

الأدوية المؤثرة بالدم



د. محمود الجوبي

محتوى مجاني غير مخصص للبيع التجاري

المداواة السريريّة | Clinical Pharmacology

2022

RB Medicine

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

نكمل معكم أصدقاءنا برحلة المداواة لتتوقف عند أحد أهم المواضيع ألا وهو الأدوية التي تؤثر بالدم.

فلنبداً * *

الفهرس

رقم الصفحة	عنوان الفقرة
2	مقدمة
6	الأدوية المضادة لتجمع الصفائح
15	الأدوية المضادة للاصطناع عوامل التخثر
23	الأدوية المثبّطة لفعالية العوامل الطبيعية للتخثر
35	الأدوية الحالة للتخثرات Thrombolytics
38	الأدوية المضادة لحالات التخثرات



Let's Go

مقدمة

❖ الأدوية المؤثرة في الدم هي التي تُستعمل لعلاج الاضطرابات **كالخثار الدموي Thrombosis، النزف، Bleeding، فقر الدم Anemia**.

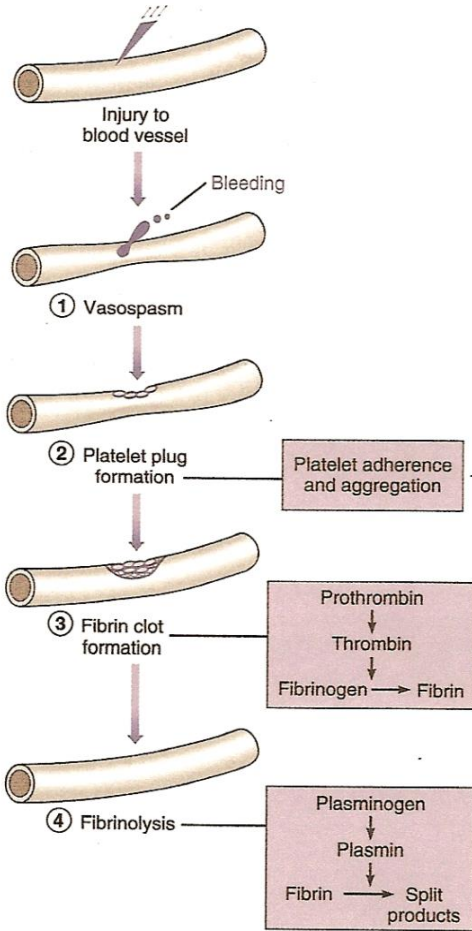
❖ يمر تخثر الدم بأربعة أطوار، هي:

▪ **الطور الوعائي:** يبدأ هذا الطور عند أذية الوعاء فيحدث **تقبض وتشنج وعائي** مكان الأذية بهدف إيقاف النزف.

▪ **الطور الصفحي:** يحدث نتيجة احتكاك الكولاجين مع الصفائح وفيه **تتجمع الصفائح الدموية وتلتصق¹ مكان الأذية مشكلةً علقة (خثرة بدئية)**.

▪ **الطور التخثري (تشكل الخثرة):** مع استمرار تكس الصفائح **يتفعل شلال التخثر ليشكل خثرة فيبرينية**، حيث يتحول البروترومبين إلى ترومبين الذي يحفز تحول الفيبرينوجين إلى فيبرين.

▪ **الطور الحال للفيبرين (تفك الخثرة):** معاكس للطور السابق، حيث يتحول البلازمينوجين إلى بلاسمين الذي يقوم بحل الفيبرين ويحطم الخثرة.



▪ كيف تحدث آلية الإرقاء؟

❖ في الحالة الطبيعية ومن دون أذية وعائية يفرز الإندوتيليوم مادة **البروستاسايكلين** (بروستاغلاندين I2) والذي له **دور مضاد لتجمع الصفائح**، بالإضافة لمادة **النترريك أوكسيد NO** الذي له **دور موسع للأوعية ودور مضاد لتجمع الصفائح**.

❖ عند وجود أذية في الوعاء الدموي يصبح **الكولاجين** الموجود في الظهارة **مكشوفاً** وعلى تماس مع الصفائح، فيؤدي ذلك إلى تفعيل الصفائح والتصاقها وتجمعها بشكل تدريجي، وهذا التجمع للصفائح يؤدي إلى تشكيل **العلقة**.

❖ ضمن هذه المراحل تتحرر العديد من **العوامل الصفحية**، مما يجذب المزيد من الصفائح التي تتراكم فوق بعضها لتشكل **العلقة من الصفائح**.

¹ تدل كلمة التصاق على ارتباط الصفائح بالبطانة أما التجمع فهو ارتباط الصفائح ببعضها.

يوجد عادةً في العضوية في الحالة الطبيعية توازن بين عوامل التخثر والعوامل المضادة للتخثر للمحافظة على درجة ميوعة معينة ولتجنب حدوث نزف أو خثرات.

عوامل وسبل تخثر الدم

العامل	اسم العامل المخثر للدم	الوسيل
I	الفيبرينوجين (مولد الليفين) Fibrinogen	مشارك
II	البروترومبين Prothrombin	مشارك
III	العامل النسيجي أو الترومبوبلاستين Tissue Factor or Thromboplastin	خارجي
IV	شوارد الكالسيوم Ca^{++}	مشارك
V	طليعة الأكليرين Proaccelerin	مشارك
VI	الأكليرين Accelerin	مشارك
VII	البروكونفرتين Proconvertin	خارجي
VIII	العامل المضاد للناعور Antihemophilic A Factor A	داخلي
IX	العامل المضاد للناعور B أو عامل كريسماس Antihemophilic B Factor or Christmas Factor	داخلي
X	عامل ستيوارت Stuart or Stuart Prower Factor	مشارك
XI	الترومبوبلاستين البلازمي Plasma Thromboplastin Antecedent (PTA)	داخلي
XII	عامل هاغمان أو عامل التماس أو عامل الاحتكاك Hageman Factor or Contact Factor	داخلي
XIII	العامل المثبت للخثرة، العامل المستقر للخيثر، Fibrin Stabilizing Factor, High-Molecular-Weight Factor Prekallikrein Factor, High-Molecular-Weight Factor	مشارك

الوسيل الداخلي (8-9-11-12):

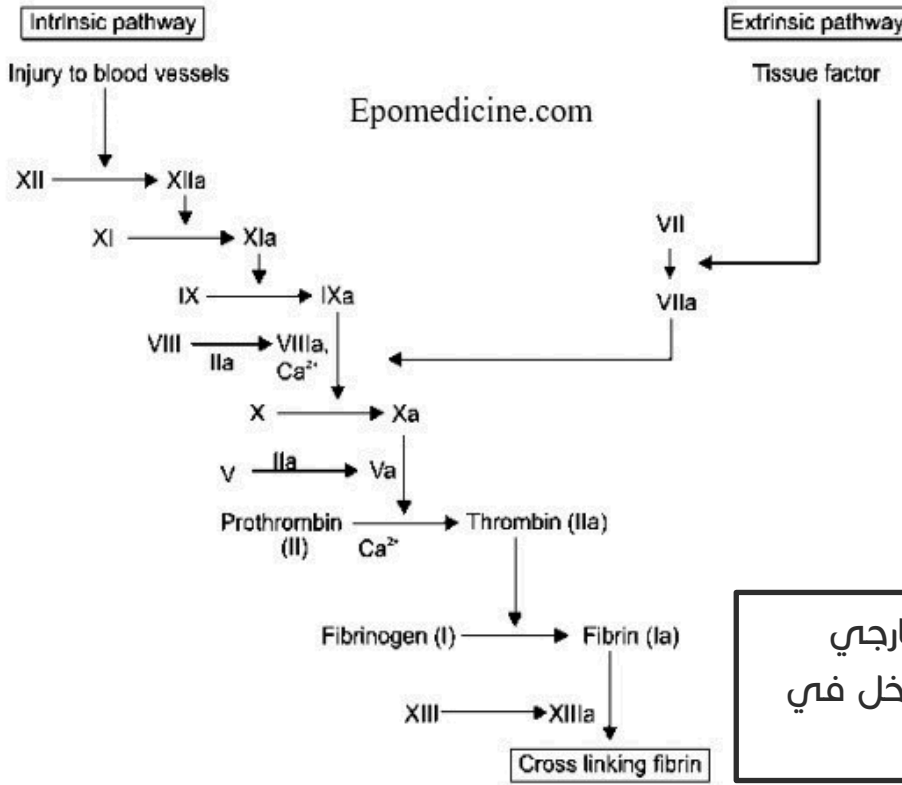
- بوجود عامل التماس يتفعل العامل XII.
- يقوم XIIa² بتفعيل الترومبوبلاستين البلازمي XI، والعامل XIa يُفعل عامل كريسماس IX.
- يقوم IXa بدوره بتفعيل العامل X بوجود العامل الثامن المفعّل VIIIa.
- ومن ثم يبدأ السبيل المشترك بتفعيل العامل X.

² a ترمز إلى أن عامل التخثر مُفَعَّل.

السيبل الخارجي (3-7):

- يبدأ بالعامل النسيجي III عند وجود أذية نسيجية والذي يفعل العامل السابع VII.
- وبوجود العامل الثالث يتواسط العامل VIIa تفعيل العامل العاشر X والبدء بالسيبل المشترك.

السيبل المشترك (1-2-5-10):



- يبدأ بتفعيل العامل العاشر X.
- يقوم Xa بتحويل البروترومبين II إلى ترومبين IIa بوجود العامل الخامس المُفعل Va.
- والترومبين IIa بدوره يتواسط تحويل الفيبرينوجين I إلى فيبرين.
- وبوجود العامل المثبت للخرثرة XIIIa يتم تثبيت الخرثرة.

لاحظ السبل الداخلي والخارجي والمشارك والعوامل التي تتدخل في كل سبل.

اضطرابات تخثر الدم

❖ هناك مجموعة من العوامل الطبيعية التي تحافظ على ميوعة الدم (مضاد للتخثر):

1. مضادات التخثر الطبيعية:

- بروتين C.
- بروتين S.
- مضاد ترومبين 3 Antithrombin III.

2. مضادات تجمع الصفائح مشتقة من الأندوتليوم الوعائي:

- Nitric Oxide.
- Prostacyclin (PGI2).

3. الجهاز الحال للخرثرة (للفيبرين):

- بلازمين.
- بلازمينوجين.
- Tissue Plasminogen Activator (tPA).

❖ تتضمن الأمراض الناجمة عن اضطرابات تخثر الدم كلاً من:

- احتشاء العضلة القلبية الحاد Acute Myocardial Infarction والداء الإكليلي بشكل عام.
- الخثار الوريدي العميق Deep Vein Thrombosis.
- الصمة الرئوية Pulmonary Embolism.
- النوبة (النشبة) الإقفارية الحادة Acute Ischemic Stroke.

❖ تشمل الأدوية المستعملة في اضطرابات تخثر الدم ثلاث مجموعات:

- مضادات تجمع الصفائح وأشهرها الأسبرين Aspirin والكلوبيدوغريل Clopidogrel.
- مضادات تخثر الدم الفموية كمضادات فيتامين K (أشهرها الوارفارين)، والخلاية كالهيبارينات.
- الأدوية الحالة للخثرات وأهمها الستريبتوكيناز Streptokinase.

- أغلب مضادات التخثر تصفيتها كلوية لذلك يجب مراقبة الكرياتين.
- الأسبرين لا يفيد في DVT ولا في داء الأوعية المحيطية

المجموعة الدوائية	مثال عنها	آلية العمل	التأثير
مضادات التخثر الخلالية	Heparin	يثبط فعالية عوامل التخثر وعلى رأسها العامل الثاني والعاشر	الوقاية من الخثار الوريدي
مضادات التخثر الفموية (مضاد الفيتامين K)	Warfarin	يُنقص تصنيع عوامل التخثر عن طريق تثبيط اصطناع فيتامين K	الوقاية من الخثار الوريدي
مضادات تجمع الصفائح	Aspirin	ينقص تجمع الصفائح وتثبيط اصطناع ترومبوكسان A2	الوقاية من خثرات الشرايين
حالات الخثرة	Streptokinase	يحل الفيبرين	يفكك الخثرات في الساعات الأولى من تشكلها



لمحة سريعة عن الأدوية التي تستخدم في
معالجة الانصمام الخثري

تتداخل مضادات التخثر على مستويات مختلفة وبآليات متعددة، وسنبدأ بالحديث عن أولى الزمر ألا وهي الأدوية المضادة لتجمع الصفائح..

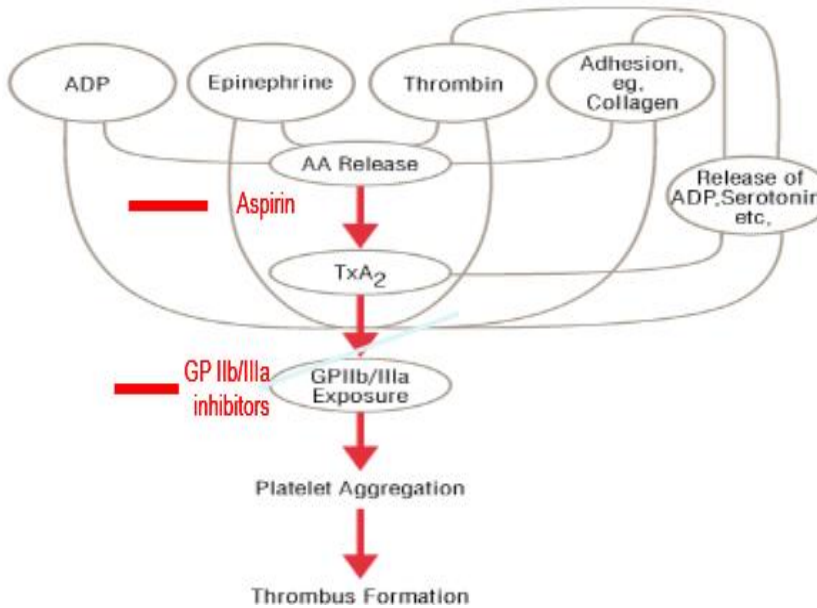
الأدوية المضادة لتجمع الصفائح (مضادات الصفائح)

Platelet Aggregation Inhibitors

❖ تنقص هذه الأدوية تجمع الصفائح بآليات **مختلفة**، ونذكر من هذه الأدوية:

- **الأسبرين Aspirin**: وهو الأكثر استعمالاً ويُعطى عن طريق الفم.
- **كلويدوغريل Clopidogrel**: الأكثر استعمالاً بعد الأسبرين ويُعطى عن طريق الفم.
- ديبيري دامول Dipyridamole.
- **براسوجريل Prasugrel**: مشابه جداً لـ Clopidogrel ويُعطى عن طريق الفم.
- **أبسيكسيماب³ Abciximab**: حقناً.
- كانغريلور Cangrelor.
- **تيروفايبان³ Tirofiban**: حقناً.
- **إبتيفياتيد³ Eptifibatide**.
- **تيكلوبيدين Ticlopidine**: **لم يعد يستعمل** لتأثيراته الجانبية.

Pathway to platelet activation, aggregation and thrombus formation.



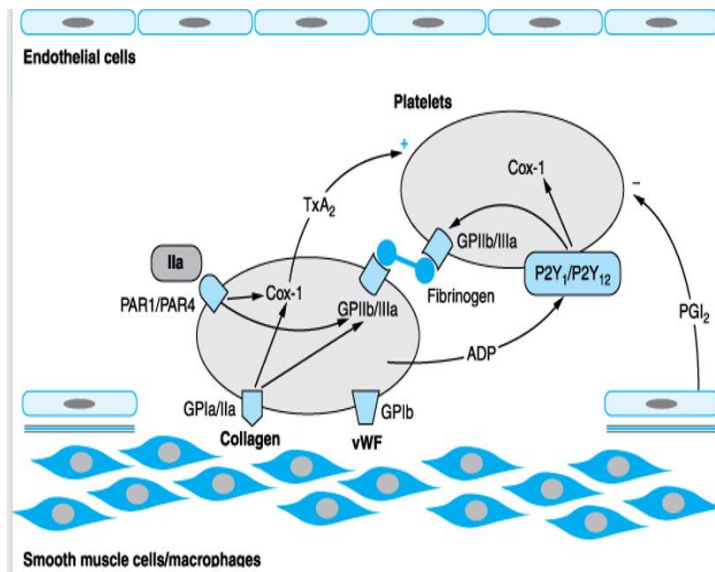
³ مركبات حديثة من مضادات المستقبلات الغليكوبروتينية GP IIb/IIIa التي تعطي حقناً ستمر لاحقاً...

الأسبرين Aspirin

- ❖ يوجد في الحالة الطبيعية **توازن** بين العوامل **المفعلة** لتجمع الصفائح (**الترومبوكسان A2** و TxA_2 ومصدره الأساسي هو الصفائح)، والعوامل **المضادة** لتجمع الصفائح (**البروستاسيكلين** أو PGI_2 ذي المنشأ الوعائي من الخلايا المحيطة بالوعاء الدموي المتأذي).
- ❖ تتشكل الإيكوزينويدات (ومنها الترومبوكسانات والبروستاغلاندينات) بدءاً من حمض الأراشيدونيك⁴ المتحرر من الفوسفوليبيدات بتأثير **أنزيم فوسفوليباز A2** وذلك بوجود **أنزيمات COX1 و COX2**.

آلية عمله:

- ❖ تعتمد آلية عمل الأسبرين على **تثبيط أنزيمات COX** وبشكل خاص **COX1** وبالتالي تثبيط اصطناع TxA_2 وباقي البروستاغلاندينات، وهذا التثبيط **غير عكوس** حيث يستمر طول مدة حياة الصفائح الدموية (7-10 أيام).
- ❖ يؤدي تثبيط COX_1 إلى إزاحة توازن الوسائط الكيميائية لصالح **التأثير المضاد لتجمع الصفائح للبروستاسيكلين**.
- ❖ وبما أن الأسبرين يمنع أكسدة حمض الأراشيدونيك بشكل عام فهو يؤثر على اصطناع البروستاغلاندينات الأخرى، ولكنه بالجرعات الصغيرة يؤثر **فقط على COX1** وتثبيط اصطناع الترومبوكسان A2.
- ❖ أما إذا كانت الجرعات **أكبر من 350 ملغ** سيحدث تثبيط لـ COX_2 أيضاً، وبالتالي توقف اصطناع البروستاسيكلين **وخسارة الأثر المضاد لتجمع الصفائح** ويصبح تأثير الأسبرين كمسكن للألم ومضاد للالتهاب وخافض للحرارة ولكنه يفقد فعاليته كمضاد لتجمع الصفائح.
- ❖ يتميز التأثير المضاد لتجمع الصفائح بالسرعة، والجرعة تتراوح بين $81-325 \text{ mg/day}$ ⁵.



⁴ هناك العديد من العوامل التي تلعب دوراً في تحرر حمض الأراشيدونيك AA كالترومبين، الإيبينيفرين، ADP، وعوامل الالتصاق مثل الكولاجين.
⁵ ذكر الدكتور بدءاً من 75 حتى 160 ملغ ويمكن حتى الـ 325 ملغ وورد في لينكوت بدءاً من 50 ملغ، بينما ذكر التأثير المضاد لتجمع الصفائح فوق 325 ملغ.

الاستعمالات السريرية للوقاية من:

- التصلب العصيدي.
- النوبات الإقفارية العابرة.
- ❖ عوامل خطر عند وجودها نعطي أسبرين :
 - سكري
 - أمراض قلبية
 - أمراض وعائية
 - الحوادث الوعائية الدماغية CVA
 - الحوامل المؤهبات ل ما قبل الاجراج
- الخثار الدموي.
- خناق الصدر غير المستقر.

الأسبرين يعطى تلقائياً فوق 40 (مقولة خاطئة انتشرت قديماً)

التأثيرات الجانبية:

- التحسس (من طفح جلدي حتى صدمة تأقية).
- تهيج المعدة والأمعاء (من انزعاج حتى قرحة واختلاطاتها).
- الأسبرين قد يؤثر على الكلية بالجرعات العالية (الأذية الكلوية الخلالية)
- نقص الصفائح الدموية.
- النزوف.

مضادات الإستطباب:

- الاضطرابات النزفية.
- التحسس.
- تناذر راي (التهاب كبدي صاعق مع وذمة دماغية).

ملاحظات هامة:

- تثبّط الجرعات الكبيرة من الأسبرين اصطناع البروستاسيكلين في الخلايا المحيطة بالأوعية (البروستاسيكلين يمنع عادة تجمع الصفائح)، وبالتالي فإنّ تثبيط البروستاسيكلين **يلغي تأثير الأسبرين** الواقى من تجمع الصفائح.
- على الرغم من أن الأدوية الاصطناعية لـ COX-2 (مثل Refecoxib و Celecoxib) لا تتداخل مع تأثير الأسبرين المضاد لتجمع الصفائح، فإنّ هناك بعض الأدلة أنّها يمكن أن تشارك في زيادة الحوادث القلبية الوعائية لإزاحتها التوازن لصالح الترومبوكسان A2.
- بسبب عمر الصفائح وتأثير الأسبرين غير العكوس **نوقفه قبل فترة كافية من الجراحة** والتي تكون على الأقل 3-4 أيام والأفضل إيقافه قبل أسبوع من الجراحة
- حديثاً: نوقفه فقط عند العمليات الكبرى أو الشديدة بينما العمليات الصغيرة (قلع سن ، زيادة) لا نوقف الأسبرين.

- يُعطى الأسبرين عادةً بالمشاركة مع مضادات التخثر الأخرى كالهيبارين والكلويدوغريل (خاصةً في البداية بعد إجراء قثدرات أو وضع شبكات)، فللوقاية نعطي دوائين وبعد فترة يتم التقييم ومن الممكن الاعتماد على دواء واحد أو الاستمرار بهما سوياً.
- يعدّل الأسبرين تخثر الدم بالجرعات العالية فقط (يمكن لزمّن البروترومبين PT أن يتناول بالجرعات الزائدة).
- يجب عدم إعطاء الأسبرين مع الوارفارين بنفس الوقت بل بفاصل ٣٠ أو ٢٠ دقيقة.
- الأسبرين بالجرعات العالية يؤثر بشدة على الخثرة لذا فإن أول ما نعطيه لمريض الاحتشاء هو 4 حبات أسبرين 6 حتى قبل احضاره للمشفى ويفضل بهذه الحالة
- أخذ الأسبرين مضغاً دون سواغات أي أسبرين الأطفال.
- يجب أن يعطى الأسبرين بجرعات صغيرة بسبب تأثيراته الجانبية خاصة على المعدة، فمريض معالج بالأسبرين ووصف له NSAIDs لمرض مفاصل فستزداد الاثار الجانبية على المعدة وهنا من المهم أخذ جرعة إضافية من أدوية حماية المعدة.
- **يتناول زمن النزف** نتيجة المعالجة به حتى **بالجرعات الصغيرة** وبالتالي قد يحدث التالي:
 - A- مضاعفة حدوث النزف المعدي المعوي.
 - B- زيادة فقد الدم خلال العمل الجراحي.
 - C- زيادة خطر حدوث نزوف دماغية.

التيونوبريديئات Thienopyridines

❖ وهي مضادات تجمع صفيحات حديثة تشمل:

- تيكلوبيدين Ticlopidine.
- بيرسانتين Persantine.
- كلويدوغريل Clopidogrel.
- براسوجريل Prasugrel.
- كانغريلور Cangrelor.
- تيكاغريلور Ticagrelor.

❖ عبارة عن طلائع دوائية تكون غير فعالة في الزجاج in Vitro، ويعتمد تأثيرها في الكائن الحي in Vivo على المستقبلات الفعالة.

❖ تتواجد **المستقبلات الغليكوروتينية GP IIb/IIIa على سطح الصفيحات الدموية** ولها دور في **تجمع** هذه الصفيحات وتشكيل العلكة.

❖ تعتمد آلية تأثير هذه الأدوية على **التثبيط غير العكوس لارتباط ADP بمستقبلاته P2Y1 و P2Y12 على الصفيحات**، الأمر الذي **يمنع تفعيل المستقبلات الغليكوروتينية GP IIb/IIIa** الضرورية لارتباط الصفيحات بالفيبريونوجين وبعدها البعض وبالتالي **لا ترتبط** هذه الأدوية بالمستقبلات الغليكوروتينية **مباشرة**.

❖ تم استبدال Ticlopidine بالـ Clopidogrel بسبب **تأثيراته الجانبية الدموية**، وهي:

⁶ ويمكن التطبيق على الكلويدوغريل ايضاً

➤ نقص العدلات في 1٪ من الحالات.

➤ حالات نادرة من الفرورية بنقص الصفيحات (أقل من 0.02٪ لكن مع معدل وفيات يصل إلى 50٪ وبالتالي يوجد خطر كبير جداً).

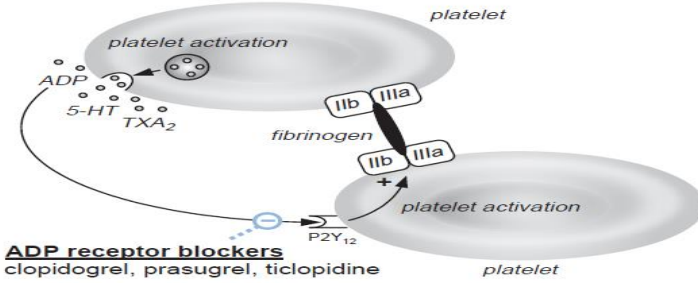
يعدّ الـ Clopidogrel أكثر أماناً من الـ Ticlopidine، لكن تم الإبلاغ عن حالات من الفرورية بنقص الصفيحات.

كلويدوغريل (Plavix*) وبرا سوجريل (Effient*) Prasugrel

الاستعمالات السريرية للوقاية من:

- التصلب العصيدي.
- خناق الصدر غير المستقر.
- الخثار الدموي.
- النوبات الإقفارية العابرة.
- الوقاية من **تشكل الخثرات على الشبكة Stent**⁷.

آلية التأثير:



➤ **يثبط ارتباط ADP بمستقبلاته على الصفيحات** التي تلعب دوراً في تفعيل المستقبلات الغليكوبروتينية للصفيحات الدموية وارتباطها بالفبرينوجين.

الحرائك الدوائية:

➤ يعطى عن طريق الفم (الكلويدوغريل 75 ملغ يومياً لمرة واحدة)، ويطرح في البول والبراز.

التأثيرات الجانبية⁸:

- غثيان.
- نزف.
- **نقص الصفيحات.**
- إسهال.
- نقص الكريات البيض.

تشير بعض الدراسات السريرية إلى أن الـ Clopidogrel أكثر فعالية من الـ Aspirin، لكن المشاركة بينهما تعطي نتائج أفضل بسبب التأثير التآزري وأن الاستمرار بالكلويدوغريل أفضل من الـ Aspirin (بعد العلاج التآزري) خاصة المرضى عالي الخطورة..

⁷ يميزه عن الأسبرين.

⁸ نادرة، ومشكلته تكمن في ظهور مقارمة له

مالفرق بين الكلوبيدوغريل وبراسوجريل؟

**البراسوجريل:**

- 1- أحدث
- 2- أقوى
- 3- أسرع
- 4- لانسخدمه عند مرضى CVA ، عمر ≤ 70 سنة⁹، وزن ≥ 70 كيلوغرام.
- 5- إحدائه للنزوف أكثر من الكلوبيدوغريل.

تيكاغريلور (Brilinta*) Ticagrelor

آلية التأثير:

➤ يشبه الـ Clopidogrel من حيث حصر مستقبلات الـ ADP من النمط P2Y12.

الحرائك الدوائية:

- يعطي نتائج أفضل من الـ Clopidogrel، وهو يعطى عبر الفم:
- جرعة تحميل 180 mg.
- جرعة صيانة مقدارها 90 mg مرتان يومياً في السنة الأولى، و 60 mg مرتان يومياً بعدها.
- يوجد على شكل مضغوطات 90 mg و 60 mg.

الاستعمالات السريرية لإنقاص:

- الوفيات القلبية الوعائية.
- حدوث احتشاء العضلة القلبية والحوادث الدماغية الوعائية.
- المرضى الذين لديهم تناذر إكليلي حاد أو قصة احتشاء عضلة قلبية.

يتميز بإمكانية إعطائه بالتسريب الوريدي، ومنه يستعمل أثناء عمليات إعادة تصنيع الشرايين والأوعية الإكليلية.

كانغريلور (Kengreal*) Cangrelor

آلية التأثير:

➤ يشبه الـ Clopidogrel من حيث حصر مستقبلات الـ ADP من النمط P2Y12.

الحرائك الدوائية:

- يعطى بالطريق الوريدي، حيث يستعمل لفترة قصيرة قبل الجراحة خاصة أثناء التداخلات الإكليلية عبر الجلد PCI (يعطى لمدة ساعتين أو طوال مدة الـ PCI).
- يستقلب بسرعة (نصف عمره الإطراحي 3-6 دقائق) ويطرح في البول والصفراء.

- أظهرت الدراسات أن المشاركة Cangrelor + Clopidogrel آمنة وأكثر فعالية من المعالجة النموذجية بالـ Clopidogrel (إنقاص الحوادث القلبية الوعائية بدون زيادة خطر النزف في علاج الشرايين الإكليلية المتضيقة).
- تكون المشاركة السابقة مفيدة بشكل خاص عند مرضى احتشاء القلب.

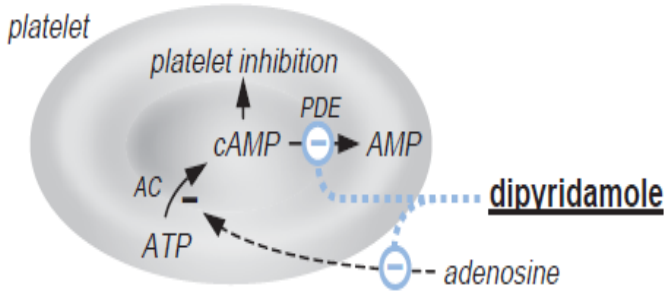
الديبيريدامول (Persantine*) Dipyridamole

❖ **لا يستعمل لوحده** بل يُشرك مع الأسبرين أو الوارفارين.

التأثير والاستعمالات السريرية:

- **موسع للأوعية الإكليلية**، يستعمل في المعالجة الوقائية في **خناق الصدر**.
- **مضاد لتجمع الصفائح**، يستعمل للوقاية من تشكل الخثرات على **البدايل الدسامية**.

آلية التأثير:



- يزيد التراكيز داخل الخلية لـ **cAMP** (عن طريق تثبيط الفوسفو دي إستراز الصفيحي PDE المسؤول عن تصنيعه) وبالتالي **يُنقص اصطناع الترومبوكسان A2**.

الحرائك الدوائية:

- يُعطى عن **طريق الفم** (75-150 ملغ) مرتان يومياً.

التداخلات الدوائية:

- زيادة خطر حدوث بطن القلب عند المشاركة مع حاصرات بيتا.

الكيلوستازول Cilostazol

- ❖ يثبط الفوسفو دي ايستراز PDE، فيزيد تركيز ال-cAMP.
- ❖ يتميز بتأثير مضاد لتجمع الصفائح مع تأثير موسع للأوعية.
- ❖ يستعمل لعلاج أعراض العرج المتقطع Intermittent Claudication.
- ❖ يعطى بمقدار 100 ملغ مرتان يومياً (قبل 30 دقيقة أو بعد ساعتين من تناول الطعام).
- ❖ يمنع استعماله في حال وجود قصور قلب.

مضادات المستقبلات الغليكوبروتينية GP IIb/IIIa Antagonists

- ❖ ترتبط بالمستقبلات GP **وتمنع** ارتباط الصفائح بالفيرينوجين وبالتالي بعضها البعض، فتمنع تكس الصفائح، وهي أدوية حديثة تعد مثبطات **مباشرة** لمستقبلات الغليكوبروتين.
- ❖ تشمل 3 مجموعات مختلفة من الناحية الكيميائية، وتعطى **حقناً**، وهي:
 - الأضداد وحيدة النسيلة مثل أبسيكسيماب (ReoPro*) Abciximab.
 - المعاكسات الببتيدية مثل إبتيفباتيد (Integrilin*) Eptifibatide.
 - المعاكسات غير الببتيدية مثل تيروفيبان (Aggrastat*) Tirofiban.

1. الأضداد وحيدة النسيلة (ReoPro*) كـAbciximab:

الاستعمالات السريرية:

- **رأب (إعادة تصنيع) الأوعية الإكليلية عبر الجلد** Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty بالمشاركة مع الأسبرين والهيبارين.

آلية التأثير:

- يرتبط **بالمستقبلات الغليكوبروتينية IIb/IIIa للصفائح الدموية**، وبالتالي يمنع ارتباط هذه الصفائح بالفيرينوجين وعامل فون ويلبراند (**لا يحدث تجمع صفائح**).

- يرتبط أيضاً **بمستقبلات Vitronectin**.

- ميزاته:

- آمن للكلى
- أقل إحداثاً للنزف



الحرائك الدوائية:

- يعطى **عن طريق الوريد** حصراً، مما يحد من استخداماتها.
- يستمر التأثير المضاد لتجمع الصفائح لمدة **24-48 ساعة** (تأثير طويل الأمد).

التأثيرات الجانبية:

- نزف.
- نقص الصفائح.
- هبوط ضغط.
- بطء قلب.

مضادات الاستطباب:

- أم دم.
- اضطرابات نزفية.
- جراحة حديثة.
- حادث وعائي دماغي.

2. المعاكسات الببتيدية وغير الببتيدية كـ *Tirofiban* و *Eptifibatide*:

آلية التأثير:

- يعملان بآلية مشابهة لـ *Abciximab* (يرتبطان بالمستقبلات الغليكوبروتينية IIb/IIIa للصفائح الدموية ويمنعان الارتباط بالفيبرينوجين)، لكنهما لا يرتبطان بمستقبلات لها علاقة بعملية تشكل الخثرات *Vitronectin*.
- **(ميزتها عن *Abciximab*)**.
- تُنقص هذه الأدوية من المضاعفات الخثرية المرافقة للتناذر الإكليلي الحاد.

الحرائك الدوائية:

- يعطى **عبر الوريد**، ويستمر تأثيره لمدة **4 ساعات** بعد وقف التسريب الوريدي (تأثير قصير الأمد).
- يطرح *Eptifibatide* مع مستقبلاته عن طريق الكلية.
- *Tirofiban* يطرح بدون تبدل عن طريق **الكلية (لا يخضع لعملية استقلاب)**.

أهم التأثيرات الجانبية:

- النزف.



جدول يلخص بعض مضادات تجمع الصفائح وأماكن تأثيرها

الدواء	موقع التأثير
ASA - NSAIDs	Arachidonic Acid
Ticlopidine - Clopidogrel - Prasugrel	ADP

GP IIB/IIIa Inhibitors: (ReoPro*) Abciximab (Integrilin*) Eptifibatide (Aggrastat*) Tirofiban	Thrombin السبيل المشترك النهائي التصاق الصفائح (عامل فون ويلبراند، فيبرينوجين) هدفها منع ارتباط مسقبلات الغليكوبروتينية مع الفيبرينوجين ومنع تجمع الصفائح
--	---



جدول يلخص الأدوية المضادة لتجمع الصفائح

الاستعمالات	الآلية	الدواء
⁹ CAD Stroke - TIAs	يثبط أنزيمات COX-1 و COX-2 بشكل غير عكوس	Aspirin
محدودة TIAs	يثبط أنزيم COX-1 بشكل عكوس	NSAIDs
TIAs	يثبط PDE ويزيد cAMP	Dipyridamole
TIAs – Stroke CAD – DVT	تثبط مستقبلاتها الفعالة ADP والتصاق الصفائح	Ticlopidine Clopidogrel Prasugrel

الأدوية المضادة لاصطناع عوامل التخثر

- ❖ تؤثر **الأدوية المضادة للتخثر** في عوامل عديدة من الطريق المشترك للشلل التخثري (العامل العاشر X، البروترومبين II أو الترومبين IIa).
- ❖ تؤثر مضادات التخثر إما **بتعديل اصطناع عوامل الطريق المشترك**، أو **بتعديل تأثيراتها**، أو **تعاكس مباشرة الترومبين** وفقاً للآتي:

- **الأدوية المضادة لاصطناع** عوامل التخثر: مضادات الفيتامين K (مضادات التخثر الفموية).
- **الأدوية المثبطة لفعالية** العوامل الطبيعية للتخثر:
- **المثبطات المباشرة** للترومبين.
- **الهيبارينات** وتؤثر على الترومبين والعامل العاشر بشكل **غير مباشر**.
- **مثبطات العامل العاشر Xa** المباشرة أو غير المباشرة.

⁹ CAD: أمراض القلب الإكليلية، Stroke – TIAs: الجلطات الدماغية والحوادث الدماغية العابرة، DVT: الخثار الوريدي العميق.

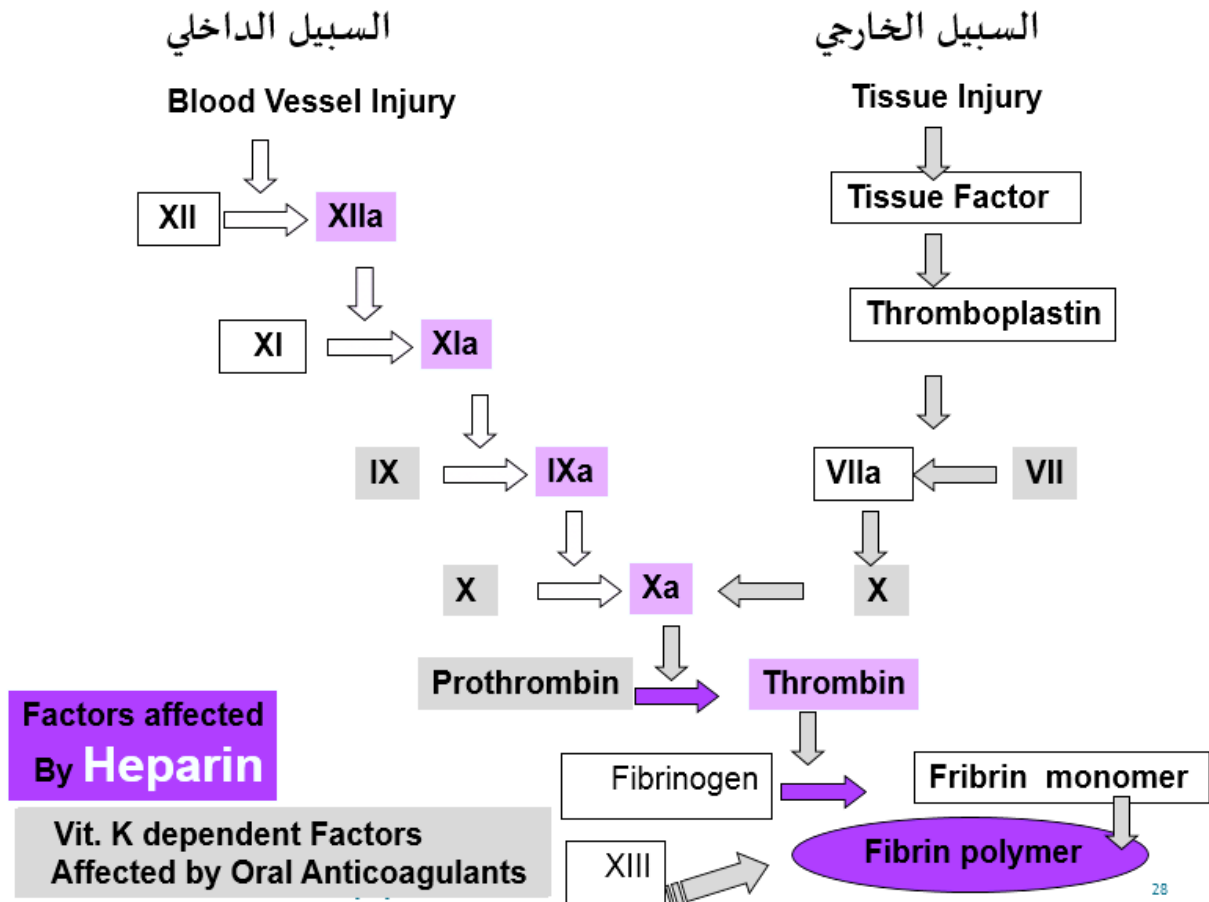
مضادات الفيتامين K Vitamin K Antagonists

❖ يُطلق عليها أيضاً **مضادات التخثر الفموية**، **تثبط هذه الأدوية اصطناع الفيتامين K** الضروري للعديد من عوامل التخثر، وهي مواد صناعية تضم مجموعتين من الناحية الكيميائية:

المشتقات الكومارينية	مشتقات الإندانيدون Indanedione
وارفارين Warfarin (الأشهر)	فيننديون Phenindione
تيوكلامرول Tioclomarol	فلوينديون Fluindione
أسينوكاميرول Acenocoumarol	-

❖ تقوم مضادات الفيتامين K **بتثبيط اصطناع** المركب الطبيعي التخثري (PPSB):

- **P**: Prothrombin العامل الثاني II.
- **P**: Porconvertin العامل السابع VII.
- **S**: Stuart Factor العامل العاشر X.
- **B**: Antihemophilic B العامل التاسع IX.



مخطط يوضح أماكن تأثير كل من الهيبارينات ومضادات فيتامين K على عوامل التخثر وذلك كما سيُشرح لاحقاً (الرجاء العودة لـ PDF من أجل وضوح الألوان)

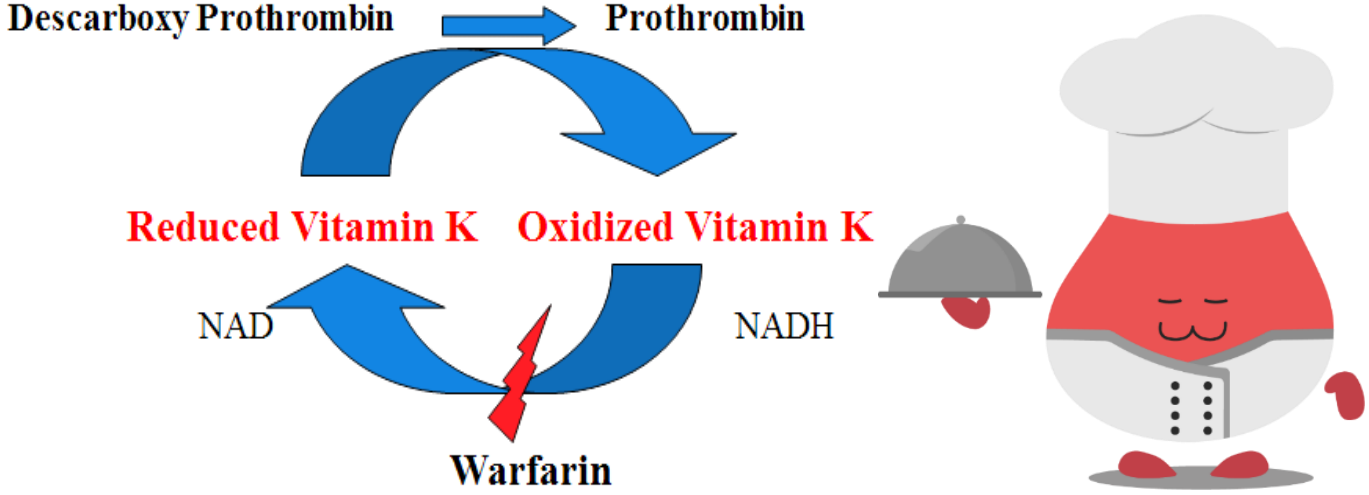
التقييم المخبري لسبيل التخثر سلايدات:

السبيل الداخلي لتخثر الدم	السبيل الخارجي لتخثر الدم	السبيل المشترك لتخثر الدم
<u>زمن الترومبلاستين الجزئي</u> <u>المفعل (aPTT)</u>	<u>زمن البروترومبين (PT)</u>	<u>زمن الترومبين TT</u>
يتراوح الزمن الطبيعي بين 30-50 ثانية (حسب المخبر).	يتراوح الزمن الطبيعي بين 10-15 ثانية (حسب المخبر).	يتراوح الزمن الطبيعي بين 10-15 ثانية (حسب المخبر).
يلاحظ تطاول aPTT في حالات نقص عوامل التخثر: البروترومبين، الفيبرينوجين، VIII، IX، X، XI.	يلاحظ تطاول PT في حالات نقص عوامل التخثر: البروترومبين، الفيبرينوجين، VII، X، VIII.	يلاحظ تطاول TT في حالات عوز الفيبرينوجين:
يستعمل كاختبار في: 1. مرض الناعور الولادي Hemophilia (نقص عوامل التخثر VIII، IX، XI). 2. مراقبة المعالجة بالهيبارين.	يستعمل كاختبار في حالات العوز الولادية النادرة لعوامل التخثر السابقة. يستعمل بشكل أوسع في تشخيص الاضطرابات النزفية المكتسبة الناجمة عن: 1. عوز الفيتامين K. 2. المعالجة بمضادات التخثر الفموية (الوارفارين). 3. أمراض الكبد.	عن: 1. استهلاك الفيبرينوجين في الأوعية DIC. 2. أو بعد المعالجة بالأدوية الحالة للخرات.

التأثيرات الفارماكولوجية

- ❖ تمتلك مضادات التخثر الفموية تأثيراً **مضاداً للفيتامين K**، وكما ذكرنا يُعتبر الفيتامين K عاملاً مساعداً وضرورياً في اصطناع الكبد للمركب الطبيعي التخثري **PPSB** (البروترومبين، Proconvertine، عامل ستيورات، العامل المضاد للناعور B).
- ❖ يتناقص أو يندعم اصطناع هذه العوامل الأربعة إذا كان الفيتامين K غير جاهز لهذا الاصطناع.
- ❖ تحصر مضادات الفيتامين K تنافسياً تأثير إنزيم Vitamin K-Epoxide Reductase الضروري لتفعيل أنزيم Carboxylase المعتمد على الفيتامين K والمسؤول عن اصطناع العوامل PPSB الفعالة.
- ❖ تتصف تأثيرات مضادات الفيتامين K بأنها **متأخرة الظهور** (تحتاج إلى أيام وأقلها 48 ساعة)، بسبب اعتمادها على:
 - سرعة تخريب العوامل PPSB **المصطنعة مسبقاً** والموجودة في الدوران.
 - نصف العمر الحيوي** الطويل للعوامل PPSB.

- C. **عوامل شخصية** مثل وظيفة الكبد الاستقلابية والأمعاء والتغذية.
- ❖ لا تظهر تأثيرات مضادات الفيتامين K إلا في الكائن الحي In Vivo لأن إضافة مضادات الفيتامين K إلى الدم في الزجاج In Vitro لا تبدل من عملية التخثر.
 - ❖ تستمر تأثيرات مضادات الفيتامين K عدة أيام بعد وقف استعمالها (**زوال تأثيرها بطيء**).



الحرائك الفارماكولوجية

- ❖ تُستعمل مضادات الفيتامين K عن طريق **الفم** بلعاً (حصرأ).
- ❖ **ترتبط بشكل كبير ببروتينات البلازما** (أكثر من 90%)، وتتطلب في البدء **استعمال مقدار كبير** (لارتباطها الشديد ببروتينات البلازما وذلك لنقوم بسدّ مواقع الارتباط على البروتينات لأنّ القسم الحر المتبقي هو الفعّال وهو الذي يعطي التأثير الدوائي)، لذلك يمكن أن تحدث **تداخلات دوائية بمستوى الارتباط** بالبروتينات البلاسمية.
- ❖ **تُمتص مضادات الفيتامين K بشكل جيد**، ويبلغ التوافر الحيوي للورافارين حوالي 100٪، على الرغم من أنّ الطعام يبطئ امتصاص الدواء لكن **لا يمنع**، فالورافارين يعتبر جيد الإمتصاص.
- ❖ **هامش أمانها ضعيف** (النافذة العلاجية) لذلك نسبة احتمال الانتقال من جرعة علاجية لجرعة سمية كبير جداً.
- ❖ يختلف نصف عمرها الحيوي من فرد لآخر، لكنه بشكل عام طويل نسبياً.
- ❖ **تنتشر بشكل جيد في النسج**، فهي تعبر **الحاجز الدماغى الدموى** وتعبر **المشيمة** عند الحامل وتمر إلى **الحليب** عند المرضع (مضاد استتباب أثناء الحمل والإرضاع).
- ❖ تُستقلب في **الكبد** وبعضها يتبع دورة معوية كبدية، وبما أن استقلابها كبدى بجملة السيتوكروم P450 فالأدوية التي تثبط هذه الجملة الأنزيمية تؤدي إلى زيادة فعالية مضادات الفيتامين K وبالتالي إمكانية حدوث تداخل دوائي وظهور التأثيرات السمية.
- ❖ تُطرح ببطء في **البول والبراز**.

مضادات الفيتامين K يهمننا نموذج التأثير

العودة إلى الطبيعي (يوم)	فترة التأثير (يوم)	زمن الكمون (ساعة)	نصف العمر الحيوي الإطراحي (ساعة)	الجرعة البدئية (ملغ)	نموذج التأثير	الإسم العالمي المشترك والإسم التجاري
3-2	4-3	48-24	9-8	2×2	سريع	Acenocoumarol (*Sintrom)
3-2	4-3	96-48	30	20	وسط	Fluindione (*Previscan)
3-2	4-2	120-72	24	4	وسط	Ticloamarol (*Apegmone)
5-4	5-4	72-36	45-35	6	بطيء	Warfarine (*Coumadin)

نلاحظ امتلاكها لنصف عمر حيوي طويل، بالإضافة إلى أن زمن الكمون (بدء التأثير) أقلها في Acenocoumarol فهو الأسرع أما باقي المركبات فالزمن أطول.

الاستعمالات السريرية

❖ **منع تطور أو عودة الخثار الوريدي العميق الحاد أو الصمة الرئوية** بعد المعالجة البدئية بالهيبارين، فبعد استقرار وضع المريض تنتقل عادةً لمضادات التخثر الفموية.

عادةً مريض المشفى يبدأ معه هيبارين وريدي أو تحت الجلد، ثم نبدأ بمضادات K ليومين أو ثلاثة، ونتابع زمن البروترومبين ونراقب لغاية الوصول لـ INR المطلوب، ثم نوقف الهيبارين ويبقى المريض على مضادات K مع الاستمرار بالمراقبة المخبرية.

❖ **الوقاية من الانصمام الخثاري الوريدي** أثناء الجراحة العظمية أو النسائية.

❖ يُستعمل **بشكل وقائي** في **الحالات** التالية:

A. احتشاء العضلة القلبية الحاد.

B. البدائل الدسامية.

C. الرجفان الأذيني المزمن.



استغل لحظات القوة واحترم لحظات الضعف

مدة استعمال مضادات الفيتامين K حسب الاستطباب

الاستطباب	فترة العلاج	INR المرجوة
<u>الوقاية من الاختلالات الخثرية الصمية في الرجفان الأذيني</u>	طوال الحياة	3 - 2
الخثرات الوريدية العميقة والوقاية من الصمة الرئوية	3 - 6 أشهر	3 - 2
<u>الوقاية من الاختلالات الخثرية الصمية للبدائل الدسامية</u>	تختلف باختلاف نوع الدسام (البيولوجية 3 أشهر والـ INR 2-3 والميكانيكية مدى الحياة والـ INR 3-4.5) والعمر والحالة الفيزيولوجية للمريض.	
البدائل الميكانيكية	طوال الحياة	3 - 4.5 هنا يكون خطر النزف كبير
البدائل البيولوجية	3 أشهر	3 - 2
<u>احتشاء العضلة القلبية</u>	1 - 3 أشهر	4 - 3
الوقاية من الخثرات الوريدية في جراحات الجهاز الحركي	وفقاً لفترة الخطر	3 - 2
<u>الوقاية من الاختلالات الخثرية الصمية للمرض الدسامي التاجي</u>	طوال الحياة	4.5 - 3

الهدف بمعظم الحالات أن يكون **INR بين 2 إلى 3** وبعدها قد يكون أكثر من ذلك.

مراقبة المعالجة مخبرياً

- ❖ تتم مراقبة العلاج بمضادات الفيتامين K حيويًا بقياس المعدل العياري العالمي International Normalized Ratio، أو ما يسمى **INR**.
- ❖ زمن البروترومبين يعادل ضعفين لثلاثة أضعاف الشاهد والـ INR المرغوب **بين 2-3**، فالزيادة عن هذا الحد يزيد خطر النزف أما إذا كان أقل من 2 فلا يكون للدواء فائدة.
- ❖ يُقاس INR بالمعادلة التالية: $INR = ISI \left(\frac{\text{زمن كويك عند المريض}}{\text{زمن كويك الشاهد}} \right)$
- ❖ حيث أن سلايدات:
 - زمن كويك Quick هو زمن تخثر البلازما المعاد تكلسها بوجود الترومبوبلاستين النسيجي وحرارة 37°C.
 - ISI هي ثابتة التحسس العالمية وهي خاصة بالترومبوبلاستين المستعمل (المقدم من قبل المعمل لكل مجموعة من الترومبوبلاستين).
- ❖ مثال: إذا كان زمن كويك الشاهد = 12 ثانية، وكان زمن كويك عند المريض = 24 ثانية، وكان ISI = 2، فإن INR = $(24/12)^2 = 4$.

- ❖ تنحصر الفعالية العلاجية الكافية للـ INR بين 2-3.5 ويزداد خطر النزف إذا كان $INR < 3$ أو 4.
- ❖ تنظم المعالجة بمضادات الفيتامين K بقياس INR وذلك لتقدير المقدار اللازم من مضادات الفيتامين K.

التأثيرات غير المرغوبة

- ❖ إن التأثير الرئيسي والهام غير المرغوب الذي يمكن أن يظهر إثر استعمال مضادات الفيتامين K هو **النزف** والذي ينتج عادةً عن زيادة الجرعة.
- ❖ ويتم **تدبير النزوف** كالتالي:
 - **النزوف الصغيرة**: تُعالج بوقف الدواء، وإعطاء مركبات الفيتامين K1 عن طريق **الفم**.
 - **النزوف الشديدة**: إعطاء الفيتامين K1 بجرعات أكبر عبر **الوريد**، ويحتاج حوالي 6 ساعات.
- ❖ كما ويمكن استعمال الدم الكامل، أو البلازما المجمدة، أو البلازما المركزة بعوامل التخثر (PPSB)، من أجل وقف النزف في الحالات الخطيرة (لأن تأثير فيتامين K يتأخر بالظهور).
- ❖ هناك بعض التأثيرات غير المرغوبة والمرتبطة بنوعية الدواء نذكر منها ارتكاسات أليرجيائية، اضطرابات دموية.

مضادات الاستطباب

- المتلازمة **النزفية**.
- القرحة المعدية العفجية** لخطر حدوث النزف.
- سوابق حوادث وعائية دماغية CVA** لا سيما النزفية منها.
- التدخلات الجراحية** قبل مرور 3 أيام، ويفضل أسبوع.
- ارتفاع الضغط الشرياني **غير المضبوط** وذلك خوفاً من حدوث النزف الدماغي.
- المسنين** لحاجتهم الشديدة للمراقبة.
- الحوامل** خشية التأثير المشوه في الثلث الأول من الحمل، وخطر النزف الجنيني الوالدي في الثلث الثالث من الحمل، بالإضافة **للمرضعات**.

التداخلات الدوائية

- ❖ تتغير التراكيز البلاسمية زيادةً أو نقصاناً لمضادات الفيتامين K لدى مشاركتها مع أدوية أخرى.

1. الأدوية التي تزيد من التأثير المضاد لفيتامين K:

- (1) **التداخل بمستوى الامتصاص**: أدوية تعمل على **إنقاص امتصاص الفيتامين K** بواسطة الفلورا المعوية كالـ Chloramphenicol، Tetracycline، Neomycin، حيث تعمل هذه الأدوية على تخريب الفلورا المسؤولة عن اصطناع فيتامين K وبالتالي يزداد تأثير الدواء أكثر.

- (2) **التداخل بمستوى الارتباط بالبروتينات:** أدوية تعمل على زيادة الجزء الحر من مضادات الفيتامين K في البلازما لدى إزاحتها من مواقع ارتباطها على بروتينات البلازما مثل Phenylbutazone, Fenofibrate.
- (3) **التداخل بمستوى الاستقلاب:** أدوية تعمل على تثبيط أنزيمات الكبد المسؤولة عن استقلاب مضادات الفيتامين K من جملة السيوكروم (P450) فهي تبطئ الاستقلاب ويزداد نصف العمر الحيوي وفترة التأثير وإمكانية حدوث النزف، من هذه الأدوية Flucytosine, Ketoconazole, Miconazole, Allopurinol, Cimetidine, Fluconazole.
- (4) **مشاركتها مع أدوية أخرى تعمل تؤثر على الإرقاء** وبالتالي ازدياد إمكانية حدوث النزف كالأسبرين، NSAIDs.

2. الأدوية التي تنقص من التأثير المضاد لفيتامين K:

- ❖ يتناقص التأثير المضاد للتخثر لمضادات الفيتامين K بواسطة الحث الأنزيمي الكبدي، حيث يتسرع استقلاب مضادات الفيتامين K باستخدامها كـ Rifampicin, Phenobarbital, Griseofulvin.

ملاحظات:

- يمكن معاكسة تأثيرات مضادات الفيتامين K المضادة للتخثر بإعطاء:

1. المجموعة PPSB المستخلصة من الدم والتي تستعمل ببطء بالطريق الوريدي وهي ذات تأثير آني.
2. الفيتامين K ببطء في الوريد (تأثير متأخر بعد 6 ساعات).

- يمنع منعاً باتاً إجراء أي حقن عضلي لأي مادة في سياق المعالجة بمضادات التخثر خشية حدوث ورم دموي بمكان الحقن.
- مريض يتناول الوارفارين ممنوع إجراء حقن عضلي.
- الهيبارين نعاير ال PTT بينما الوارفارين يعاير PT.

أهم المشاكل التي تصادف مضادات فيتامين K (وارفارين)

- ❖ التداخلات الدوائية - الغذائية (كالخضار الورقية) والدوائية - الدوائية على مستوى الامتصاص والاستقلاب وارتباطها بالبروتينات.
- ❖ التغيرات الوراثية في عملية الاستقلاب، وذلك لوجود فروق فردية بين الأشخاص في استقلاب هذه الأدوية، فالجرعة الفعالة عند شخص غير فعالة عند آخر أو تسبب النزف عند غيره.
- ❖ النافذة العلاجية الضيقة هامش الأمان الضعيف.

- يتم علاج ما سبق بتعديل الجرعة بالشكل المناسب والمراقبة الدقيقة المخبرية لـ INR.
- مثلاً في البداية تكون المراقبة يومية ومن ثم تتباعد الفترات حتى استقرار وضع المريض وعندها تتم المراقبة كل اسبوعين.

❖ **تأخر ظهور التأثير**، وتتم علاج هذه المشكلة بإدخال مضادات الفيتامين K (عند استقرار وضع المريض) قبل وقف الهيبارين ونتابع بالعلاج حتى الوصول لـ INR مناسب (تتم المراقبة لـ 48 ساعة تقريباً) وعندها يتم إيقاف الهيبارين والاستمرار بمضادات الفيتامين K.

الأدوية المثبطة لفعالية العوامل الطبيعية للتخثر

- ❖ لا تبدل هذه المجموعة الدوائية من اصطناع عوامل التخثر، وإنما **تبدل من تأثيراتها** لا سيما الترومبين، بشكل مباشر أو غير مباشر:
 - **المثبطات غير المباشرة للترومبين**: الهيبارينات Heparin.
 - **المثبطات المباشرة للترومبين**: ديسرودين Desirudin ودايغتران Dabigatran.
 - **مثبطات العامل العاشر $X\alpha$ المباشرة وغير المباشرة**: فاندوبارينوكس Fondaparinux وريفاروكسبان Rivaroxaban.

المثبطات غير المباشرة للترومبين (الهيبارينات)

- ❖ الهيبارين مضاد تخثر موجود بشكل طبيعي في **الحمضات والخلايا البدينة** على شكل جزيئات كبيرة (معقد هيبارين - هيستامين).
- ❖ يُستخلص الهيبارين المستعمل لأغراض تجارية في الأسواق من **أمعاء الخنزير**.
- ❖ تعتمد آلية تأثير الهيبارين بشكل عام **على تثبيط عوامل التخثر الرئيسية الثلاثة الترومبين والبروترومبين والترموبلاستين** بالإضافة للعامل **العاشر الفعال**.
- ❖ **لا يؤثر على الخثرات المتشكلة سابقاً**، بل يسمح للآليات الطبيعية بالعمل لحل الخثرات المتشكلة (انحلال الفيبرين) ومنع ظهور خثرات جديدة.
- ❖ تثبط العامل العاشر الفعال والترومبين بشكل **غير مباشر** (ترتبط بمضاد الترومبين III و تزيد فعاليته).
- ❖ من ميزات الهيبارين:
 - نصف عمره قصير (وبنفس الوقت سلبية): مريض خضع لعملية أوعية ويحتاج تمبيع كي لا يحدث تخثر على التحويلة و في نفس الوقت لا نريد حدوث نزوف نعطيه هيبارين (أفضل خيار)
 - الهيبارين متوفر ورخيص.
 - ❖ يمكن تمييز نوعين من الهيبارينات:

1. الهيبارين القياسي غير المجزأ (UH) Unfractionated Heparin:

- ❖ وزنه الجزيئي كبير.
- ❖ يتألف من جزيئة عديدة السكاكر مكبرطة، توجد في العضوية في الخلايا البدينة بشكل رئيسي.
- ❖ يتراوح وزنه الجزيئي بين 5000-30,000 دالتون (وسطياً 12000-15000 دالتون).

2. الهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض Low Molecular Weight Heparin:

- ❖ تشتق من الهيبارين القياسي غير المجزأ، حيث يستحصل عليها من تجزئة السلاسل عديدة السكاكر للـUH كيميائياً أو أنزيمياً.
- ❖ يتراوح وزنها الجزيئي بين 2000-12000 دالتون (وسطياً 4000-5000 دالتون).
- ❖ أهم مركبات LMWH:
- Ensoxaparin
- Nadroparin
- Dalteparin
- Reviparin
- Ardeparin
- Tinzaparin

الحرائك الفارماكولوجية

- ❖ تتخرب جميع الهيبارينات على اختلاف أنواعها في الجهاز الهضمي، لذلك لا تستعمل عن طريق الفم بلعاً وإنما:
 - يستعمل **الهيبارين غير المجزأ** عن طريق:
 - **الوريد** بأشكال الصوديوم (Na Heparinate).
 - **حقناً تحت الجلد** بأشكال الكالسيوم (Ca Heparin Calciparine).
 - يستعمل **الهيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض فقط حقناً تحت الجلد**¹⁰.
- ❖ **تثبت الهيبارينات على العديد من البروتينات** في الدوران الدموي (الألبومين، الغلوبولين، العامل الرابع الصفحي PF4) وعلى الخلايا الشبكية الإندوتليالية.
- ❖ **تنتشر بصعوبة إلى النسيج**، لأن معظم الهيبارينات تبقى في الدوران الدموي (بسبب وزنها وارتباطها بالبروتينات) فلا تعبر المشيمة ولا المصلية (السائل الدماغي الشوكي، الجنب، البريتوان).
- ❖ **يستقلب الهيبارين غير المجزأ في الكبد جزئياً**، ويبلغ نصف عمره الإطراحي 1.5 ساعة.
- ❖ **تطرح الهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض عن طريق الكلية** ويوجد خطر تطاول تأثيره عند المصابين بقصور الكلية، ويتراوح نصف عمرها الحيوي 3-7 ساعات (أطول من الهيبارين القياسي).

آلية تأثير الهيبارينات

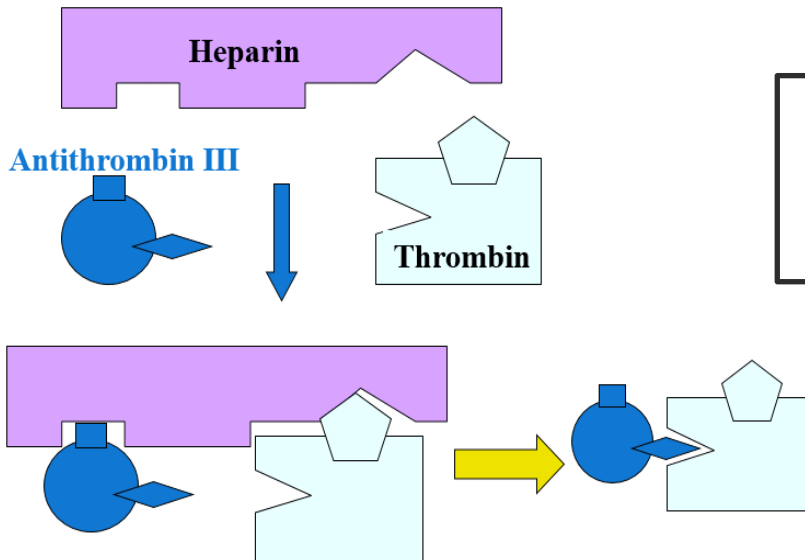
- ❖ تقوم الهيبارينات بتأثير مضاد للتخثر نتيجة آليتين هما:

¹⁰ قد يكون مزعج للعريض

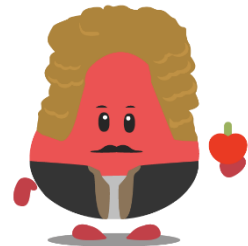
- آلية مضادة للترومبين.
- آلية مضادة للعامل العاشر الفعال Xa.
- ❖ تعتمد التأثيرات المضادة للتخثر على وجود بنية **خماسية السكاريد** Pentasaccharide موزعة بشكل عشوائي على سلاسل الهيبارين.
- ❖ تثبط السلاسل:
- الطويلة (< 18) الترومبين وأيضاً العامل العاشر الفعال.
- بينما القصيرة للهيبارين ذات الوزن الجزيئي المنخفض (> 18) تثبط فقط العامل العاشر الفعال (**السلاسل القصيرة لا تتمكن من التثبيت على الترومبين**).
- ❖ إن الهيبارينات مثبتات **غير مباشرة للترومبين** فهي ترتبط مع مضاد تخثر طبيعي وهو مضاد الترومبين III (أحد مضادات التخثر الطبيعية، ارتباطه بالهيبارين يزيد فعاليته بشكل كبير جداً) الذي يُشكّل معقد يرتبط مع الترومبين ومع العامل العاشر أو مع أحدهما لذلك هو **تثبيط غير مباشر للترومبين**.

التأثير المضاد للترومبين anti-IIa:

- ❖ يمتلك التركيب الخماسي السكاريد ألفة كبيرة **لمضاد الترومبين الثالث AT III** وهو $\alpha 2$ غلوبولين يعطل بشكل تدريجي الترومبين أثناء تشكل الجلطة، فهو مضاد تخثر طبيعي.
- ❖ ترتبط الهيبارينات مع AT III، وبالتالي تزيد آلاف المرات الفعالية المضادة للتخثر لـ AT III: هيبارين + AT III ← تأثير مضاد للترومبين.
- ❖ ويقوم هذا المعقد المكون من الهيبارين والـ AT III بعد ذلك بالارتباط مع الترومبين و/أو العامل العاشر، وبالتالي التثبيط الغير مباشر.
- ❖ ينتج عن التأثير المضاد للترومبين Anti-IIa تثبيط الآتي:
 - تحول الفيبرينوجين إلى فيبرين، الذي يشكل الشبكة التي تجمع الصفائح في الخثرة.
 - ثبات التجمع الصفحي.
 - تفعيل العوامل VII, VIII, XI, XIII.
 - تفعيل التشكل الذاتي للترومبين اعتباراً من البروترومبين.

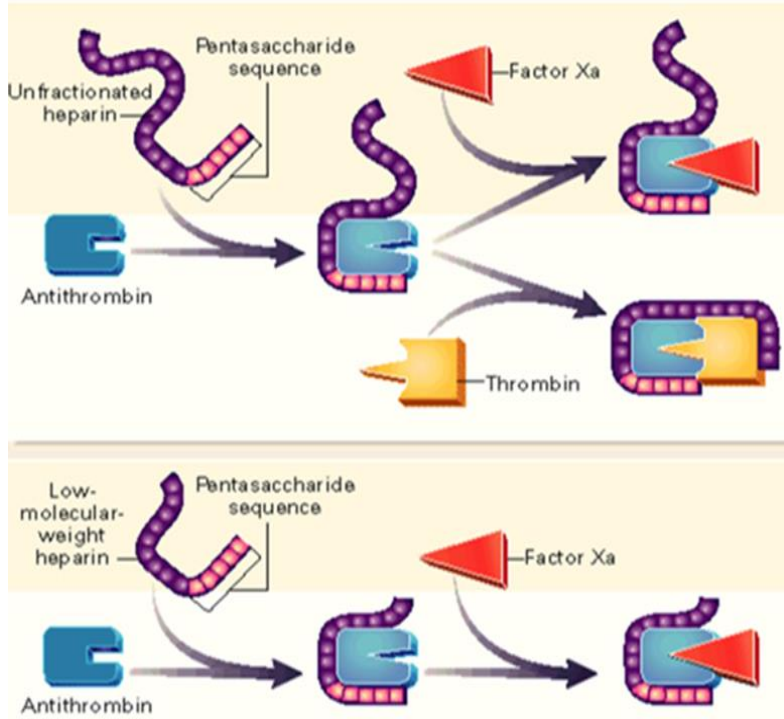


لاحظ أن الهيبارينات تقوم بتثبيط الترومبين بشكل غير مباشر عن طريق العامل المضاد للترومبين 3



ملاحظة:

- إن الوزن الجزيئي للهيبارين يحدد مدى تأثيره، فالهيبارينات ذات السلاسل الطويلة تؤثر على الترومبين والعامل العاشر على حد سواء، أما الهيبارينات ذات السلاسل القصيرة يكون تأثيرها بشكل أساسي على العامل العاشر وبشكل محدود على الترومبين، وبالتالي كلما كانت السلسلة أقصر كانت الفعالية المضادة للعامل العاشر أكبر بكثير من الفعالية المضادة للترومبين.



التأثير المضاد للعامل العاشر الفعال anti-Xa:

- ترتبط الهيبارينات مع AT III بنفس الآلية السابقة مما يؤدي إلى تثبيط غير مباشر للعامل العاشر الفعال Xa (دون الحاجة إلى سلاسل طويلة من الهيبارين تذكر قلنا أن السلاسل أقل من 18 يمكنها تثبيط العامل العاشر).
- من الناحية العملية**، كلما كانت الهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض تحوي سلاسل قصيرة كلما كان تأثيرها المضاد للعامل العاشر الفعال مسيطراً نسبة للتأثير المضاد للترومبين Anti-IIa.

Low-Molecular-Weight Heparins

Anti-Facotr Xa : Anti - Factor IIa Ratios

Agent	Trade	Xa:IIa	Mol Wt (d)
Enoxaparin	Lovenox	3.8 : 1	4,200
Dalteparin	Fragmin	2.7 : 1	6,000
Ardeparin	Normflo	1.9 : 1	6,000
Nadroparin	Fraxiparine	3.6 : 1	4,500
Reviparin		3.5 : 1	4,000
Tinzaparin		1.9 : 1	4,500

- مثال: Enoxaparin فعالية العامل العاشر 3.8 مقارنة مع الفعالية المضادة للترومبين ونلاحظ أن وزنه الجزيئي 4200، أما Tinzaparin فالنسبة بين الفعالية المضادة للعامل العاشر والفعالية المضادة للترومبين هي 1.9 ووزنه الجزيئي 4500، فهذه النسبة تحدد بشكل أساسي ما هي **الفعالية المسيطرة أكثر**.

الهيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض LMWH

❖ **ازداد استعمال LMWH على حساب الهيبارين غير المجزأ في معالجة الانصمام الخثري الوريدي والتناذر الإكليلي الحاد للأسباب التالية:**

- يمكن حقنه تحت الجلد بجرعة مناسبة حسب الوزن.
- يعطي نتائج مشابهة. وربما أفضل حسب الدكتور
- لا يحتاج إلى نفس المراقبة الحيوية الدقيقة.
- تكلفة أقل.
- نصف عمر أطول.
- أقل إحداثاً للنزف ونقص الصفائح المحدث بالهيبارين.

لا يمكن معاكسة تأثير LMWH بالبروتامين في حال تناول جرعة زائدة، عكس الهيبارين القياسي الذي نستطيع معاكسته بالبروتامين.

مميزات LMWH بالمقارنة مع الهيبارين غير المجزأ UH:

❖ **نقص المقاومة للهيبارين:**

- يرتبط UH ببروتينات البلازما التي تعدل فعاليته مؤديةً إلى ظهور المقاومة للهيبارين.
- ترتبط LMWH بشكل أقل ببروتينات البلازما غير المتعلقة بالتخثر وبالتالي إمكانية المقاومة أقل.
- ❖ تثبيط أقل لوظيفة الصفائح وبالتالي خطر أقل لحدوث النزف عند استخدام LMWH.
- ❖ معدل أقل لحدوث نقص الصفائح والتخثر (نقص الصفائح المحدث بالهيبارين¹¹ HIT Heparin-Induced Thrombocytopenia) عند استخدام LMWH حيث يكون التداخل أقل مع العامل الصفحي الرابع PF4، وتشكل أقل للأجسام الضدية IgG المرتبطة بالهيباري



فقال له قلبه لا تجزع، فقد يفتح الباب
ذات يوم تحية لمن يخوضون الحياة ببراءة
الأطفال وطموح الملائكة.

نجيب محفوظ

11 يحدث نقص الصفائح المُحدث بالهيبارين بسبب أزداد ترتبط بالمعقد المكون من الهيبارين و PF4 مما يؤدي لتفعيل الصفائح وتآهب لاختار.

جدول مقارنة بين الهيبارين القياسي والهيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض

من حيث	الهيبارين القياسي	LMWH
الوزن الجزيئي	وسطياً 18000 دالتون تقريباً	وسطياً 5000 دالتون تقريباً
التوافر الحيوي (حقن تحت الجلد)	ضعيف	جيد
المراقبة المخبرية	Aptt	غير ضرورية إلا في حالات قليلة ممكن أن نلجأ للفعالية المضادة للعامل العاشر
طريق الإدخال	الوريد أو تحت الجلد	تحت الجلد
خطر النزف	+++ أكبر	++
التأثير المضاد للتخثر	+++	++++ أفضلية بسيطة

مراقبة العلاج بالهيبارين ذي الوزن الجزيئي المنخفض LMWH:

- ❖ **غير ضرورية** في معظم الحالات.
- ❖ قد تكون **مفيدة في بعض الحالات**:
- **القصور الكلوي** (الكرياتينين < 2 ملغ/ دل) وذلك لأن إطراره كلوي فيجب أن نراقب الفعالية.
- عند **المرضى البدينين** مع تعديل الحرائك الدوائية، وذلك كون النسيج الشحمي تحت الجلد يلعب دوراً في امتصاص الدواء وبالتالي يتأثر توافره الحيوي.
- وجود **عوامل خطورة للنزف**.
- ❖ aPTT غير مفيد (تذكر أن الفعالية المضادة للثرومبين IIa منخفضة).
- ❖ تكون المراقبة عن طريق **معايرة الفعالية المضادة للعامل العاشر Anti-Xa** أكثر ملاءمة (غير متوفرة بشكل واسع).

المراقبة المخبرية للعلاج بالهيبارينات

- ❖ يراقب العلاج بالهيبارين غير مجزأ **باختبار السيفالين المفعول (TCA) وزمن ترومبولاستين الجزئي المفعول (aPTT)** الذي يسبر بشكل رئيس التأثير المضاد للثرومبين Anti-IIa.
- ❖ يراقب العلاج **بالهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض باختبار الفعالية المضادة للعامل العاشر الفعال Anti-Xa** المقاسة بعد 4 ساعات من حقن الهيبارينات 1-0.5 وحدة دولية/مل في المعالجة الشافية.
- ❖ يجب **في جميع الحالات مراقبة التعداد الصفيحي** قبل بدء العلاج بـUH، ثم مرة كل أسبوع (بين اليومين 5-21 من العلاج)، خشية حدوث نقص الصفيحات المُحدث بالهيبارين (التأثير الخطر الناجم عن استعمال الهيبارينات).
- ❖ يجب وقف العلاج عندما يصل النقص الصفيحي لدرجة 30-50% من المقدار الأولي واستبدال الهيبارينات بمضادات الفيتامين K.

نقص الصفائح المحدث بالهيبارين HIT السليم والمناعي

مقارنة من حيث	نقص الصفائح السليم نموذج ا	نقص الصفائح المناعي نموذج II
فترة الحدوث	باكراً (في الأيام الأولى من العلاج حوالي أقل أو يساوي 4 أيام)	متأخر (اليوم 5-21) خطر من حيث الإنذار
تناقص الصفائح	معتدل (10-20% من المقدار البدئي)	أكثر من 30-50% من المقدار البدئي
تواتر الحدوث	10-30% مع UH (شائع)	3% مع UH (قليل)
سريراً	غير عرضي	حوادث خثرية صمية وريدية أو شريانية
التطور	عابر ومتدرج نحو الطبيعي خلال 3 أيام	مستمر (في حال متابعة العلاج بالهيبارين)
الآلية	تفعيل مباشر للصفائح	مناعي
الاختبارات الحيوية	- (لا داعي)	+ (ضرورية)
المعالجة	لا ضرورة للمعالجة	إيقاف الهيبارينات واستعمال مضادات التخثر البديلة

معالجة نقص الصفائح المحدث بالهيبارين HIT (النموذج II):

- ❖ الإجراء الأول هو وقف استعمال الهيبارين.
- ❖ استعمال **دانابارويد Danaparoid** (مشابه للهيبارين ذو وزن جزيئي منخفض، تقوم آلية عمله على تثبيط الترومبين بشكل مباشر وله تأثير على العامل X) أو استعمال مضاد تخثر آخر:
 - آرغاتروبان Argatroban (مثبط مباشر للترومبين).
 - مضادات الفيتامين K.
- ❖ في حال حدوث الخثار الوريدي كنتيجة لنقص الصفائح المحدث بالهيبارين HIT، يجب استعمال Danaparoid.
- ❖ يمكن استعمال المركب السابق Danaparoid بشكل وقائي في نقص الصفائح المحدث بالهيبارين HIT غير المختلط بالخثار، حتى عودة الصفائح إلى الحدود الطبيعية.

الاستعمالات السريرية للهيبارين

- ❖ في **المعالجة الشافية** يمكن استخدام الهيبارين في:
 - A. التهاب الوريد الخثري (لمنع حدوث الصمة الرئوية التي تعالج أيضاً بالهيبارين).
 - B. الخثرة الشريانية.
 - C. التخثر ضمن أجواف القلب.

D. الطور الحاد من احتشاء العضلة القلبية وخرق الصدر غير المستقر.

❖ في المعالجة الوقائية يستخدم بحالات:

A. الجراحات العظمية والحوضية.

B. التحال الدموي.

C. ملازمة الفراش (المرضى المقعدين) لمدة طويلة.

الجرعات الشافية والوقائية من الهيبارين

الهيبارين القياسي UH:

❖ المعالجة الشافية:

➤ 400-600 وحدة دولية/كغ/اليوم بالتسريب الوريدي.

➤ 500 وحدة دولية/كغ/اليوم حقناً تحت الجلد، على ثلاثة دفعات.

❖ المعالجة الوقائية:

➤ تم استبدال UH بالهيبارين ذي الوزن الجزيئي المنخفض.

الهيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض LMWH مثل Enoxaparine:

❖ المعالجة الشافية: 80 ملغ مرتان/اليوم حقناً تحت الجلد. كل 1 ملغ يحوي 100 وحدة دولية.

❖ المعالجة الوقائية: 20-40 ملغ مرتان/اليوم حقناً تحت الجلد حسب درجة الخطورة.

مضادات استطباب الهيبارينات

❖ يمنع استعمال الهيبارينات في الحالات الآتية:

▪ سوابق تحسس أو نقص صفيحات بعد استعمال الهيبارين.

▪ وجود اضطراب في الإرقاء.

▪ آفات عضوية قابلة للنزف مثل قرحة معدية عفجية، حوادث وعائية دماغية نزفية، ارتفاع الضغط

الشرياني غير المضبوط.

▪ التدخلات الجراحية الحديثة على الدماغ أو النخاع الشوكي.

❖ احتياطات الاستعمال:

▪ تستعمل بحذر في حال وجود قصور كلية أو كبد (يجب تعديل الجرعة)، أو ارتفاع ضغط شرياني شديد

عند المسنين.

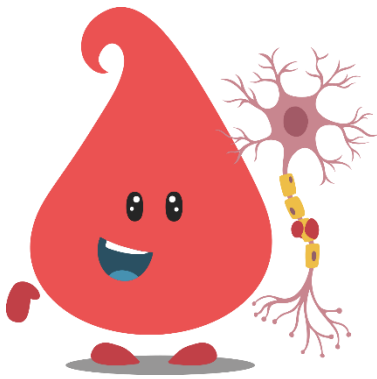
▪ ينصح بعدم مشاركتها مع الأسبرين أو NSAIDs أو Ticlopidine.

- **تُشرك بحذر** مع مضادات الفيتامين K والستيروئيدات القشرية وحالات الخثرات.
- **يمنع الحقن العضلي** أثناء المعالجة بمضادات التخثر.
- **تستعمل بحذر أثناء الحمل** فبالرغم من أنها لا تعبر المشيمة ولكن لا يفضل استخدامها إلا في حال الضرورة القصوى خوفاً من النزف، ويمكن استخدامها عند المرضعات.

دانابارويد (Danaparoid (Orgaran*)

❖ مشابه للهيبارين ذي الوزن الجزيئي المنخفض، ويتميز **بفعالية مضادة للعامل العاشر Xa**.

الاستعمالات السريرية



- ❖ **نقص الصفائح المحدث بالهيبارين** ويُعطى **حقناً وريدياً** بمقدار 2500 وحدة دولية، وتستمر المعالجة بالتسريب الوريدي المستمر بجرعة تخفض تدريجياً لمدة حوالي 5 أيام.
- ❖ **الوقاية من الخثار الوريدي العميق DVT** 750 وحدة دولية مرتان يومياً حقناً تحت الجلد لمدة 5-7 أيام أو حتى زوال خطر الانصمام الخثري.
- ❖ يمكن استخدامه **عند الحوامل والمرضعات إذا لم يكن هناك بديل علاجي مقبول**.

تُعدّل الجرعة في حال وجود قصور كلية أو كبد.

جدول مقارنة بين الهيبارين والوارفارين (مضادات التخثر الفموية بشكل عام)

الوارفارين	الهيبارين	من حيث
الفم بلعاً	حقناً بالوريد / تحت الجلد	طريق الإدخال
3-1 يوم	أني	بدء التأثير
5-3 يوم	6-3 ساعات (خصوصي ذو الوزن الجزيئي المنخفض)	فترة التأثير بعد وقف الدواء
الفيتامين K	البروتامين (يؤثر فقط على الهيبارين القياسي UH)	الدواء المعاكس
زمن البروترومبين (INR)	زمن الترومبوبلاستين الجزئي المفعّل aPTT للهيبارين القياسي أما LWMH بقياس الفعالية المضادة للعامل العاشر	اختبار المراقبة

آلية التأثير	تثبيط فعالية عوامل التخثر البلاسمية (الترومبين والعامل العاشر)	تثبيط اصطناع عوامل التخثر في الكبد (PPSB)
المصير	تقويض جزئي في الكبد	تقويض كلي في الكبد
عبوره للمشيمة	لا يعبر المشيمة	يعبر المشيمة
اختلافات الأجوبة الفردية	ضئيلة	واسعة جداً بسبب الحرائك الفارماكولوجية والتداخلات الدوائية والامتصاص والاستقلاب

المثبطات المباشرة للترومبين

- ديسرودين (Desirudin*) (Revasc*)
- دابيفاتران (Dabigatran*) (Pradaxa*)
- آرغاتروبان (Argatroban*) (Arganova*)
- ليبيرودين (Lepirudin*) (Refludan*)

جميع هذه الأدوية هي مثبطات مباشرة للترومبين وتختلف بطريق الإعطاء.

ديسرودين (Desirudin*) (Revasc*)

- ❖ طريق الإعطاء حقن تحت الجلد.
- ❖ هو مضاد للترومبين يؤثر بشكل مباشر عن طريق تثبيطه لأنه يملك ألفة عالية ونوعية له.
- ❖ هو عديد ببتيد (65 حمض أميني) نحصل عليه بالهندسة الوراثية.
- ❖ يستعمل حقناً تحت الجلد (SC) 15 ملغ مرتين يومياً (تعطى الجرعة الأولى قبل 5-15 دقيقة من التداخل الجراحي)، مدة المعالجة 9-12 يوماً.
- ❖ يستعمل للوقاية من الخثرات الوريدية في الجراحة العظمية (الورك والركبة).
- ❖ يمكن أن يؤدي استعماله إلى حدوث نزوف (بزيادة المقدار) ولا يملك أي تأثير على الصفائح الدموية.
- ❖ مضادات الاستطباب تشمل قصور الكلية الشديد وقصور الكبد الشديد.

ارغاتروبان (Argatroban*) (Arganova*)

- ❖ طريق الإعطاء يكون بالتسريب وريدي مستمر.
- ❖ مشابه ل-Arginine، مثبط مباشر وعكوس للترومبين.
- ❖ يستعمل عند المرضى المصابين بنقص الصفائح المحدث بالهيبارين HIT، ويستعمل أيضاً بالتداخلات الاكليلية عبر الجلد (Percutaneous Coronary Interventions (PCI)).
- ❖ يستعمل بالتسريب الوريدي المستمر (الجرعة البدئية 2 مكغ/كغ/د) ويضبط بقياس aPTT.
- ❖ يستقلب في الكبد وي طرح في الصفراء، لذلك يستعمل بحذر عند المصابين باضطراب في الوظيفة الكبدية.
- ❖ أهم التأثيرات غير المرغوبة النزف.

❖ يمنع استعماله عند المصابين بنزوف أو المبالين لاحداث النزوف.

دايغاتران Dabigatran Etxilate (Pradaxa*)

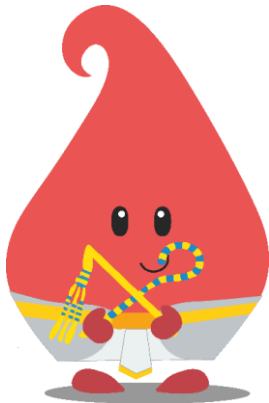
- ❖ طريق الإعطاء عن طريق الفم.
- ❖ هو طليعة دوائية حديثة الصنع لـ Dabigatran.
- ❖ مثبط مباشر للثرومبين يعطى عن طريق الفم بـ 150 ملغ مرتين يومياً.
- ❖ الـ Dabigatran صغير الجزيئة يثبط بشكل عكوس الثرومبين الحر أو المرتبط بالخرثة بالارتباط بالموقع الخارجي و/أو الموقع الفعال للثرومبين.
- ❖ يعطى للوقاية من الحوادث الوعائية الدماغية عند مرضى الرجفان الأذيني لكنّه لا يستعمل في حال وجود بدائل دسامية (تكون مضادات الفيتامين K أفضل في هذه الحالة).
- ❖ أهم التأثيرات الجانبية النزف، والارتكاسات التحسسية.
- ❖ لا يحتاج عادة لمراقبة مخبرية، وعند الضرورة يمكن استخدام aPTT.
- ❖ إطراره كلوي لذلك يجب تعديل الجرعة في حال وجود قصور كلية شديد.

ليبرودين Lepirudin (Refludan*)

- ❖ تم سحبه من الأسواق لأسباب تجارية.
- ❖ مشابه لـ Hirudin (عبارة عن مثبط غير مباشر للثرومبين مشتق من النبات الطبي Leech Saliva)، يستعمل عند المرضى المصابين بنقص الصفائح المحدث بالهيبارين HIT وبقية اضطرابات التخثر.
- ❖ يرتبط ويثبط الثرومبين بشكل مباشر ونوعي، ويعطى عبر الوريد IV ويضبط بقياس الـ aPTT.
- ❖ نصف عمره الحيوي حوالي ساعة وهو يطرح عن طريق الكلية.
- ❖ تم وقف تسويق الـ Lepirudin من قبل الشركة المنتجة منذ نيسان 2012 لأسباب تجارية (ليس هناك أي مشاكل متعلقة بالدواء حسب بيان الشركة).

مثبطات العامل العاشر Xa

- ❖ فاندوبارينوكس Fondaparinux (Arixtra*): يمتلك تأثير مثبط غير مباشر.
- ❖ أليكسابان Apixaban (Eliquis*): يمتلك تأثير مثبط مباشر.
- ❖ ريفاروكسابان Rivaroxaban (Xarelto*): يمتلك تأثير مثبط مباشر.
- ❖ بيتريكسابان Betrixaban (Bevyxxa*).
- ❖ إيدوكسابان Edoxaban (Savaysa*).



فاندوبارينوكس Fondaparinux

- ❖ مضاد تخثر مع بنية خماسية السكريد، يثبط بشكل نوعي العامل Xa (بطريقة غير مباشرة).
- ❖ الارتباط النوعي للـ Fondaparinux بمضاد الترومبين III يقوي التثبيط الطبيعي للعامل Xa بمضاد الترومبين III بمعدل 300-1000 مرة (تأثير غير مباشر).
- ❖ الاستعمالات السريرية:
 - للوقاية من الخثار الوريدي العميق عند المرضى الخاضعين لجراحات الورك والركبة.
 - معالجة الخثار الوريدي العميق والصمة الرئوية بالمشاركة مع الوارفارين.
- ❖ يعطى حقناً تحت الجلد بمقدار 2.5-10 ملغ مرة واحدة يومياً (2.5 وقائي، 5-10 علاجي).
- ❖ يطرح في البول مع نصف عمر إطراحي يتراوح بين 17-21 ساعة (نصف عمر طويل لذلك يعطي فقط مرة واحدة يومياً).
- ❖ من التأثيرات غير المرغوبة النزف.
- ❖ يمنع استعماله في حال وجود قصور كلوي شديد (تصفية الكرياتينين > 30 مل/د).

ريفاروكسابان Rivaroxaban

- ❖ مركب صغير الحجم، يثبط بشكل مباشر الموقع الفعال في العامل Xa.
- ❖ يعطى عن طريق الفم مع وجبات الطعام.
- ❖ الاستعمالات السريرية:
 - الوقاية من الـ CVA عند مرضى الرجفان الأذيني 20 مغ/مرة/يومياً.
 - الوقاية من الخثار الوريدي العميق والصمة الرئوية 20 مغ/مرة/يومياً.
 - علاج الخثار الوريدي العميق والصمة الرئوية 15 مغ/مرتان/يوم لمدة 21 يوم، ثم نستمر بالمعالجة الوقائية (20 مغ/مرة/يومياً والعدة تقدر حسب الخطورة).
- ❖ يستقلب في الكبد ويطرح في البول والبراز.
- ❖ له نفس تأثير الوارفارين بل يفضل عليه أيضاً بكل الحالات (رجفان أذيني، خثرات) عدا حالة وحيدة ألا وهي الوقاية من الاختلالات الخثرية الصمية للبدائل الدسامية.¹²

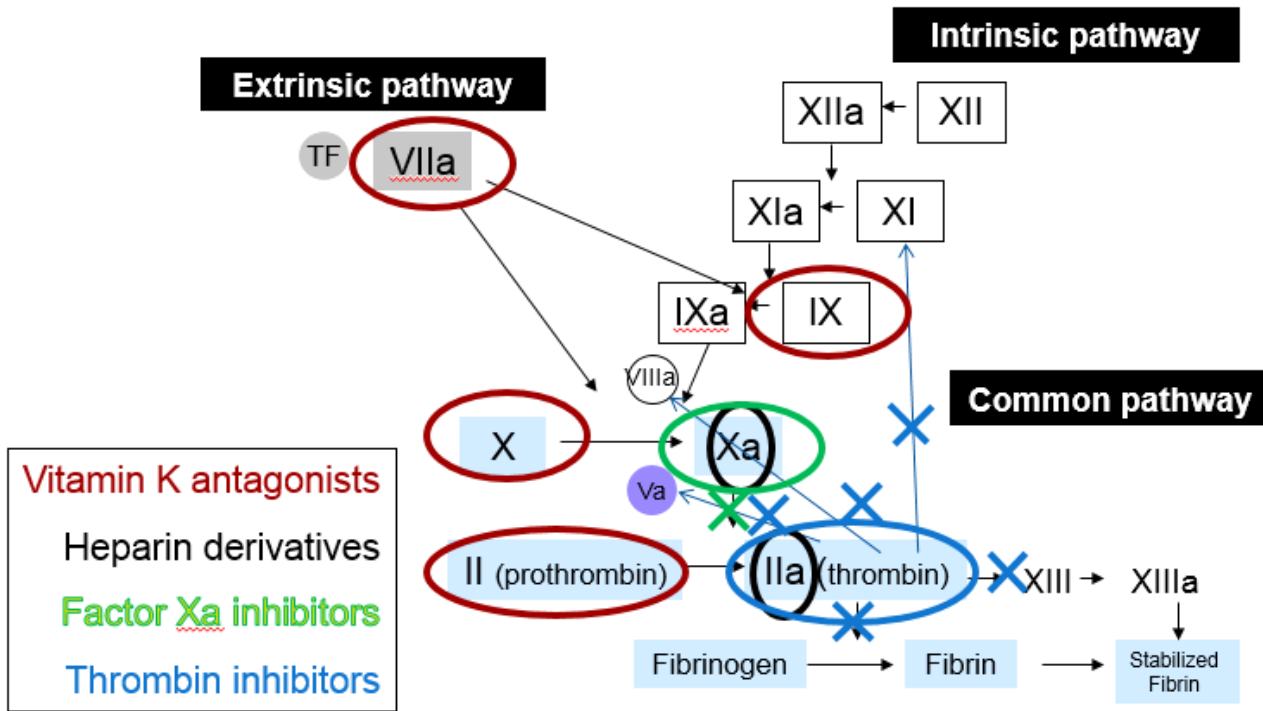
¹² بالحياة العملية مافينك تكتب لعريض صمامات صناعية دواء غير الوارفارين (لو بدي جيو من الصين)

بس شفت بالفحص سؤال فيه دسامات صناعية فكر بالوارفارين (عم نعطيك علامات ببلاش 😊)

أبيكسابان Apixaban وبيتركسابان Betrixaban وإيدوكسابان Edoxaban

- ❖ تشبه ريفاروكسابان Rivaroxaban وكلها **مثبطات مباشرة**، وتعطى عبر الفم كالتالي:
 - أبيكسابان: 5 mg مرة واحدة يومياً.
 - إيدوكسابان: 60 mg مرة واحدة يومياً.
 - بيتريكسابان: 160 mg مرة واحدة في اليوم الأول ثم 40 mg مرة واحدة يومياً.

مواقع تأثير مضادات التخثر كمراجعة شاملة (الرجاء العودة لملف PDF لرؤية الصورة بالألوان)



الأدوية الحالة للخثرات Thrombolytics

- ❖ تستعمل هذه الأدوية عند بعض مرضى **الانصمام الخثري الحاد** (بشرط استعمالها في الـ 6 ساعات الأولى تقريبا من الحديثة لكي تكون فعالة)، حيث **تقوم بتحويل البلاسمينوجين (الشكل العاطل) إلى بلاسمين (الشكل الفعال)**.
- ❖ يمارس البلاسمين تأثيره الحال للبروتين على كل من:
 - الفيبرين الموجود في الخثرات (حل الخثرات).
 - الفيبرينوجين الجائل في الدوران.
- ❖ تكون **الفعالية أكبر عندما تكون الخثرة حديثة التشكل** أكثر.
- ❖ تفشل المعالجة في حوالي 20٪ من الحالات (النجاح 80٪)، كما أن 15٪ من الشرايين التي تم فتحها باستعمال هذه الأدوية تغلق من جديد (تتكس الخثرة).

أهم الأدوية الحالة للخثرات

1. الستربتوكيناز (Streptokinase*) (Streptase*):

❖ من منشأ جرثومي.

- ❖ أنزيم تنتجه العقديات الحالة للدم Streptococcus (أي هو مكون طبيعي) وبالتالي تحدث له مناعة (أي المريض عالجناه بالستربتوكيناز فلن يستفيد منه لاحقاً بسبب تشكل الاجسام المضادة) ويوجد دراسات تقول أنه بعد ٦ - ١٢ شهر تخف هذه الآلية.
- ❖ يعطى تسريب لمدة ساعة أو ساعتين بجرعة ٥٠٠ ألف.
- ❖ تستمر فعاليته ٢٤ ساعة.
- ❖ تحدث له مقاومة
- ❖ المراكز التي لا يوجد فيها قثطرة (خاصة الأرياف) نضطر للستربتوكيناز.
- ❖ خطورة النزف عالية.
- ❖ التحسس عليه كبير
- ❖ نسبة فتحه الشريان لا تتجاوز ٤٠٪. مختلف عليه بالمراجع

2. الأنيس تريلاز Anistreplase:

❖ معقد مكون من الستربتوكيناز Streptokinase والبلاسمينوجين Plasminogen.

❖ يؤديان إلى جواب مناعي بسبب المنشأ الجرثومي.❖ آلية تأثير هذين المركبين: يرتبط Streptokinase بالبلاسمينوجين Plasminogen مؤدياً إلى تحويله إلى البلاسمين الفعال.

3. الألتيبلاز Alteplase (Activase*): يدعى أيضاً بالبلاسمينوجين النسيجي المفعّل tPA.

4. التينيس تيلاز Tenecteplase (TNKase*).

5. الريتبيلاز Reteplase (Retavase*).

❖ نحصل على هذه المركبات باستخدام الهندسة الوراثية (لا جواب مناعي)، وبسبب ذلك فإن سعرها مرتفع جداً.❖ آلية تأثير هذه المركبات:

➤ يتميز الألتيبلاز Alteplase بألفة ضعيفة تجاه البلاسمينوجين الحر لكنه يرتبط بسرعة بالبلاسمينوجين المرتبط بالفibrين لذلك يعتبر نوعياً للفibrين حيث يقتصر تأثيره بالجرعات الخفيفة على حل الفibrين دون تخريب بروتينات أخرى خاصة الفيبيرينوجين.

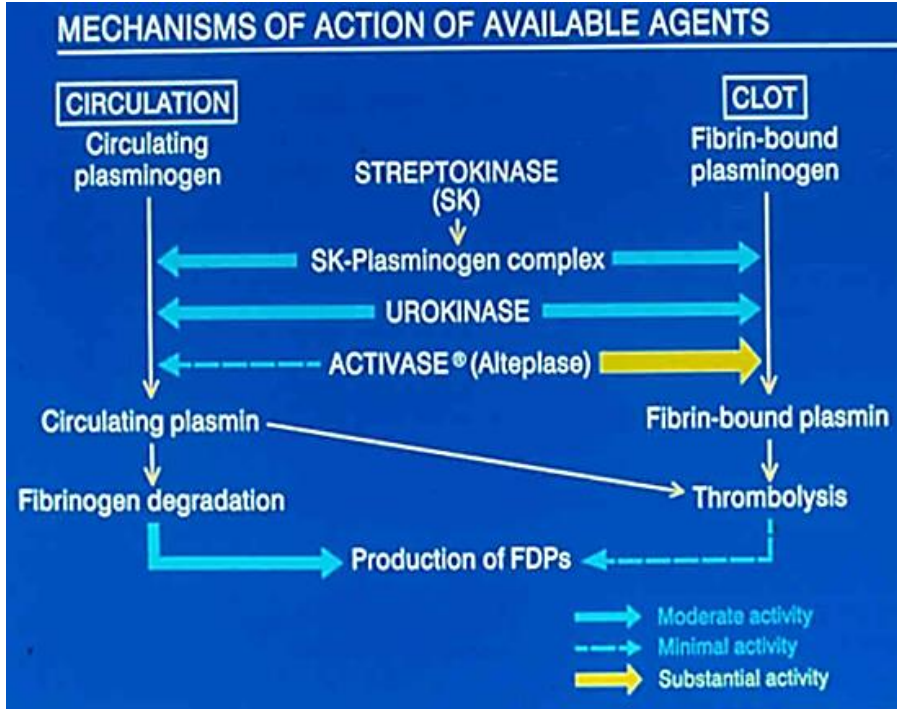
➤ يتميز الريتبيلاز Reteplase بأنه أقل نوعية تجاه الفibrين.

➤ يتميز التينيسيبتيلاز Tenecteplase بنصف عمر أطول كما أنه نوعي للفيبرين.

6. اليوروكيناز Urokinase (Abbokinase*):

❖ أنزيم مستخلص من بول الإنسان،

❖ آلية التأثير تعتمد على تفعيل البلاسمينوجين بشكل **مباشر** (لا جواب مناعي).



نلاحظ في هذه الصورة مواقع تأثير حالات الخثرات...

لاحظ أن streptokinase و Urokinase

يؤثران على بلاسمينوجين المصل والبلاسمينوجين المرتبط بالفيبرين، أي يؤثران على الفيبرين والبلاسمين (ومنه يُحفَّان تدرك الفيبرينوجين)، أما الـ Alteplase فتأثيره بشكل أساسي على البلاسمينوجين المرتبط بالفيبرين وبشكل محدود على البلاسمينوجين المصلي وبالتالي فهو نوعي للفيبرين.

الخواص العامة للأدوية الحالة للخثرات

الاستعمالات السريرية:

- الصمة الرئوية الخطيرة.
- خثار وريدي عميق وشديد.
- احتشاء عضلة قلبية حاد.
- النوبات الإقفارية الحادة (tPA).

الحرائك الدوائية:

➤ تعطى هذه الأدوية عن طريق **الوريد**.

التأثيرات الجانبية:

- نزف.
- ارتكاسات تحسسية.
- اضطرابات نظم تالية لعودة الجريان الدموي.

مضادات الاستطباب:

- اضطرابات نزفية.
- ارتفاع ضغط شديد.
- جراحة حديثة.
- الحمل.

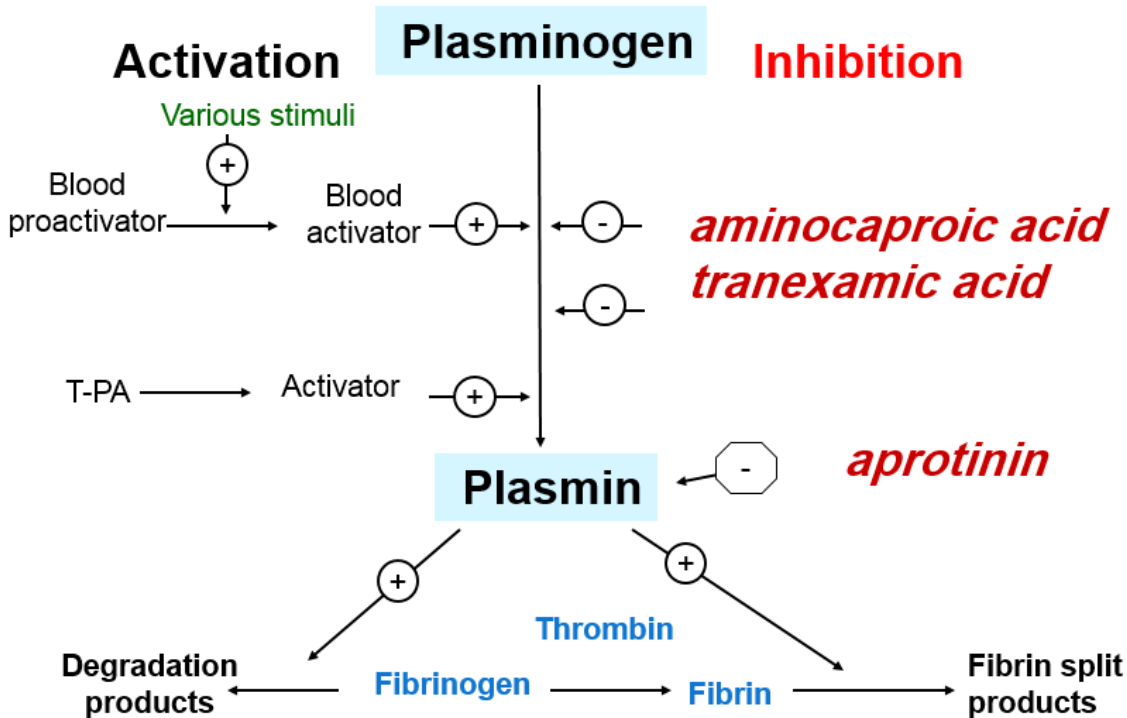
التداخلات الدوائية:

- زيادة خطر حدوث النزف عند مشاركتها مع أدوية أخرى تؤثر على الإرقاء مثل الأسبرين، الورفارين، Dicumarol، Heparin، Abciximab، Ticlopidine.

الأدوية المضادة لحالات الخثرات

- ❖ في حال تجاوز الجرعة المسموحة من الأدوية الحالة للخثرات Overdose، يمكن استعمال:
- ❖ Aminocaproic Acid (Amicar*): يثبط تحلل الفيبرين عن طريق الحصر التنافسي لتفعيل البلاسمينوجين (يمنع تحوله إلى بلاسمين).
- ❖ Tranexamic Acid (Cyklokapron*): مشابه للـ Lysine يتنافس على مواقع ارتباط الاليزين على البلاسمينوجين والبلاسمين، وبالتالي منع الارتباط بالفيبرين.
- ❖ Aprotinin: يثبط البلاسمين الجائل في الدوران.

مخطط يلخص الأدوية المضادة لحالات للخثرة



نختتم المحاضرة بأهم الأدوية التي يجب تذكرها

مضادات تجمع الصفائح

GP IIb/IIIa Inhibitors Abeximab, Tirofiban , ,Eptifibatide	Clopidogrel	Aspirin
--	-------------	---------

مضادات التخثر

Heparin	LMWH	Desirudine	Warfarin
---------	------	------------	----------

الأدوية الحادة للثرث

Tissue Plasminogen Activator TPA	Tenecteplase	Reteplase	Alteplase	Anistreplase	Streptokinase
----------------------------------	--------------	-----------	-----------	--------------	---------------

إلى هنا نكون قد انتهينا من المحاضرة، نتركم مع هذه القصة:

"قرأت قصة أديب روسيا تولستوي والقصة معنا عميق، بل لها عشرات المعاني العميقة، وأنا اخترت أحد هذه المعاني فقط، القصة تقول:

إنه كان في إحدى مناطق المراعي في روسيا جماعة يقسمون الأراضي الواسعة بينهم بطريقة غريبة بعض الشيء، فكل إنسان يركب حصانه وينطلق مع شروق الشمس، وكل الأراضي التي يمر بها تصبح ملكاً له بشرط أن يصل إلى النقطة التي بدأ منها قبل غروب الشمس. والذي كان يحدث هو أن كل واحد منهم كان ينطلق بحصانه بأقصى سرعة لكي يقطع أكبر مساحة من الأرض، ولكن عندما يحاول العودة إلى النقطة التي بدأ منها يكون حصانه قد تعب أو مات منه في الطريق. وبعض هؤلاء الناس قتلوا خيولهم، وبعضهم بعد أن مات حصانه حاول أن يعود على قدميه فمات هو الآخر، دون أن يصل إلى النقطة التي بدأ منها.

فليس المهم أن تنطلق بسرعة في البداية ولكن المهم أن تحسب حساب طريق العودة، المهم أن تعود سليماً خفيفاً قبل غروب الشمس."

