

مقدمه

آنتاگونیست‌های ویتامین کا، بیش از چندین دهه است که به‌عنوان درمان مؤثر در پیشگیری از سکتته مغزی ایسکمیک در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی، پیشگیری از ایجاد لخته در بیماران با تعویض یا ترمیم دریچه و درمان بیماران مبتلا به ترومبومبولی وریدی به‌کار برده شده است. بااین‌حال، درمان با وارفارین با مشکلات متعددی همراه است. مطالعات فارماکوتونومیک حاکی از آن است که برخی از بیماران به این دارو مقاوم بوده و برخی نیز نسبت به اثرات آن بسیار حساس می‌باشند. در این بیماران تنظیم دوز دارو بسیار به‌سختی امکان‌پذیر است و در برخی موارد علیرغم تلاش بسیار، بیمار پاسخ مناسبی به دارو نخواهد داد. از طرف دیگر تداخلات وسیع غذایی و دارویی استفاده از وارفارین را با محدودیت‌هایی روبه‌رو کرده است. نظارت مکرر وضعیت انعقادی بیمار و تنظیم پیوسته دوز برای حفظ اثر ضد انعقادی وارفارین منجر شده است تا بیماران نسبت به استفاده دارو تحمل‌پذیری نامناسبی داشته باشند. معرفی داروهای ضد انعقاد خوراکی جدید با اثر مستقیم مانند ریواروکسابان توانسته برخی از مشکلات ذکرشده در مورد وارفارین را تا حدودی برطرف کند. ریواروکسابان از مهارکننده‌های مستقیم فاکتور ده انعقادی است که در فیبریلاسیون دهلیزی غیردریچه‌ای، ترومبومبولی وریدی، و بیماری‌های عروق کرونر به کار برده می‌شود (۳-۱).

شروع عمل سریع‌تر، الگوی فارماکوکیتیک قابل پیش‌بینی، تداخلات کمتر غذا-دارو و ریسک سکتته‌های مغزی پایین‌تر باعث شده که این داروها نسبت به وارفارین در بیماران ترومبومبولی وریدی یا فیبریلاسیون دهلیزی غیر دریچه‌ای ارجح باشند (۴ و ۵).

مطالعات کنترل شده متعددی در رابطه با مقایسه اثربخشی و ایمنی آنتی‌کوآگولانت‌ها انجام شده است (۹-۶). در برخی از این مطالعات ایمنی و اثربخشی ریواروکسابان و وارفارین مشابه بوده و در برخی دیگر نتایج متفاوتی مشاهده شد (۹-۶). یکی از بزرگ‌ترین مطالعات که به بررسی اثرات ریواروکسابان در مقایسه با وارفارین در بیماران با فیبریلاسیون دهلیزی غیردریچه‌ای پرداخت، نشان داد که ریسک سکتته ایسکمیک یا آمبولی سیستمیک در بیماران دارای فیبریلاسیون دهلیزی غیردریچه‌ای در دو گروه ریواروکسابان و وارفارین مشابه است. اگرچه در مجموع میزان بروز خونریزی‌های شدید در دو گروه مشابه بود ولی خونریزی داخل جمجمه‌ای و کشنده در گروه ریواروکسابان به‌صورت معناداری نسبت به وارفارین کمتر گزارش شد (۱۰). علیرغم مزایای ذکر شده جهت این داروها، کمبود دانش در رابطه با مصرف منطقی دارو و هزینه تحمیلی می‌تواند استفاده آن‌ها را در بالین محدود و با مشکلاتی مواجه کند. با توجه به نتایج متفاوتی که از مطالعات گذشته منتشر شده است، نیاز به بررسی‌های بیشتر در سطح جامعه در رابطه با مقایسه این دو دارو احساس می‌شود. بنابراین مطالعه حاضر با هدف مقایسه ایمنی، اثربخشی، و پایبندی بیماران دریافت‌کننده وارفارین و ریواروکسابان طراحی شد.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر یک مطالعه آینده‌نگر است که به مدت ۱۸ ماه از ابتدای اردیبهشت ۱۳۹۸ تا انتهای مهرماه ۱۳۹۹ در بیمارستان امام علی (ع) کرمانشاه انجام گرفت. به‌منظور حفظ اصول اخلاقی در مطالعه و بر اساس اصول اخلاقی هلسینکی تأییدیه کمیته‌ی اخلاق

دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه اخذ گردید. (کد اخلاق: ۱۱۵۲. ۱۳۹۸. KUMS.REC) تمام بیماران بالای ۱۸ سال با هرگونه اختلال ترومبومبولیک یا مستعد آن که بر اساس تشخیص پزشک معالج کاندید دریافت داروی ریواروکسابان و یا وارفارین بودند، به مطالعه وارد شدند. این بیماران در بخش‌های مراقبت‌های ویژه، جراحی یا داخلی بیمارستان امام علی (ع) بستری شده بودند. نظر به اهمیت حجم نمونه، روش جمع‌آوری نمونه‌ها به صورت سرشماری در نظر گرفته و کلیه بیماران واجد شرایط در طی یک دوره ۱۸ ماهه جمع‌آوری شدند. رضایت آگاهانه از کلیه بیماران وارد شده به مطالعه دریافت شد. بیمارانی که طی بستری در بیمارستان به علت تغییر تشخیص اولیه داروی آنتی‌کوآگولانت آن‌ها قطع گشت یا کسانی که در پیگیری‌های تلفنی پاسخ‌دهی مناسب نداشتند از مطالعه خارج شدند.

روش گردآوری داده‌ها

اطلاعات پایه و بالینی بیماران در چک لیست‌های در نظر گرفته شده وارد گردید. در طی مدت زمان بستری بیماری‌های زمینه‌ای، رژیم درمانی مرتبط با دو داروی مورد مطالعه و اطلاعات آزمایشگاهی نیز ثبت شد. به صورت معمول وارفارین با دوز ۵ میلی‌گرم در بیماران شروع شده و بر اساس INR هدف تنظیم دوز صورت گرفت. در رابطه با ریواروکسابان دوز ۱۵ میلی‌گرم دوبار در روز در بیماران مبتلا به ترومبومبولی وریدی، دوز ۲۰ میلی‌گرم در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی و دوز ۱۵ میلی‌گرم در بیماران کاندید ترمیم دریچه یا عمل جراحی قلب باز تجویز گردید. در صورتی که بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی، دارای سرعت فیلتراسیون گلوبولولی بین ۱۵ تا ۵۰ میلی‌لیتر در دقیقه بر سطح بدن بودند، ریواروکسابان با دوز کاهش یافته ۱۵ میلی‌گرم در

روز تجویز شد. در صورتی که بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی همزمان آنتی‌پلاکت دریافت می‌کردند، نیز ریواروکسابان با دوز کاهش یافته ۱۵ میلی‌گرم در روز تجویز شد.

احتمال بروز خونریزی در بیماران بر اساس امتیاز به‌دست‌آمده از معیار HAS-BLED جهت هر بیمار محاسبه گردید. ریسک خونریزی بر اساس امتیاز HAS-BLED به صورت صفر، یک تا دو و حداقل سه طبقه بندی شده که به ترتیب معادل ریسک خونریزی خفیف، متوسط و شدید طبقه‌بندی می‌شود (۱۱ و ۱۲).

پیگیری بیماران مورد مطالعه

به‌منظور پیگیری بیماران چک لیستی در نظر گرفته شد، که یک ماه و حداقل ۶ ماه پس از دریافت دارو، از طریق تماس تلفنی با بیمار تکمیل گردید. در ابتدای تجویز داروی وارفارین، چک INR هر دو هفته و سپس ماهانه انجام گرفت. چک لیست ذکر شده در دو سطح ایمنی و اثربخشی، اطلاعات مرتبط با داروی ضد انعقاد دریافتی را بررسی می‌کرد. هرگونه مشکل در تهیه یا مصرف دارو و پایبندی بیمار به مصرف صحیح دارو نیز ثبت گردید.

اثربخشی داروها و خونریزی‌های شدید به‌عنوان پیامدهای اولیه مطالعه در نظر گرفته شدند. وقوع هرگونه وقایع ترومبومبولیک جدید مانند سکتة مغزی ایسکمیک، امبولی سیستمیک، حمله ایسکمی گذرا، سکتة قلبی، لخته بر روی استنت و ترومبومبولی وریدی به‌عنوان موارد عدم اثربخشی دارو ثبت شدند.

خون‌ریزی کشنده، افت هموگلوبین به میزان حداقل ۲ گرم بر دسی‌لیتر، نیاز به تزریق حداقل ۲ واحد خون، خون‌ریزی در اندام‌های حیاتی مثل جمجمه یا ناحیه شکمی به‌عنوان خونریزی‌های شدید در نظر گرفته شدند (۱۳).

دو گروه از آزمون independent sample t-test و در صورتی که متغیرها توزیع نرمال نداشتند، از آزمون غیرپارامتریک Mann Whitney استفاده شد.

یافته‌ها

این مطالعه به مدت ۱۸ ماه در بیمارستان امام علی (ع) کرمانشاه انجام گرفت. طی این مدت ۲۴۲ بیمار کاندید دریافت ریواروکسaban و وارفارین بوده که به مطالعه وارد شدند.

متوسط سن بیماران وارد شده به مطالعه $58/28 \pm 15/63$ سال بود. همان‌طور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، به‌صورت کلی از ۲۴۲ بیمار دریافت‌کننده دارو ۱۲۷ نفر (۵۲/۴۸ درصد) مرد و ۱۱۵ نفر (۴۷/۵۲ درصد) زن می‌باشند. بیماری‌های زمینه‌ای مانند دیابت و پرفشاری خون در بیماران دریافت‌کننده ریواروکسaban به‌صورت معناداری از سایر بیماران بالاتر بود (به‌ترتیب ۰/۰۰۱، $p=0/004$).

احتمال بروز خونریزی بر اساس معیار HAS-BLED در تمامی بیماران محاسبه شد. همان‌طور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود اغلب بیماران از نظر ریسک خونریزی در حد متوسط قرار داشته و تفاوت معناداری از جهت احتمال بروز خونریزی بین دو گروه بیماران وجود نداشت.

بروز مرگ‌ومیر به هر علتی و وقوع خونریزی‌های خفیف نیز به‌عنوان پیامدهای ثانویه در نظر گرفته شد. هرگونه خونریزی که شاخصه‌های خونریزی شدید را نداشته و نیازمند مداخله پزشکی یا انجام اقدام درمانی خاصی نباشد، نیز به‌عنوان خونریزی خفیف در نظر گرفته شد. خونریزی بینی، خون در ادرار، خلط خونی، خون در مدفوع و خون‌مردگی‌های سطحی جزء خونریزی‌های خفیف در نظر گرفته شدند (۱۴). جهت بررسی ایمنی به جز عوارض خونریزی دهنده سایر عوارض جانبی نیز ثبت و مقایسه شدند.

تجزیه و تحلیل آماری

جهت آنالیز آماری نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۵ مورد استفاده قرار گرفت. ابتدا توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون shapiro-wilk بررسی و سپس متغیرهای کمی به شکل میانگین \pm انحراف معیار نشان داده شدند. متغیرهای کیفی نیز به شکل عدد و درصد بیان شدند. ارزیابی متغیرهای کیفی با استفاده از روش تحلیلی جداول متقاطع و آزمون کای دو صورت پذیرفت. چنانچه حداقل ۲۰ درصد از متغیرها فراوانی قابل‌انتظار ۵ یا کمتر داشتند، از آزمون فیشر بجای کای دو استفاده شد. به‌منظور مقایسه پارامترهای کمی با توزیع نرمال بین

جدول ۱) مقایسه اطلاعات پایه و بیماری‌های زمینه‌ای بین بیماران دریافت‌کننده وارفارین و ریواروکسaban			
P-value	ریواروکسaban (نفر ۱۱۶)	وارفارین (نفر ۱۲۶)	متغیر
۰/۰۱۱	$61/07 \pm 14/28$ ۲۶ ۸۸	$55/78 \pm 16/41$ ۱۹ ۸۷	سن* (سال) حداقل سن حداکثر سن
۰/۸۱	(%) ۵۳/۴۵ ۶۲ (%) ۴۶/۵۵ ۵۴	(%) ۵۱/۵۹ ۶۵ (%) ۴۸/۴۱ ۶۱	جنس** مرد زن
۰/۰۰۴	(%) ۲۹/۳۱ ۳۴	(%) ۱۴/۲۸ ۱۸	دیابت**
۰/۰۰۱	(%) ۵۲/۵۹ ۶۱	(%) ۳۱/۷۴ ۴۰	پرفشار خونی**
۰/۴۱	(%) ۷/۷۶ ۹	(%) ۴/۷۶ ۶	نارسایی قلبی**
۰/۰۵۸	(%) ۹/۴۸ ۱۱	(%) ۳/۹۱ ۵	سابقه سکتة قلبی**
۰/۲۱	(%) ۲۴/۱۴ ۲۸ (%) ۶۳/۷۹ ۷۴ (%) ۱۲/۰۷ ۱۴	(%) ۳۵/۷۱ ۴۵ (%) ۵۳/۹۷ ۶۸ (%) ۱۰/۳۲ ۱۳	احتمال بروز خونریزی** خفیف متوسط شدید

مقدار P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری آماری در نظر گرفته شده است.
*Mann-Whitney U, **Chi-square test

خونریزی‌های شدید بین دو گروه وارفارین و ریواروکسابان مقایسه شد که تفاوت معناداری بین دو گروه وجود نداشت. ($p=0/24$) در گروه ریواروکسابان هیچ بیماری دچار خونریزی شدید نشده بود. این

خونریزی‌های شدید بین دو گروه وارفارین و ریواروکسابان مقایسه شد که تفاوت معناداری بین دو گروه وجود نداشت. ($p=0/24$) در گروه ریواروکسابان هیچ بیماری دچار خونریزی شدید نشده بود. این

ردیف	سن (سال)	جنس	علت	نوع خونریزی شدید	پلاکت مهم‌زمان داروهای آنتی	زمان بروز خونریزی	دوز وارفارین	INR زمان بروز خونریزی
۱	۶۸	زن	فیبریلاسیون دهلیزی	خونریزی داخل جمجمه	-	سه ماه پس از دریافت دارو	۵ میلی‌گرم	۲/۵
۲	۶۷	مرد	فیبریلاسیون دهلیزی	خونریزی داخل چشم	-	زمان دقیق مشخص نبود	۵ میلی‌گرم	۲/۷۵
۳	۵۱	مرد	جراحی قلب باز	کاهش هموگلوبین (بیش از 2g/dl)	آسپیرین	شش ماه پس از شروع دارو	۷/۵ میلی‌گرم	۳

خونریزی‌های خفیف در ۳۷ (۲۹/۳۶ درصد) بیمار دریافت‌کننده وارفارین و ۱۵ (۱۲/۹۳ درصد) بیمار دریافت‌کننده ریواروکسابان مشاهده شد. خونریزی‌های خفیف در گروه دریافت‌کننده وارفارین به صورت معناداری بیشتر بود ($p=0/002$). میزان بروز مرگ‌ومیر به هر علتی در ۸ بیمار گروه وارفارین و ۹ بیمار گروه ریواروکسابان گزارش شد. از نظر این رخداد تفاوت معناداری بین دو گروه وجود نداشت ($p=0/67$).

خونریزی‌های خفیف در ۳۷ (۲۹/۳۶ درصد) بیمار دریافت‌کننده وارفارین و ۱۵ (۱۲/۹۳ درصد) بیمار دریافت‌کننده ریواروکسابان مشاهده شد. خونریزی‌های خفیف در گروه دریافت‌کننده وارفارین به صورت معناداری بیشتر بود ($p=0/002$).

میزان بروز مرگ‌ومیر به هر علتی در ۸ بیمار گروه وارفارین و ۹ بیمار گروه ریواروکسابان گزارش شد. از نظر این رخداد تفاوت معناداری بین دو گروه وجود نداشت ($p=0/67$).

از نظر حوادث ترومبومبولیک تفاوت معناداری بین دو گروه گزارش نشد ($p=0/38$). یک بیمار (۰/۸۶ درصد) دریافت‌کننده ریواروکسابان ۱۱ ماه پس از دریافت دارو دچار ترومبومبولی وریدی شد. در گروه وارفارین چهار بیمار (۳/۱۷ درصد) دچار حوادث ترومبومبولیک شدند، که یک بیمار (۰/۷۹ درصد) ۵ ماه پس از دریافت وارفارین دچار ترومبومبولی وریدی شد. ۳ بیمار (۲/۳۸ درصد) نیز در ماه‌های شش، هفت و ده دچار سکته قلبی شدند.

در گروه وارفارین در مجموع ۷ بیمار (۵/۵۵ درصد) دسترسی مناسب به دارو نداشتند، ۴۳ بیمار دچار

را قطع کرده و وارفارین دریافت کردند. اختلالات انعقادی که بیماران را کاندید دریافت ریواروکسابان یا وارفارین کرد در جدول ۳ خلاصه شده است. در برخی موارد مانند جراحی قلب باز همراه با اندآرتکتومی ریواروکسابان به صورت تأیید نشده و بر اساس نظر پزشک تجویز گردید. در زمان پیگیری بیماران دریافت‌کننده وارفارین، INR در ۸ بیمار پایین‌تر از محدوده هدف و در یک بیمار بالاتر از محدوده هدف بود. دو بیمار نیز نوسانات زیادی در INR خود تجربه کردند. به علت عدم تنظیم دوز در

برتری می‌توان نتیجه‌گیری کرد که شانس خونریزی خفیف در گروه ریواروکسaban کمتر است. در آنالیز تک متغیره هیچ کدام از متغیرهای، گروه، سن، دیابت و فشارخون بالا با متغیر خونریزی شدید ارتباط آماری معنادار نداشتند.

در آنالیزهای تک متغیره فقط سن با وقایع ترومبومبولیک و مرگ و میر ارتباط آماری معنادار داشت که در نهایت در آنالیز چند متغیره نیز ارتباط معناداری دیده نشد.

مصرف هم‌زمان با آنتی پلاکت‌ها ریواروکسaban در ۱۵/۵۱ درصد بیماران (۱۸ بیمار) با دوز بالاتر از حد معمول (۲۰ میلی‌گرم بجای ۱۵ میلی‌گرم) تجویز شد.

جدول ۳) موارد علل تجویز وارفارین و ریواروکسaban در حین مطالعه

موارد کاربرد	۱۱۶ نفر ریواروکسaban (۴۷/۹۳٪)	۱۲۶ نفر وارفارین (۵۲/۰۷٪)
فیبریلاسیون دهلیزی غیر درجه‌ای	۱۹ (۱۴/۹۶٪)	۳۶ (۳۱/۰۳٪)
ترومبومبولی وریدی	۲۲ (۱۷/۳۲٪)	۲۳ (۱۹/۸۳٪)
عمل جراحی قلب باز همراه با اندآرتکتومی	۲۸ (۲۲/۰۴٪)	۴۸ (۴۱/۳۸٪)
ترمیم درجه‌ای	۴۸ (۳۸/۵۸٪)	۶ (۵/۱۷٪)
لخته بطن چپ	۲ (۱/۵۷٪)	۱ (۰/۸۶٪)
لخته دهلیز راست	۱ (۰/۷۹٪)	۰
سوراخ بین دو دهلیز	۶ (۴/۷۲٪)	۲ (۱/۷۲٪)

جدول ۴) نتایج آنالیز متغیرهای مداخله‌گر بر پیامدهای مطالعه خونریزی‌های خفیف

p-value	خونریزی‌های خفیف		
	عدم وقوع خونریزی خفیف	وقوع خونریزی خفیف	
۰/۰۰۲*	۸۹ ۱۰۱	۳۸ ۱۵	گروه وارفارین ریواروکسaban
۰/۰۳۱**	۵۹/۲۰ ± ۱۴/۶۳	۵۳/۲۰ ± ۱۷/۴۰	سن (سال)
۰/۰۰۶*	۸۸	۱۳	پرفشار خونی
۰/۰۴*	۴۳	۹	دیابت
خونریزی‌های شدید			
p-value	خونریزی‌های شدید		
	عدم وقوع خونریزی شدید	وقوع خونریزی شدید	
۰/۰۲۴***	۱۲۳ ۱۱۶	۴ ۰	گروه وارفارین ریواروکسaban
۰/۰۵۸**	۵۸/۲۳ ± ۱۵/۷	۶۲/۵ ± ۷/۸۵	سن (سال)
>۰/۹۹***	۱۰۰	۱	پرفشار خونی
>۰/۹۹***	۵۲	۰	دیابت
حوادث ترومبومبولی			
p-value	ترومبومبولی		
	عدم بروز حوادث ترومبومبولی	بروز حوادث ترومبومبولی	
۰/۰۳۸*	۱۲۳ ۱۱۵	۴ ۱	گروه وارفارین ریواروکسaban
۰/۰۰۴**	۵۷/۵۶ ± ۱۵/۵	۷۰/۸۳ ± ۸/۳۷	سن (سال)
۰/۰۰۴***	۹۷	۴	پرفشار خونی
۰/۰۳۴***	۵۲	۰	دیابت
مرگ و میر به هر علتی			
p-value	میر		
	میزان عدم وقوع مرگ و میر	میزان مرگ و میر	
۰/۰۶۷*	۱۲۲ ۱۰۷	۸ ۹	گروه وارفارین ریواروکسaban
۰/۰۰۳۶**	۵۷/۶۷ ± ۱۵/۴۵	۶۶/۵۷ ± ۱۵/۶۷	سن (سال)
۰/۰۵۷*	۹۵	۶	پرفشار خونی
۰/۰۷۶***	۴۸	۴	دیابت

*Chi-square, **Mann Whitney, *** Fisher's exact test

در دو بیمار (۱/۷۲ درصد) نیز علیرغم عملکرد کلیوی مناسب این دارو با دوز کم تجویز گردید (۱۵ میلی‌گرم بجای ۲۰ میلی‌گرم). سه نفر از بیمارانی که ریواروکسaban را با دوز بالاتر از حد معمول دریافت کردند، دچار خونریزی‌های خفیف شدند.

با توجه به اینکه دو گروه از نظر سن، سابقه دیابت و پرفشار خونی اختلاف معنادار آماری داشتند؛ از روش رگرسیون لجستیک جهت تعدیل اثرات متغیرهای فوق بر نتایج استفاده شد. به منظور کنترل اثرات این متغیرها و محاسبه پیامدهای خونریزی، وقایع ترومبومبولیک و مرگ و میر از مدل رگرسیون لجستیک با روش Backward Wald استفاده شد. همانطور که در جدول ۴ دیده می‌شود در آنالیزهای تک متغیره، متغیرهای سن، فشارخون بالا و گروه با خونریزی‌های خفیف ارتباط معنادار آماری داشتند که در آنالیز چند متغیره همانطور که در جدول ۵ مشاهده می‌شود بعد از ثابت نگه داشتن اثر سایر متغیرها فقط متغیر گروه با خونریزی‌های خفیف ارتباط آماری معنادار داشت. با توجه به نسبت

در مطالعه راکت (ROCKET) که بزرگ‌ترین کار آزمایشی بالینی در این زمینه است، مشخص شد در بیماران دارای فیبریلاسیون دهلیزی غیر دریچه‌ای داروی ریواروکسابان نسبت به وارفارین در پیشگیری از سکتة مغزی و ترومبومبولی سیستمیک مشابه بوده و برتری خاصی ندارد. همچنین مشخص گردید که میزان خونریزی‌های شدید در دو گروه تفاوتی ندارند، اما خونریزی‌های داخل جمجمه‌ای و خونریزی‌های کشنده به‌صورت معناداری در گروه ریواروکسابان کمتر اتفاق می‌افتد (۱۰).

کارآزمایی‌های بسیار اندکی در رابطه با مقایسه وارفارین و ریواروکسابان وجود دارد (۱۰ و ۱۸). بیشتر مطالعات صورت گرفته به‌صورت گذشته یا آینده‌نگر بوده که به مقایسه این دو دارو پرداخته‌اند (۸، ۱۵ و ۱۷). در برخی موارد نتایج به‌دست‌آمده از مطالعات دنیای واقعی در رابطه با ایمنی و اثربخشی ریواروکسابان و وارفارین متفاوت بوده است. در برخی از این مطالعات که به بررسی اثربخشی و ایمنی ریواروکسابان و وارفارین در بیماران فیبریلاسیون دهلیزی پرداخته بودند، ریواروکسابان دارای اثربخشی مشابه در کاهش ریسک ایسکمی مغزی و ترومبومبولی سیستمیک بود (۹-۷). در برخی از مطالعات نیز مشاهده شد که ریواروکسابان دارای ریسک ایسکمی مغزی و ترومبومبولی سیستمیک کمتری می‌باشد. اگرچه در اکثر این مطالعات امکان ارزیابی مدت‌زمانی که INR بیماران دریافت‌کننده وارفارین در محدوده درمانی قرار دارد، فراهم نبود (۱۹ و ۲۰). در مطالعه حاضر نیز به علت پیگیری‌های تلفنی دوره‌ای امکان این نوع ارزیابی فراهم نبود. در رابطه با عوارض جانبی نیز میزان خونریزی‌های خفیف و شدید در بیماران دریافت‌کننده ریواروکسابان و وارفارین در اکثر مطالعات مشابه بود (۱۹ و ۲۰). در

جدول ۵) رگرسون لجستیک نتایج آنالیز چند متغیره بر پیامدهای مطالعه			
خونریزی‌های خفیف			
	p-value	نسبت برتری	فاصله اطمینان
گروه (ریواروکسابان- وارفارین)	۰/۰۱۳	۰/۴۱	۰/۲-۰/۸۳
سن	۰/۲	۰/۹۸	۰/۹۶-۱/۰۰۸
پرفشار خونی	۰/۰۵۳	۱/۱۵	۱/۰۶-۲/۳۴
حوادث ترومبومبولی			
	p-value	نسبت برتری	فاصله اطمینان
سن	۰/۲۵	۱/۰۵	۰/۹۶-۱/۱۴
مرگ و میر به هر علتی			
	p-value	نسبت برتری	فاصله اطمینان
سن	۰/۱۲	۱/۰۶	۰/۹۸-۱/۱۶

بحث

در مطالعه حاضر اگرچه خونریزی‌های شدید در گروه وارفارین بیشتر بود و هیچ بیماری در گروه ریواروکسابان دچار خونریزی‌های شدید نشد؛ ولی از نظر آماری میزان این خونریزی‌ها و مرگ‌ومیر بین بیماران دریافت‌کننده وارفارین و ریواروکسابان مشابه بود. میزان خونریزی‌های خفیف نیز به‌صورت معناداری در گروه وارفارین بیشتر مشاهده شد. از نظر حوادث ترومبومبولیک نیز تفاوت معناداری بین دو گروه گزارش نشد.

با معرفی داروهای ضد انعقاد خوراکی جدید مطالعات متعددی در رابطه با مقایسه اثربخشی این داروها با وارفارین صورت پذیرفته است. اغلب مطالعات انجام گرفته در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی بوده است. تمامی مطالعات بر این مورد که ریواروکسابان حداقل ارزش مشابه با وارفارین دارد، اتفاق نظر دارند. در رابطه با مواردی مانند فیبریلاسیون دهلیزی دریچه‌ای، تعویض دریچه و سندروم آنتی فسفولیپید نیاز به مطالعات بیشتری است (۹، ۱۷-۱۵).

برخی مطالعات نیز احتمال خونریزی داخل جمجمه‌ای با ریواروکسaban کمتر مشاهده شد (۷ و ۱۶).

در برخی مطالعات نیز ایمنی و اثربخشی ریواروکسaban و وارفارین مشابه بوده است (۲۱ و ۲۲). مطالعه‌ای در سال‌های ۲۰۱۶-۲۰۱۲ بر روی بیماران دریافت‌کننده وارفارین و ریواروکسaban انجام گرفت. این مطالعه که کوهورت تاریخی بود، نشان داد ایمنی و اثربخشی داروی ریواروکسaban و وارفارین مشابه می‌باشد (۲۲). در مطالعه ما نیز ریسک حوادث ترومبومبولی و خونریزی‌های شدید بین دو گروه تفاوت معنادار آماری نداشت و تنها خونریزی‌های خفیف در گروه ریواروکسaban کمتر بود.

دو مطالعه مروری سیستماتیک در این زمینه در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی غیردریجه‌ای وجود دارد (۲۳ و ۲۴). در مطالعه اول که در سال ۲۰۱۳ صورت گرفت، ایمنی و اثربخشی داروهای ضد انعقاد خوراکی با وارفارین مقایسه شد. نتایج بررسی شده مشخص کرد که ریسک ترومبومبولی سیستمیک و سکتة مغزی ایسکمیک در بیماران دریافت‌کننده وارفارین و ضدانعقادهای خوراکی جدید مشابه می‌باشد. ضدانعقادهای خوراکی جدید در مقایسه با وارفارین ریسک خونریزی داخل جمجمه‌ای کمتری داشتند (۲۳). در مطالعه مروری دوم به بررسی یازده مطالعه در خصوص مقایسه وارفارین و ریواروکسaban پرداخته شده است. نتایج این بررسی نشان داد که ریسک ترومبومبولی سیستمیک و سکتة مغزی ایسکمیک با ریواروکسaban نسبت به وارفارین کمتر بود. در مجموع ریسک خونریزی‌ها نیز در این مطالعه مشابه گزارش شد؛ اگرچه ریسک خونریزی داخل جمجمه‌ای با ریواروکسaban کمتر و ریسک خونریزی گوارشی بیشتر بود (۲۴).

مطالعه‌ای توسط پیترسون (Peterson) و همکاران، بر روی بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی دریافت‌کننده وارفارین و ریواروکسaban انجام شد. این مطالعه هزینه‌های مرتبط با این دو دارو و آزمایش‌های دوره‌ای و ویزیت بیماران و بستری‌های مجدد را ارزیابی کرده و مشخص کرد که بیماران دریافت‌کننده وارفارین در مجموع هزینه‌های بیشتری را پرداخت می‌کنند (۲۵). یکی از تفاوت‌های مهم در مطالعات کارآزمایی بالینی و مشاهده‌ای در دنیای واقعی، در رابطه با درصد پابندی به مصرف دارو است. در بیشتر کارآزمایی‌های بالینی درصد پابندی بیماران به مصرف داروهای آنتی‌کوآگولانت بالاتر از مطالعات دنیای واقعی بوده است. برای مثال در کار آزمایی بالینی بزرگ راکت حدود ۲۴ درصد بیماران ریواروکسaban و ۲۲ درصد وارفارین را قطع نمودند (۱۰)؛ درحالی‌که در برخی مطالعات دنیای واقعی عدم پابندی به مصرف دارو به ۵۰ تا ۶۰ درصد رسیده است (۲۶). در مطالعه ما پابندی بیماران به مصرف دارو بالا بوده و تنها حدود ۱۲ درصد بیماران دریافت‌کننده ریواروکسaban به علت قیمت بالا داروی خود را قطع نمودند. در رابطه با وارفارین نیز علیرغم اینکه نسبت به ریواروکسaban قیمت مناسب‌تری دارد، ۱۳/۲۸ درصد از بیماران پابندی مناسبی نداشتند. مواردی مانند مراجعه مکرر به آزمایشگاه، نوسانات INR و دسترسی نامناسب به دارو از یک شرکت سازنده از دلایل این عدم پابندی بود. اگرچه در مطالعه حاضر بررسی هزینه‌های درمانی امکان‌پذیر نبود، ولی مطالعات مشابهی در این خصوص صورت گرفته است که در مجموع جایگزینی ریواروکسaban می‌تواند مقرون به صرفه باشد (۲۷ و ۲۸).

مطالعه‌ای توسط گردان (Gordan) و همکاران، در خصوص مقایسه هزینه‌های درمانی بیماران مبتلا به

ترومبوآمبولیک مانند ترومبوز ورید مرکزی (۲۹)، اختلالات دریچه‌ای و لخته‌های قلبی نیاز به مطالعات بیشتر احساس می‌شود.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد حوادث ترومبوآمبولیک در میان بیماران دریافت‌کننده ریواروکسابان و وارفارین از نظر آماری مشابه می‌باشد. در رابطه با ایمنی داروها نیز تنها خونریزی‌های خفیف در گروه وارفارین بیشتر بود. با توجه به اثربخشی و ایمنی مناسب داروی ریواروکسابان و کاهش هزینه‌های درمانی بیمار در طولانی مدت، این دارو می‌تواند جایگزین مناسبی جهت وارفارین در برخی حوادث ترومبوآمبولیک باشد. این پژوهش تحت حمایت مالی هیچ سازمان یا مؤسسه‌ای نمی‌باشد.

تضاد منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

فیبریلاسیون دهلیزی که کاندید دریافت وارفارین و ریواروکسابان بودند، صورت پذیرفت. نتایج این مطالعه نشان داد که مصرف ریواروکسابان می‌تواند هزینه‌های درمانی بیماران (مانند مراجعه به پزشک و آزمایشگاه) را کاهش دهد. با توجه به اثربخشی مناسب، این دارو می‌تواند جایگزین مناسبی جهت وارفارین باشد (۲۷). مطالعه دیگری نیز توسط جابری و همکاران بر روی هزینه‌های ناشی از ریواروکسابان و وارفارین در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی صورت پذیرفت. در این مطالعه هزینه‌های مستقیم و غیرمستقیم این دو دارو شامل هزینه مستقیم دارو، مراجعه به پزشک و آزمایشگاه، بستری مجدد، فیزیوتراپی، حمل و نقل و کاهش درآمد بیماران نیز بررسی گردید. نتایج این مطالعه مشخص کرد اگرچه هزینه مستقیم داروی ریواروکسابان بیش از وارفارین می‌باشد ولی در مجموع هزینه‌های تحمیلی به بیماران با مصرف داروی وارفارین بیشتر بوده است (۲۸).

با توجه به اینکه داروهای ضد انعقاد خوراکی جدید مانند ریواروکسابان گزینه جایگزینی مناسبی جهت داروی وارفارین می‌باشد، در برخی از حوادث

References:

1. Rivaroxaban: Drug information. Lexicomp. (Accessed January 2023, at <https://medilib.ir/uptodate/show/9498>)
2. Tadros R, Shakib S. Warfarin--indications, risks and drug interactions. Aust Fam Physician 2010; 39(7): 476-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20628660/>.
3. Kuruvilla M, Gurk-Turner C. A review of warfarin dosing and monitoring. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2001; 14(3): 305-6. doi: [10.1080/08998280.2001.11927781](https://doi.org/10.1080/08998280.2001.11927781).
4. Barón-Esquivias G, Marín F, Sanmartín Fernández M. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: from ROCKET AF to everyday practice. Expert Rev Cardiovasc Ther 2017; 15(5): 403-13. doi: [10.1080/14779072.2017.1309293](https://doi.org/10.1080/14779072.2017.1309293).
5. Chen ST, Hellkamp AS, Becker RC, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and a history of cancer: observations from ROCKET AF. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2019; 5(2): 145-52. doi: [10.1093/ehjqcco/qcy040](https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcy040).
6. Tabatabaie SA, Asharin MR, Assadi M, et al. Comparison of influence of enoxaparin with unfractionated heparin on acute myocardial infarction with ST-segment elevation. Iran

- South Med J 2009; 12(3): 198-205. (Persian)
URL: <http://ismj.bpums.ac.ir/article-1-192-en.html>.
7. Liu PH, Liu ZH, Niu MH, et al. A Comparative Study of the Clinical Benefits of Rivaroxaban and Warfarin in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation With High Bleeding Risk. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 803233. doi: [10.3389/fcvm.2022.803233](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.803233).
 8. Perales IJ, San Agustin K, DeAngelo J, et al. Rivaroxaban Versus Warfarin for Stroke Prevention and Venous Thromboembolism Treatment in Extreme Obesity and High Body Weight. *Ann Pharmacother* 2020; 54(4): 344-50. doi: [10.1177/1060028019886092](https://doi.org/10.1177/1060028019886092).
 9. Weir MR, Ashton V, Moore KT, et al. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and stage IV-V chronic kidney disease. *Am Heart J* 2020; 223: 3-11. doi: [10.1016/j.ahj.2020.01.010](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.01.010).
 10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10): 883-91. doi: [10.1056/NEJMoa1009638](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638).
 11. Brown JD, Goodin AJ, Lip GYH, et al. Risk stratification for bleeding complications in patients with venous thromboembolism: application of the HAS-BLED bleeding score during the first 6 months of anticoagulant treatment. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(6): e007901. doi: [10.1161/JAHA.117.007901](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007901).
 12. Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(2): 173-80. doi: [10.1016/j.jacc.2010.09.024](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.024).
 13. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3(4): 692-4. doi: [10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x).
 14. Metzger-Gumiela A, Skonieczny G, Konieczńska M, et al. Minor bleeding affects the level of knowledge in patients with atrial fibrillation on oral anticoagulant therapy. *Int J Clin Pract* 2020; 74(6): e13483. doi: [10.1111/ijcp.13483](https://doi.org/10.1111/ijcp.13483).
 15. Alberts MJ, He J, Kharat A, et al. Effectiveness and Safety of Rivaroxaban versus Warfarin Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients with Obesity and Polypharmacy. *Am J Cardiovasc Drugs* 2022; 22(4): 425-36. doi: [10.1007/s40256-021-00520-7](https://doi.org/10.1007/s40256-021-00520-7).
 16. Coleman CI, Turpie AGG, Bunz TJ, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients with a non-sex-related CHA2DS2-VASc score of 1. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019; 5(2): 64-9. doi: [10.1093/ehjcvp/pvy025](https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvy025).
 17. Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, et al. Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care. *BMJ* 2018; 362: k2505. doi: [10.1136/bmj.k2505](https://doi.org/10.1136/bmj.k2505).
 18. Hong KS, Kwon SU, Lee SH, et al. Rivaroxaban vs Warfarin Sodium in the Ultra-Early Period After Atrial Fibrillation-Related Mild Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2017; 74(10): 1206-15. doi: [10.1001/jamaneurol.2017.2161](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2161).
 19. Gorst-Rasmussen A, Lip GY, Bjerregaard Larsen T. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25(11): 1236-44. doi: [10.1002/pds.4034](https://doi.org/10.1002/pds.4034).
 20. Norby FL, Bengtson LGS, Lutsey PL, et al. Comparative effectiveness of rivaroxaban versus warfarin or dabigatran for the treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17(1): 238. doi: [10.1186/s12872-017-0672-5](https://doi.org/10.1186/s12872-017-0672-5).

21. Coleman CI, Thompson S, Ashton V, et al. Rivaroxaban Versus Warfarin in African American Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Natl Med Assoc* 2020; 112(4): 395-401. doi: [10.1016/j.jnma.2020.04.014](https://doi.org/10.1016/j.jnma.2020.04.014).
22. Russo-Alvarez G, Martinez KA, Valente M, et al. Thromboembolic and Major Bleeding Events With Rivaroxaban Versus Warfarin Use in a Real-World Setting. *Ann Pharmacother* 2018; 52(1): 19-25. doi: [10.1177/1060028017727290](https://doi.org/10.1177/1060028017727290).
23. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Calvo-Rojas G, et al. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups. *Thrombosis* 2013; 2013: 640723. doi: [10.1155/2013/640723](https://doi.org/10.1155/2013/640723).
24. Bai Y, Deng H, Shantsila A, et al. Rivaroxaban Versus Dabigatran or Warfarin in Real-World Studies of Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2017; 48(4): 970-6. doi: [10.1161/STROKEAHA.116.016275](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016275).
25. Peterson ED, Ashton V, Chen YW, et al. Comparative effectiveness, safety, and costs of rivaroxaban and warfarin among morbidly obese patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2019; 212: 113-9. doi: [10.1016/j.ahj.2019.02.001](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.02.001).
26. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(2): e003074. doi: [10.1161/JAHA.115.003074](https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003074).
27. Gordan H, Beyranvand MR, Sheibani M, et al. Cost Effectiveness of Rivaroxaban versus Warfarin to Prevent Stroke in Iranian AF Patients. *Sch Med Stud J* 2020; 2(3): 18-24. <https://doi.org/10.22037/smsj.v2i3.31619>.
28. Jaber N, Kavosi Z, Hooshmandi E, et al. The study of cost-effectiveness of rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation who developed ischemic stroke. *Stroke Res Treat* 2021; 2021: 5534873. doi: [10.1155/2021/5534873](https://doi.org/10.1155/2021/5534873).
29. Khorvash F, Farajpour-Khanaposhtani MJ, Hemasian H, et al. Evaluation of rivaroxaban versus warfarin for the treatment of cerebral vein thrombosis: A case-control blinded study. *Curr J Neurol* 2021; 20(3): 125-30. doi: [10.18502/cjn.v20i3.7687](https://doi.org/10.18502/cjn.v20i3.7687).

Original Article

Comparison of the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients with or Susceptible to Thromboembolic Events

F. Shahbazi (PhD)^{1*}, F. Heydarpour (PhD)², A. Kamari (PharmD)³,
M. Azizi (PharmD)³, M. Bahremand (MD)⁴, L. Shojaei (PhD)^{1,4***}

¹ Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

² Medical Biology Research Center, Health Technology Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

³ Student Research Committee, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

⁴ Clinical Research Development Center, Imam Ali and Taleghani Hospital, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

(Received 17 Apr, 2023)

Accepted 4 Nov, 2023)

Abstract

Background: The similar efficacy of rivaroxaban and warfarin in thromboembolic events was recognized in clinical trials. But there are a few studies about the comparison of these medications in real world. This study was designed with the aim of comparing the efficacy and safety of the rivaroxaban and warfarin.

Materials and Methods: All patients who received rivaroxaban or warfarin during April 2019 and October 2020 were recruited in the study. The major bleeding and thromboembolic events were considered as primary outcomes. Secondary outcomes were all cause mortality and minor bleeding. All of patients were followed for six months after recruitment and the end of study.

Results: Of 242 patients recruited during the 18 months, 116 patients received rivaroxaban and 126 received warfarin. There were no significant differences between warfarin and rivaroxaban regarding major bleeding ($p=0.24$) and thromboembolic events ($p=0.38$). The minor bleeding was significantly higher in warfarin group. (29.36% versus 12.93%, $p=0.002$). The all-cause mortality rate was similar between two groups ($p=0.67$). More than 12% of patients were discontinued rivaroxaban, due to high cost. In warfarin group, 14.28% patients did not have compliance due to laboratory fluctuations and inappropriate access to medication.

Conclusion: In the present study, warfarin and rivaroxaban had similar efficacy and safety. In addition, suitable compliance was observed in both groups.

Keywords: Rivaroxaban, Warfarin, Non-valvular atrial fibrillation, thromboembolism

©Iran South Med J. All rights reserved

Cite this article as: Shahbazi F, Heydarpour F, Kamari A, Azizi M, Bahremand M, Shojaei L. Comparison of the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients with or Susceptible to Thromboembolic Event. Iran South Med J 2023; 26(1): 51-62

**Address for correspondence: Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran. Email: shojaeilida99@gmail.com

*ORCID: 0000-0002-0640-356x

**ORCID: 0000-0002-0154-8487

Website: <http://bpums.ac.ir>

Journal Address: <http://ismj.bpums.ac.ir>