

السكري Diabetes Mellitus

السكري مجموعة من الاضطرابات الاستقلابية تشترك فيما بينها بارتفاع سكر الدم Hyperglycemia، وتنتج عن عوز الأنسولين النسبي أو المطلق.

تصنيف السكري

يُصنّف السكري تبعاً لمنظمة الصحة العالمية WHO إلى:

- ❖ سكري النمط الأول Type1 Diabetes.
- ❖ سكري النمط الثاني Type2 Diabetes.
- ❖ سكري حملي Gestational Diabetes Mellitus (GDM).

السكري النمط الأول Type1 Diabetes

يشكل السكري النمط الأول 5-10% من نسبة مرض السكري، ويتظاهر بتخرب خلايا بيتا في البنكرياس، مما يؤدي إلى غياب كامل للأنسولين ويحدث ذلك غالباً بألية مناعية ذاتية نتيجة وجود أضداد ذاتية.

السكري النمط الثاني Type2 Diabetes

يشكل السكري النمط الثاني 90% من نسبة مرض السكري، ويتظاهر بمقاومة الخلايا للأنسولين، وخلل نسبي في إفراز الأنسولين.

تعرف المقاومة على الأنسولين بأنها تناقص قدرة الخلايا الجسدية وخاصة الخلايا العضلية والدهنية على الاستجابة لتأثير الأنسولين في نقل الجلوكوز من الدوران العام إلى داخل هذه الخلايا. يقوم البنكرياس بإنتاج كميات إضافية من الأنسولين لمواجهة هذه المقاومة على فعل الأنسولين، مما ينتج عنه زيادة في مستويات الأنسولين وبالتالي حدوث فرط الأنسولين في الدم hyperinsulinemia. يفشل البنكرياس عند البعض في الحفاظ على حالة فرط إنتاج الأنسولين، مما يؤدي إلى ارتفاع مستويات الجلوكوز بعد الأكل وهذا يسمى اضطراب تحمل الجلوكوز impaired glucose tolerance. مع مرور الوقت تنقص قدرة البنكرياس على إفراز الأنسولين بشكل أكبر مما يؤدي إلى زيادة مستويات الجلوكوز، حتى في حالات الصيام، وهذا ما يدعى بالسكري النمط الثاني.

الأدوية المستخدمة في علاج السكري

تستطب خافضات السكر الفموية لعلاج السكري نمط 2، في حين يستطب الأنسولين لعلاج السكري نمط 1 بالإضافة للمراحل الأخيرة من السكري نمط 2.

تشمل آليات فعل الأدوية الخافضة للسكر الفموية عبر زيادة إفراز الأنسولين أو تحسين حساسية المستقبلات للأنسولين، أو تعزيز عمل هرمونات الانكريتين بالإضافة لزمرة جديدة تعاكس إعادة امتصاص السكر المطروح مع البول.

يُفرز الانكريتين من خلايا المسلك الهضمي بعد ابتلاع الطعام، ويقوم بتضخيم عملية إفراز الأنسولين المحرض بالغلوكوز وتنشيط إفراز الغلوكاكون، ومن أقوى الانكريتينات الببتيد المشابه للغلوكاكون-1 (GLP-1) 1. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1).

زمرة البيغوانيد Biguanide

تعد زمرة البيغوانيد من الأدوية الخافضة لسكر الدم التي تحسّن عمل الأنسولين بشكل مباشر. يشكل الميتفورمين المركب الوحيد المتوفر حالياً من زمرة البيغوانيد.

يمارس الميتفورمين تأثيراته الخافضة لسكر الدم عبر ثلاث آليات:

- إنقاص إنتاج الغلوكوز الكبدي وتنشيط تحلل الغليكوجين.
- إنقاص امتصاص الغلوكوز المعوي.
- تحسين الحساسية للأنسولين وبالتالي زيادة قبط الغلوكوز المحيطي.

الميتفورمين خط علاجي أول لدى مرضى السكري الذين لديهم عوامل خطورة قلبية منخفضة.

يحفز الميتفورمين على **إنقاص الوزن** بشكل خفيف أو تثبيت الوزن على الأقل، مما يشكل ميزة لدى المرضى الذين يعانون من السمنة وقد يعود ذلك إلى كبح الشهية وتقليل تناول الطعام، وذلك عكس العلاج بالأنسولين أو السلفونيل يوريا الذين يرتبطان غالباً مع زيادة الوزن، وقد يسوق أحياناً لحالات البدانة مع وجود جدل حول ذلك.

يقلل الميتفورمين من الأحداث القلبية الوعائية.

يسوق الميتفورمين لدى أطباء النسائية في حالات المبيض متعدد الكيسات كعلاج مساعد، (وهي حالة تسبب خلل في موعد الدورة الشهرية وشعرانية نمط ذكوري وتساقط شعر الرأس) وتفسير ذلك هو الآتي:
تترافق المتلازمة مع مقاومة لفعل الأنسولين لذا فإن البنكرياس يفرز المزيد من الأنسولين للتغلب على هذه المقاومة ولجعل السكر متاح للخلايا. يُعتقد أن زيادة الأنسولين تؤدي لزيادة إنتاج الأندروجين (هرمون الذكورة) من المبايض وتفاقم الحالة، أما خفض السكر من قبل الميتفورمين يقلل الحاجة لإفراز الأنسولين الزائد.

الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً للميتفورمين هي أعراض هضمية، بما في ذلك طعم معدني في الفم، وفقدان الشهية المعتدل، والغثيان، وحس انزعاج في البطن، والإسهال، وفي حالات نادرة حماض لبني.

زمرة السلفونيل يوريا Sulfonylurea

تعد زمرة السلفونيل يوريا من الأدوية الشائعة المستخدمة لعلاج السكري النمط الثاني حيث تعمل على تحريض إفراز الأنسولين بشكل مباشر من خلايا بيتا في البنكرياس وبالتالي خفض سكر الدم، لذا فهي مفيدة فقط لدى مرضى محافظين على جزء من وظيفة خلايا بيتا.

تنقسم السلفونيل يوريا إلى **جيلين**، الجيل الأول مثل كلوربروباميد لم يعد يستخدم نتيجة طول فترة تأثيره وبالتالي اختطار حدوث هبوط سكر الدم، أما أفراد الجيل الثاني فتتضمن غليبيزيد، غليبوراييد (غليبينكلاميد)، غليمبيريد، غليكلازيد، تختلف عن بعضها بشكل أساسي من ناحية مدة فترة التأثير، التي قد تفوق 24 ساعة مع غليبوراييد و غليمبيريد، وتبلغ 14-16 ساعة مع غليبيزيد، في حين تكون 24 ساعة مع غليكلازيد.

بعد فترة من استخدام أدوية السلفونيل يوريا (سنة أشهر إلى عدة أعوام)، قد تضعف قدرة خلايا بيتا في البنكرياس على التحكم بسكر الدم، وقد تكون بحاجة لاستخدام زمر أخرى من الأدوية الخافضة للسكر، ويسمى هذا فشل العلاج الثانوي بأدوية السلفونيل يوريا.

بالنسبة لملف مأمونية السلفونيل يوريا مع **الحوادث القلبية الوعائية فإنه يبقى مثار جدل**، وقد أشارت بعض الدراسات إلى أن العلاج بالسلفونيل يوريا قد يرتبط مع نتائج أسوأ لدى المرضى الذين أصيبوا باحتشاء عضلة القلب.

تعد **نوبات انخفاض سكر الدم** من **الآثار الجانبية** الأكثر شيوعاً مع السلفونيل يوريا خاصةً مع الأدوية طويلة التأثير مثل غليبوراييد، ويزداد احتمالها عندما يهمل المريض تناول وجباته الطعامية في أوقات منتظمة ويمارس النشاط البدني المجهد. من الآثار الجانبية الأخرى زيادة الوزن التي تعد شائعة عند استخدام مركبات السلفونيل يوريا.

من **المشاركات المشهورة** هي ميتفورمين + غليبوراييد (غلوفانس).

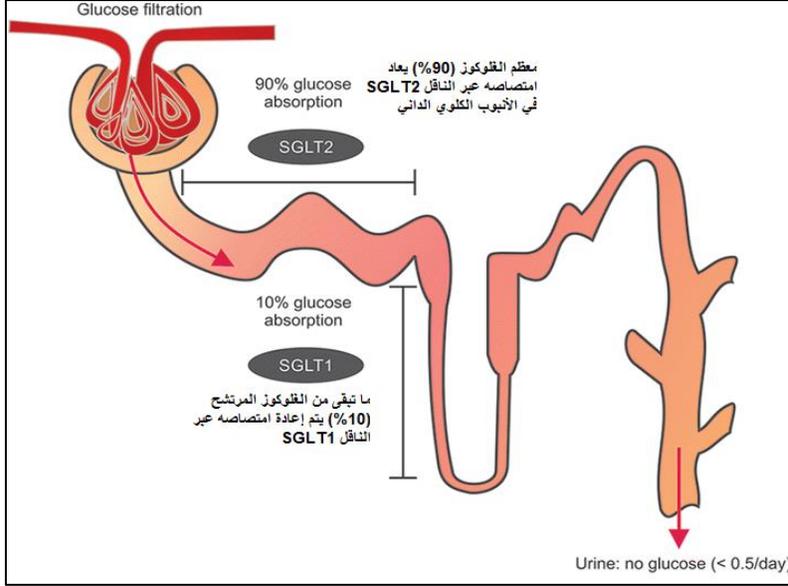
مثبطات دي ببتيديل ببتيداز 4 (DPP-4) dipeptidyl peptidase 4

تعدّ هذه الزمرة (Sitagliptin, Vildagliptin) من الأدوية التي تطيل تأثير هرمونات الانكريتين incretin وذلك بتنشيط إنزيم DPP-4 الذي يدرّك عدد من الببتيدات الفعالة بيولوجياً بما في ذلك الانكريتينات داخلية المنشأ مثل GLP-1 (Glucagon-like peptide-1)، لذا فهي تخفض سكر الدم عبر تعزيز إفراز الأنسولين المعتمد على الغلوكوز وتضخيم إشارته، إبطاء إفراغ المعدي، وتقليل إفراز الغلوكاكون بعد الطعام.

متهمة حديثاً بتطوير فشل القلب.

من **المشاركات المشهورة** هي ميتفورمين + سيتاغلبتين (ميتاغلبتين).

مثبطات ناقل الصوديوم والغلوكوز-2 المشترك SGLT2i (Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors)



يتواجد ناقل صوديوم-غلوكوز-2 ويسمى اختصاراً SGLT2 في الأنبوب الكلوي الداني ويكون مسؤولاً عن إعادة امتصاص 90% من الغلوكوز المرشح عبر المرشحة الكبيبية، في حين يكون الناقل SGLT1 مسؤولاً عن إعادة امتصاص ما تبقى من الغلوكوز المرشح (10%).

تقوم مثبطات SGLT2 بتنشيط الناقل SGLT2 وزيادة إطراح الغلوكوز في البول وبالتالي انخفاض قيم السكر في الدم لدى مرضى السكري النمط الثاني.

على الرغم من أن مثبطات SGLT2 تقوم بتنشيط إعادة امتصاص الغلوكوز في الأنبوب الكلوي الداني بشكل كامل تقريباً، فإن قيمة التنشيط هي حوالي 50% تعتمد على قيم الغلوكوز التي تطرح في البول .

إن تأثير هذه الزمرة الخافض لسكر الدم لا علاقة له بوظيفة خلايا بيتا أو بحساسية المستقبلات للأنسولين، لذلك من غير المحتمل أن تسبب هبوط سكر دم في حال استخدامها كعلاج وحيد، كما يمكن استخدامها في جميع مراحل علاج مرضى السكري (بما أن آليتها غير معتمدة على الأنسولين بشكل مطلق).

من تأثيرات زمرة مثبطات SGLT2 الأخرى خفض ضغط الدم، وخفض الوزن بمعدل يتراوح بين 2-3 كغ.

من أفراد هذه الزمرة الحاصلة على الـ FDA داباغليفلوزين، وإمباغليفلوزين.

يوجد العديد من الأدلة التي تشير إلى فوائد هذه الزمرة الكبيرة في التخفيف من الحوادث القلبية الوعائية وتحسين الوظيفة الكلوية وتقليل من تطور فشل القلب.

من أشيع الأعراض الجانبية لهذه الزمرة إنتانات الفرج والمهبل الفطرية، والإنتانات البولية، والتبول المتكرر.

حديثاً، أصبحت هذه الأدوية خط علاجي أول لدى مرضى السكري الذين لديهم عوامل خطورة قلبية متوسطة لمرتفعة في حين يكون الميتفورمين خط أول في حال كان لديهم عوامل خطورة قلبية منخفضة، كما أنها خط علاجي أول لدى مرضى السكري الذين لديهم فشل قلبي أو تدهور وظيفة كلوية.

حديثاً أيضاً، تم الموافقة على وصف داباغليفلوزين بالإضافة للأنسولين لدى مرضى سكري من النمط الأول.

من المشاركات الحديثة هي ميتفورمين + إمباغليفلوزين (دياكول بلس).

الأنسولين

ينخفض الأنسولين بشكل ملحوظ في نهاية الأمر لدى العديد من المرضى الذين يعانون من السكري نمط ثاني، لذا فالعلاج الوحيد الذي يصحح هذا الخلل هو الأنسولين ذاته، كما أن مرضى السكري نمط أول بحاجة لأخذ الأنسولين بشكل دائم.

أنماط مستحضرات الأنسولين:

- المستحضرات قصيرة التأثير short-acting: بداية تأثيرها سريعة (30 دقيقة) وفترة تأثيرها قصيرة (5-8 ساعة) مثل Regular Insulin، وتؤخذ قبل الوجبات بنصف ساعة لتغطية ارتفاع سكر الدم.
- المستحضرات متوسطة التأثير: بداية تأثيرها (1-2 ساعة) وفترة تأثيرها (14-24 ساعة) مثل neutral protamine hagedorn (NPH)، تغطي سكر الدم عند توقف عمل المستحضرات قصيرة التأثير.
- المستحضرات مديدة التأثير: بداية تأثيرها بطيئة (3-4 ساعة) وفترة تأثيرها (أكبر من 24 ساعة) Insulin glargine، تغطي سكر الدم عند توقف عمل المستحضرات قصيرة التأثير.
- مزائج الأنسولين: يتوافر عدد من مزائج الأنسولين، مثل مزائج NPH 30/70 أو 50/50 مع الـ Regular Insulin.

الأدوية المستخدمة في اضطرابات التخثر

الفيزيولوجيا الطبيعية للإرقاء

الإرقاء hemostasis هو عمل يهدف إلى وقف النزف وفقدان الدم إثر أذية وعائية (رض أو قطع).

تلعب خلايا البطانة الدموية دوراً هاماً في الوعاء الطبيعي غير المتأذي وذلك بفضل اصطناعها عدة مواد منها:

*NO الموسع للأوعية

*البروستاسكلين المثبط لتجمع الصفائح

يضاف إلى ما سبق، تمنع الشحنة السالبة في الجدار التصاق الصفائح وكذلك النعومة الفائقة للبطانة الوعائية.

آلية الإرقاء الفيزيولوجي:

يتضمن تسلسل وتضامن آليات ثلاث هي:

-آلية وعائية.

-آلية صفيحية.

-آلية بلازمية.

-الآلية الوعائية:

يؤدي حدوث أذية وعائية إلى تقبض وعائي موضعي نتيجة غياب إفراز NO، مما يؤدي إلى تحديد وتقنين في صبيب الوعاء المصاب، وبالتالي إلى تناقص في الدم النازف.

بالإضافة لغياب إنتاج البروستاسكلين وتكشيف الكولاجين وتبدل الشحنة في الوعاء وهذا سيؤثر على وظيفة الصفائح.

-الآلية الصفيحية:

تهدف إلى محاولة سد الشق أو الثغرة الوعائية مؤدية إلى تشكل الخثرة الصفيحية، والتي تتم بواسطة الصفائح.

يؤدي عادة جرح الوعاء إلى تكشيف الكولاجين، وتبدل في الشحنة الكهربائية للجدار الوعائي، فتجذب الصفائح وتتفاعل

بغياب البروستاسكلين ثم يتبدل شكلها القرصي، وتحرر بعض العوامل (سيروتونين، ترومبين، ترموكسان A2،

ADP) التي تفعل المزيد من الصفائح.

يحتوي غشاء الصفائح على مستقبلات غليكوبروتين من نوع

IIIaIIb يرتبط مع الفيبيرينوجين في البلازما (ينتج من الكبد)

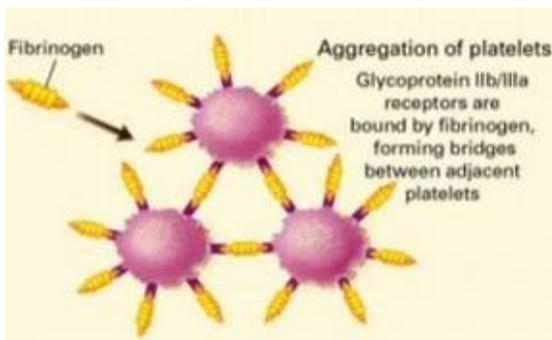
وتلعب دوراً أساسياً في التجمع الصفيحي (لكنه لا يستطيع الارتباط

به دون تفعيل الصفائح).

بعد تفعيل الصفائح بمركبات مثل ADP يتغير شكل المستقبل

IIIaIIb مما يسمح للفيبيرينوجين بالارتباط به، وإن هذا الفيبيرينوجين

يشكل جسراً بين غليكوبروتين IIIaIIb لصفحتين مختلفتين وهذا يحرض على التجمع الصفيحي.



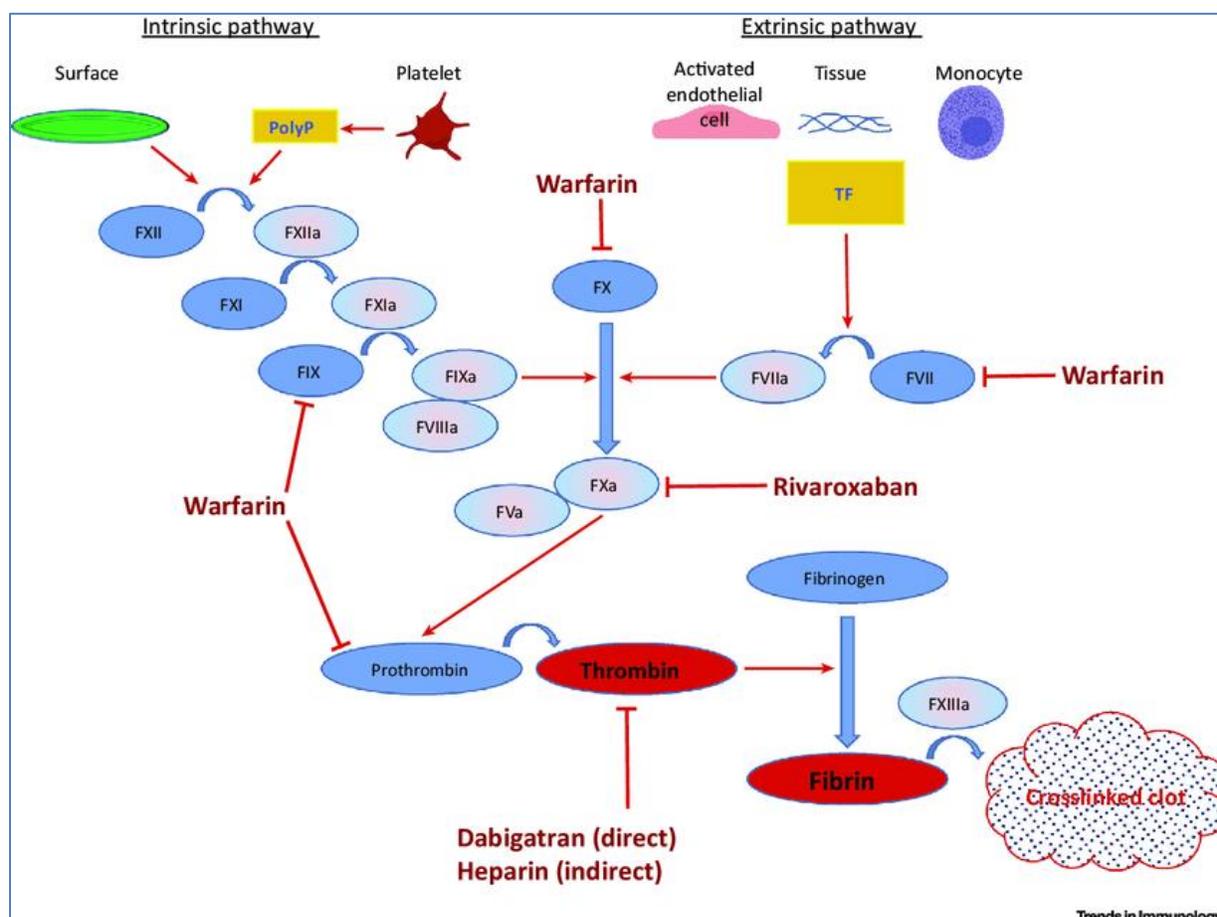
إذا كان الشق صغيراً، تعمل الصفائح على سد الثغرة بالخرثرة الصفيفية وهذا كافٍ لإيقاف ضياع الدم، وإلا نحن بحاجة لتدخل آليات أخرى (الآلية البلازمية).

-الآلية البلازمية:

إذا كان الشق كبيراً لا تكفي الخرثرة الصفيفية لإيقاف النزف، هنا تبرز الحاجة إلى تدعيم الخرثرة الصفيفية بألياف الفيبرين عبر شلال التخثر أي دعم الإرقاء البدئي بتخثر بلازمي.

إن تفعيل مختلف عوامل التخثر البلازمية الضروري للتخثر يتم بواسطة طريقتين متميزتين: الطريق الداخلي الذي يتألف من عوامل موجودة في الدوران، والطريق الخارجي الذي يحتاج لعوامل نسيجية غير موجودة بشكل طبيعي في الدوران، لكنها تتحرر في أثناء الأذية الوعائية من الأنسجة المحيطة (تبدأ بالعامل النسيجي (TF).

يشكل العامل العاشر الفعال (Xa) ملتقى الطريق الخارجي والداخلي، ويكون منطلقاً لطريق مشترك نهائي للشلال التخثري عبر تحويل البروترومبين إلى ترومبين، والذي يحول بدوره الفيبرينوجين المنحل إلى خيوط الفبرين غير المنحلة حيث يتم الكريات الحمراء وبالتالي تتشكل الخرثرة البلازمية.



ملاحظات

- ✓ تقصد بمصطلح الإرقاء البدني حصيلة عمل الصفائح الدموية وخلايا البطانة الدموية للأوعية.
- ✓ يستدل عادةً على الإرقاء البدني بقياس زمن النزف الذي يتراوح في الحالة الطبيعية بين 1 و 6 دقائق، وهو يعبر عن فاعلية الصفائح.
- يطول زمن النزف هذا ويصبح أكبر من 10 دقائق عند وجود تشوهات وعائية أو تشوهات بألياف الكولاجين (نقص التصاق الصفائح) أو نتيجة لنقص الصفائح أو لتشوهها، أو غياب الفيبرينوجين من الدم.
- ✓ يبدو أن دور الصفائح الدموية أكثر أهمية في الخثرات الشريانية منها في الوريدية، لأن الخثرات الشريانية تحتوي بشكل أساسي على كتل من الصفائح، وقليل من الكريات البيضاء والحمراء، بينما محتوى الخثرات الوريدية يكون بشكل أساسي كريات حمراء محجوزة في خيوط الفيبرين.
- وعلى هذا فإن مضادات التجمع الصفحي هي أكثر ملاءمة في الوقاية من الخثرات الشريانية (مثل الخثرات في الشرايين الإكليلية أو الدماغية)، بينما مضادات التخثر أكثر ملاءمة للوقاية من الخثرات الوريدية (مثل الخثرات الوريدية العميق والصمات الرئوية) لكنها تستخدم أيضا في الخثرات الشريانية.

الأدوية المضادة لتجمع الصفائح (المتبطة للإرقاء البدني) antiplatelet agents

تستطب الأدوية المضادة لتجمع الصفائح في الوقاية والمعالجة للخثرات المتشكلة في الدوران الشرياني (الشرايين الإكليلية والدماغية) مثل حالات احتشاء العضلة القلبية، كذلك في معالجة الخناق الصدري غير المستقر، وفي الحوادث الوعائية الدماغية.

يوجد عدة زمر أهمها زمريتين: مثبطات إنزيم السيكلوأكسجيناز - مثبطات مستقبلات الـ ADP.

مثبطات إنزيم السيكلوأكسجيناز - الأسبرين

يعمل الأسبرين عن طريق تثبيط إنزيم cyclo-oxygenase بشكل غير عكوس وإن هذا التثبيط سيمنع الصفائح من استقلاب حمض الأراشيدونيك (الموجود في غشائها الخلوي) وتحويله إلى البروستاغلاندينات والترمبوكسان TxA2 الضروري لتجمع الصفائح.

إن تثبيط اصطناع الـ TxA2 في الصفائح هو نهائي أي يستمر باستمرار حياة الصفيحة (6-10) أيام لأن الصفائح خالية من النواة ولا تستطيع اصطناع انزيمات جديدة، لذلك فإن الأسبرين يطيل زمن النزف ولعدة أيام بعد جرعة وحيدة.

ملاحظات:

- ✓ إن الأسبرين يقوم أيضا بتثبيط اصطناع البروستاغلاندينات من خلايا بطانة الأوعية الدموية ومنها البروستاساكنين المضاد لتجمع الصفائح، لكن هذه الخلايا تملك نواة وبالتالي تستطيع تصنيع إنزيم cyclo-oxygenase جديد على عكس الصفائح، كما أن فعل الأسبرين بجرعات منخفضة يكون على الصفائح بشكل أكبر.

✓ تقوم مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الأخرى NSAIDs بنفس فعل الأسبرين لكن تثبيطها للإنزيم يكون بشكل عكوس مما يعطي فعل مثبط لتجمع الصفائح أقل ديمومة من الأسبرين (ساعات فقط مقابل عدة أيام للأسبرين).

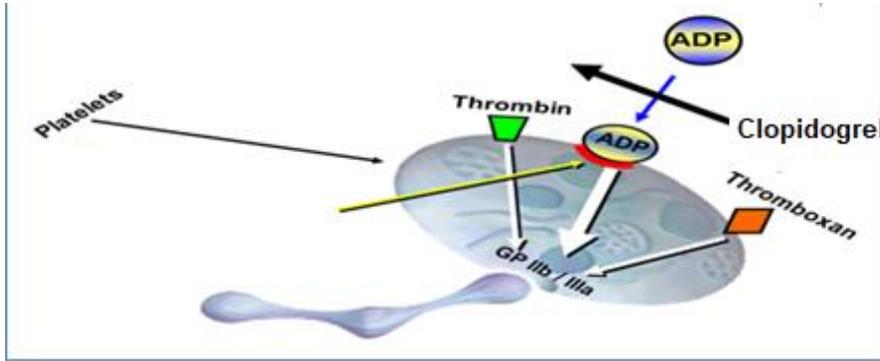
يكون المقدار المنصوح به من الأسبرين في المعالجة طويلة الأمد (75-150 ملغ/ 24 ساعة). أما في الحالات الحادة الخثارية مثل الاحتشاء فإن الجرعة تكون أعلى من ذلك. وقد بينت الدراسات السريرية فائدة الأسبرين في الوقاية من احتشاء العضلة القلبية وفي الوقاية من الحوادث الوعائية الدماغية.

يعيب الأسبرين تأثيره المقترح للمعدة.

مثبطات مستقبل الـ ADP

تمتلك الصفائح على سطحها مستقبل لـ ADP يدعى P2Y₁₂ وإن ارتباط ADP بهذا المستقبل ضروري لتفعيل سبيل الغلوكوبروتين IIB IIIA المهم من أجل تجميع الصفائح عبر الفيبرينوجين.

تقوم أدوية مثل كلوبيدوغريل Clopidogrel ، برازوغريل، تيكاغريلور بتثبيط ارتباط ADP بمستقبله مما يؤدي لمنع تجميع الصفائح.



✓ تشارك هذه الزمرة مع الأسبرين غالباً، كما أنها قد تكون بديلاً عن الأسبرين في حال وجود مضاد استقلاب عليه.

✓ تكون جرعة الكلوبيدوغريل اليومية 75 ملغ مرة واحدة، وغالباً ما يشارك مع الأسبرين سوياً.

✓ يمتلك برازوغريل فعلاً أقوى من الكلوبيدوغريل لذا فهو يستخدم خاصة لدى المرضى الأكثر خطورة مثل مرضى القلب السكريين أو لدى المرضى المعالجين بعدة شبكات، لكن استخدامه ترافق مع نزوف أكثر وهذا أثر على شيوع استخدامه.

✓ يتميز دواء تيكاغريلور بقوة البرازوغريل وأمان الكلوبيدوغريل، لكن ما يعيبه أنه يؤخذ جرعتين يومياً وليس جرعة واحدة كما أنه باهظ الثمن.

✓ في حال الحاجة لإيقاف العلاج المميع للدم نتيجة الحاجة لإجراء عمل جراحي يتطلب وقف هذه الأدوية فإننا نتصرف كما يلي: نوقف الكلوبيدوغريل قبل 5 يوم، والبرازوغريل قبل 7 يوم، والتيكاغريلور قبل 3-5 يوم وهو الوقت اللازم لتعود الصفائح لوظيفتها الطبيعية أي يصبح زمن النزف شبه طبيعي.

مضادات التخثر Antithrombotic Agents

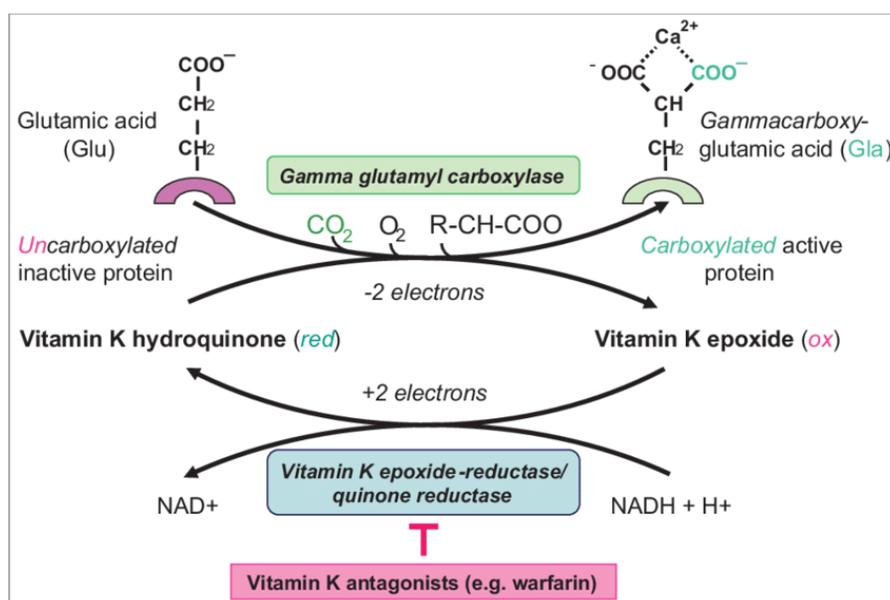
مضادات التخثر الكومارينية - الوارفارين

من أجل فهم آلية عمل الوارفارين كمضاد تخثر يجب علينا فهم دور فيتامين K في عملية التخثر.

يعتبر فيتامين K فيتامين التخثر إذ يقوم بالمحافظة على المستويات السوية لعوامل تخثر الدم وهي العامل الثاني (البروثرومبين) والسابع والتاسع والعاشر وجميعها بروتينات تصطنع في الكبد بشكل غير فعال ما يلبث أن تتحول إلى الشكل المجلط الفعال بوجود الفيتامين K، حيث يتوسط إضافة زمرة كربوكسيل لها وبالتالي تتفعل وتستطيع استقلاب وربط شاردة الكالسيوم (يعمل فيتامين K كتميم أنزيمي لإنزيم غاما غلوتاميل كربوكسيلاز).

إن تدخل فيتامين K في تفعيل عوامل التخثر هذه يؤدي لتحول الشكل الفعال منه إلى شكل مؤكسد غير فعال، ومن أجل ألا يتم استنفاد فيتامين K الفعال يقوم إنزيم خاص (يسمى vitamin K epoxide reductase) بإرجاعه للشكل الفعال.

يثبط الوارفارين الإنزيم الذي يعيد فيتامين K لشكله الفعال (vitamin K epoxide reductase)، مما يؤدي لاستنفاد فيتامين K وعدم تفعيل عوامل التخثر، لذا يستطب الوارفارين كمضاد تخثر.



على اعتبار أن أعمار نصف عوامل التخثر التي تأثرت بغياب فيتامين K تتراوح بين 8-60 ساعة لذلك يشاهد الفعل المضاد للتخثر بعد مضي الوقت الكافي لهذه العوامل الطبيعية المضاف لها كربوكسيل مسبقا حتى يتم طرحها، لذلك فبدء التأثير له ليس سريع وفوري، حيث يبدأ بالتأثير بعد 24-72 ساعة ويصل لذروة عمله بعد 5-7 يوم.

كما أننا في حال قطعنا الدواء فلن تعود الأمور طبيعية حتى يتم تفعيل عوامل التخثر وهذا سيأخذ وقتاً يتراوح بين 6-24 ساعة. ويمكن تسريع ذلك ومعاكسة فعل الوارفارين بنقل بلازما طازجة تحوي عوامل تخثر مفعلة.

الاستطابات

يستطب الوارفارين كمضاد تخثر فموي مزمن للأوردة والشرابين لحالات غير إسعافية (يبدأ بالهيبارين عادة كخيار إسعافي ثم يتابع بمضادات فيتامين K):

- ✓ المرحلة التالية للإصابات الخثرية الوريدية العميقة (الخثار الوريدي العميق DVT - الصمات الرئوية PE).
- ✓ الوقاية ومنع حدوث النكس بعد احتشاء العضلة القلبية.
- ✓ الرجفان الأذيني خوفاً من تطور سكتات دماغية وصمات جهازية.
- ✓ مرضى الدسامات الاصطناعية خوفاً من تشكل الخثرات.

من عيوب الوارفارين أنه:

- ✓ لا يعطى للحوامل إطلاقاً حيث أنه ماسخ للأجنة.
- ✓ ذو هامش علاجي ضيق كما أن تداخلاته الدوائية والغذائية كبيرة مما يؤثر على مستوياته العلاجية إما سلباً أو إيجاباً.
- حيث أنه يستقلب بإنزيمات السيتوكروم الكبدية P450 (CYP2C9) وتساهم بالتخلص منه، لذلك فالأدوية التي تحرض هذه الأنزيمات (مثل الباربيتورات ومضادات الصرع) تزيد من تصفية الوارفارين وتتنقص من تأثيراته، كما أن الأدوية التي تثبط هذه الأنزيمات (مثل الأميودارون والسيमितيدين) تنقص من تصفية الوارفارين وتزيد من تأثيراته.
- أما بالنسبة لتداخلاته الغذائية فهي كبيرة لأننا في حال تناولنا أغذية تحوي فيتامين K مثل الملفوف والزهرة والسبانخ فإن ذلك سيعاكس فعل الدواء وسيضعف مفعوله.
- ✓ لذلك نحن بحاجة لمراقبة دورية لفعل الدواء عبر مراقبة زمن التخثر PT، حيث يتطاول زمن التخثر PT عند العلاج بالوارفارين، كما يوجد مصطلح هو INR وهو زمن PT للمريض منسوباً إلى زمن PT لعينة شاهد وعادة يجب ضبط القيمة بين 2 و 3 وإلا نعدل بجرعة الوارفارين.

تعالج زيادة الجرعة بإعطاء مركبات فيتامين K (ميناديون K2) أو نقل بلازما طازجة.

من أهم تأثيراته الجانبية النزف.

الهيبارين

عديد سكاريد كبريتي كبير الجزيئة يستحصل عليه من مصادر حيوانية.

يعطى حقنا ورديا أو حقن تحت الجلد.

كما يوجد أشكال هيبارين منخفضة الوزن الجزيئي LMW ومنها إنوكسابرين Enoxaprin (اسمه التجاري كليكسان) له مدة تأثير أطول لذا يعطى بشكل أقل تواتراً من الهيبارين (مرة أو مرتين باليوم) ويعطى حقنا تحت الجلد (يتواجد على شكل سرنغات مسبقة التعبئة).

قبل أن نتكلم عن آلية فعل الهيبارين يجب توضيح دور بروتين يسمى (AT III) Antithrombin III، حيث أنه بروتين داخلي المنشأ يعمل كمضاد تخثر يعطل بشكل غير عكوس الترومبين والعامل العاشر.

يرتبط الهيبارين ببروتين AT III ويفعله وبالتالي يثبط الترومبين والعامل العاشر، وإن ارتباط الهيبارين ببروتين AT III يثبط عوامل التخثر بـ 100 مرة أكثر من بروتين AT III وحيدا.

بالنسبة لأشكال الهيبارين منخفضة الوزن الجزيئي LMWH فهي تملك نفس آلية التأثير للهيبارين العادي لكن المعقد الناتج (AT III - LMWH) يثبط بشكل انتقائي العامل العاشر مع تأثيرات أقل على الترومبين.

الاستطبابات

يستطب الهيبارين كمضاد تخثر حقني للأوردة والشرابين لحالات إسعافية:

- ✓ الخثار الوريدي العميق DVT
- ✓ الصمات الرئوية PE
- ✓ احتشاء العضلة القلبية الحاد
- ✓ عند تصوير الأوعية الإكليلية وعند وضع الشبكات الإكليلية
- ✓ يمتلك إنوكسابرين نفس استطبابات الهيبارين كما أنه يستطب عادة لدى مرضى مستقلين على الفراش لفترة طويلة (مثل مرضى تبديل المفاصل) خوفا من تشكل خثرات وريدية لديهم (DVT أو PE).

يتميز الهيبارين بأمانية إعطائه للحامل لأنه لا يعبر المشيمة.

تراقب فعالية الهيبارين بقياس زمن التخثر PTT.

تعالج زيادة الجرعة من الهيبارين بإعطاء مركبات قلووية تعادله مثل البروتامين.

من أهم تأثيراته الجانبية النزف.

كما أن الهيبارين العادي قد يسبب نقص صفيحات معتدل نتيجة تشكل أضداد تجاهه ترتبط معه على سطح الصفيحات مما يؤدي لتخرب الصفيحات بآلية مناعية. لوحظ أن LMWH أقل تسبب لهذا العرض الجانبي.

مثبطات العامل العاشر

مضادات تخثر فموية تثبط العامل العاشر ملتقى المسلكين الداخلي والخارجي في شلال التخثر مثل ريفاروكسابان وأبيكسابان.

الاستطبابات:

- علاج الخثار الوريدي العميق (DVT) ، والانصمام الرئوي (PE)
- الوقاية من حدوث خثار وريدي بعد العمليات الجراحية مثل عمليات تبديل مفصل الركبة أو الورك
- الرجفان الأذيني غير الصمامي (لمنع الإصابة بالسكتة الدماغية والانصمام الجهازية)
- علاج إضافي لدى مرضى متلازمة إكليلية حادة "ما بعد الاحتشاء" يتناولون علاجاً ثنائياً لتميع الصفائح (أسبرين + كلوبيدوغريل)

ما يميز هذه الزمرة أنها تعطى فمويًا وبنفس فعالية الأشكال الحقنية الأخرى (مثل الإنوكسابرين) وأقل إحداثًا للنزوف نوعاً ما دون تداخلات دوائية أو غذائية (التي يسببها الوارفارين).

ما يعيب هذه الزمرة عدم وجود فحص خاص لقياس فعاليتهم وبالتالي مراقبتهم (مثل اختبارات PT و PTT).

في حال الحاجة لإيقاف العلاج من أجل عمل جراحي، فإن فترة يومين كافية قبل العمل الجراحي لإيقافه لدى مرضى قابليتهم للنزف منخفضة أو 3 يوم لدى مرضى قابليتهم للنزف مرتفعة.

الأدوية الحالة للخثرة Thrombolytic Agents

تدعى أيضاً حالات الفبرين حيث تعمل هذه الأدوية على تسريع انحلال الخثرة المتشكلة ضمن الأوعية، والتي تكون سبباً في قصور التروية وتضم: منشط البلاسمينوجين النسيجي t-PA، Urokinase، Streptokinase

قبل الكلام عنها يجب التنويه لفعل بروتين البلاسمين داخل الجسم حيث أنه بروتين داخلي المنشأ يقوم بحل الفبرين ويعمل على شطره. تحفز الأنزيمات الحالة للخثرة تحول البلاسمينوجين غير الفعال إلى بلاسمين.

-المنشط النسيجي للبلاسمينوجين (t.PA) :

بروتين بشري يحول البلاسمينوجين المرتبط بالفبرين حصراً إلى بلاسمين وبالتالي يحرض على شطير فبرين الخثرة، في حين لا يؤثر على البلاسمينوجين الدوراني غير المرتبط بالفبرين لذلك هو انتقائي لا يسبب نزوف عفوية. إن إفراز الـ t-PA داخل الجسم غير كاف عادة لحل سريع للخثرة، فاستعماله من منشأ خارجي ضروري، ويستحصل الـ t-PA المصنع تجارياً بالهندسة الوراثية.

:Urokinase

هو أنزيم يصنع في الكلية يمتلك نفس تأثيرات الـ t-PA حيث يحول البلاسمينوجين المرتبط بالفبرين إلى بلاسمين.

:Streptokinase

هو بروتين ينتج من جراثيم العقديات β الحالة للدم (من منشأ خارجي).

يرتبط مع البلاسمينوجين، والمركب الناتج ستربتوكيناز/بلاسمينوجين يميح البلاسمينوجين ويحوله إلى بلاسمين. لا يملك الستربتوكيناز ألفة تجاه فيبرين الخثرة، فيهاجم البلاسمينوجين الدوراني والبلاسمينوجين المرتبط بالفبرين، وهذا ما يفسر خطر حدوث النزوف بشكل زائد معه.

قد يسبب استعمال الستربتوكيناز تأثيرات تحسسية بالمعالجات اللاحقة لأنه من منشأ خارجي حيث يحرض على تشكل أضداد تجاهه (على عكس t.PA و Urokinase داخلية المنشأ)، كما يمكن للأجسام الضدية المتواجدة مسبقاً في جسم المريض أن تعدل قسماً من الستربتوكيناز المستعمل وتفقدته قسماً من فعاليته (مرضى مصابين مسبقاً بإنتان عقديات مقيحة وشكلوا لها أضداد).

الاستطابات

تستطب حالات الخثرة بشكل إسعافي للخثار الشرياني الإكليلي (احتشاءات العضلة القلبية) وإن استخدامها بشكل مبكر من حدوث الاحتشاء (1-4) ساعة قد يساهم بفتح الوعاء المسدود. كما تستخدم في حالات الانصمام الرئوي المتعدد. من أهم مشاكلها النزوف خاصة النزوف الدماغية التي يجب التأكد من عدم وجودها قبل استخدام الدواء.

الأدوية المستعملة في الاضطرابات النزفية

تنجم الاضطرابات النزفية عن عوز فيتامين K أو أمراض وراثية يحصل فيها خلل في تصنيع بعض عوامل التخثر (مثل الناعور) أو نتيجة نقص الصفائح.

لذلك فإن العلاج يشمل إعطاء الفيتامين K، بلازما تحوي عوامل تخثر جاهزة، أو نقل صفائح دموية، أو أدوية مضادة للبلاسمين.

فيتامين K: يظهر عوزه في أمراض خلل امتصاص الدهون أو لدى حديثي الولادة كونهم لا يملكون مدخرات كافية منه لذلك يعطى جميع الولدان حقنة وقائية من فيتامين K.

تستخدم جرعات كبيرة من فيتامين K لمعاكسة فرط الجرعة المسببة بالوارفارين.

الأدوية المضادة للبلاسمين: تستخدم لتدبير النزوف الحادة مثل Aminocaproic Acid و tranexamic acid حيث تعمل على تثبيط تفعيل البلاسمينوجين.