اثرات ضد انعقادی مهار کننده‌های فاکتور Xa، ترکیب جدید به نام Andexanet Alpha معرفی شده است. این دارو در واقع یک فرم غیر فعال و نوترکیب از فاکتور Xa انسانی است که برای داروهای مهار کننده فاکتور Xa همانند یک تله عمل کرده، و با اتصال به جایگاه فعال آن‌ها، از غیر فعال سازی فاکتور Xa انسانی توسط دارو جلوگیری می‌کند و بدین ترتیب مانع بروز اثرات ضد انعقادی این داروها می‌شود. از آنجایی که Fondaparinux و Low molecular weight heparin (LMWH)، از طریق افزایش فعالیت آنتی ترومبین III، باعث مهار فاکتورهای Xa و IIa می‌شوند، Andexanet از طریق رقابت با فاکتور Xa بدن برای اتصال به آنتی ترومبین، تا حدی در کاهش اثرات ضد انعقادی Fondaparinux و LMWH نیز موثر است. البته مطالعات بالینی و تعیین دوز دقیق برای این ترکیب هنوز به اتمام نرسیده است (۳۰).

جدول ۲. خلاصه‌ای از آنتی دوت‌های ترکیبات ضد انعقاد مختلف

آنتی دوت	داروی هدف	مکانیسم اثر
Idarucizumab	دابینگاتران	ممانعت از اتصال دارو به ترومبین
Andexanet alpha	هپارین با وزن مولکولی کم	رقابت با فاکتور Xa برای اتصال به دارو
Ciraparantag	تمام داروهای ضد انعقاد	غیر فعال سازی ترکیب از طریق برقراری اتصال غیر کووالان



## نتیجه‌گیری

با توجه به افزایش شیوع فیبریلاسیون دهلیزی در جوامع، انتخاب ترکیب ضد انعقاد خوراکی مناسب جهت کاهش بروز حوادث ایسکمیک در این بیماران، دارای اهمیت بیشتری شده است. این مطالعه مروری به بررسی کارآیی و ایمنی ترکیبات NOACs در مقایسه با وارفارین در حالات و شرایط مختلف این بیماران، از جمله نارسایی مزمن کلیوی، بیماری‌های دریچه قلبی، سابقه خون‌ریزی مغزی پرداخته است که خلاصه این مطلب در جدول شماره ۱ قابل مشاهده است. در نهایت مرور کوتاهی نیز بر

آنتی‌دوت‌های داروهای ضد انعقادی NOACs که بعضاً بر سایر دستجات ضد انعقادی نیز اثر دارند، پرداخته شده، چرا که مسئله جلوگیری از اعمال اثرات ضد انعقادی این داروها در حالت مسمومیت و خون‌ریزی و یا در شرایط نیاز بیمار به جراحی‌های اورژانسی، بسیار حائز اهمیت است.

## تضاد منافع:

در این مطالعه تضاد منافع وجود ندارد.

nationwide AF cohort study. *Chest*. 2018;153(2):453-66.

4. Chang T-Y, Liao J-N, Chao T-F, Vicera JJ, Lin C-Y, Tuan T-C, et al. Oral anticoagulant use for stroke prevention in atrial fibrillation patients with difficult scenarios. *IJC heart & vasculature*. 2018;20:56-62.
5. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. The effect of plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(4):321-8.
6. Halperin JL, Wojdyla D, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the ROCKET-AF trial. *Am Heart Assoc*; 2012.
7. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, et al.

## منابع

1. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(21):e1-e76.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama*. 2001;285(18):2370-5.
3. Chao T-F, Liu C-J, Tuan T-C, Chen T-J, Hsieh M-H, Lip GY, et al. Lifetime risks, projected numbers, and adverse outcomes in Asian patients with atrial fibrillation: a report from the Taiwan

12. Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA, et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(23):2481-93.
13. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *European heart journal*. 2012;33(22):2821-30.
14. Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, McMurry MS, Ingram AJ. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Canadian Journal of Cardiology*. 2013;29(7):S71-S8.
15. Nielsen PB, Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Skjøth F, Rasmussen LH, Lip GY. Intracranial hemorrhage and subsequent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Chest*. 2015;147(6):1651-8.
16. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European journal of cardiothoracic surgery*. 2016;50(5):e1-e88.
17. Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, Brueckmann M, Litherland C, Jacobs M, et al. Comparison of dabigatran and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *European heart journal*. 2014;35(28):1864-72.
8. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, et al. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(5):e003432.
9. Mant J, Hobbs FR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2007;370(9586):493-503.
10. Baber U, Howard VJ, Halperin JL, Soliman EZ, Zhang X, McClellan W, et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2011;4(1):26-32.
11. Bonde AN, Lip GY, Kamper A-L, Hansen PR, Lamberts M, Hommel K, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(23):2471-82.

22. Shazly A, Afifi A. RE-ALIGN: First trial of novel oral anticoagulant in patients with mechanical heart valves—The search continues. *Global Cardiology Science and Practice*. 2014;2014(1):13.
23. Pokorney SD, Rao MP, Wojdyla DM, Gersh BJ, Lopes RD, Lewis BS, et al. apixaban use in patients with atrial fibrillation with bioprosthetic valves: insights from ARISTOTLE. *Circulation*. 2015;132(suppl\_3):A17277-A.
24. Plitt A, Ezekowitz MD, De Caterina R, Nordio F, Peterson N, Giugliano RP, et al. Cardioversion of atrial fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Clinical cardiology*. 2016;39(6):345-6.
25. Dewilde W, Ten Berg J. Design and rationale of the WOEST trial: What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting (WOEST). *American heart journal*. 2009;158(5):713-8.
26. Cannon CP, Gropper S, Bhatt DL, Ellis SG, Kimura T, Lip GY, et al. Design and Rationale of the RE-DUAL PCI Trial: A Prospective, Randomized, Phase 3b Study Comparing the Safety and Efficacy of Dual Antithrombotic Therapy With dabigatran Etexilate Versus Warfarin Triple Therapy in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Have Undergone Percutaneous Coronary Intervention With Stenting. *Clinical cardiology*. 2016;39(10):555-64.
27. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt F, Wildgoose P, disease: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy). *Circulation*. 2016;134(8):589-98.
18. Avezum A, Lopes R, Schulte P, Lanus F, Hanna M, Pais P, et al. apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: findings from the ARISTOTLE study. *European heart journal*. 2013;34(suppl\_1).
19. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR, et al. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *European heart journal*. 2014;35(47):3377-85.
20. De Caterina R, Renda G, Carnicelli AP, Nordio F, Trevisan M, Mercuri MF, et al. Valvular heart disease patients on edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(11):1372-82.
21. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(1):104-32.

29. Kustos SA, Fasinu PS. Direct-Acting Oral Anticoagulants and Their Reversal Agents—An Update. *Medicines*. 2019;6(4):103.
30. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(25):2413-24.
31. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, Steiner SS, Grosso MA, Brown K, et al. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. *Thrombosis and haemostasis*. 2017;117(02):238-45.
- et al. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *American heart journal*. 2015;169(4):472-8. e5.
28. Kuo L, Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. Liver cirrhosis in patients with atrial fibrillation: would oral anticoagulation have a net clinical benefit for stroke prevention? *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(6):e005307.

Cite this article as:

Vazin A, Forouzani-Haghighi B. Comparison of Different Oral Anticoagulants Safety and Efficacy for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation with Complicated Situations. *Sadra Med Sci J* 2020; 8(2): 181-192.