

ترومبوآمبولی و سرطان

ترومبوآمبولی و سرطان

تألیف (به ترتیب الفبا)

دکتر پیام آزاده

کلینیکال انکولوژیست

دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر اسماعیل اکبری

جراح سرطان

استاد جراحی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر مجید صمصامی

جراحی - فلوشیپ جراحی انکولوژی

دکتر مریم فراستی نسب

متخصص داروسازی بالینی

دکتر مجید مختاری

فوق تخصص ریه و ICU

استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر مهران ملک‌شعار

متخصص رادیولوژی

دکتر آرشد محمدی توفیق

جراح عروق

دانشیار جراحی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر علی یعقوبی جویباری

کلینیکال انکولوژیست

استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی



انتشارات ارجمند



انتشارات ارجمند

عنوان و نام پدیدآور: ترومیوآمبولی و سرطان /
 مؤلف علی یعقوبی جویباری... [و دیگران].
 مشخصات نشر: تهران: ارجمند، ۱۳۹۳.
 مشخصات ظاهری: ۱۵۲ ص، قطع: رقعی
 شابک: ۹۷۸-۹۶۴-۴۹۶-۳۰۱-۸
 وضعیت فهرست‌نویسی: فیبا
 موضوع: ترومیوآمبولی، سرطان - عوارض و
 عواقب
 شناسه افزوده: یعقوبی جویباری، علی، ۱۳۵۶ -
 رده‌بندی کنگره: ۴ ۱۳۹۳ RC ۶۹۷/
 رده‌بندی دیویی: ۶۱۶/۱۴۵
 شماره کتابشناسی ملی: ۳۶۱۹۶۷۲

دکتر پیام آزاده، دکتر اسماعیل اکبری، دکتر مجید صمصامی
 دکتر مریم فراستی‌نسب، دکتر مجید مختاری
 دکتر مهران ملک‌شعار، دکتر آرش محمدی‌توفیق
 دکتر علی یعقوبی جویباری
ترومیوآمبولی و سرطان
 فروست: ۹۵۹
 ناشر: انتشارات ارجمند
 صفحه‌آرا: پرستو قدیم‌خانی
 ناظر چاپ: سعید خانکشلو
 چاپ: سامان، صحافی: روشنگر
 چاپ اول، آذر ۱۳۹۳، ۱۵۰۰ نسخه
 شابک: ۹۷۸-۹۶۴-۴۹۶-۳۰۱-۸

www.arjmandpub.com

این اثر، مشمول قانون حمایت مؤلفان و مصنفان و هنرمندان
 مصوب ۱۳۴۸ است، هر کس تمام یا قسمتی از این اثر را
 بدون اجازه مؤلف، ناشر، نشر یا پخش یا عرضه کند مورد
 پیگرد قانونی قرار خواهد گرفت.

مرکز پخش: انتشارات ارجمند

- دفتر مرکزی: تهران بلوار کشاورز، بین خ کارگر و ۱۶ آذر، پلاک ۲۹۲، تلفن ۸۸۹۸۲۰۴۰
 شعبه اصفهان: خیابان چهارباغ بالا، پاساژ هزارجریب، تلفن ۶۲۸۱۵۷۴-۰۳۱۱
 شعبه مشهد: ابتدای احمدآباد، پاساژ امیر، طبقه پایین، انتشارات مجد دانش، تلفن ۸۴۴۱۰۱۶-۰۵۱۱
 شعبه بابل: خ گنج افروز، پاساژ گنج افروز، تلفن ۲۲۲۷۷۶۴-۰۱۱۱
 شعبه رشت: خ نامجو، روبروی ورزشگاه عضدی، تلفن ۳۲۳۲۸۷۶-۰۱۳۱
 شعبه ساری: بیمارستان امام، روبروی ریاست، تلفن: ۲۰۰۹۰-۰۹۱۱۸
 شعبه کرمانشاه: خ مدرس، پشت پاساژ سعید، کتابفروشی دانشمند، تلفن ۷۲۸۲۰۴۴-۰۸۳۱

بها: ۷۰۰۰ تومان

با ارسال پیامک به شماره ۰۵۹۹ ۰۵۹۹ ۰۰۰۰۰۰۰۰ در جریان تازه‌های نشر ما قرار بگیری:

دریافت تازه‌های نشر پزشکی به صورت پیامک	: ارسال عدد ۱
دریافت تازه‌های نشر روان‌شناسی به صورت پیامک	: ارسال عدد ۲
دریافت خبرنامه الکترونیکی انتشارات ارجمند به صورت ایمیل	: ارسال ایمیل:

فهرست

- پیشگفتار ۶
- فصل ۱: مروری بر ترومبوآمبولی وریدی در بیماران سرطانی ۹
- فصل ۲: داروهای مورد استفاده در درمان ترومبوآمبولی ۱۹
- فصل ۳: ترومبوز ناشی از کاتتر ۶۳
- فصل ۴: پروفیلاکسی ترومبوآمبولی وریدی در جراحی سرطان ۷۳
- فصل ۵: راهکارهای تشخیصی ترومبوآمبولی ۷۹
- فصل ۶: اندیکاسیون‌های فیلتر ورید اجوف تحتانی در ترومبوآمبولی ۹۱
- فصل ۷: اقدامات جراحی در درمان ترومبوآمبولی وریدی ۹۹
- فصل ۸: داروهای مورد استفاده در انکولوژی با افزایش خطر ترومبوآمبولی ۱۰۵
- فصل ۹: درمان و پروفیلاکسی ترومبوآمبولی وریدی در بیماران مبتلا به سرطان ۱۲۱
- فصل ۱۰: ترومبوآمبولی وریدی در بیماران سرطانی، گایدلاین ESMO ۱۳۳
- فصل ۱۱: نقش ترومبولیز در درمان DVT ۱۴۱

پیشگفتار

با سپاس یکتای بی‌همتا که سخنوران در ستودن وی بمانند و شمارگان شمردن نعمت‌های وی ندانند و کوشندگان حق وی را گزاردن نتوانند، اثر حاضر را به تمامی تلاشگران عرصه علم و هنر پزشکی تقدیم می‌داریم.

امروزه اختلالات ترومبوآمبولی یکی از بیماری‌های جدی، کشنده و به‌عنوان قاتلی خاموش و مخوف در بیماران مبتلا به سرطان محسوب می‌گردد. بنابراین ارزیابی صحیح خطر برای شناسایی جمعیت هدف برای پیشگیری، شناخت علمی انواع استراتژی‌های پیشگیری‌کننده و درمانی، پیگیری و استفاده از این اقدامات به منظور کاهش بروز و احتمال این بیماری کشنده از اهمیت بالایی برخوردار می‌باشد.

کتاب ترومبوآمبولی و سرطان حاصل همفکری و همکاری اساتید کلینیکال انکولوژی، ریه، جراحی و داروسازی بالینی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و تهران است که در نهایت به تدوین فصول مختلف این کتاب منجر شده است. ابتدا طرح تدوین این کتاب به انجمن کلینیکال انکولوژی ایران ارائه شد و پس از اخذ موافقت هیئت مدیره محترم، نگارش موضوعات کتاب به اساتید این امر محول گردید. در جلسات متعدد، مطالب کتاب بازبینی و تغییرات لازم اعمال گردید و سرانجام کتاب حاضر منتشر و در دسترس شما عزیزان و متخصصان امر قرار گرفت.

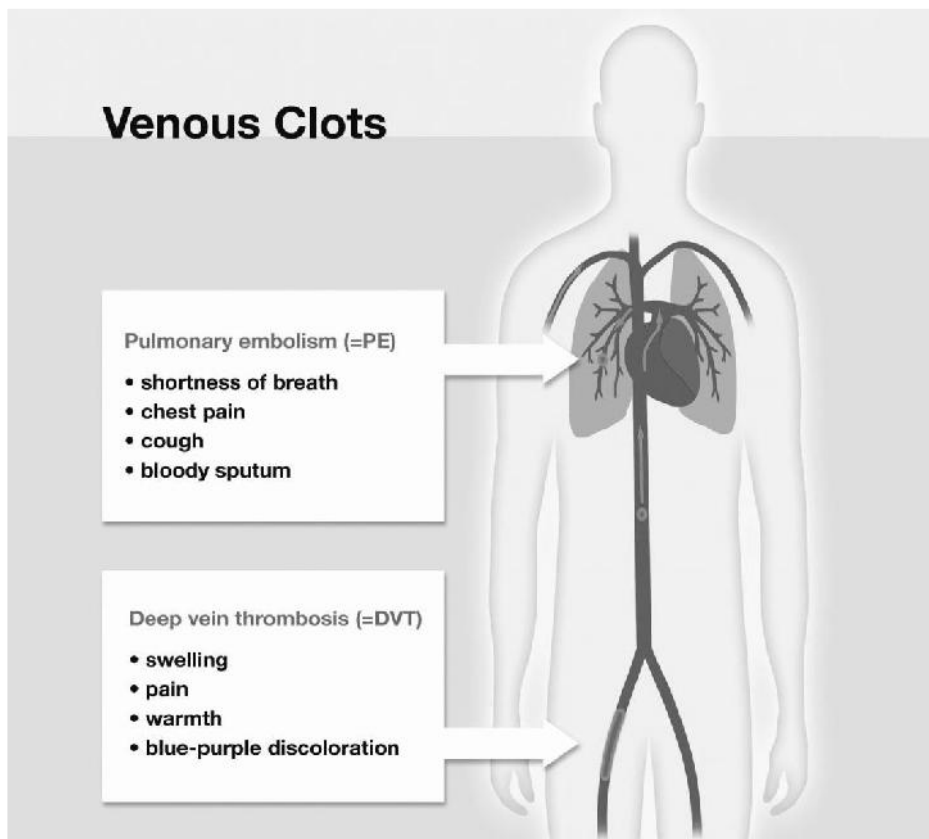
در این کتاب به موضوعات متعددی از جمله علل و فاکتورهای خطر ایجاد ترومبوز در بیماران مبتلا به سرطان، روش‌های تشخیصی ترومبوآمبولی، داروهای مورد استفاده در درمان ترومبوآمبولی و نهایتاً پیشگیری و درمان آن در بیماران مبتلا به سرطان پرداخته شده است. محتوای این کتاب از گایدلاین‌ها و دستورالعمل‌های جوامع مختلف سرطان و سازمان‌های علمی مرتبط (ASCO, NCCN, ACCP and)

ESMO) الگو برداری شده است. بنابراین بسیاری از موضوعات این کتاب کاربردی بوده و می‌تواند راهنمایی عملکردی برای متخصصین این امر باشد. بدیهی است که با توجه به سرعت پیشرفت علم بسیاری از مطالب این کتاب نیازمند مرور و بازبینی باشد. به همین ترتیب نقایصی در این کتاب ممکن است وجود داشته باشد؛ بنابراین رهنمودهای اساتید فن و صاحب نظران موجب سپاس خواهد بود.

در پایان لازم می‌دانم از مساعدت هیئت مدیره محترم انجمن کلینیکال انکولوژی ایران و کلیه اساتیدی که در نگارش کتاب ما را یاری کردند، همچنین از دوست عزیزم جناب آقای دکتر احمد رضازاده مافی که ویراستاری این اثر را پذیرفتند سپاسگزاری و قدردانی نمایم.

با احترام
علی یعقوبی جویباری

مروری بر ترومبوآمبولی وریدی در بیماران سرطانی



دکتر مجید مختاری

فوق تخصص ریه و ICU/استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر مریم فراستی نسب

متخصص داروسازی بالینی

مقدمه

امروزه با پیشرفت سریع علم و بهره‌گیری وسیع از برنامه‌های کاربردی در زمینه‌های مختلف پزشکی، ما شاهد افق‌های جدیدی در روش‌های تشخیصی و درمانی در این علم هستیم. این موضوع بدون شک منجر به افزایش امید به زندگی و کیفیت زندگی بسیاری از افراد می‌گردد؛ گرچه باید در خاطر داشت که این مسأله را شاید نتوان به تمامی شرایط تعمیم داد.

هر روش تشخیصی و درمانی جدید، در کنار مزایای خود می‌تواند چالش‌های جدیدی را به همراه بیاورد؛ سرطان و استراتژی‌های تشخیصی و درمانی آن را می‌توان به عنوان نمونه‌ای از این پیشرفت‌ها دانست. مداخلات درمانی مختلف سرطان چون شیمی‌درمانی، رادیوتراپی، و جراحی علاوه بر اثرات درمانی مشکلاتی را به همراه دارند که تنها نمونه‌اندکی از این چالش‌ها به شمار می‌آیند. عدم تحرک، ضعف تغذیه‌ای و هیدراسیون در حیطه مداخلات درمانی، عواملی مضاعف در پیچیده ساختن شرایط هستند.

در حال حاضر، اختلالات ترومبوآمبولی یکی از بیماری‌های جدی و بالقوه‌کشنده در بیماران مبتلا به سرطان محسوب می‌گردند و از آن به عنوان قاتل خاموش و مخوف یاد می‌شود. بنابراین ارزیابی صحیح خطر برای شناسایی جمعیت هدف برای پیشگیری، شناخت علمی انواع استراتژی‌های پیشگیری‌کننده و درمانی، پیگیری و استفاده از این اقدامات به منظور کاهش بروز و احتمال این بیماری‌کشنده از اهمیت بالایی برخوردار می‌باشد. انجمن‌های مختلف مرتبط با سرطان و سازمان‌های علمی مرتبط مانند ASCO، NCCN، ACCP و ESMO گایدلاین‌های مختلف و کاربردی را برای پیشگیری و درمان ترومبوآمبولی در این جمعیت ایجاد نموده‌اند؛ با این وجود، پیاده کردن این دستورالعمل‌ها به صورت عملی در دستگاه‌های مراقبتی بیماران مبتلا به

سرطان، تا حدی به دور از ایده آل است. این مطلب بیانگر آن است که شکاف بزرگی در علم و عمل امروز ما وجود دارد که نیازمند ارزیابی های جدی در جهت تصحیح و بهبود آن می باشد.

سرطان و ترومبوز

ترومبوآمبولی یکی از عوارض مخوف و شایع سرطان محسوب می گردد. برای اولین بار Armand Trousseau در سال ۱۸۶۵ ارتباط بین سرطان و افزایش خطر ترومبوز را بیان کرد. سرطان عامل بیش از ۲۰٪ از تمام حوادث ترومبوآمبولی وریدی (VTE) جدید بوده و ۳ تا ۱۲٪ بیماران مبتلا به سرطان در اولین بستری بیمارستانی خود مبتلا به VTE هستند. خطر عود VTE در بیماران مبتلا به بدخیمی ها تا دو برابر افزایش می یابد که این میزان در بیماران دریافت کننده شیمی درمانی تا ۴ برابر می رسد. با توجه به نوع تومور، مرحله بدخیمی، روش های درمانی و بیماری های همزمان دیگر، میزان وقوع VTE در بیماران مبتلا به سرطان در محدوده ۴ تا ۳۱٪ می باشد. این میزان در مقایسه با میزان وقوع ۲/۵٪ VTE در جمعیت معمول می باشد. میزان وقوع VTE در جراحی های سرطان بالای ۳۶٪ بوده که این میزان ۱/۵ تا ۳/۶ برابر بالاتر از آن میزانی است که در بیماران سرطانی که تحت جراحی قرار نگرفته اند، دیده می شود. با توجه به مطالعات اتوپسی، بروز VTE ناشی از سرطان به شدت دست کم گرفته شده است؛ به طوری که در این مطالعات بیش از ۵۰٪ بیماران مبتلا به سرطان دچار VTE پنهان بوده اند. این موضوع می تواند از فاکتورهای مختلفی چون اندکس نامناسب تشخیص بالینی و مشکلات در روش های تشخیصی VTE نشأت گرفته باشد. درک این حقیقت که VTE ممکن است تا مدت ها بدون علامت بوده و یا ممکن است علائم بیماری با مشکلات و اختلالات دیگر که در حین سرطان و یا درمان آن رخ می دهد، اشتباه شود، شرایط را پیچیده تر می کند.

VTE با میزان قابل توجه موربیدیت و مرگ و میر، به عنوان یکی از عوامل عمده برای نتیجه درمانی نامناسب (Poor outcome) در بیماران مبتلا به سرطان محسوب می گردد و بسته به فاکتورهای مختلف، VTE خطر مرگ و میر را تا ۸ برابر افزایش داده

و آن را به عنوان یکی از علل مهم مرگ و میر در بیماران مبتلا به سرطان مطرح می‌سازد. مشابه جمعیت عادی، VTE شایع‌ترین علت قابل‌پیشگیری مرگ و میرهای بیمارستانی است. علیرغم وجود اطلاعات کافی در مورد منافع پروفیلاکسی VTE و عوارض و مخاطرات ناچیز همراه با آن، پیشگیری از VTE معمولاً در همه جمعیت‌ها چه بیماران مبتلا به سرطان و چه بیماران دیگر، نادیده گرفته می‌شود. در بررسی‌های اخیر مشخص شده، از ۷۰۰۰۰ بیمار بستری مبتلا به سرطان و نیازمند به دریافت عوامل پیشگیری‌کننده از VTE، تنها ۲۷٪ VTE پروفیلاکسی را دریافت نموده‌اند.

خطر DVT و PE پس از جراحی در بیماران مبتلا به سرطان به ترتیب دو و سه برابر بیشتر از بیماران بدون بدخیمی است و بدخیمی به عنوان فاکتور خطر غیر وابسته برای شکست ترومبوپروفیلاکسی محسوب می‌گردد. با وجود افزایش دانش و شناخت این بیماری، بروز VTE با هزینه قابل توجهی به میزان بیش از ۲۰ هزار دلار در هر بستری در ایالات متحده در حال افزایش است. پیشگیری از VTE یک گام مهم در مراقبت‌های سرطان است که به‌طور فزاینده‌ای به عنوان شاخص کیفیت خاموش مراقبت از سرطان در نظر گرفته شده است.

مکانیسم‌های ارتباط سرطان با VTE بر اساس اصول سه‌گانه (Virchow's triad) به‌خوبی شرح داده شده است که این اصول در زیر بیان شده است:

- شرایط با افزایش انعقاد خون (Hypercoagulable State):
 - فاکتورهای بافتی
 - پروکواگولانت سرطان
 - موسین‌های کارسینوما
 - سایتوکین‌ها (TNF, IL 1, IL 10)
 - تداخل موسین L و P با لنفوسیت‌ها و پلاکت‌ها
- صدمات اندوتلیال (Endothelial Injury)
 - کاتترهای مرکزی
 - شیمی‌درمانی

- رادیاسیون
- استاز واسکولار (Vascular Stasis)
- فشردگی عروق توسط تومورها (Vascular compression by tumors)
- جراحی
- بستری‌های طولانی

مرحله سرطان یک فاکتور تعیین کننده خطر برای پیشرفت VTE بوده و بیماران با بدخیمی‌های پیشرفته با متاستازهای وسیع ریسک بالاتری برای VTE دارند. به طور مشابه، بیمارانی که در هنگام تشخیص سرطان ابتلا آنان به VTE نیز تشخیص داده می‌شود، احتمال بیشتری برای متاستازهای وسیع در زمان تشخیص را در مقایسه با بیماران بدون VTE دارند (۴۴٪ در مقابل ۳۵٪).

به همین ترتیب نوع سرطان نیز یکی از عوامل تعیین کننده خطر VTE محسوب می‌شود. سرطان‌های موسینوس و غیرموسینوس هرکدام با درجات مختلفی خطر VTE را افزایش می‌دهند. به نظر می‌رسد بیماران مبتلا به تومورهای مغزی بدخیم، آدنوکارسینوم پانکراس، کولون، معده، ریه، پروستات و کلیه در خطر بالاتری هستند و در بدخیمی‌های خونی یا سرطان پستان در مقایسه با سرطان‌های ذکر شده میزان بروز VTE پایین‌تر است.

فاکتورهای خطر برای VTE در بیماران مبتلا به سرطان عبارت‌اند از:

- فاکتورهای مربوط به بیمار
 - سن بالا
 - نژاد
 - شرایط پروترومبوتیک ارثی یا اکتسابی
 - شرایط زمینه‌ای
 - ✓ چاقی
 - ✓ عفونت
 - ✓ بیماری‌ها و نارسایی کلیوی

- ✓ بیماری‌های ریوی
- ✓ نارسایی احتقانی قلب
- ✓ ترومبوآمبولیسم‌های شریانی
- بستری‌های طولانی‌مدت
- سابقه قبلی VTE
- شمارش پلاکتی بالا
- بارداری
- سابقه مصرف سیگار
- فاکتورهای مربوط به سرطان:
 - جایگاه اولیه سرطان
 - سرطان فعال، در حد ۳ تا ۶ ماه از تشخیص
 - بیماری متاستاتیک
 - بیماری‌های میلوپرولیفراتیو
- فاکتورهای مربوط به درمان:
 - تروما یا جراحی‌های سنگین اخیر
 - بستری اخیر در بیمارستان
 - کاتترهای ورید مرکزی و وریدهای دیگر
 - شیمی‌درمانی به‌خصوص با عوامل:
 - ✓ آنتی‌آنژیوژنزیز شامل بواسیزوماب، تالیدومید و لنالیدومید
 - ✓ درمان با استروئیدها
 - ✓ شیمی‌درمانی ترکیبی
 - ✓ فاکتورهای محرک اریتروپوئز
- فاکتورهای مربوط به بیومارکرها
 - شمارش پلاکتی بالا پیش از شیمی‌درمانی
 - شمارش لکوسیت بالا پیش از شیمی‌درمانی
 - D-Dimer
 - فاکتور بافتی جریان خون (Circulating tissue factor)

- بیان فاکتور بافتی توسط تومور
- s-P-selectin
- CRP

تعیین عوامل خطر VTE در بیماران مبتلا به سرطان، اگرچه یک کار چالش برانگیز است ولی از اهمیت بالایی به سبب قرار دادن بیمار در زیرگروه مناسب برای اقدامات پیشگیری کننده، برخوردار است. در بسیاری از گایدلاین‌ها به اقدامات لازم برای ارزیابی خطر و به همین ترتیب استراتژی پروفیلاکتیک مناسب اشاره شده است. اقدامات پیشگیرانه در برابر VTE به سرعت در حال تحول است و در حال حاضر، دوره زمانی که فقط داروهای معمولی چون هپارین و وارفارین تنها گزینه برای پزشک بود، گذشته است. با این حال هر روش یا عامل فارماکولوژیک باید معقولانه انتخاب شده تا در کنار حداکثر اثرات درمانی، حداقل عوارض جانبی را داشته باشد. هپارین‌های LMW (Enoxaparin, Dalteparin, Tinzaparin) و Fondaparinux به طور گسترده‌ای در بیماران غیر سرطانی برای پروفیلاکسی VTE مطالعه شده است. مطالعات زیادی در مورد Enoxaparin در سرطان پانکراس وجود دارد که حاکی از کاهش VTE و بهبود بقا دارد.

داروهای جدیدتر آنتی‌کواگولانت خوراکی مانند مهارکننده‌های مستقیم ترومبین (Dabigatran and Melagatran) و یا مهارکننده‌های فاکتور Xa خوراکی (Apixiban and Rivaroxiban) گرچه در درمان بسیاری از اختلالات ترومبوآمبولیک مؤثر هستند؛ با این وجود استفاده از این داروها در پیشگیری و درمان ترومبوآمبولی در بیماران مبتلا به سرطان نیازمند مطالعات بالینی بیشتر می‌باشد.

گایدلاین‌های اخیر تجویز ترومبوپروفیلاکسی در بیماران مبتلا به سرطان تحت درمان سرپایی را توصیه نمی‌کند؛ البته لازم به ذکر است بیماران دریافت کننده تالیدومید و یا لنالیدومید در ترکیب با آستروئید و یا شیمی درمانی از این قانون مستثنی هستند. با این حال گایدلاین‌ها تجویز VTE پروفیلاکسی در بیماران مبتلا به سرطان بستری به خصوص بیماران تحت جراحی را ضروری می‌دانند. خطر VTE پس از جراحی و ترخیص از بیمارستان بسیار بالاست. در مطالعات اخیر استفاده از LMWH برای پیش

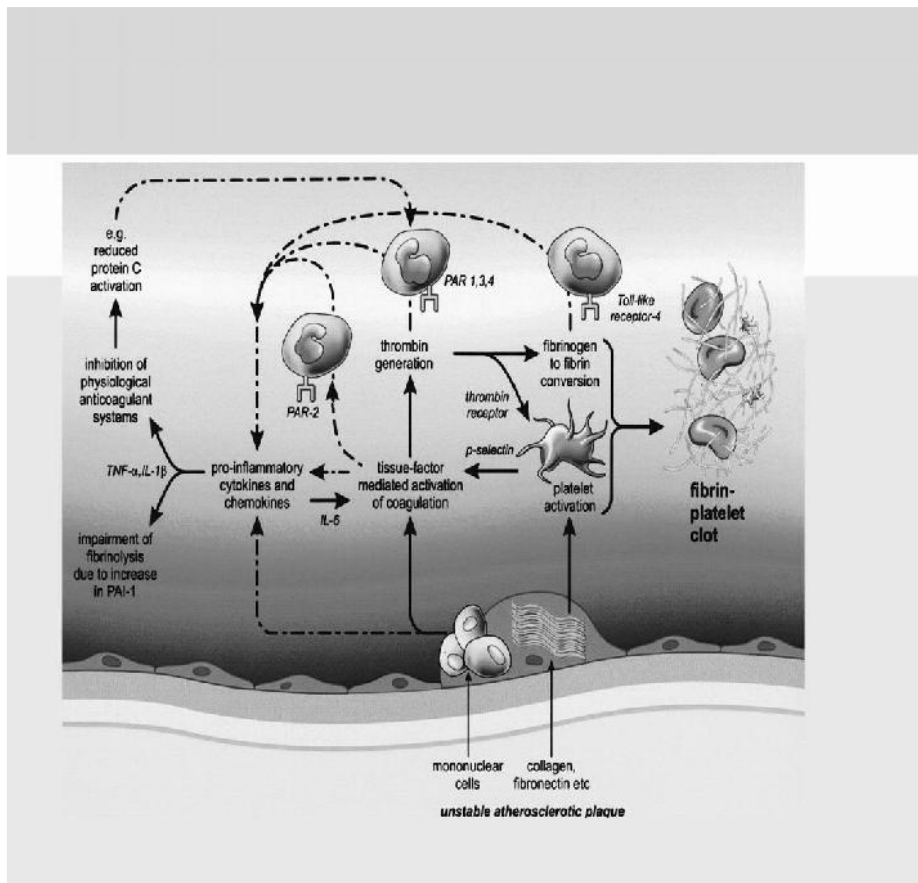
از ۴ هفته در مقابل دوره‌های کوتاه‌مدت (۱ هفته) در بیماران پس از جراحی میزان DVT را بدون افزایش خطر خونریزی به طور معناداری کاهش داده است. هر دو گایدلاین‌های ACCP و ASCO تجویز طولانی مدت LMWH (۴ هفته که می‌تواند حتی پس از ترخیص از بیمارستان باشد) در بیماران مبتلا به سرطان و تحت جراحی با خطر بالا را توصیه می‌نمایند.

نکات مبهم زیادی در رابطه با سرطان و پیشگیری از VTE وجود دارد که نیاز مبرم به بررسی‌های بیشتر و سریع‌تر دارد. شناسایی جمعیت در معرض خطر به‌ویژه در بیماران سرپایی دریافت‌کننده شیمی‌درمانی و یا رادیوتراپی، انتخاب صحیح عامل ترومبوپروفیلاکتیک و مدت زمان مناسب ترومبوپروفیلاکسی، نوع سرطان و مرحله بیماری، جایگاه داروهای آنتی‌کوآگولانت خوراکی جدیدتر در سرطان، دسترسی و ریدی طولانی‌مدت و عوارض آن‌ها به‌ویژه ترومبوزهای پورت و سایت‌های نادر چون ترومبوز سیستم porto-mesenteric و کنترل آن‌ها از مسائل مهمی است که نیاز به توجه و کارهای تحقیقاتی بیشتر دارد. با معرفی هر روش جدید تشخیصی، درمانی، جراحی و یا حتی عوامل پروفیلاکسی VTE، به همین ترتیب که جایگاه‌هایی برای بهبود مراقبت از بیمار ایجاد می‌گردد، احتمال بروز عوارض افزایش می‌یابد. دستورالعمل‌ها و پروتکل‌هایی برای به حداقل رساندن هر نوع خطایی ضروری است؛ باین حال، باید تعادل و هماهنگی منطقی بین پیشرفت گایدلاین‌ها و کاربردی بودن آن‌ها وجود داشته باشد.

مسلماً یکی از مهم‌ترین جنبه‌های مراقبت در سرطان، مثل دیگر زمینه‌های طب مدرن، کار تیمی مؤثر است. به‌غیر از اهمیت آن در بهبود روند مراقبت از بیمار مبتلا به سرطان، پیشگیری از VTE به عنوان شاخصی برای نظارت بر کیفیت مراقبت‌های ارائه شده به بیماران محسوب می‌گردد. بنابراین تیمی متشکل از متخصصین این امر چون انکولوژیست، متخصصین داخلی، جراحی، رادیولوژیست، داروسازان بالینی و حتی پرستاران برای اطمینان از حصول این امر و ارائه مراقبت مناسب به بیماران ضروری است. این امر نه تنها در کاهش و بهبود درد و رنج بیماران کمک‌کننده است، بلکه این هماهنگی بهتر می‌تواند منتج به کاهش موربیدیت و مرگ و میر بیماران گردد. به

همین ترتیب این استراتژی در طولانی مدت نشان داده است که می تواند منجر به بهره برداری بهتر و مناسب تر از منابع و کاهش بار هزینه به ویژه در کنترل و مدیریت پیچیده و پرهزینه مراقبت های بیماری چون سرطان باشد.

داروهای مورد استفاده در درمان ترومبوآمبولی



تشکیل لخته

هموستاز توقف خودبه‌خودی خونریزی از یک رگ خونی آسیب‌دیده است. سلول‌های اندوتلیال طبیعی عروق ترومبوژن نیست و پلاکت‌های در گردش و فاکتورهای انعقادی در حالت طبیعی به آن نمی‌چسبند. پاسخ هموستاتیک آنی به یک رگ آسیب‌دیده، وازواسپاسم است. در عرض چند ثانیه، پلاکت‌ها به کلاژن بدون پوشش اندوتلیوم آسیب‌دیده و به یکدیگر می‌چسبند. سپس پلاکت‌ها طی ویسکوزیته‌مورفوزیس غشاهای خود را از دست می‌دهند و یک توده ژلاتینی تشکیل می‌دهند. این تویی پلاکتی به سرعت خونریزی را متوقف می‌کند، اما برای اثربخشی طولانی‌مدت باید با فیبرین تقویت شود. تقویت فیبرینی نتیجه محرک‌های موضعی انعقاد خون است: کلاژن بدون پوشش عروق آسیب‌دیده و غشاهای و محتویات آزادشده پلاکت‌ها. تولید موضعی ترومبین نه تنها سبب آزاد شدن آدنوزین دی فسفات (ADP) پلاکتی (محرکی قوی برای تجمع پلاکتی) می‌شود، بلکه سنتز پروستاگلندین‌ها از آراشیدونیک اسید موجود در غشاهای پلاکتی را تحریک می‌کند. این مواد قدرتمند شامل دو گروه از ایکوزانوئیدها هستند که اثرات مخالفی روی تشکیل لخته دارند. ترومبوکسان A_2 (TXA₂) در داخل پلاکت‌ها ساخته می‌شود و القاکننده تولید لخته و اسپاسم عروق است. پروستاگلین (PGI₂) در داخل دیواره عروق ساخته می‌شود و تولید لخته را مهار می‌کند. سرتونین نیز از پلاکت‌ها آزاد می‌شود و تحریک‌کننده تجمع بیشتر پلاکتی و اسپاسم عروقی است.

پلاکت هسته مرکزی هموستاز طبیعی و تمام بیماری‌های ترومبوآمبولیک است. در شریان‌های پرفشار با چسبیدن پلاکت‌های در گردش به نواحی دارای اندوتلیوم غیرطبیعی در ابتدا یک لخته سفید تشکیل می‌شود. لخته در حال رشد حاوی پلاکت‌های تجمع‌یافته، جریان خون شریانی را کاهش می‌دهد. استاز موضعی خون

تشکیل فیبرین را تحریک می‌کند و یک لخته قرمز در اطراف لخته سفید مرکزی تشکیل می‌شود.

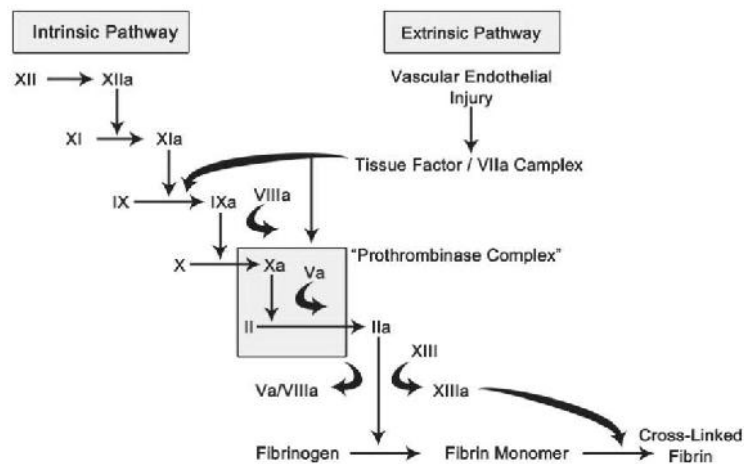
لخته قرمز به دو روش می‌تواند تشکیل شود: (۱) دور لخته سفید همان طور که در بالا شرح داده شد و (۲) به صورت مستقل (de novo) در ابتدا با چسبیدن پلاکت‌ها در وریدهای دارای فشار پایین تشکیل لخته آغاز می‌شود ولی این عمل بلافاصله با فرآیند انعقاد خون دنبال می‌شود به صورتی که توده لخته یک دنباله بلند را تشکیل می‌دهد که حاوی شبکه فیبرینی و گلبول‌های قرمز به دام افتاده در آن می‌باشد. این دنباله‌ها به راحتی جدا شده و به صورت آمبولی به طرف سرخرگ‌های ریوی می‌روند. این آمبولی اغلب از ترومبوزهای وریدی عمیق در وریدهای ساق پا و لگن جدا می‌شود. اگرچه همه لخته‌ها مخلوط هستند، قسمت عمده لخته‌های شریانی را هسته پلاکتی و قسمت عمده لخته‌های وریدی را دنباله فیبرینی تشکیل می‌دهد. لخته شریانی به وسیله تولید ایسکمی انسدادی موضعی و لخته وریدی با فرستادن آمبولی‌های دوردست، سبب ایجاد بیماری‌های جدی می‌شوند.

انعقاد خون

خون با تبدیل فیبرینوژن محلول به فیبرین نامحلول منعقد می‌شود. چندین پروتئین در گردش، در یک سری واکنش‌های پروتئولیتیک محدود آبشاری با یکدیگر تداخل عمل می‌کنند. در هر مرحله، یک زیموژن (ماده بی اثری که تحت تأثیر ماده دیگر تبدیل به آنزیم می‌شود) فاکتور انعقادی، دستخوش پروتئولیز محدود شده و به یک پروتئاز فعال تبدیل می‌شود. بنابراین هر فاکتور پروتئاز، فاکتور انعقادی بعدی را فعال می‌کند تا در نهایت یک لخته فیبرینی جامد تشکیل شود. این فرآیندهای انعقادی که باعث تولید ترومبین و نهایتاً فیبرین می‌شود، شامل دو مسیر وابسته به هم است: مسیر خارجی، مسیر داخلی. مسیر خارجی که شاید در شرایط *in vivo* اهمیت بیشتری داشته باشد با فعال شدن فاکتور VII انعقادی آغاز می‌شود، فاکتور VII خود به وسیله ترومبوپلاستین که یک فاکتور بافتی محسوب می‌شود، فعال می‌گردد. مسیر داخلی با فعال شدن فاکتور XII انعقادی آغاز می‌شود. هر دو مسیر داخلی و خارجی شامل آبشاری از واکنش‌های

آنزیمی می‌باشند که طی آن‌ها فاکتورهای متفاوت پلازما (پروآنزیم‌ها) به صورت متوالی تغییر شکل می‌یابند و به شکل فعال خود (آنزیم‌ها) تبدیل می‌شوند تا اینکه در نهایت ترومبین تشکیل شود (شکل ۱). ترومبین در روند انعقاد نقش کلیدی دارد، چون مسئول تولید فیبرین است. علاوه بر این، ترومبین باعث فعال شدن فاکتور XIII انعقادی و همچنین سایر فاکتورهای انعقادی و تجمع پلاکتی می‌شود. فاکتور XIII برای تثبیت و تبدیل شبکه حاصل از مولکول‌های فیبرین به یک لخته نامحلول ضروری است.

جریان فاکتور بافتی / فاکتور VII / فاکتور X به وسیله مهارکننده مسیر فاکتور بافتی (TFPI) (Tissue factor pathway inhibitor) مهار و تنظیم می‌شود. داروهای ضد انعقاد خوراکی سنتز کبدی چندین فاکتور انعقادی را مهار می‌کنند. هپارین با افزایش فعالیت ضد انعقادی آنتی ترومبین فاکتورهای II, IX, X, XI و XII فعال شده را غیرفعال می‌کند. ضد انعقادها اندوژن یعنی پروتئین C و پروتئین S با پروتئولیز فاکتورهای V و VIII فعال شده، گسترش فرآیند آبشاری لخته شدن خون را می‌گیرند. فاکتورهای انعقادی خون و داروهایی که روی آن‌ها اثر می‌کنند در جدول ۱ ذکر شده‌اند.



شکل ۱. مسیرهای داخلی و خارجی انعقاد خون

جدول ۱. فاکتورهای انعقادی خون و داروهایی که روی آن‌ها اثر می‌کنند

هدف اثر	واژه معادل	جزء یا فاکتور
	فیبرینوژن	I
هپارین (فاکتور II فعال‌شده)، وارفارین (سنتز)	پروتروبین	II
	ترومبوپلاستین بافتی	III
	کلسیم	IV
	پرواکسلرین (Proaccelerin)	V
وارفارین (سنتز)	پروکانورتین (Proconvertin)	VII
	فاکتور آنتی هموفیلیک (AHF)	VIII
وارفارین (سنتز)	فاکتور کریسمس، بخش ترومبوپلاستین	IX
	پلاسمایی (PTC)	
هپارین (فاکتور X فعال‌شده)، وارفارین (سنتز)	فاکتور Stuart-Power	X
	ترومبوپلاستین پلاسمایی مقدم	XI
	PTA= (antecedent)	
	فاکتور هاگمن (Hageman)	XII
	فاکتور تثبیت‌کننده فیبرین	XIII
وارفارین (سنتز)		پروتئین C و S
آنزیم‌های ترومبولیتیک، آمینوکاپروئیک اسید		پلاسمینوژن

تنظیم انعقاد و انحلال فیبرین

انعقاد خون و تشکیل لخته باید به کوچک‌ترین محل ممکن محدود شوند تا در پاسخ به خونریزی ناشی از ضربه یا جراحی، بدون ایجاد انعقاد منتشر یا اختلال در جریان خون به هموستاز موضعی دست یابیم. دو سیستم عمده‌ای که این فرآیندها را در تنظیم و توصیف می‌کنند عبارت‌اند از: مهار فیبرین و انحلال فیبرین. پلاسمای حاوی یکسری مهارکننده‌های پروتئاز است که پروتئین‌های انعقادی را که از محل آسیب عروقی دور می‌شوند، به سرعت غیرفعال می‌کنند. مهم‌ترین پروتئین‌های

این سیستم عبارت اند از: α_1 آنتی پروتئاز، α_2 ماکروگلوبولین، α_2 آنتی پلاسمین و آنتی ترومبین.

فرآیند مرکزی انحلال فیبرین، تبدیل پلاسمینوژن غیرفعال به آنزیم پروتئولیتیک پلاسمین است. سلول‌های آسیب دیده عوامل تحریک کننده پلاسمینوژن را آزاد می‌کنند. پلاسمین لخته را بازسازی می‌کند و با هضم پروتئولیتیک فیبرین گسترش ترومبوز را محدود می‌کند.

فارماکولوژی داروهای ضد انعقاد

مهارکننده‌های غیرمستقیم ترومبین

هپارین (Unfractionated Heparin (UFH)، هپارین با وزن مولکولی پایین (LMWH) و پنتاساکارید صناعی فونداپارینوکس (Fondaparinux) از دسته مهارکننده‌های غیرمستقیم ترومبین هستند که به آنتی ترومبین متصل شده و غیرفعال سازی فاکتور X فعال شده (X_a) را توسط آنتی ترومبین افزایش می‌دهند. هپارین و به میزان کمتری LMWH غیرفعال سازی ترومبین (II_a) توسط آنتی ترومبین را نیز افزایش می‌دهند. همان‌طور که گفته شد، فعالیت بیولوژیک این داروها وابسته به مهارکننده پروتئاز پلاسمایی (آنتی ترومبین) است. آنتی ترومبین با فاکتورهای انعقادی به ویژه ترومبین (II_a)، IX_a ، X_a با نسبت مولی برابر ترکیب شده و تشکیل کمپلکس‌های پایدار می‌دهد و از این طریق فاکتورهای انعقادی را مهار می‌کند. در غیاب هپارین، این واکنش‌ها به کندی صورت می‌پذیرند؛ در حضور هپارین این واکنش‌ها تا ۱۰۰۰ برابر تسریع می‌گردند.

فقط حدود ۱/۳ از مولکول‌هایی که در فرآورده‌های تجاری هپارین وجود دارند، این اثر تسریع کننده دارند؛ ۲/۳ باقیمانده مولکول‌های هپارین به پروتئین‌های پلاسمایی و سلول‌های اندوتلیال که پروسه‌های قابل اشباعی هستند اتصال می‌یابند که منجر به پروفایل فارماکوکینتیکی وابسته به دوز هپارین شده و فراهم زیستی دارو را کاهش می‌دهند. به علاوه اثرات آنتی کوآگولانسی، هپارین عملکرد پلاکت را نیز مهار می‌کند و

نفوذپذیری عروق را افزایش می‌دهد که این خصوصیات باعث اثرات هموراژیک هپارین می‌گردد. قطعات با وزن مولکولی بالای (HMW) هپارین (وزن مولکولی UFH در محدوده ۳۰۰۰ تا ۳۰۰۰۰ است) که میل اتصال زیادی برای آنتی ترومبین دارند، با مهار هر سه فاکتور (به ویژه ترومبین و فاکتور X_a) به طور چشمگیری انعقاد خون را مهار می‌کنند. برعکس، قطعات با وزن مولکولی پایین (LMWH) هپارین که زنجیره‌های کوتاه‌تری دارند، فاکتور X فعال شده را مهار می‌کنند، اما در مقایسه با HMW اثر کمتری روی ترومبین دارند.

با این وجود مطالعات نشان داده‌اند که هپارین‌های LMW مثل Enoxaparin، Dalteparin، Tinzaparin در وضعیت‌های ترومبوآمبولیک متعددی مؤثر هستند. این داروها در مقایسه با هپارین، تمایل کمتری برای اتصال به پروتئین‌های پلاسما و سلول‌های اندوتلیال دارند؛ بنابراین در حقیقت، این هپارین‌های LMW در مقایسه با UFH دارای اثربخشی مساوی، فراهم زیستی بیشتر از محل تزریق زیر جلدی، پاسخ به دوز قابل پیش‌بینی و فعالیت فارماکودینامیکی طولانی‌تر که نیاز به تعداد دفعات تجویز را کاهش می‌دهد، می‌باشند.

Fondaparinux با اتصال به آنتی ترومبین فاکتور X_a غیرفعال می‌کند ولی اثر مستقیمی بر روی ترومبین ندارد؛ این دارو نیمه عمر حذف طولانی داشته و به صورت زیر جلدی یک‌بار در روز تجویز می‌گردد. مقایسه خصوصیات هپارین، LMWH و فونداپارینوکس در جدول ۲ بیان شده است. با توجه به اینکه این داروها در پیشگیری و درمان ترومبوآمبولی در سرطان به وفور استفاده می‌شوند، هر یک از داروها در ادامه به تفصیل بررسی خواهند شد.

جدول ۲. مقایسه Fondaparinux, LMWH, Unfractionated Heparin

Property	Unfractionated Heparin	LMWH	Fondaparinux
Molecular weight range	3000-30000	1000-10000	1728
Average molecular weight	12000-15000	4000-5000	1728
Anti- Xa:anti- IIa activity	1:1	2:1-4:1	>100:1
aPTT monitoring required	Yes	No	No
Inactivation by platelet factor 4	Yes	No	No
Capable of inactivation of platelet-bound factor Xa	No	Yes	Yes
Inhibition of platelet function	++++	++	No
Increases vascular permeability	Yes	No	No
Protein binding	++++	+	No
Endothelial cell binding	+++	+	No
Dose-dependent clearance	Yes	No	No
Primary route of elimination	Saturable binding processes Renal	Renal	Renal
Elimination half-life	30-150 minutes	2-6 hours	17 hours

مهارکننده‌های مستقیم ترومبین

مهارکننده‌های مستقیم ترومبین، یک دسته نسبتاً جدید از داروها هستند که اثر ضد انعقادی خود را با اتصال مستقیم به مکان فعال ترومبین و در نتیجه مهار اثرات بعدی آن اعمال می‌کنند. این داروها بدون دخالت پروتئین‌های اتصال‌ی دیگر مثل آنتی‌ترومبین، به ترومبین متصل می‌شوند. Bivalirudin و Lepirudin Argatroban داروهای تزریقی مهارکننده مستقیم ترومبین هستند که به عنوان آنتی‌کواگولانت جایگزین در بیماران دچار ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین در موارد ذکر شده در جدول ۳ تجویز می‌گردند. این عوامل به صورت انفوزیون وریدی مداوم تجویز می‌شوند و برای تعدیل دوز آن‌ها باید از مانیتورینگ aPTT استفاده نمود.

جدول ۳. خصوصیات فارماکولوژیک و بالینی مهارکننده‌های مستقیم ترومبین تزریقی

	Lepirudin	Bivalirudin	Argatroban
Route of administration	IV or SC (BID)	IV	IV
FDA-approved indication	Treatment of thrombosis in patients with HIT	Patients with UA undergoing PTCA; PCI with provisional use of GPI; patients with or at risk of HIT/HITTS undergoing PCI	Treatment of thrombosis in patients with HIT; patients at risk for HIT undergoing PCI
Binding to thrombin	Irreversible at catalytic site and exosite-1	Partially reversible at catalytic site and exosite-I	Reversible at catalytic site
Half-life in healthy subjects	1.3-2 hours	25 minutes	40-50 minutes
Monitoring	aPTT (IV), SCr/CrCI	aPTT/ACT, SCr/CrCI	aPTT/ACT, Live function
Clearance	Renal	Enzymatic (80%), Renal (20%)	Hepatic
Antibody development	Antihirudin antibodies in up to 40%-60% of patients	May cross react with antihirudin antibodies	No
Effect on INR	Slight increase	Slight increase	Increase
Initial dose for HIT	HITTS: Bolus": 0.4 mg/kg, up to a maximum of 110 kg, given over 15 to 20 seconds Infusion: 0.15 mg/kg/h HIT: no bolus; 0.1 mg/kg/h infusion	No bolus Infusion: 0.15 mg/kg/h	No bolus Infusion: 2 mg/kg/min" In critically ill patients: consider lower infusion rate of 0.5-1 mcg/kg/min
Initial dose for PCI	NA	Bolus: 0.75 mg/kg Infusion: 1.75 mg/kg/h	NA
Dosing in renal impairment	Bolus": 0.2 mg/kg (bolus dose is best avoided in patients with renal impairment) Infusion: CrCI 45-60: 0.075 mg/kg/h CrCI 30-44: 0.045 mg/kg/h CrCI 15-29: 0.0225 mg/kg/h CrCI < 15 mg/kg/h: no bolus; avoid or stop infusion HD: stop infusion and additional IV bolus	PCI: Bolus: no dose adjustment Infusion: CrCI <30: 1 mg/kg/h HD: 0.25 mg/kg/h HIT: No bolus Infusion: CrCI <30: 0.08 mg/kg/h HD: 0.02 mg/kg/h	CrCI <30 mg/kg/h: mean doses of 0.8 mcg/kg/min have been reported Note: Dose adjustment not required per product information but recent literature support dose adjustment as above

جدول ۳. خصوصیات فارماکولوژیک و بالینی مهارکننده‌های مستقیم ترومبین تزریقی

	Lepirudin	Bivalirudin	Argatroban
	doses of 0.1 mg/kg every other day should be considered if the aPTI ratio falls below 1.5		
Dosing in hepatic impairment	Dose adjustment not required	Dose adjustment not required	Initiate at 0.5 mcg/kg/min then titrate to aPTT 1.5-3.0 x baseline
<p>"Initial IV bolus ONLY recommended when life-threatening thrombosis is present. "Recent reports indicate that lower initial infusion rates of ~ 1.5 mcg/kg/min may be more appropriate. ACT, activated clotting time; aPTT, activated partial thromboplastin time; BID, twice daily; CrCl, creatinine clearance; GPI, glycoprotein IIb-IIIa inhibitor; HD, hemodialysis; HIT, heparin induced thrombocytopenia; HITTS, heparin induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome; IV, intravenous; PCI, percutaneous coronary intervention; PTCA, percutaneous transluminal coronary angioplasty; SC, subcutaneous; SCr, serum creatinine; VA, unstable angina.</p>			

Dabigatran داروی خوراکی مهارکننده مستقیم ترومبین است که برای پیشگیری از stroke در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی مورد تأیید است. این دارو همچنین برای پیشگیری و درمان ترومبوآمبولیسم‌های وریدی ارزیابی شده است. برخلاف وارفارین، Dabigatran در دوزهای ثابت بدون نیاز به پایش مداوم کواگولاسیون تجویز می‌شود. در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی، دوز ۱۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز در صورتی که کلیرانس کراتینین بیشتر از ۳۰ mL/min باشد و ۷۵ میلی‌گرم دو بار در روز در صورتی که کلیرانس کراتینین ۳۰-۱۵ mL/min باشد، استفاده می‌شود. در بیماران با کلیرانس کراتینین کمتر از ۱۵ mL/min این دارو پیشنهاد نمی‌شود. Dabigatran پیش دارویی است که در بدن به سرعت به ترکیب فعال تبدیل می‌گردد و سپس از طریق کلیه دفع می‌شود. نیمه عمر حذف دارو در بیماران با عملکرد کلیوی نرمال ۱۴ ساعت بوده که به ۲۷ ساعت در بیماران با نارسایی کلیوی شدید افزایش می‌یابد. جذب خوراکی دارو تحت تأثیر P-glycoprotein قرار دارد؛ بنابراین القاکننده و مهارکننده‌های P-glycoprotein می‌توانند به ترتیب غلظت خونی دارو را کاهش و افزایش دهند. با این وجود، به سبب اینکه این دارو توسط آنزیم‌های سیتوکروم P-450 متابولیزه نمی‌شود، تداخل دارویی با القاکنندگان و مهارکنندگان این آنزیم‌ها ندارند.

برخی از مهارکننده های مستقیم فاکتور X_a به عنوان جایگزینی برای وارفارین در پیشگیری از stroke در فیبریلاسیون دهلیزی، پیشگیری و درمان ترومبوآمبولیسم، سندروم حاد کرونری، و موارد مصرف دیگر در حال ارزیابی هستند. برخی از این عوامل شامل Rivaroxaban و Apixaban مورد تأیید سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA) در برخی اندیکاسیون های ذکر شده هستند.

گرچه در برخی از مطالعات اثربخشی مهارکننده مستقیم ترومبین (Dabigatran) و مهارکننده های مستقیم فاکتور X_a ارزیابی شده اند؛ با این وجود استفاده از این داروها در پیشگیری و درمان ترومبوآمبولی در بیماران مبتلا به سرطان نیازمند مطالعات بالینی بیشتر برای بررسی اثربخشی و عوارض جانبی این داروها در این دسته از بیماران است.

وارفارین

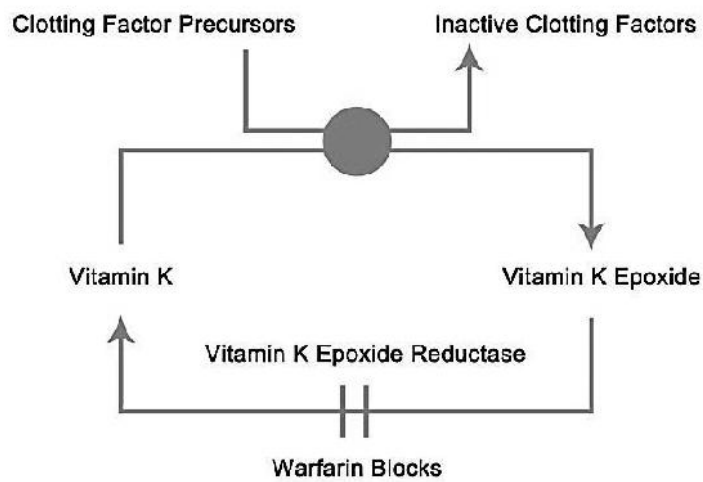
گرچه در درمان طولانی مدت ترومبوآمبولی LMWH نسبت به وارفارین در بیماران مبتلا به سرطان ارجح است؛ با این وجود برخی گایدلاین ها از جمله ASCO¹ و FNCLCC² مختصراً به این دارو اشاره کرده اند، به همین سبب در این قسمت با تفصیل بیشتری این دارو مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

وارفارین یک آنتی کوآگولانت با شروع اثر تأخیری است که به صورت آنتاگونیست ویتامین K عمل می کند. ویتامین K برای سنتز برخی فاکتورهای انعقادی شامل فاکتور II، VII، IX، X و همچنین برخی از پروتئین ها با اثر ضد انعقادی مثل پروتئین C و S ضروری است. وارفارین از متابولیسم احیاکننده ویتامین K اپوکساید غیرفعال به فرم فعال هیدروکینونی آن جلوگیری می کند (شکل ۲). تجمع ویتامین K اپوکساید غلظت ویتامین K فعال و سنتز فاکتورهای انعقادی را کاهش می دهد. غلظت فاکتورهای انعقادی به تدریج با توجه به نیمه عمر حذف آن ها کاهش می یابد (جدول ۴). بنابراین شروع اثر وارفارین تأخیری بوده و برای رسیدن به حالت پایدار نیاز به ۵

1 American Society of Clinical Oncology

2 French National Federation of the League of Centers Against Cancer

تا ۷ روز زمان دارد. غلظت پروتئین C و S که نیز به ویتامین K وابسته هستند، پس از درمان با وارفارین به تدریج با توجه به نیمه عمر حذف آن‌ها کاهش می‌یابد.



شکل ۲. مکانیسم عمل وارفارین

جدول ۴. نیمه عمر فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K

فاکتور انعقادی	نیمه عمر (ساعت)
II	۴۲-۷۲
VII	۴-۶
IX	۲۱-۳۰
X	۲۷-۴۸
پروتئین C	۹
پروتئین S	۶۰