أدوية الدم

مقدمة حول مفهوم الإرقاء Homeostasis والتخثر Coagulation :

عندما يتعرض الجسم إلى رض داخلي أو خارجي المنشأ، فإن الجسم مُجهّز للدفاع عن نفسه ضد النزف bleeding بعملية تدعى تخثر الدم.

يكون المُحرّض الأساسي لهذه العملية في حالة الرض الداخلي حيث تكشُّف طبقة الكولاجين الموجودة تحت البطانة الوعائية مما يسبب تجمع الصفيحات وبدء عملية التخثر لإيقاف النزف.

تتكون في نهاية هذه العملية مادة الليفين التي تسد مكان النزف وتتشكل العلقة (الخثرة) في مكان الرض أو النزف.

تتكون الخثرة مما يلي:

- ليفين (فيبرين) : يعمل كشبكة.
- صفيحات دموية.
- كريات بيضاء.

في الحالات الطبيعية تكون الخثرة عالقة في مكان التئام الجرح، ولكن عندما تنفك هذه الخثرة أو أجزاء منها وتذهب بعيداً عن مكان تشكلها إلى الأوعية الدموية تسمى **صُمّة** التي قد تسبب انسداد بعض الأوعية في أنحاء مختلفة من الجسم. فعندما تتوضع في أحد الأوعية الدموية في الرئة تسمى صمة رئوية، وإذا توضعت في الشريان الإكليلي أو أحد فروعه يمكن أن تسبب احتشاء عضلة القلب Infarction أو أمراض قلب إقفارية Ishemic Heart Disease (IHD)

- ❖ إن معظم **الخثرات الشريانية** تكون تالية لتصلب عصيدي (الذي ينتج عن ترسب الـ LDL)، لأن هذا يؤهب لتكدس الصفيحات .
- ❖ أما **الخثرات الوريدية** فغالباً ما تنجم عن ركودة دموية إن الأشخاص الذين يمكثون في المشافي لمدة طويلة هم الأكثر عُرضة لحدوث ركودة دموية لذلك يُنصح هؤلاء بالحركة والقيام بالتمارين الرياضية.

إن الغاية الأساسية من هذه العملية هي دفاعية لكي لا يفقد الجسم كميات كبيرة من الدم، فحالما يلتئم الجرح تنحل الخثرة طبيعياً لأنه أثناء تشكل هذه الخثرات يتشكل ما يحُلها فيما بعد، حيث يتنشط مولد البلازمين إلى البلازمين الذي يقوم بحل الخثرة وذلك في زمن مناسب حيث يكون الجرح أو الرض قد ترمم والتأم.

أحياناً قد يحدث خلل في الإرقاء مما يؤدي إلى عدم انحلال الليفين وبالتالي استمرار وجود الخثرة الذي يُدعى بالجلطة (الخثار) Thrombosis.

يجب أن هناك توازن في عملية الإرقاء :

حيث يؤدي الإرقاء وظيفته في إيقاف النزف ومن ثم يقوم البلازمين بحل الليفين وذلك خلال زمن مناسب، وأي خلل – زيادة أو نقصاناً – في هذا الزمن يمكن أن يسبب مرضاً :

- فإذا كان هناك تسرّع في انحلال الليفين فيمكن أن يستمر النزف.
- وإذا لم ينحل الليفين في زمن مناسب قد يسبب صمة.

الارقاء:

تتكون عملية الإرقاء Homeostasis من ثلاثة أطوار :

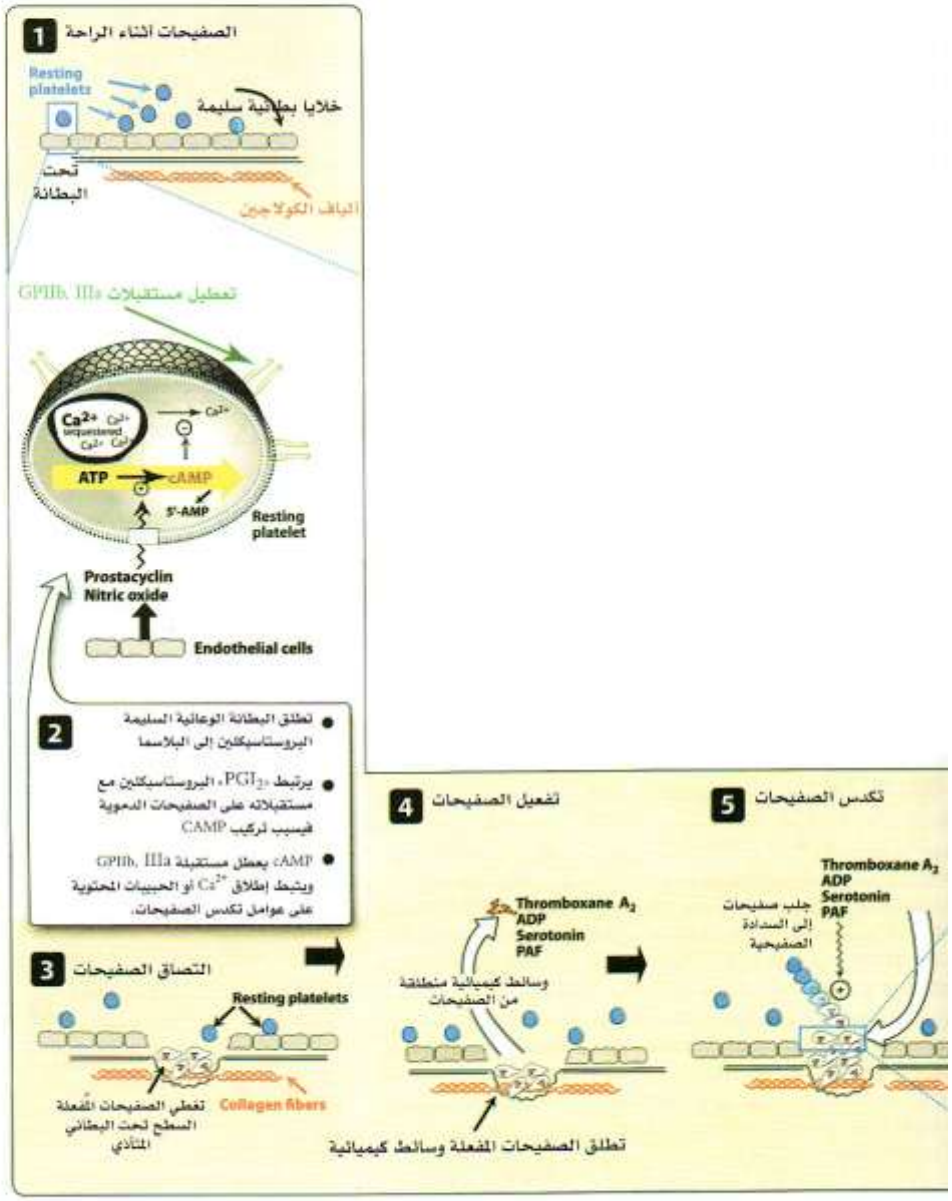
- الطور الوعائي Vascular
- الطور الصفيحي Platelet
- طور التخثر Coagulation

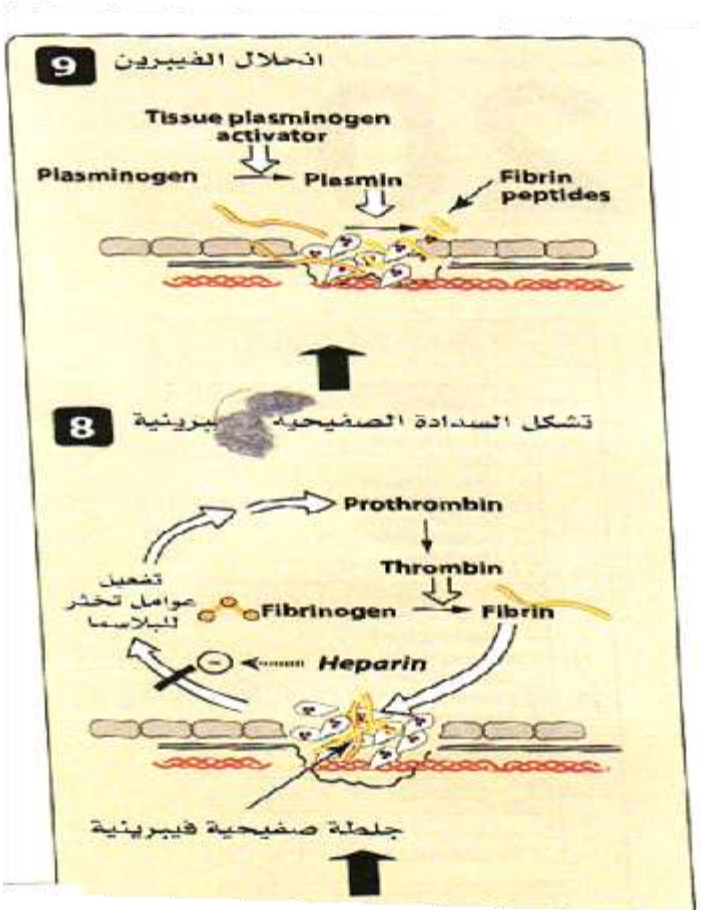
والنتيجة النهائية لهذه الأطوار هي تشكل الفيبرين (الليفين).

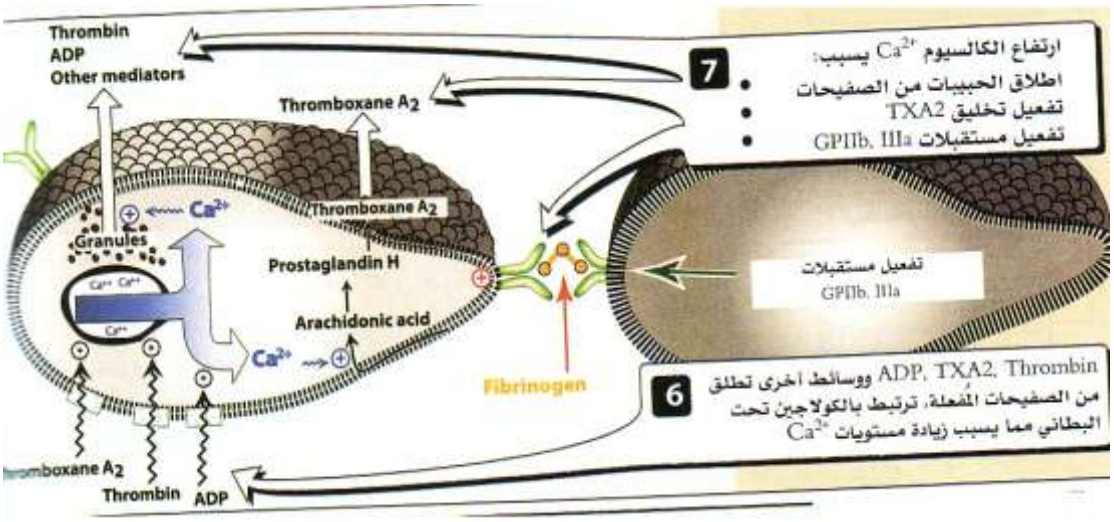
إن الطور الحال للفيبرين Fibrinolytic phase الذي يلي هذه الأطوار يمنع عملية التجلط Clotting من الانتشار دون التحكم بعيداً عن مقر الإصابة.

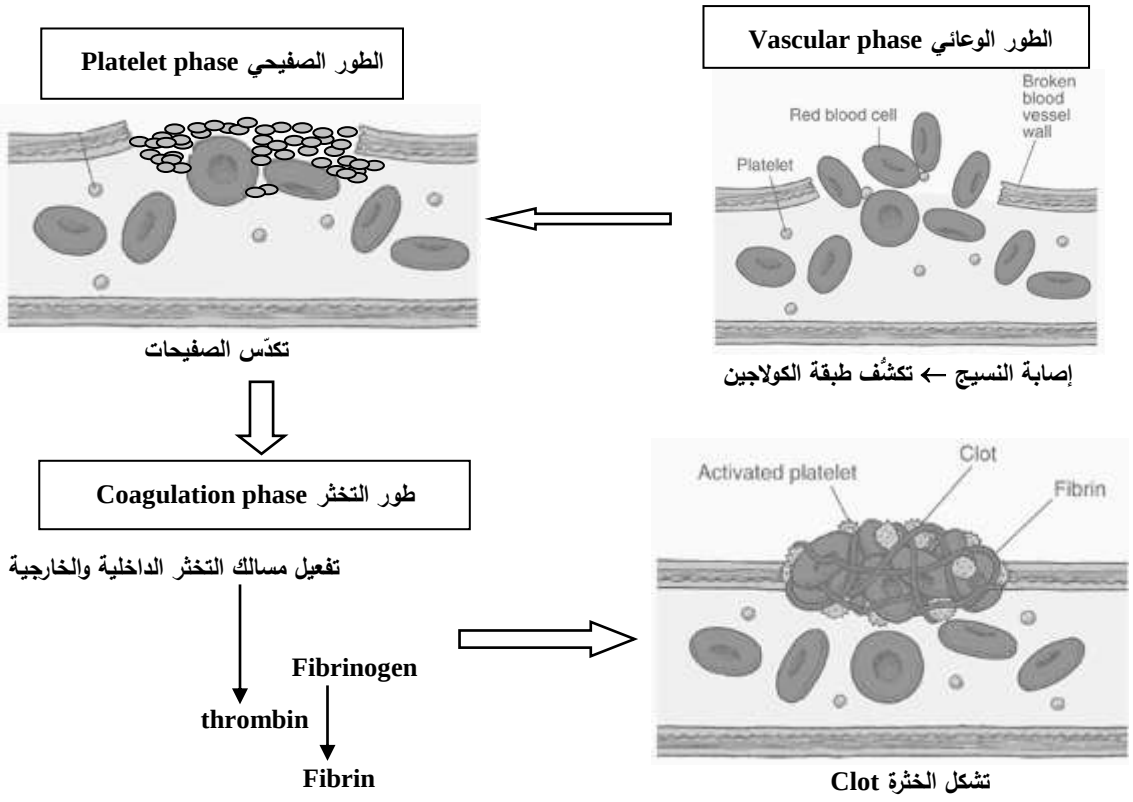
تستجيب الصفيحات لإصابة النسيج بالالتصاق Adhering بمقر الإصابة ومن ثم تطلق حبيبات تحوي وسائط كيماوية تُعزّز التكدس (من هذه الوسائط : PAF /العامل المنشط للصفيحات/ ، ADP ،-5 HT). تُسبب العوامل المطلقة من الصفيحات والنسيج المُصاب تفعيل شلالات التخثر، وهذا يُنتج الثرومبين thrombin الذي يحول بدوره الفيبرينوجين Fibrinogen إلى فيبرين Fibrin.

ملاحظة: يوجد 13 عاملاً تساهم كلها في عملية التخثر تدعى بعوامل التخثر وتقسم إلى عوامل تخثر خارجية وعوامل داخلية.


1 الصفيحات أثناء الراحة
Resting platelets
خلايا بطانية سليمة
تحت البطانة
ألياف الكولاجين
تعطيل مستقبلات GPIIb, IIIa
Ca2+
ATP
cAMP
5'-AMP
Resting platelet
Prostacyclin
Nitric oxide
Endothelial cells
2
تطلق البطانة الوعائية السليمة البروستاسيكلين إلى البلاسما
يرتبط PGI_2، البروستاسيكلين مع مستقبلاته على الصفيحات الدموية فيسبب تركيب CAMP
cAMP يعطل مستقبلة GPIIb, IIIa ويثبط إطلاق Ca^{2+} أو الحبيبات المحتوية على عوامل تكدس الصفيحات.
3 التصاق الصفيحات
Resting platelets
تغطي الصفيحات المفعلة السطح تحت البطاني المتأذي
Collagen fibers
4 تفعيل الصفيحات
Thromboxane A2
ADP
Serotonin
PAF
وسائط كيميائية منطلقة من الصفيحات
5 تكدس الصفيحات
جلب صفيحات إلى المنطقة الصفيحية
Thromboxane A2
ADP
Serotonin
PAF
تطلق الصفيحات المفعلة وسائط كيميائية


9
انحلال الفيبرين
Tissue plasminogen activator
Plasminogen
Plasmin
Fibrin peptides
8
تشكل السدادة الصفيحية الفيبرينية
Prothrombin
Thrombin
تفعيل عوامل تخثر البلازما
Fibrinogen
Fibrin
Heparin
جلطة صفيحية فيبرينية


Thrombin
ADP
Other mediators
Thromboxane A2
Thromboxane A2
Ca2+
Granules
Prostaglandin H
Arachidonic acid
Ca2+
Fibrinogen
7
ارتفاع الكالسيوم Ca2+ يسبب:
اطلاق الحبيبات من الصفيحات
تفعيل تخليق TXA2
تفعيل مستقبلات GPIIb, IIIa
تفعيل مستقبلات
GPIIb, IIIa
6
ADP, TXA2, Thrombin ووسائط اخرى تطلق من الصفيحات المُفعلة، ترتبط بالكولاجين تحت البطاني مما يسبب زيادة مستويات Ca2+
Thromboxane A2
Thrombin
ADP



أولا :العوامل المضادة للصفيحات Antiplatelet Drugs

تُنقِص مثبطات تكدس الصفيحات تشكيل الإشارات الكيميائية التي تُعزّز تكدس الصفيحات.

وتُعطى الأدوية التي تُثبِّط وظيفة الصفيحات للوقاية النوعية نسبياً من الخثار الشرياني أثناء تدبير النوبات القلبية .

A. **الأسبرين :** تثبط مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs، بما في ذلك الأسبرين spirin تكدس الصفيحات وتُطيل زمن النزف Bleeding time.

آلية عمل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية:

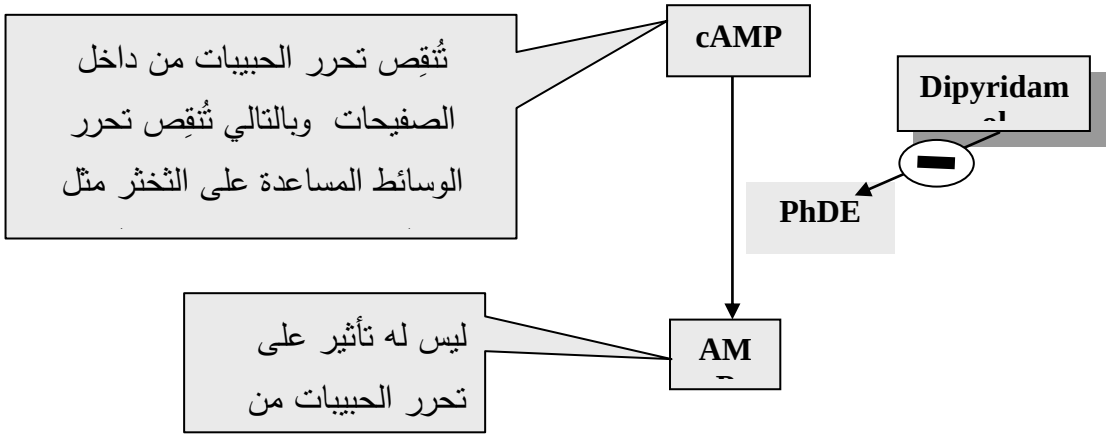
- ✓ تثبط الـNSAIDs السيكلوأوكسيجيناز Cyclooxygenase، وهذا يُثبط تشكيل الثرومبوكسان A2 [TXA2] في الصفيحات.
- ✓ يُفيد الأسبرين Aspirin بجرعات صغيرة mg (80-100) في الوقاية من احتشاء العضلة القلبية.
- ✓ يجب التوقف عن أخذ الأسبرين قبل إجراء العمل الجراحي بحوالي أسبوع إلى عشرة أيام وذلك لأنه يُطيل زمن النزف.

- ✓ إن الأسبرين يقوم بتثبيط الـ COX وبالتالي فهو يثبط إنتاج الـ TXA2 في الصفيحات، وبما أن الصفيحات لا تحتوي على نوى فهي لا تستطيع تصنيع السيكلوأوكسيجيناز Cyclooxygenase (COX) مما يؤدي إلى عدم قدرتها على تشكيل TXA2 مرة ثانية، الأمر الذي يمنع الصفيحات من التكدس وبالتالي إطالة زمن النزف.

B. **Dipyridamol :** ينقص التصاق الصفيحات بالبطانة Endothelium المتضررة، ولكنه لا يُبدِّل زمن النزف

آلية عمله: يُثبط الـDipyridamol الفوسفو دي إستراز PhDE مما يزيد مستويات أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي cAMP (Cyclic adenosine 3-5 monophosphate) في الصفيحات مما يؤدي إلى نقص تركيب TXA2 وقد يعزز تأثير البروستاسكلين.

وتذكر بعض المراجع أن أنه موسِّع أوعية تاجية أيضاً (مضاد للذبحة Antianginal) ويُستعمل عادة بالمُشاركة مع الـAspirin أو الـ Warfarin وغير فعال عندما يستخدم لوحده.



C. **Ticlopidine و Clopidogrel** :

آلية عمله: تثبط ارتباط ADP مع مستقبلاته في الصفيحات.فتثبط من تفعيل (GP IIb/IIIa) المطلوبة من أجل ربط الصفيحات مع الفبرينوجين ومع بعضها.

(مستقبلات الغليكوبروتين GPIIb/IIIa : هي مُستقبلات غشائية بروتينية سكرية توجد على سطح الصفيحات ولها دور في تكدّسها).

الاستعمالات العلاجية :

- ✓ يستعمل التكلوبيدين في الوقاية من نوبات الاقفار والسكتات الدماغية عند عدم تحمل المعالجات الاخرى
- ✓ يستخدم الكلوبيدوغريل في الوقاية من التصلب الشرياني التالي للاحتشاءات القلبية الحديثة والسكتة الدماغية أو المصابين بداء شرياني محيطي.
- ✓ تسبب هذه الأدوية تثبيط أنزيم السيتوكروم ممايُنقص استقلاب العديد من الأدوية مثل الوارفارين والفلوفاستاتين والفينتوئين.

D. Abciximab :

ضدّ أحادي أحادي النسيلة Monoclonal antibody للمستقبلة (GP IIb/IIIa)،حيث يرتبط معها فيحصر ارتباطها بالفيبرينوجين

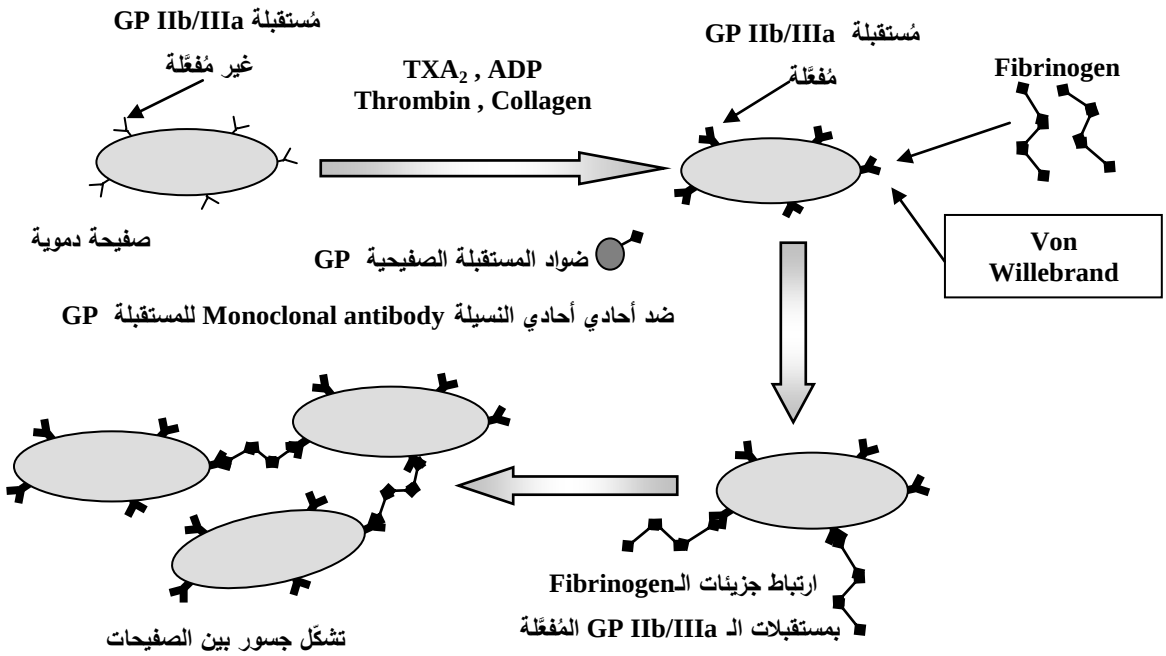
E. الـ Tirofiban والـ Eptifibatide :

حاصرات لمستقبلات (GP IIb/IIIa)

● تقي ضواد مستقبلة الغليكوبروتين الصفيحية (GP IIb/IIIa)من تكدّس الصفيحات بتقييد ارتباط الفيبرينوجين Fibrinogen وعامل فون فيلبراند Von Willebrand factor بمستقبلة الغليكوبروتين IIb/IIIa على الصفيحات

تكون هذه المستقبلة غير مُنشّطة في البداية ثم يتم تفعيلها بواسطة بعض العوامل مثل(ADP، TXA2، كولاجين، ثرومبين). ترتبط جزيئات الفيبرينوجين بهذه المستقبلات المُفعَّلة وتُشكل جسوراً بين الصفيحات المتجاورة مما يسمح بتكدسها.

ملاحظة: الأضداد وحيد النسيلة هي جزيئات بروتينية متجانسة ومتطابقة تماماً، وتُحضّر بحقن المُستضد البشري في دم بعض حيوانات التجربة (كالفئران) فتقوم هذه الحيوانات بتشكيل أضداد لها.



ملاحظة: إن البروستاسيكلين (PGI2) و الـ TXA2 متعاكسان تماماً ومتوازنان في إطلاق الحبيبات من الصفيحات حيث أن

- الـPGI2 (البروستاسيكلين): له مستقبلات على جدار الصفيحات، فعند اتحاده معها يؤدي ذلك إلى تحول الـATP إلى cAMP التي تُنقِص تحرر الحبيبات.
- الـ TXA2 : له مستقبلات على جدار الصفيحات، فعند اتحاده معها يؤدي ذلك إلى سلسلة من التفاعلات تؤدي بالنهاية إلى زيادة إطلاق الحبيبات من الصفيحات إلى الدم.

ثانيا:مضادات التخثر Anticoagulants

تُثبط الأدوية المضادة للتخثر تطور وتضخم الجلطات Clots.

إن التأثير الجانبي الرئيسي لجميع مضادات التخثر هو النزف Hemorrhage،.

- إن الأدوية المضادة للتخثر غير فعالة تجاه الجلطات المُتشكلة سابقاً.
- توفر المعالجة بمضادات التخثر وقاية من الخثار الوريدي والشرياني والانصمام الرئوي وخطر السكتة القلبية أو الدماغية. و تقي أو تُبطئ امتداد الجلطة الموجودة.

١) مثبطات الترومبين :

a) الهيبارين :

تنتج الأفعال المضادة الرئيسية للتخثر من ارتباطه بمضاد الثرومبين III (Antithrombin III). كما أن الهيبارين أيضاً يُعطِّل فعالية العوامل (IIa , XIIIa , XIIa ,XIa , Xa , IXa)(a تعني المفعَّلة).

إن مضاد البرترومبين III يعمل بشكل طبيعي على إزالة فعالية عوامل التخثر المذكورة لكن ببطء و الهيبارين يسرّع عمله هذا.

b) الهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي:

إن الهيبارين ذو بنية بروتينية (لذلك يمكن أن يسبب تفاعلات أرجية Allergic reaction) وله عمر نصفي قصير نسبياً مما قد يتطلب إعطاءه مرتين/يوم وريدياً لذلك توجه الباحثون إلى إيجاد الهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئيLow-molecular-weight heparins قليلة السكاريد Oligosaccharides وهي مستخلصة من الهيبارين. ولهذه العوامل نِسَب فعالية كمضادة Xa نسبة إلى IIa أكبر من الهيبارين، وهذا يسمح باستخدامها بجرعات أقل. إضافة إلى ذلك، إن للهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي توافراً (إتاحة) بيولوجياً Bioavailability أكبر بعد حقنها تحت الجلد ولها عمر نصف أطول من الهيبارين. إذاً فالغاية من الهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي هو إطالة أمد التأثير وبالتالي تقليل الجرعة ومن ناحية أخرى إنقاص الحساسية المحتملة للهيبارين.

❖ **البروتامين Protamine :**

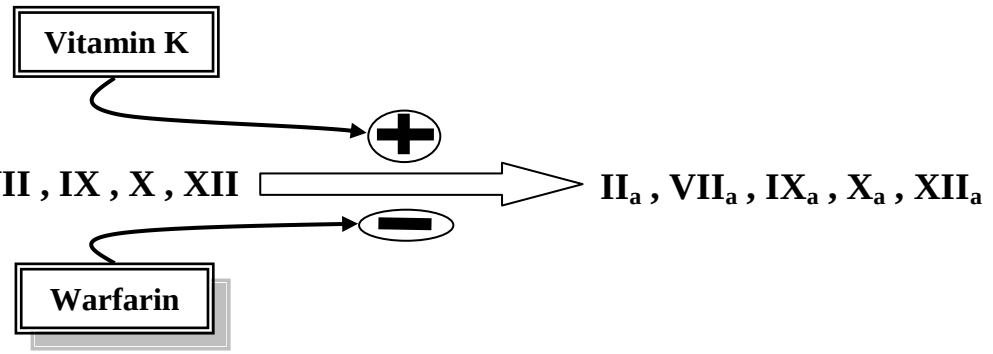
هي ضادة نوعية للهيبارين يمكن استعماله لمعالجة النزف المحَّرض بالهيبارين Heparin-induced hemorrhage. إن البروتامين هو من البروتينات القاعدية المشحونة ايجابيا ذات الألفة العالية للهيبارين المشحون سلبياً. وإن ارتباط البروتامين والهيبارين فوري ويُنتِج معقَّداً خاملاً Inert complex.

فالترياق Antidote في حالات النزف الناتج عن أخذ جرعات زائدة من الهيبارين هو البروتامين سلفاتProtamine Sulfate الذي يكون سريع المفعول.

الوارفارين Warfarin و مضادات التخثر الفموية:

وهو ضادة لفيتامين K، يُعد دواء الاختيار كمضاد تخثر فموي.

تتطلب عدة عوامل تخثر بروتينية الفيتامين K كتميم انزيمي من أجل تركيبها في الكبد و لتنشيطها قبل أن تشترك في عملية التجلط. وتتداخل مضادات التخثر الفموية مع فعل الفيتامين K. لذلك، تؤخر مضادات التخثر الفموية (تنشيط عوامل تخثر جديدة كما في الشكل التالي:



وهي لا تؤثر على العوامل المُنشَّطة مُسبقاً، وهذا يعني وجود تأخير في بدء فعل مضادات التخثر الفموية،

وُتستعمل مضادات التخثر عندما يُستَطبُّ بالمعالجة طويلة الأمد.

يستطيع إعطاء الفيتامين K التغلب على التأثيرات مضادة التخثر للعوامل الفموية، ولكن التأثير يستغرق 24 ساعة. يرتبط الوقت الذي يستغرقه الفيتامين K للتغلب على التأثيرات المضادة للتخثر للعوامل الفموية مباشرة بآلية الفعل أيضاً. ويستغرق صنع عوامل جديدة مضادة للنزف فترة من الزمن.

الترياق في حل التسمم بالوارفارين هو الفيتامين K

يوجد عدد كبير من التآثرات الدوائية Drug interactions مع مضادات التخثر الفموية حيث يوجد أدوية كثيرة تُزيد أو تُنقِص تأثيرات مضادات التخثر الفموية.

ملاحظة: يعتبر الـWarfarin الدواء النوعي للوقاية من ترسب الصفيحات على الصمامات القلبية البلاستيكية.

مضادات التخثر أثناء الحمل:

في الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل: يُعطى الهيبارين.
في الثلث الثاني من الحمل: يُعطى الوارفارين.
في الثلث الثالث من الحمل: يُعطى الهيبارين.
في حالة المرضى ذوي الصمامات الصمامات القلبية البديلة فرغم الاختطار على الجنين كثيراً ما يُعطى الورافارين حتى الأسبوع 36 من الحمل لكن يُراقب عندهم بدقة زمن البروثرومبين في حالة استخدام الوارفارين أو زمن الثرومبوبلاستين المفعّل في حالة الهيبارين

ثالثا :الأدوية الحالة للخثرةThrombolytic drugs

وتُستعمل الأدوية الحالة للخثرة لحلّ الجلطات المُتشكلة مُسبقاً.

إن حلّ الفيبرين بتنشيط مولِّد البلازمين Plasminogen إلى بلازمين Plasmin. ثم يُحَفِّز البلازمين بدوره تدرّك الفيبرين. إن تنشيط مولِّد البلازمين يبدأ طبيعياً بمُنشِطات مولد البلازمين.

الأدوية الحالة للخثرة هي مُنشِّطات مولد البلازمين ويوجد جيلان من منشِطات مولِّد البلازمين.

١. تُحوِّل أدوية الجيل الأول والتي تتضمن الستربتوكيناز Sterptokinase و اليوروكيناز Urokinase تحول مولد البلازمين إلى بلازمين في البلازما Plasma والذي بدوره يحل الفيبرين.

- ✓ إن الستربتوكيناز Sterptokinase بروتين غريب ومُستضدي (نتيجة لمنشأه الجرثومي من مزارع الجراثيم العقدية Streptococcus)

- ✓ التأثيرات الجانبية لهذا الدواء : التفاعل التأقي – الأرجي، وقد يُطوِّر المرضى أضداداً Antibodies للستربتوكيناز فتُعطِّل فعاليته
- ✓ يُعتبر اليوروكيناز Urokinase أقل أرجية من الستربتوكيناز، و يُستحصل عليه من الخلايا الكلوية البشرية الصانعة له وتُزرع في أوساط مغذية خاصة لتقوم باصطناع الـUrokinase

٢. أما أدوية الجيل الثاني (وتتضمن مُنشِّط مولد البلازمين النسيجي (t-PA) Tissue plasminogene activator) فتُنشط بشكل انتقائي مولِّد البلازمين الذي يرتبط بالفيبرين.

إن مُنشِّط مولد البلازمين النسيجي (t-PA) فهو غير مُستضدي (كونه بروتين موجود طبيعياً في الجسم).

وهذا يفترض إنقاص التأثيرات الجانبية للدواء من خلال استهداف مقر الفعل انتقائياً. فأدوية هذا الجيل نوعية وانتقائية. حيث أن الـ (t-PA) عبارة عن بروتين موجود في الجسم بشكل طبيعي وهو يعمل من داخل الخثرة فقط على تحويل البلاسمينوجين إلى بلاسمين ولا يعمل في باقي أجزاء الجسم، وبالتالي لايؤثر على البلاسمينوجين الحر ويمكن الحصول عليه من خلال تقنية الـ DNA المأشوب Recombinant DNA technology.

إن حلَّ الجلطة وإعادة الإرواء Reperfusion هي المُفضلة إذا بدأت المُعالجة مبكرة بعد تشكيل الجلطة، وتُصبح الجلطات أصعب بكثير على الانحلال مع الزمن.

لقد أظهرت الأدوية الحالّة للخثرة أنها تَحلّ الخثرات في الشرايين والأوردة، وتُعيد إرواء النسج. وتُستعمل في تدبير:

- الانصمام الرئوي Pulmonary embolism.
- الخثار الوريدي العميق Deep vein thrombosis.
- الانصمام الخثاري الشرياني Arterial thromboembolism.
- وقد أثبتت أنها مفيدة خاصةً في نوبات القلب الحادة المُسببة بخثرة في الشريان التاجي.

إن التأثير الجانبي الرئيسي للأدوية الحالة للخثرة هو النزف Bleeding.

وتتوافر الآن أشكال مأشوبة من مُنشِّط مولِّد البلازمين (t-PA) تتضمن :

- ريتبلاز Reteplase
- ألتيبلاز Alteplase
- لانوتيبلاز Lanoteplase

الأدوية المستعملة في معالجة النزف :

الأسباب :تعود الأسباب إلى حالات مرضية كالناعور(عوز في عوامل التخثر العامل الثامن والتاسع) أو بعد الجراحة أو نتيجة استعمال مضادات التخثر

الأدوية المستخدمة :

١. **حمض أمينو كابروئيك** :يثبط تفعيل البلاسمنوجين

٢. **بروتـامين سـلفات** :يعاكس التأثيرات المضادة للتخثر للهيبارين حيث يشكل معقد معه لايملك فعالية مضادة للتخثر

٣. **الفيتامين K** :يستخدم لوقف النزيف الناتج عن مضادات التخثر الفموية ويحتاج إلى ٢٤ ساعة وهو الزمن اللازم لتركيب عوامل تخثر جديدة

٤. **ابروتينين** :يوقف النزف بحصاره للبلاسمين ويمكن أن يثبط الستربتوكيناز