جامعة دمشق

كلية الطب البشري

الأدوية المؤثرة في الدم

Blood drugs (2)

المداداة السريرية – السنة الخامسة

د. سفير حبيب

الأدوية المثبطة لفعالية العوامل الطبيعية للتخثر

● لا تبدل هذه المجموعة الدوائية من اصطناع عوامل التخثر، وإنما تبدل من تأثيراتها لاسيما الترومبين، بشكل مباشر أو غير مباشر:

1- المثبطات المباشرة للترومبين : مثل الـ Desirudine والـ Dabigatran

2- المثبطات غير المباشرة للترومبين : الهيبارينات Heparins

3- المثبطات المباشرة وغير المباشرة للعامل Xa: مثل الـ Rivaroxaban والـ Fondaparinux

المثبطات غير المباشرة

للترومبين:

الهيبارينات

Heparins

المثبطات غير المباشرة للثرومبين: الهيبارينات

- الهيبارين هو مضاد تخثر يوجد بشكل طبيعي في الحمضات والخلايا البدنية على شكل جزيئات كبيرة (معقد هيبارين - هيستامين)
- يستخلص الهيبارين المستعمل للأغراض التجارية من أمعاء الخنزير
- تعتمد آلية تأثير الهيبارين على تثبيط عوامل التخثر الرئيسية الثلاثة: الثرومبين، الثرومبوبلاستين، البروترومبين
- لا يؤثر الهيبارين على الخثرات المتشكلة سابقاً، بل يسمح للآليات الطبيعية (انحلال الفيبرين) بالعمل لحل الخثرات المتشكلة

الهيبارينات Heparins

- تثبط العامل العاشر الفعال والترومبين بشكل غير مباشر
- يمكن تمييز نوعين من **الهيبارينات**:
 - **الهيبارين القياسي غير المجزأ (UH)**، وهو يتألف من جزيئة عديدة السكار مكررة، توجد في العضوية في الخلايا البدينة.
يتراوح وزنه الجزيئي بين 5000 و 30.000 دالتون (وسطياً 12000-15000 دالتون).
 - **الهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض (LMWH)**، تشتق من الهيبارين القياسي غير المجزأ، يستحصل عليها من تجزئة السلاسل عديدة السكاريد للـ **UH** كيميائياً أو أنزيمياً.
يتراوح وزنها الجزيئي بين 2000 و 12000 دالتون (وسطياً 4000-5000 دالتون).

آلية تأثير الهيبارينات

- تقوم **الهيبارينات** بتأثير مضاد للتخثر نتيجة آليتين هما:

- آلية مضادة للثرومبين

- آلية مضادة للعامل العاشر الفعال (Xa)

- تعتمد **التأثيرات المضادة للتخثر** على وجود بنية خماسية السكريد (Pentacaccharide) متوزعة بشكل عشوائي على سلاسل الهيبارين

- تثبط السلاسل الطويلة (< 18) الثرومبين والعامل العاشر الفعال، بينما السلاسل القصيرة للهيبارين ذات الوزن الجزيئي المنخفض (> 18) تثبط فقط العامل العاشر الفعال (السلاسل القصيرة لا تتمكن من التثبيت على الثرومبين)

آلية تأثير الهيبارين Heparin

التأثير المضاد للترومبين (anti-IIa)

- يمتلك التركيب الخماسي السكاريد ألفة كبيرة لمضاد الترومبين الثالث AT III وهو α_2 غلوبولين يعطل بشكل تدريجي الترومبين أثناء تشكل الجلطة
- ترتبط الهيبارينات مع الـ AT III وبالتالي تزيد آلاف المرات الفعالية المضادة للتخثر للـ AT III:

AT III + Heparine ← تأثير مضاد للترومبين

- ينتج عن التأثير المضاد للترومبين (anti-IIa) تثبيط الآتي :
- 1- تحول الفيبرينوجين إلى فيبرين، الذي يشكل الشبكة التي تجمع الصفائح في الخثرة
 - 2- ثبات التجمع الصفحي
 - 3- تفعيل العوامل الـ V، الـ VIII، الـ XI والـ XIII
 - 4- تفعيل التشكل الذاتي للترومبين اعتباراً من البروترومبين.

Intrinsic Pathway

Extrinsic Pathway

Blood Vessel Injury

Tissue Injury

Factors affected
By **Heparin**

Vit. K dependent Factors
Affected by Oral Anticoagulants

التأثير المضاد للعامل العاشر الفعال (anti-Xa)

- ترتبط الهيبارينات مع الـ AT III مؤدية إلى تثبيط العامل العاشر الفعال Xa (دون الحاجة إلى سلاسل طويلة من الهيبارين)
- من الناحية العملية، كلما كانت الهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض تحوي سلاسل قصيرة كلما كان تأثيرها المضاد للعامل العاشر الفعال مسيطراً نسبة للتأثير المضاد للثرومبين (anti-IIa):
مثال: الـ enoxaparine ، وزنه الجزيئي بين 3500 و 5500 فإن النسبة بين الفعل المضاد للعامل العاشر الفعال والفعل المضاد للثرومبين ≈ 3.6 ، بينما الـ tinzaparine، الذي يتراوح وزنه الجزيئي بين 3600 و 7500 فإن النسبة ≈ 2 .

Anticoagulant action of HEPARIN

ACTION of UH and LMWH

F IIa

F Xa

Low-Molecular-Weight Heparins

Anti-Facotr Xa : Anti - Factor IIa Ratios

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

الحرائك الفارماكولوجية

- تتخرب جميع الهيبارينات على اختلاف أنواعها في الجهاز الهضمي، لذلك لا تستعمل عن طريق الفم بلعاً
- تثبت الهيبارينات على العديد من البروتينات في الدوران الدموي (الألبومين، الغلوبولينات، العامل الرابع الصفحي PF_4) وعلى الخلايا الشبكية الاندوتليالية
- تنتشر بصعوبة في النسج، لا تعبر المشيمة ولا المصليات (السائل الدماغي الشوكي، الجنب، البريتوان)
- يستقلب **الهيبارين** غير المجزأ ويبلغ نصف عمره الإطراحي 1.5 ساعة
- تطرح **الهيبارينات** ذات الوزن الجزيئي المنخفض عن طريق الكلية ويتراوح نصف عمرها الحيوي بين 3 و 7 ساعات (خطر تطاول التأثير المضاد للتخثر عند المصابين بقصور الكلية)
- يستعمل **الهيبارين غير المجزأ** عن طريق الوريد (Na heparinate) أو حقناً تحت الجلد (Ca heparinate: **Calciparine***)
- تستعمل **الهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض** حقناً تحت الجلد

الهيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض LMWH

- ازداد استعماله 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
 - لا يحتاج إلى نفس المراقبة الحيوية الدقيقة
 - تكلفة أقل
 - نصف عمر أطول
 - أقل احداثاً للنزف ونقص الصفائح المحدث بالهيبارين
- لا يمكن معاكسة التأثير بالبروتامين

مميزات LMWH بالمقارنة مع الهيبارين غير المجزأ

UH

- نقص المقاومة للهيبارين:

- يرتبط الهيبارين غير المجزأ ببروتينات البلازما التي تعدل فعاليته مؤدية إلى ظهور المقاومة للهيبارين

- ترتبط الهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض LMWH بشكل أقل ببروتينات البلازما غير المتعلقة بالتخثر

- تثبيط أقل لوظيفة الصفائح: خطر أقل لحدوث النزف

- معدل أقل لحدوث نقص الصفائح والتخثر (نقص الصفائح المحدث

بالهيبارين HIT): تداخل أقل مع العامل الصفحي الرابع PF_4 ، تشكل أقل للأجسام الضدية IgG المرتبطة بالهيبارين

دراسة مقارنة بين الهبارين القياسي UH والهبارين ذي الوزن الجزيئي المنخفض LMWH

LMWH	الهبارين القياسي	
5000 دالتون تقريباً	18000 دالتون تقريباً	الوزن الجزيئي
جيد	ضعيف	التوافر الحيوي
غير ضرورية	aPTT	المراقبة المخبرية
تحت الجلد	الوريد أو تحت الجلد	طريق الإدخال
++	+++	خطر النزف
++++	+++	التأثير المضاد للتخثر

مراقبة العلاج بالهيبارين ذي الوزن الجزيئي المنخفض

LMWH

- غير ضرورية في معظم الحالات
- قد تكون مفيدة في بعض الحالات:
 - القصور الكلوي (الكرياتنين < 2 ملغ/دل)
 - المرضى البدينين مع تعديل الحرائك الدوائية
 - عوامل خطورة للنزوف
- الـ **aPTT** غير مفيد (الفعالية المضادة للثرومبين IIa منخفضة)
- تكون معايرة الفعالية المضادة للعامل العاشر **anti-Xa** أكثر ملاءمة (غير متوفرة بشكل واسع)

المراقبة المخبرية للعلاج بالهيبارينات

- تتم مراقبة المعالجة بالهيبارين غير المجزأ بواسطة اختبار السيفالين المفاعل (TCA) وزمن الترومبوبلاستين الجزئي المفاعل (aPTT)، الذي يسبر بشكل رئيس التأثير المضاد للترومبين (anti-IIa) بينما تتم مراقبة المعالجة بالهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض باختبار الفعالية المضادة للعامل العاشر الفعال (anti-Xa) المقاسة بعد 4 ساعات من حقن الهيبارينات (0.5-1 وحدة دولية/مل في المعالجة الشافية)
- يجب في جميع الحالات مراقبة تعداد الصفائح قبل بدء العلاج بال-UH ثم مرة كل أسبوع (بين اليوم 5 و 21 من العلاج) وذلك خشية حدوث نقص في الصفائح (التأثير الخطر الناجم عن استعمال الهيبارينات). يجب وقف العلاج عندما يصل النقص لدرجة 30-50% من المقدار الأولي واستبدال الهيبارينات بمضادات الفيتامينات ك

نقص الصفائح المحدث بالهيبارين HIT

نقص الصفائح المناعي نموذج II	نقص الصفائح السليم نموذج I	
متأخرة (اليوم 5 ← 21)	باكرة (≥ 4 أيام)	فترة الحدوث
< 30-50% من المقدار البدئي	معتدل (10-20% من المقدار البدئي)	تناقص الصفائح
3% (UH)	10-30% (UH)	تواتر الحدوث
حوادث خثرية صمية وريدية أو شريانية	غير عرضي	سريراً
مستمر (متابعة العلاج)	عابر ومتدرج نحو الطبيعي خلال 3 أيام	التطور
مناعي	تفعيل مباشر للصفائح	الآلية
(+)	(-)	الاختبارات الحيوية
مضادات التخثر البديلة	(-)	المعالجة

معالجة نقص الصفائح المحدث بالهيبارين (النموذج II

(

- وقف استعمال الهيبارين
- استعمال الـ **Danaparoid** (مركب مشابه للهيبارين ذو وزن جزيئي منخفض، وهو مثبت مباشر للترومبين)، أو استعمال مضاد تخثر آخر:
 - الـ Argatroban
 - مضادات الفيتامين K
- في حال حدوث الخثار الوريدي كنتيجة لنقص الصفائح المحدث بالهيبارين HIT، يجب استعمال الـ **Danaparoid**
- يمكن استعمال الـ **Danaparoid** بشكل وقائي في نقص الصفائح المحدث بالهيبارين HIT غير المختلط بالخثار، حتى عودة الصفائح إلى الحدود الطبيعية

الاستعمالات السريرية للهيبارينات

تستعمل الهيبارينات بهدف الوقاية أو الشفاء:

● في المعالجة الشافية:

- التهاب الوريد الخثري (لمنع حدوث الصمة الرئوية)
- الخثرة الشريانية
- التخثر ضمن أجواف القلب
- الطور الحاد من احتشاء العضلة القلبية وحناق الصدر غير المستقر

● في المعالجة الوقائية:

- الجراحات العظمية وجراحات الحوض
- التحال الدموي
- ملازمة الفراش لمدة طويلة

الجرعات الشافية والوقائية من الهيبارين

● الهيبارين القياسي UH:

- **المعالجة الشافية:** 600-400 وحدة دولية / كغ / اليوم بالتسريب الوريدي
500 وحدة دولية / كغ / اليوم حقناً تحت الجلد

- **المعالجة الوقائية:** تم استبدال الـ UH بالهيبارين ذي الوزن الجزيئي المنخفض

● الهيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض LMWH (مثلاً (enoxaparine):

- **المعالجة الشافية:** 80 ملغ مرتان يومياً حقناً تحت الجلد (1 ملغ = 100 وحدة دولية)

- **المعالجة الوقائية:** 40-20 ملغ مرتان يومياً حقناً تحت الجلد (حسب درجة الخطورة)

مضادات الاستطباب

• يمنع استعمال الهيبارينات في الحالات الآتية :

- سوابق تحسس أو نقص صفيحات بعد استعمال الهيبارين

- اضطراب في الإرقاء أو آفات عضوية قابلة للنزف (قرحة معدية عفجية، حوادث

وعائية دماغية نزفية، ارتفاع الضغط الشرياني غير المضبوط)

- التداخلات الجراحية الحديثة على الدماغ أو النخاع الشوكي

- تستعمل بحذر في حال وجود قصور كلية أو كبد أو ارتفاع ضغط شرياني شديد

عند المسنين

- ينصح بعدم مشاركتها مع الـ Aspirin أو الـ NSAIDs أو الـ Ticlopidine

- تشارك بحذر مع مضادات الفيتامين K والستيروئيدات القشرية وحالات الخثرات

- يمنع الحقن العضلي أثناء المعالجة بمضادات التخثر

- تستعمل بحذر أثناء الحمل

الـ Danaparoid (Orgaran*)

- مشابه لـ Heparin ذي الوزن الجزيئي المنخفض يتميز بفعالية مضادة للعامل العاشر **Xa**
- الاستعمالات السريرية:
 - **نقص الصفائح المحدث بالهيبارين:** يعطى حقناً وريدياً بمقدار 2500 وحدة دولية وتستمر المعالجة بالتسريب الوريدي المستمر بجرعة تنقص تدريجياً (مدة المعالجة 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 استعماله عند **الحوامل والمرضعات** إذا لم يكن هناك بديل علاجي مقبول
- **يجب تعديل الجرعة** في حال وجود قصور كلية أو كبد

دراسة مقارنة بين الهيبارين والـ warfarine

الـ warfarine	الهيبارين	
الفم بلعاً	حقناً / الوريد أو / تحت الجلد	طريق الإدخال
1-3 أيام	آني	بدء التأثير
3-5 أيام	3-6 ساعات	فترة التأثير بعد وقف الدواء
الفيتامينات ك	البروتامين	الدواء المعاكس
زمن البروترمبين (INR)	زمن التفعيل الجزئي للترومبوبلاستين	اختبار المراقبة
اصطناع عوامل التخثر في الكبد	عوامل التخثر الفعالة البلاسمية	مكان التأثير
تقويض في الكبد / يعبر المشيمة	تقويض جزئي في الكبد / لا يعبر المشيمة	المصير
الحرائك الفارماكولوجية	ضئيلة	اختلافات الجواب الفردية
التداخلات الدوائية		

المثبطات المباشرة للثرومبين:

- Desirudine
- Argatroban
- Dabigatran

الـ Desirudine (Revasc*)

- هو **مضاد للترومبين**، يؤثر بشكل مباشر عن طريق تثبيط الترومبين، لأنه يملك ألفة عالية ونوعية للترومبين
- عديد بيتيد (65 حمض أميني) نحصل عليه بالهندسة الوراثية
- يستعمل للوقاية من الخثرات الوريدية في الجراحة العظمية (الورك والركبة)
- يعطى حقناً تحت الجلد (SC) 15 ملغ مرتين يومياً (تعطى الجرعة الأولى قبل 5-15 دقيقة من التداخل الجراحي) لمدة 9-12 يوماً
- يمكن أن يؤدي استعماله إلى حدوث **نزوف** (زيادة المقدار) ولا يملك أي تأثير على الصفائح الدموية
- **مضادات الاستطباب:** قصور كلية شديد، قصور كبد شديد

الـ Argatroban (Arganova*)

- مشابه للـ L-arginine، مثبط مباشر و عكوس للترومبين
- يستعمل عند المرضى المصابين بنقص الصفائح المحدث بالهيبارين
- يمكن استعماله أيضاً أثناء التداخلات الإكليلية عبر الجلد **PCI** (Percutaneous coronary interventions)
- يستعمل بالتسريب الوريدي المستمر (الجرعة البدئية 2 مكغ/كغ/د) ويضبط بقياس الـ aPTT
- يستقلب في الكبد وي طرح في الصفراء لذلك يستعمل بحذر عند المصابين باضطراب في الوظيفة الكبدية
- يعتبر **النزف** أهم التأثيرات غير المرغوبة
- يمنع استعماله عند المصابين بنزوف أو الميالين لإحداث النزوف

(Pradaxa*) Dabigatran etexilate

- هو طليعة دوائية حديثة الصنع للـ **Dabigatran**
- مثبط مباشر للترومبين يعطى عن طريق الفم بمقدار 150 ملغ مرتان يومياً
- الـ **Dabigatran** صغير الجزيئة يثبط بشكل عكوس الترومبين الحر أو المرتبط بالخثرة بالارتباط بالموقع الخارجي و/أو الموقع الفعال للترومبين
- يعطى **للووقاية من الحوادث الوعائية الدماغية** عند مرضى الرجفان الأذيني لكنه لا يستعمل في حال وجود بدائل دسامية
- أهم التأثيرات الجانبية: النزف، ارتكاسات تحسسية
- لا يحتاج عادة إلى مراقبة مخبرية (عند الضرورة يمكن استعمال aPTT)
- يجب تعديل الجرعة في حال وجود قصور كلية شديد

مثبطات العامل العاشر **Xa**:

- Fondaparinux (Arixtra*)
- Rivaroxaban (Xarelto*)
- Apixaban (Elequis*)

ال Fondaparinux

- مضاد تخثر مع بنية خماسية السكريد، يثبط بشكل نوعي العامل Xa
- الارتباط النوعي لـ **Fondaparinux** بمضاد الترومبين III يقوي بمعدل 1000-300 مرة التثبيط الطبيعي للعامل Xa بمضاد الترومبين III
- يستعمل في :
 - الوقاية من الخثار الوريدي العميق عند المرضى الخاضعين لجراحات الورك والركبة
 - معالجة الخثار الوريدي العميق والصمة الرئوية بالمشاركة مع ال Warfarin
- يعطى **حقناً تحت الجلد** بمقدار 2.5-10 ملغ مرة واحدة يومياً
- يعتبر **النزف** أهم التأثيرات غير المرغوبة
- يطرح في البول مع نصف عمر إطراحي يتراوح بين 17 و 21 ساعة
- يمنع استعماله في حال وجود قصور كلوي شديد (تصفية الكرياتينين > 30 مل/د)

الـ Rivaroxaban

- مركب صغير الحجم، يثبب بشكل مباشر الموقع الفعال في العامل Xa
- يعطى عن طريق الفم مع وجبات الطعام
- الاستعمالات السريرية:
 - الوقاية من الحوادث الوعائية الدماغية عند مرضى الرجفان الأذيني: 20 ملغ مرة واحدة يومياً
 - الوقاية من الخثار الوريدي العميق والصمة الرئوية: 20 ملغ مرة واحدة يومياً
 - معالجة الخثار الوريدي العميق والصمة الرئوية: 15 ملغ مرتان يومياً لمدة 21 يوماً، ثم 20 ملغ مرة واحدة يومياً
- يستقلب في الكبد ويطرح في البول والبراز

مواقع تأثير مضادات التخثر

Vitamin K antagonists

Heparin derivatives

Factor Xa inhibitors

Thrombin inhibitors

الأدوية الحالة للخثرات Thrombolytics

- تستعمل هذه الأدوية عند بعض مرضى الانصمام الخثري الحاد حيث تقوم بتحويل الـ Plasminogen (شكل عاطل) إلى Plasmin (شكل فعال)
- يمارس البلاسمين تأثيره الحال للبروتين على:
 - الفيبرين الموجود في الخثرات (حل الخثرات)
 - الفيبرينوجين الجائل في الدوران
- تكون الفعالية أكبر عندما تكون الخثرة حديثة التشكل
- تفشل المعالجة في حوالي 20% من الحالات، كما أن 15% من الشرايين التي تم فتحها باستعمال هذه الأدوية تغلق من جديد

أهم الأدوية الحالة للخثرات (1)

- الـ Streptokinase (Streptase*) (منشأ جرثومي) و الـ Anistreplase (معقد مكون من الـ streptokinase و الـ plasminogen): يؤديان إلى **جواب مناعي**
- آلية التأثير: ارتباط الـ Streptokinase بالبلاسمينوجين يؤدي إلى تحويله إلى البلاسمين الفعال
- الـ Urokinase (Abbokinase*) : أنزيم معزول من بول الإنسان، يفعل البلاسمينوجين بشكل مباشر

أهم الأدوية الحالة للخثرات (2)

● Alteplase (Activase*) (يدعى أيضاً البلاسمينوجين النسيجي المفعّل tPA)

و Reteplase (Retavase*)

و Tenecteplase (TNKase*)

نحصل على هذه الأدوية بالهندسة الوراثية، وهي غالية الثمن

آلية التأثير: يتميز الـ Alteplase بألفة ضعيفة تجاه البلاسمينوجين الحر، لكنه يرتبط بسرعة بالبلاسمينوجين المرتبط بالفibrين لذلك **يعتبر نوعياً للفibrين** حيث يقتصر تأثيره بالجرعات الخفيفة على حل الفibrين بدون أن يخرّب البروتينات الأخرى خاصة الفibrينوجين

● يتميز الـ Reteplase بأنه أقل نوعية تجاه الفibrين

● يتميز الـ Tenecteplase بنصف عمر أطول كما أنه نوعي للفibrين

MECHANISMS OF ACTION OF AVAILABLE AGENTS

الخواص العامة للأدوية الحالة للخثرات

- الاستعمالات السريرية:
 - الصمة الرئوية الخطيرة
 - الخثار الوريدي العميق الشديد
 - احتشاء العضلة القلبية الحاد
 - النوبات الإقفارية الحادة (t-PA)
- الحرائك الدوائية: تعطى عن طريق الوريد
- التأثيرات الجانبية: نزف، ارتكاسات تحسسية، اضطرابات نظم تالية لعودة الجريان الدموي
- مضادات الاستطباب: اضطرابات نزفية، جراحة حديثة، ارتفاع ضغط شديد، الحمل
- التداخلات الدوائية: زيادة خطر حدوث النزوف عند مشاركتها مع aspirin ، heparin ، abciximab ، ticlopidine ، dicumarol ، warfarin

الأدوية المضادة لحالات الخثرات

● في حال تجاوز الجرعة overdose من الأدوية الحالة للخثرات:
يمكن استعمال:

- ال **Aminocaproic acid** (Amicar*): يثبط تحلل الفيبرين عن طريق الحصر التنافسي لتفعيل البلاسمينوجين

- ال **Tranexamic acid** (Cyclokapron*): مشابه لـ lysine يتنافس على مواقع ارتباط ال lysine على البلاسمينوجين والبلاسمين وبالتالي منع الارتباط بالفيبرين

- ال **Aprotinin**: يثبط البلاسمين الجائل في الدوران

الأدوية المضادة لحالات الخثرات

الأدوية التي يجب أن نتذكرها:

مضادات تجمع الصفائح:

- Aspirin
- Clopidigrel
- **GP IIb/IIIa inhibitors:**
 - Abciximab
 - Eptifibatide
 - Tirofiban

مضادات التخثر:

- Heparin
- LMWH
- Desirudine
- Warfarin

الأدوية الحالة للخثرات:

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