

اثر دابیگاتران اتکسیلات، داروی جدید خوراکی ضد ترومبین مستقیم در جلوگیری از حوادث ترومبوآمبولیک در جراحی تعویض مفصل زانو

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۰۴/۲۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۰۹/۰۸

چکیده

مهدی مقتدایی، غلامرضا شاه‌حسینی
حسین فراهینی، علی یگانه
سعید رجب‌پور*

گروه ارتوپدی، مجتمع درمانی حضرت رسول
اکرم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

زمینه و هدف: دابیگاتران اتکسیلات (Dabigatran etexilate)، از معدود داروهای ضد انعقاد مهارکننده مستقیم ترومبین است که ویژگی آن شامل مصرف خوراکی، عدم نیاز به پایش مستمر عوارض، بی‌نیازی تطابق دوز دارویی می‌باشد. به‌اتکای این برتری‌ها، این دارو می‌تواند گزینه مناسبی جهت پیشگیری از ایجاد ترومبوآمبولی وریدی به‌دنبال جراحی تعویض مفصل زانو باشد. **روش بررسی:** در این مطالعه که به روش "بررسی بیماران" انجام شد، ۴۵ بیمار شامل ۵۰ مورد تعویض مفصل زانو که در بیمارستان‌های مورد مطالعه، تحت عمل جراحی قرار گرفتند، انتخاب شدند. جهت پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی پس از جراحی از دابیگاتران اتکسیلات به‌صورت ۱۱۰ میلی‌گرم در طول ۱-۴ ساعت اول پس از جراحی و سپس ۲۲۰ میلی‌گرم در روز به‌مدت ۱۰ روز استفاده شد. بیماران در سه نوبت تحت معاینه قرار گرفته و یک نوبت سونوگرافی داپلر وریدی در روز یازدهم انجام شد و مجدداً در انتهای ماه اول و ماه سوم پس از جراحی مورد معاینه قرار گرفتند. **یافته‌ها:** از کل بیماران مورد نظر فقط در یک مورد ترومبوز وریدی در سونوگرافی روز یازدهم گزارش شد ولی بیمار فاقد علائم بالینی بوده و نیز در سونوگرافی مجدد در روز سی‌ام و ماه سوم هیچ‌گونه ترومبوزی مشاهده نگردید. سایر بیماران هیچ علائم بالینی یا سونوگرافیک دال بر ترومبوز وریدی را نشان ندادند. در ضمن هیچ‌گونه عوارضی در بررسی سه‌ماهه بیماران مشاهده نشد. **نتیجه‌گیری:** دابیگاتران اتکسیلات به‌میزان ۲۲۰ میلی‌گرم در روز به‌مدت ۱۰ روز جهت پیشگیری از ترومبوز وریدی پس از عمل جراحی تعویض مفصل زانو توصیه می‌شود.

کلمات کلیدی: ضد ترومبین مستقیم، دابیگاتران اتکسیلات، جراحی تعویض مفصل زانو، ترومبوآمبولی وریدی.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان ستارخان، خیابان
نیایش، مجتمع درمانی حضرت رسول اکرم، گروه
ارتوپدی
تلفن: ۰۲۱-۶۶۵۰۷۰۵۹
E-mail: saeed_rajabpour@yahoo.com

مقدمه

عارضه می‌توان از علائم بالینی، سونوگرافی داپلر و ونوگرافی استفاده کرد.^۴ در مورد استفاده از آسپیرین برای جلوگیری از ایجاد ترومبوز ورید عمقی (Deep Vein Thrombosis (DVT) بین محققین اختلاف نظر وجود دارد.^۵ استفاده از وارفارین با مشکلاتی مانند نیاز به کنترل مداوم آزمایشگاهی و تداخلات دارویی همراه است که مصرف آن را مشکل می‌سازد.^۶ داروی تزریقی انوکسپارین (هپارین با وزن مولکولی پایین) هم با مشکلاتی مثل نیاز به تزریق و ایجاد ترومبوسیتوپنی همراه است.^۷ با این توصیفات، لزوم تولید داروی موثر جدیدی که کم‌عارضه بوده، و مصرف آن راحت باشد، غیر قابل انکار بود که در این بین دابیگاتران اتکسیلات توانسته است

بیماری‌های ترومبوآمبولیک (Thromboembolic diseases) یکی از شایع‌ترین عوارض جدی به‌دنبال عمل جراحی تعویض مفاصل هیپ و زانو هستند که وجود مرگ و میر ۴٪ نشانه اهمیت آن می‌باشد. در گزارش‌های اولیه که آرتروپلاستی بدون پروفیلاکسی روتین انجام می‌شد ترومبوز وریدی در ۵۰٪ بیماران ایجاد شد که در ۲٪ موارد منجر به مرگ گردید.^۱ بیش‌ترین شیوع ترومبوز وریدی در روز چهارم پس از جراحی است که نشان‌دهنده لزوم و اهمیت پیشگیری در روزهای اولیه پس از عمل جراحی می‌باشد.^۲ جهت تشخیص این

به میزان ۱۱۰ میلی گرم طی ۴-۱ ساعت پس از جراحی و سپس ۲۲۰ میلی گرم روزانه تا ۱۰ روز قرار گرفتند. جهت تسکین بیماران از پتیدین با نام Pethidine-Hameln (Darou Chekad Co., Iran) در بیمارستان و استامینوفن کدیین در منزل استفاده شد. آمپول سفازولین (Cefazolin) (Darou Shafa Co., Iran) یک گرم وریدی چهار بار در روز در بیمارستان و سفالکسین (Cephalexin) (Sobhan Co., Iran) ۵۰۰ میلی گرم چهار بار در روز تا ۱۰ روز در منزل جزء دستورات روتین همه بیماران بود. کلیه بیماران بلافاصله روز پس از عمل با کمک عصا با وزن گذاری نسبی، راه رفتند. هیچ کدام از بیماران از روش های ضد انعقاد دیگر اعم از دارویی و غیر دارویی (Pneumatic compression device یا Compression stocking) استفاده نکردند.

اندازه گیری نتایج: تاثیر دایگاتران اتکسیلات در جلوگیری از ترومبوآمبولی پس از TKA به دو روش بالینی و سونوگرافی انجام شد. عوارض نیز به طور مشابهی به دو روش بالینی و آزمایشگاهی تحت بررسی قرار گرفت. کلیه بیماران در طی مدت بستری و سپس به طور دوره ای تحت معاینه بالینی از نظر ایجاد علائم DVT و آمبولی وریدی و نیز خونریزی قرار گرفتند. جهت بیماران یک نوبت سونوگرافی داپلر رنگی وریدی در روز ۱۱ بعد از جراحی انجام شد که البته در مورد یک بیمار پس از یک ماه سونوگرافی تکرار گردید. آزمایشات (BUN, LFT INR, PTT, PT, CBC, Cr) در روز قبل از عمل و ۱۰ روز پس از عمل تکرار گردید. کلیه نتایج جهت ارزیابی های بعدی ثبت گردید. به کلیه بیماران در مورد چگونگی انجام طرح، فواید و عوارض دایگاتران اتکسیلات و نیاز به مصرف یک داروی ضد انعقاد پس از عمل جراحی TKA توضیح داده شد و رضایت آنان جهت شرکت در مطالعه اخذ گردید. دارو به صورت رایگان در اختیار بیماران قرار گرفت و شرکت سازنده، هزینه آن را تقبل نمود.

یافته ها

کلیه ۴۵ بیماری که از ابتدای تیرماه تا پایان اسفندماه ۱۳۸۹ در این مطالعه شرکت داشتند، دوز ۱۰ روزه دارو را به طور کامل استفاده کردند و هیچ کدام از مطالعه خارج نگردیدند. تاثیرهای مثبت دایگاتران اتکسیلات: با استفاده از دوز ۲۲۰ میلی گرم دارو به مدت ۱۰ روز، هیچ گونه مورد بالینی از ترومبوز

پاسخگوی این نیازها باشد^{۱۱،۱۲} و تاییدیه های لازم برای مصرف در بیماران را اخذ نماید.^{۱۳} جهت مصرف این دارو در هر کشوری نیاز به بررسی مجدد با بیماران بومی آن کشور و تایید ادعای شرکت سازنده و نیز بررسی عوارض ناشناخته دارو می باشد که هدف این طرح بررسی موارد فوق می باشد. دایگاتران اتکسیلات به طور قابل برگشت به ترومبین متصل شده و باعث مهار فعالیت ترومبین می شود. ظهور اثر آن سریع و قابل پیش بینی بوده و می توان به صورت تک دوز روزانه خوراکی تجویز نمود. دوزهای ۱۰۰ تا ۳۰۰ میلی گرم روزانه بهترین اثر را دارند. این دارو قبلاً به طور وسیع در چند Clinical trial با تعداد بیماران زیاد استفاده شده و نتایج اثبات شده ای دارد.^{۱۱،۱۲} داروی Dabigatran etexilate توسط شرکت (Boehringer ingelheim, Germany) تولید می شود.

روش بررسی

این مطالعه به روش بررسی بیماران (Case series method) انجام شد. مجموعه پژوهشی از تیر تا اسفندماه ۱۳۸۹ به طول انجامید. بیماران مورد مطالعه ۴۵ نفر بودند که ۴۰ بیمار TKA یک طرفه و پنج بیمار TKA دوطرفه انجام شد که مجموعاً ۵۰ دوره ۱۰ روزه داروی دایگاتران اتکسیلات استفاده شد (TKA دوطرفه با فاصله حداقل سه ماه انجام شد). بیماران ۵۵ تا ۷۹ ساله بودند، ۲۸ مورد زن و ۱۷ مورد مرد بودند. سمت مورد جراحی در پنج مورد دوطرفه، ۲۴ مورد طرف راست و ۱۶ مورد طرف چپ بود. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بود از بیماری های خونریزی دهنده، سکنه مغزی اخیر، جراحی ماژور، تروما، سکنه قلبی و فشار خون کنترل نشده در طی سه ماه اخیر و خونریزی گوارشی و ادراری در طی شش ماه اخیر، بیماری واضح کبدی یا کلیوی و مصرف NSAIDs در طی یک هفته قبل از جراحی، بدخیمی فعال و زنان در معرض حاملگی. در بین ۴۵ بیمار وارد شده به این طرح هیچ کدام شامل موارد فوق نگردیدند. کلیه بیماران تا سه روز پس از عمل در بیمارستان و سپس به طور سرپایی تحت نظر بودند. هیچ کدام از ۴۵ بیمار از مطالعه خارج نگردیدند. بیماران در بیمارستان های حضرت رسول اکرم و خاتم الانبیا تحت درمان بودند.

رژیم های درمانی: بیماران تحت درمان پیشگیری با Dabigatran etexilate با نام Pradaxa (Boehringer ingelheim Co., Germany)

آسپرین و وارفارین به دنبال جراحی تعویض مفصل هیپ و زانو با ۵/۵ درصد لخته در ونوگرافی در نقاط مختلف وریدهای اندام تحتانی همراه بود.^۸ در مطالعه Westrich که آسپرین و انوکسپارین به مدت چهار هفته به دنبال TKA در ۲۷۵ بیمار انجام شد منجر به ۱۷/۸٪ ترومبوز در گروه آسپرین و ۱۴/۱٪ ترومبوز در گروه انوکسپارین شد که روش تشخیص ترومبوز با سونوگرافی دو نوبت در روز ۵-۲ و هفته ۴-۶ بود.^۹ در مطالعه Fitzgerald که در ۳۴۹ بیمار به روش بررسی بالینی و ونوگرافی انجام شد، در گروه انوکسپارین، ۲۵٪ ترومبوآمبولی وریدی و ۲۶٪ DVT اندام گزارش شده در مقابل در گروه وارفارین ۴۵٪ ترومبوآمبولی وریدی و ۴۵٪ DVT اندام گزارش شد یک مورد ترومبوآمبولی ریوی کشنده نیز در گروه وارفارین گزارش شد.^۳ در مطالعه Larson که اثرات آسپرین به دنبال TKA بررسی شد، ۱۵/۹٪ DVT و ۱۵٪ ترومبوز بی علامت گزارش گردید.^۶ در متآنالیزی که توسط Imperiale انجام شد، انوکسپارین را ارجح بر وارفارین، آسپرین و Compression stocking دانست.^۷ در متآنالیز Westrich نیز شیوع DVT به دنبال آرتروپلاستی به دنبال روش های ضد انعقاد این گونه گزارش شد: آسپرین، ۵۳٪؛ وارفارین ۴۵٪؛ انوکسپارین ۲۹٪؛ Compression device ۱۷٪.^۷ مقالات تا اینجا توصیه به استفاده روتین از انوکسپارین جهت جلوگیری از DVT پس از جراحی های تعویض مفصل می کند ولی عوارض جانبی انوکسپارین، استفاده از داروی جدید ضد انعقاد دیگری را ایجاب نمود. در متآنالیز Imperiale اشاره به خطر خونریزی در مصرف انوکسپارین شده است.^۷ در بررسی Fitzgerald نیز ۶٪ خونریزی ماژور و ۱۰٪ خونریزی و ترشح از محل عمل را گزارش کرده است. مشکل دیگر انوکسپارین، تزریقی بودن آن می باشد.^۳ بر مبنای مطالعات فوق، Erikson، برای بررسی اثرات داروی جدید ضد انعقاد خوراکی دابیگاتران اتکسیلات از انوکسپارین به عنوان شاهد استفاده کرد.^{۱۱،۱۲} در این Randomized clinical trial که به صورت وسیع انجام شد، اثرات دابیگاتران اتکسیلات و انوکسپارین در بیمارانی که تحت عمل TKA قرار گرفتند، مقایسه گردید. در گروه دابیگاتران اتکسیلات که در ۱۱۴۶ بیمار انجام شد، DVT بی علامت در ۴/۶ درصد، ترومبوز علامت دار در ۰/۵ درصد و خونریزی در یک درصد بیماران ایجاد شد در مقایسه در گروه انوکسپارین، DVT بی علامت در ۶/۳ درصد، DVT علامت دار در ۰/۱

وریدی یا آمبولی ریوی گزارش نگردید. در بررسی سونوگرافیک نیز تنها یک مورد ترومبوز وریدهای تیبیال خلفی در پای چپ یک بیمار ۷۶ ساله مونث در روز ۱۱ بعد از عمل گزارش گردید که در سونوگرافی مجدد در پایان ماه اول و سوم هیچ شواهدی از ترومبوز گزارش نشد و بیمار تا آخرین بررسی ها در شش ماه بعد عمل، هیچ گونه مشکلی نداشته است.

عوارض Dabigatran etexilate: با استفاده از دوز ۲۲۰ میلی گرم دارو به مدت ۱۰ روز، هیچ گونه عارضه ای به صورت بالینی یا آزمایشگاهی در هیچ کدام از بیماران گزارش نگردید. هیچ یک از بیماران مجبور نشد که ادامه درمان دارویی را به علتی که مربوط به دارو یا مربوط به بیمار باشد، قطع نماید.

بحث

طی سال های گذشته تلاش های زیادی برای پیشگیری از ایجاد ترومبوآمبولی وریدی صورت گرفته است که در قالب مطالعات مختلف، نتایج گوناگونی را گزارش کرده اند. بر اساس مطالعات روش های مکانیکی مثل Compression boot و Foot pump هیچ تاثیر منفی روی بیمار ندارند ولی تحمل بیمار نسبت به آن ها کم بوده و فقط در دوره کوتاه بستری در بیمارستان مورد استفاده قرار می گیرند.^{۱۴،۱۵} اثر آسپرین نیز به عنوان پیشگیری DVT پس از TKA ثابت شده نیست به طوری که در مطالعات Westrich، Lotke و Hass ۵۹٪ تا ۷۳٪ DVT به دنبال TKA با مصرف آسپرین گزارش شده است.^{۲،۸} وارفارین نیز به عنوان یک داروی موثر نام برده می شود ولی مشکلات استفاده از این دارو عبارتند از تداخلات دارویی، نیاز به تحت نظر گرفتن مداوم، ظهور اثر تاخیری و خونریزی.^{۸،۹} داروی انوکسپارین نیز به عنوان یک داروی موثر که نیاز به مراقبت مداوم ندارد، مطرح می باشد ولی معایب آن تزریقی بودن دارو و خونریزی می باشد که به ویژه در مواردی که بیمار به صورت اسپینال و اپیدورال بی حسی گرفته است خطر هماتوم و علائم عصبی را افزایش می دهد.^{۳،۱۰} توصیه این مقالات استفاده از وارفارین یا انوکسپارین یا هر دو به همراه Foot compression device به مدت حداقل ۱۴ روز می باشد که در صورت وجود سابقه قبلی DVT باید تا شش ماه ادامه یابد.^{۷،۹} در مطالعه Lotke که روی ۳۸۸ بیمار انجام شد، مصرف

مشاهده نشد. عارضه خاصی نیز در طی مدت پی‌گیری بیماران ایجاد نشد. جهت بررسی DVT بی‌علامت نیز از سونوگرافی داپلر استفاده شد که به علت عوارض و هزینه‌های ونوگرافی و نیز تایید سونوگرافی داپلر به عنوان یک روش غربال‌گری مناسب جهت تشخیص DVT می‌باشد. به نظر می‌رسد که دابینگاتران اتکسیلات می‌تواند داروی مناسبی جهت پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی به دنبال TKA می‌باشد. تنها مشکل این دارو قیمت به نسبت بالا و نیز عدم پذیرش از سوی بیمه‌ها می‌باشد که به نظر می‌رسد با افزایش مصرف دارو به تدریج این مشکلات نیز حل شود.

درصد و خون‌ریزی در یک درصد موارد دیده شد. این مطالعه و سایر مطالعات مشابهی که در THA, TKA انجام شد تاییدکننده اثرات مشابه دابینگاتران اتکسیلات نسبت به انوکسپارین در جلوگیری از DVT به دنبال جراحی تعویض مفاصل است و توصیه به مصرف این دارو می‌کنند. در کنار موارد فوق، خوراکی بودن و عدم نیاز به تحت نظر گرفتن و عدم عوارض، از موارد مثبت این دارو می‌باشد که باعث پذیرش مناسب از طرف بیماران نیز می‌شود. در تحقیق حاضر که بر روی ۵۰ مورد TKA انجام شد هیچ موردی از ترومبوآمبولی واضح بالینی در بیماران به دنبال مصرف ۱۰ روزه دابینگاتران اتکسیلات

References

- Weitz JI. Emerging anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2006;96(3):274-84.
- Haas SB, Tribus CB, Insall JN, Becker MW, Windsor RE. The significance of calf thrombi after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 1992;74(6):799-802.
- Fitsgerald RH, Freedman KB, Brook KR. Enoxaparin versus warfarin for prevention of DVT after TKA. *J Bone Joint Surg* 2001;82-A:929-38.
- Murdock LE, Hofmann AA, Friedman R. The role of duplex ultrasonography in the detection of deep-vein thrombosis in asymptomatic, postoperative total hip and knee arthroplasty patients. *Orthop Trans*, 1992;16:710.
- Tremaine MD, Choroszy CJ, Gordon GH, Menking SA. Diagnosis of deep venous thrombosis by compression ultrasound in knee arthroplasty patients. *J Arthroplasty* 1992;7(2):187-92.
- Larson CM, Maric RZ, Joe HK. Aspirin and venous thromboemboli after knee replacement surgery. *J South Orthopedic Assoc* 2001;3A:215.
- Imperial TF, Joseph TN, Koo KH. Comparison metanalysis of low anticoagulants affect the DVT after THA. *JAMA* 1994;16:882.
- Lotke PA, Palevsky H, Keenan AM, Meranze S, Steinberg ME, Ecker ML, et al. Aspirin and warfarin for thromboembolic disease after total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1996;(324):251-8.
- Westrich GH, Haas SB, Mosca P, Peterson M. Meta-analysis of thromboembolic prophylaxis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 2000;82(6):795-800.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):338S-400S.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370(9591):949-56.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5(11):2178-85.
- European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR). Pradaxa [Online] 2008 [cited 2011 Dec 15]; Available from: URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true#
- Westrich GH, Menezes A, Sharrock N, Sculco TP. Thromboembolic disease prophylaxis in total knee arthroplasty using intraoperative heparin and postoperative pneumatic foot compression. *J Arthroplasty* 1999;14(6):651-6.
- Westrich GH, Sculco TP. Prophylaxis against deep venous thrombosis after total knee arthroplasty. Pneumatic plantar compression and aspirin compared with aspirin alone. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78(6):826-34.

Dabigatran etexilate, a novel oral direct thrombin inhibitor, for preventing thromboembolic events after knee replacement arthroplasty

Received: July 12, 2011 Accepted: November 29, 2011

Abstract

Mehdi Moghtadaee M.D.
Gholamreza Shahhoseini M.D.
Hosein Farahini M.D.
Ali Yegane M.D.
Saeed Rajabpour M.D.*

Department of Orthopedic Surgery,
Tehran University of Medical
Sciences, Tehran, Iran.

Background: Dabigatran etexilate is one of the few direct thrombin inhibitors with anti-coagulant activities and the following distinctive features: taken orally, no need to closely monitor for complications, and no need for regular dose adjustments. Relying on the above mentioned valuable advantages, dabigatran etexilate can be considered as a premier choice for the prevention of venous thromboembolism after knee replacement arthroplasty.

Methods: Forty five patients undergoing 50 knee replacement surgeries were included in this case-series study undertaken in Hazrat Rasool Akram and Khatam-alanbia Hospitals during 2010. Dabigatran etexilate was administered for the prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty in doses of 110 mg in the first 1-4 h after surgery followed by daily doses of 220 mg for 10 days. Patients were examined 3 times and a color Doppler sonography was performed on the 11th day to check for venous thrombosis. Finally, the patients were re-examined at the end of the 1st and the 3rd months postoperatively.

Results: Only one out of 45 patients was diagnosed to have venous thrombosis on sonography done on the 11th day but the patient did not have any symptoms and repeat sonographies at the end of the 1st and the 3rd months postoperatively showed no venous thrombosis either. No complications were witnessed in the patients in the 3-month follow-up period.

Conclusion: Dabigatran etexilate (220 mg/d for 10 days) can be an effective drug against venous thrombosis after total knee replacement surgeries.

Keywords: Dabigatran etexilate, direct thrombin inhibitors, knee replacement arthroplasty, venous thromboembolism.

* Corresponding author: Dept. of
Orthopedic Surgery, Rasoul Akram
Hospital, Nyayesh St., Sattarkhan Ave.,
Tehran, Iran.
Tel: +98-21-66507059
E-mail: saeed_rajabpour@yahoo.com