

جامعة دمشق
كلية الطب البشري

الأدوية المؤثرة في الدم Blood drugs

المداداة السريرية – السنة الخامسة
د. سفير حبيب

الأدوية المؤثرة في الدم

- تشمل الأدوية التي تستعمل في معالجة الاضطرابات الدموية التالية:
 - الخثار الدموي thrombosis
 - النزف bleeding
 - فقر الدم anemia

2014/3/24 2

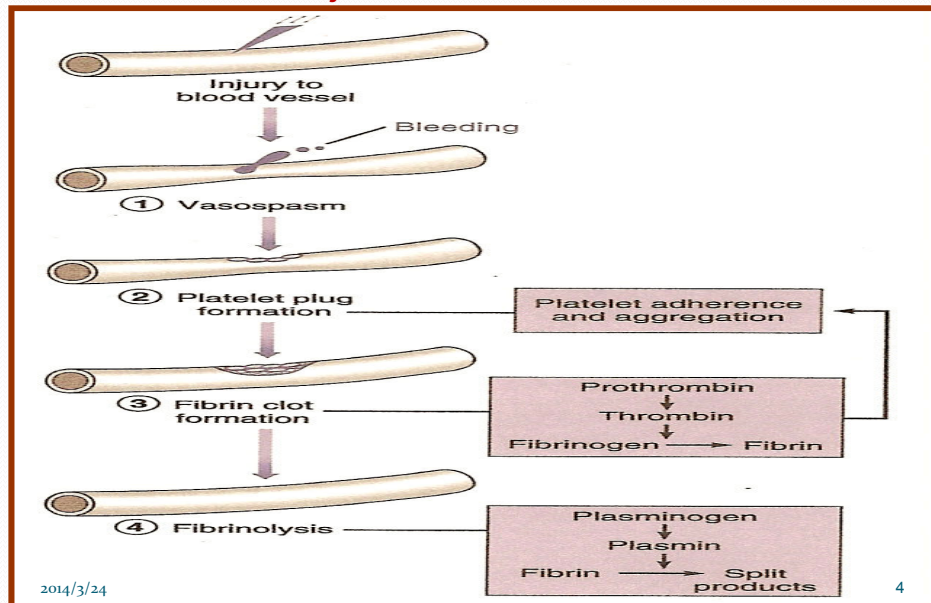
تخثر الدم

- الطور الوعائي
- الطور الصفحي
- الطور التخثري
- الطور الحال للفيبرين

2014/3/24

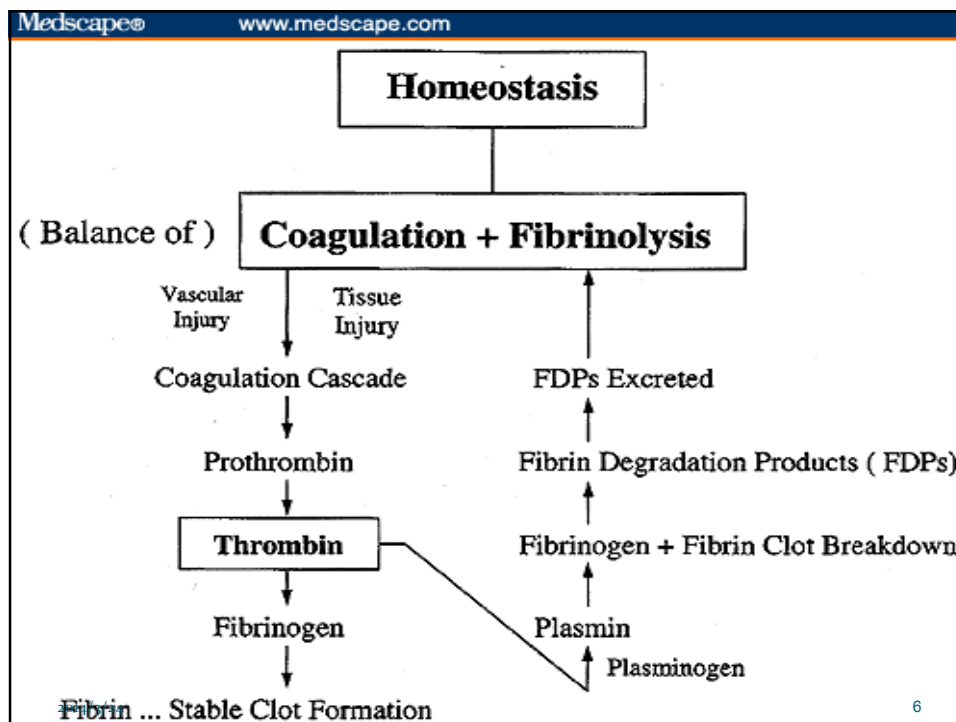
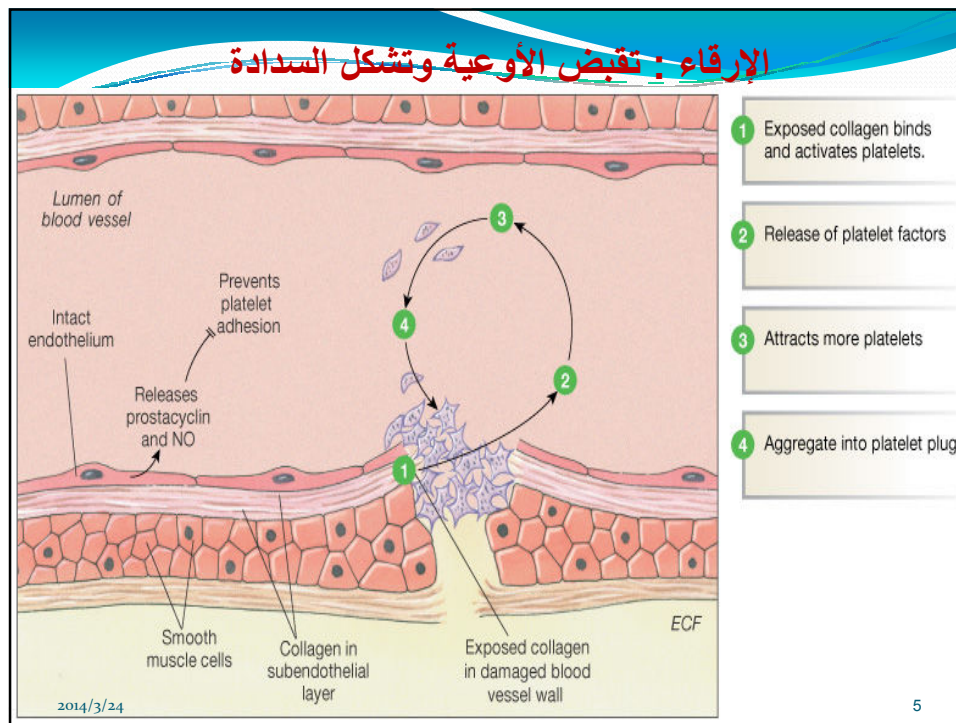
3

Homeostasis: Cessation of bleeding from an injured blood vessel



2014/3/24

4



FACTORS WHICH PROMOTE BLOOD FLUIDITY

Normal Hemostasis

- **Natural Anticoagulants**
 - Protein C
 - Protein S
 - Antithrombin III
- **Endothelial-Derived Anti-Platelet Substances**
 - Nitric Oxide
 - Prostacyclin (PGI₂)
- **Fibrinolytic System "clot busters"**
 - Plasmin
 - Plasminogen
 - Tissue Plasminogen Activator (tPA)

Department of Pharmacology

Howard University College of Medicine

2014/3/24

7

اضطرابات تخثر الدم

- تتضمن الأمراض الناجمة عن اضطرابات تخثر الدم كلاً من:
 - احتشاء العضلة القلبية الحاد myocardial infarction
 - الخثار الوريدي العميق deep-vein thrombosis
 - الصمة الرئوية pulmonary embolism
 - النوبة الإقفارية الحادة acute ischemic stroke
- تشمل الأدوية المستعملة في اضطرابات تخثر الدم كلاً من:
 - مضادات تجمع الصفائح
 - مضادات تخثر الدم
 - الأدوية الحالة للخثرات

2014/3/24

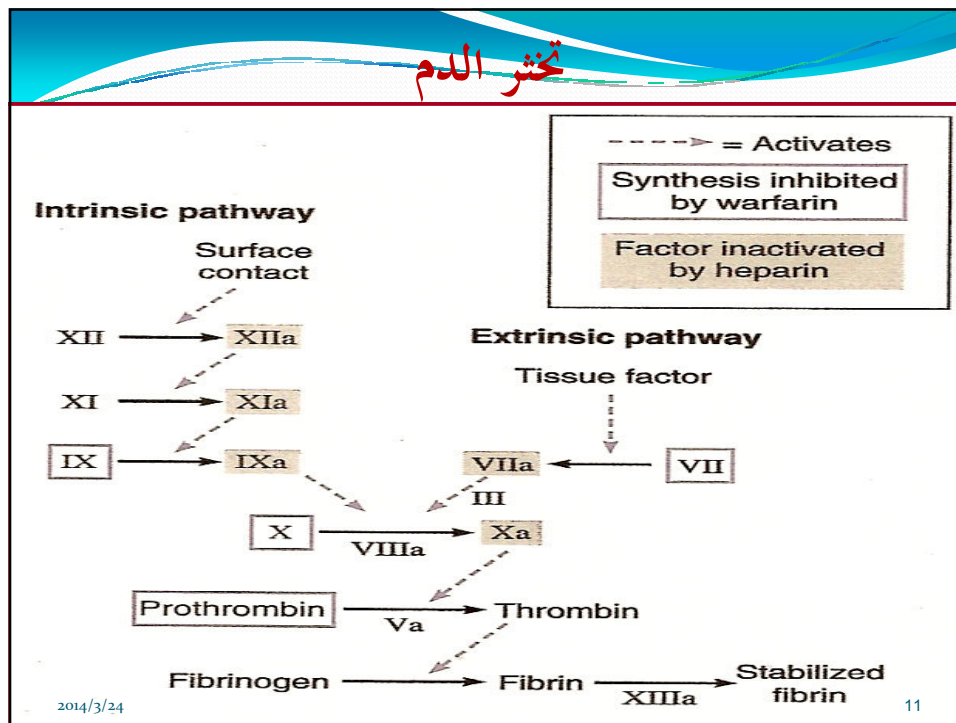
8

الأدوية المستعملة في معالجة الانصمام الخثري

Drug Class	Prototype	Action	Effect
Anticoagulant Parenteral	Heparin	Inactivation of clotting factors	Prevent venous thrombosis
Anticoagulant Oral	Warfarin	Decrease synthesis of clotting factors	Prevent venous thrombosis
Antiplatelet drugs	Aspirin	Decrease platelet aggregation	Prevent arterial thrombosis
Thrombolytic drugs	Streptokinase	Fibrinolysis	Breakdown of thrombi

عوامل التخثر

Name	Factor	Name	Factor
Fibrinogen	I	Stuart or Stuart-Prower factor	X
Prothrombin	II	Plasma thromboplastin antecedent	XI
Tissue Factor or thromboplastin	III	Hageman factor, contact factor	XII
Ca ⁺⁺	IV	Fibrin stabilizing factor	XIII
Proaccelerin	V	Prekallikrein factor	
Accelerin	VI	High-molecular-weight kininogen	
Proconvertin	VII		
Antihemophilic A factor	VIII		
Antihemophilic B factor or Christmas factor	IX		



الأدوية المضادة لتجمع الصفائح
(مضادات الصفائح)
Platelet aggregation inhibitors

الأدوية المضادة لتجمع الصفائح

Platelet aggregation inhibitors

• تنقص تجمع الصفائح بآليات مختلفة ونذكر منها:

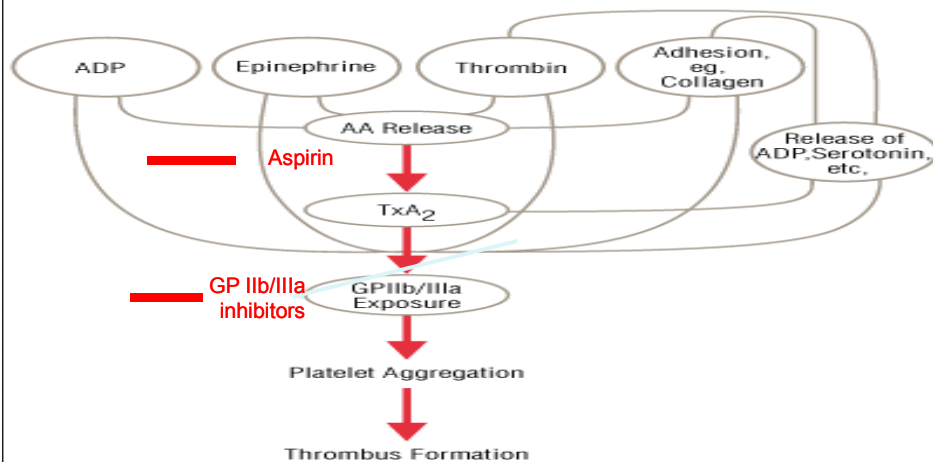
- Aspirin
- Dipyridamole
- Clopidogrel
- Ticlopidine
- Prasugrel
- Abciximab
- Tirofiban
- Eptifibatide

2014/3/24

13

تفعيل الصفائح : دور الغليكوبروتين IIb/IIIa

Pathway to platelet activation, aggregation, and thrombus formation.



* Loss of function mutations in the subunits ($\alpha 2\beta 3$) cause the bleeding disorder of Glanzmann's thrombasthenia.

2014/3/24

14

الأسبرين Aspirin (1)

- الاستعمالات السريرية: الوقاية من التصلب العصيدي، الخثار الدموي، النوبات الإقفارية العابرة، خناق الصدر غير المستقر
- آلية التأثير: يثبط اصطناع الترومبوكسان A_2 اعتباراً من حمض الأراشيدونيك في الصفائح الدموية بتنشيط غير عكوس للسيكلوأكسجيناز $COX-1$ حيث يستمر هذا التنشيط طوال مدة حياة الصفائح الدموية (حوالي 7-10 أيام)
- تنشيط $COX-1$ يؤدي إلى إزاحة توازن الوسائط الكيميائية لصالح التأثير المضاد لتجمع الصفائح للبروستاسيكلين
- تثبط الجرعات الكبيرة من الـ aspirin اصطناع البروستاسيكلين في الخلايا المحيطة بالأوعية (البروستاسيكلين يمنع عادة تجمع الصفائح) وبالتالي فإن تنشيط البروستاسيكلين يلغي التأثير الوافي لـ aspirin
- إعطاء الـ aspirin بمقدار 335 ملغ يومياً ينقص خطر حدوث النوبات القلبية بعد سن الخمسين
- يعطى الـ aspirin عادة بالمشاركة مع الأدوية الأخرى المضادة للتخثر كالهيبارين والـ clopidogrel

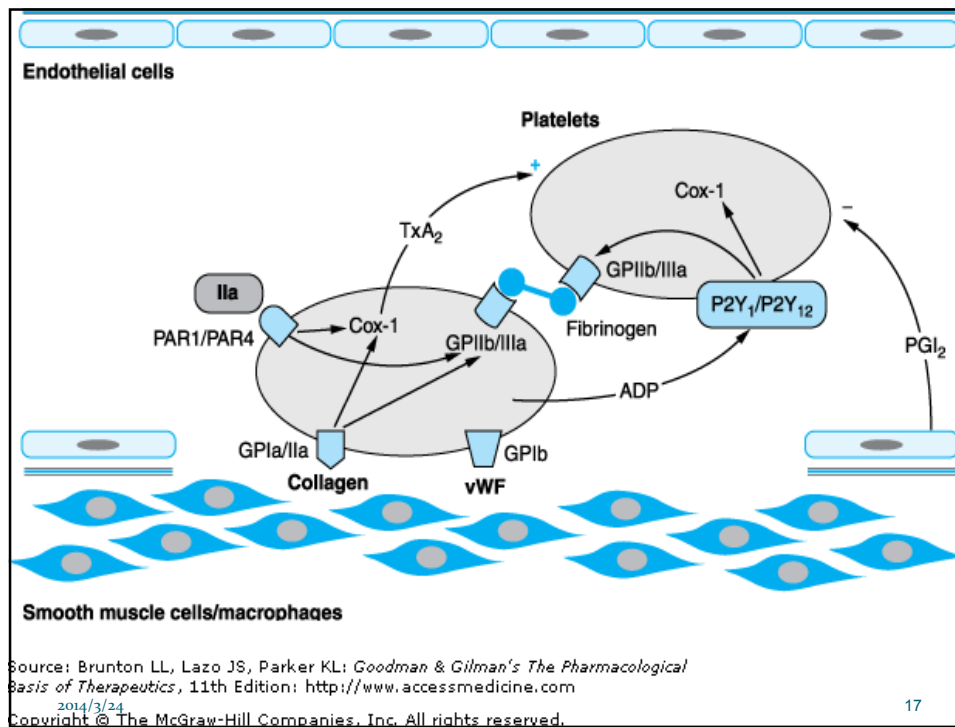
2014/3/24

الأسبرين Aspirin (2)

- يتميز التأثير المضاد لتجمع الصفائح بأنه سريع، والجرعة الموصى بها تتراوح بين 81 و 325 ملغ يومياً
- يتناول زمن النزف نتيجة المعالجة بالأسبرين حتى بالجرعات الصغيرة (زيادة فقد الدم خلال العمل الجراحي، مضاعفة خطر النزف المعدي المعوي، زيادة خطر حدوث النزوف الدماغية)
- يعدل الـ aspirin تخثر الدم بالجرعات العالية فقط (يمكن لزمن البروترومبين PT أن يتناول بالجرعات الزائدة)
- التأثيرات الجانبية: النزوف، تهيج المعدة والأمعاء، نقص الصفائح الدموية، التحسس
- مضادات الاستطباب: الاضطرابات النزفية، التحسس للمركب، تناذر راي
- على الرغم من أن الأدوية الاصطناعية لـ $COX-2$ (مثل refecoxib و celecoxib) لا تتداخل مع تأثير الأسبرين المضاد لتجمع الصفائح فإن هناك بعض الأدلة على أنها يمكن أن تشارك في زيادة الحوادث القلبية الوعائية نتيجة إزاحة التوازن لصالح الترومبوكسان A_2

2014/3/24

16



مضادات تجمع الصفائح الحديثة:

Thienopyridines

- تشمل الـ **Ticlopidine** و الـ **Clopidogrel**
- تعتمد آلية تأثيرها على التثبيط غير العكوس لارتباط الـ **ADP** بمستقبلاته على الصفائح الأمر الذي يمنع تفعيل المستقبلات الغليكوبروتينية **GP IIb/IIIa** الضرورية لارتباط الصفائح بالفبرينوجين وبيعضها البعض
- عبارة عن **طلائع دوائية** تكون غير فعالة في الزجاج **in vitro**، ويعتمد تأثيرها في الكائن الحي **in vivo** على المستقبلات الفعالة
- تم استبدال الـ **Ticlopidine** بالـ **Clopidogrel** بسبب تأثيراته الجانبية الدموية: - نقص العدلات في حوالي 1% من الحالات - حالات نادرة من الفرورية بنقص الصفائح (أقل من 0.02% لكن مع معدل وفيات يصل إلى 50%)
- الـ **Clopidogrel** أكثر أماناً من الـ **Ticlopidine** لكن تم الإبلاغ عن حالات من الفرورية بنقص الصفائح

2014/3/24

الـ Ticlopidine (Ticlid*)

- **الاستعمالات السريرية:**
 - المرضى الذين لا يتحملون الـ aspirin
 - الوقاية من الحوادث الوعائية الدماغية
- **آلية التأثير:**
 - يثبط التعبير عن المستقبلات الغليكوبروتينية للصفائح الدموية المحرض بالـ ADP
 - ينقص ارتباط الفيرينوجين وتجمع الصفائح
 - تكون التأثيرات على وظيفة الصفائح غير عكوسة
- **الحرائك الدوائية:** يعطى عن طريق الفم (250 ملغ مرتان يومياً)، ويطرح في البول والبراز
 - يتميز ببدء تأثير بطيء (3-7 أيام للوصول للتأثير الأعظمي)
- **مضادات الاستطباب:** اضطرابات نزفية، أمراض الكبد الشديدة
- **التداخلات الدوائية:** يثبط جملة السيوكروم P450

2014/3/24

19

الـ Clopidogrel (Plavix*)

- **الاستعمالات السريرية:**
 - الوقاية من التصلب العصيدي، الخثار الدموي، النوبات الإقفارية العابرة، خناق الصدر غير المستقر
 - الوقاية من تشكل الخثرات على الـ stent
- **آلية التأثير:** يثبط ارتباط الـ ADP بمستقبلاته التي تلعب دوراً في ارتباط المستقبلات الغليكوبروتينية للصفائح الدموية بالفيرينوجين
- تشير بعض الدراسات السريرية الى أن الـ Clopidogrel أكثر فعالية من الـ Aspirin لكن المشاركة بينهما تعطي نتائج أفضل
- **الحرائك الدوائية:** يعطى عن طريق الفم (75 ملغ يومياً)، ويطرح في البول والبراز
- **التأثيرات الجانبية:** غثيان، إسهال، نزف، نقص معتدل في العدلات، نقص الكريات البيض، نقص الصفائح
- تكون التأثيرات الجانبية لـ Clopidogrel أقل شدة من الـ Ticlopidine

2014/3/24

20

Prasugrel (Effient*)

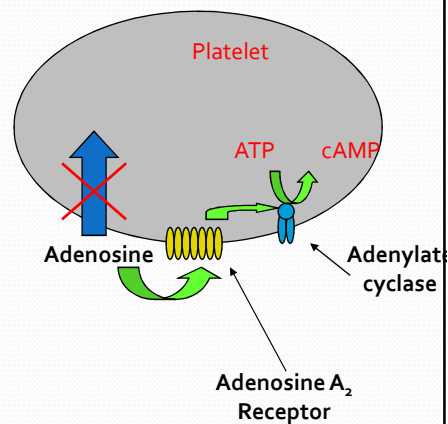
- **الاستعمالات السريرية:**
 - الوقاية من التصلب العصيدي، الخثار الدموي، النوبات الإقفارية العابرة، خناق الصدر غير المستقر
 - الوقاية من تشكل الخثرات على الـ stent
- **آلية التأثير:** يثبط ارتباط الـ **ADP** بمستقبلاته التي تلعب دوراً في ارتباط المستقبلات الغليكوبروتينية للصفائح الدموية بالفيرينوجين
- **الحرائك الدوائية:** يعطى عن طريق الفم، ويطرح في البول والبراز
- **التأثيرات الجانبية:** غثيان، إسهال، نزف، نقص معتدل في العدلات، نقص الكريات البيض، نقص الصفائح

2014/3/24

21

الـ Dipyridamole (Persantine*)

- **الاستعمالات السريرية:**
 - **موسع للأوعية الإكليلية**، يستعمل في المعالجة الوقائية في خناق الصدر
 - الوقاية من تشكل الخثرات على البدائل الدسامة
 - لا يستعمل لوحده (يشرك مع الـ aspirin أو الـ warfarin)
- **آلية التأثير:** يزيد التراكيز داخل الخلوية للـ **cAMP** (يثبط الفوسفودي إسترز الصفيحي) وبالتالي **ينقص اصطناع الترومبوكسان A2**
- يعطى عن طريق الفم (75-150 ملغ مرتان يومياً)
- **التداخلات الدوائية:** زيادة خطر حدوث بطء القلب عند المشاركة مع حاصرات β



2014/3/24

22

مضادات المستقبلات الغليكوبروتينية

GP IIb/IIIa Antagonists

- تتضمن 3 مجموعات مختلفة من الناحية الكيميائية:
- الأضداد وحيدة النسيلة: **Abciximab (reopro*)**
- المعاكسات الببتيدية: **Eptifibatide (integrilin*)**
- المعاكسات غير الببتيدية: **Tirofiban (aggrastat*)**

2014/3/24

23

أ- **Abciximab (Reopro*)**

- الاستعمالات السريرية: يستعمل في رأب الأوعية الإكليلية **Percutaneous transluminal coronary angioplasty** والهيبارين **aspirin** مع المشاركة مع ال
- آلية التأثير:
- يرتبط بالمستقبلات الغليكوبروتينية **IIb/IIIa** للصفائح الدموية وبالتالي يمنع ارتباط هذه الصفائح بالفيبرينوجين وعامل **Von Willebrand** (لا يحدث تجمع الصفائح)
- يرتبط أيضاً بمستقبلات ال **vitronectin**
- الحرائك الدوائية: يعطى عن طريق الوريد ويستمر التأثير المضاد لتجمع الصفائح لمدة 24-48 ساعة
- التأثيرات الجانبية: نزف، نقص الصفائح، هبوط ضغط، بطء قلب
- مضادات الاستطباب: أم دم، اضطرابات نزفية، جراحة حديثة، حادث وعائي دماغي

2014/3/24

24

ال Eptifibatide وال Tirofiban

- يعملان بآلية مشابهة لـ **Abciximab** (يرتبطان بالمستقبلات الغليكوبروتينية **IIB/IIIA** للصفائح الدموية ويمنعان الارتباط بالفيبيرينوجين) لكنهما لا يرتبطان بمستقبلات الـ **vitronectin**
- تنقص هذه الأدوية المضاعفات الخثرية المرافقة للتناذر الإكليلي الحاد
- **الحرائك الدوائية:** يعطيان عن طريق الوريد، ويستمر تأثيرهما لمدة 4 ساعات بعد وقف التسريب الوريدي
- يطرح الـ Eptifibatide ومستقبلاته عن طريق الكلية في حين أن الـ Tirofiban يطرح بدون تبدل عن طريق الكلية
- أهم التأثيرات الجانبية هو **النزف**

2014/3/24

25

Platelet Receptor Mediated Pathways: Drugs

Arachidonic Acid	ASA NSAIDs
ADP	Ticlopidine Clopidogrel
<u>Thrombin:</u> - Final common pathway - Promotes platelet adhesion (fibrinogen, vWF)	<u>GP IIB/IIIA Inhibitors:</u> Abciximab (ReoPro*) Eptifibatide (Integrilin*) Tirofiban (Aggrastat*)

2014/3/24

26

مضادات تجمع الصفائح Anti Platelet Drugs

Drug	Mechanism	Uses
Aspirin	Permanently inhibits COX-1 and COX-2	CAD Stroke-TIAs
NSAIDs	Reversibly inhibits COX-1	Limited
Dipyridamole	Inhibits PDE; increases cAMP	TIAs
Ticlopidine Clopidogrel	Inhibits ADP PlatAg; active metabolite	TIAs, Stroke CAD; PVD

2014/3/24

27

الأدوية المضادة للتخثر

- تؤثر الأدوية المضادة للتخثر في عوامل عديدة من الطريق المشترك للشلل التخثري (العامل X، البروترومبين أو الترومبين)
- تؤثر مضادات التخثر إما بتبديل اصطناع عوامل الطريق المشترك أو بتبديل تأثيراتها أو تعاكس مباشرة الترومبين:
- أولاً- الأدوية المضادة لاصطناع عوامل التخثر:
 - مضادات الفيتامينات ك
 - ثانياً- الأدوية المثبطة لفعالية العوامل الطبيعية للتخثر:
 - الهيبارينات
 - المثبطات المباشرة للعامل Xa
 - المثبطات المباشرة للترومبين

2014/3/24

28

أولاً - مضادات الفيتامين ك

vitamin K antagonists

- يطلق عليها أيضاً مضادات التخثر الفموية وهي مواد صناعية تضم مجموعتين:

1- المشتقات الكومارينية: - الـ Acenocoumarol

- الـ Tiocloamarol

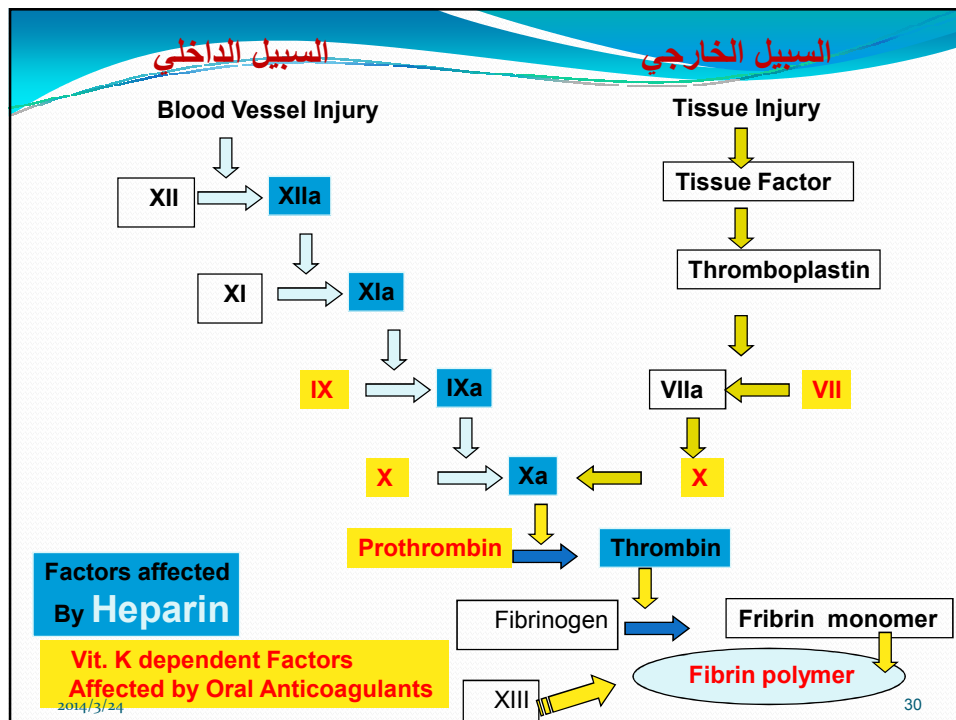
- الـ Warfarine

2- مشتقات الـ indonedione: - الـ Phenindione

- الـ Fluindione

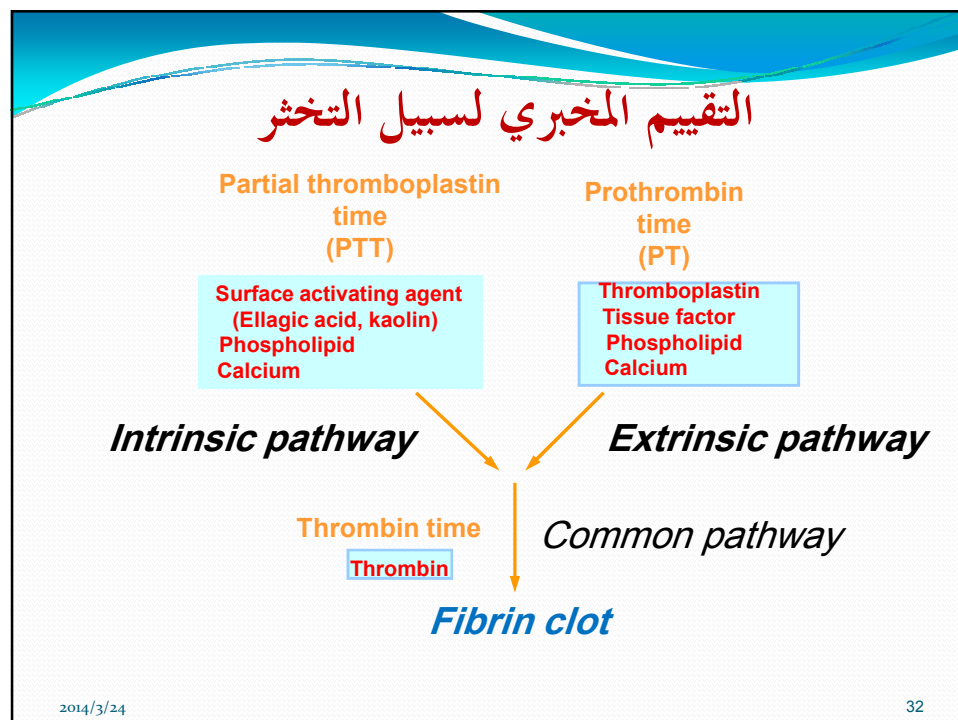
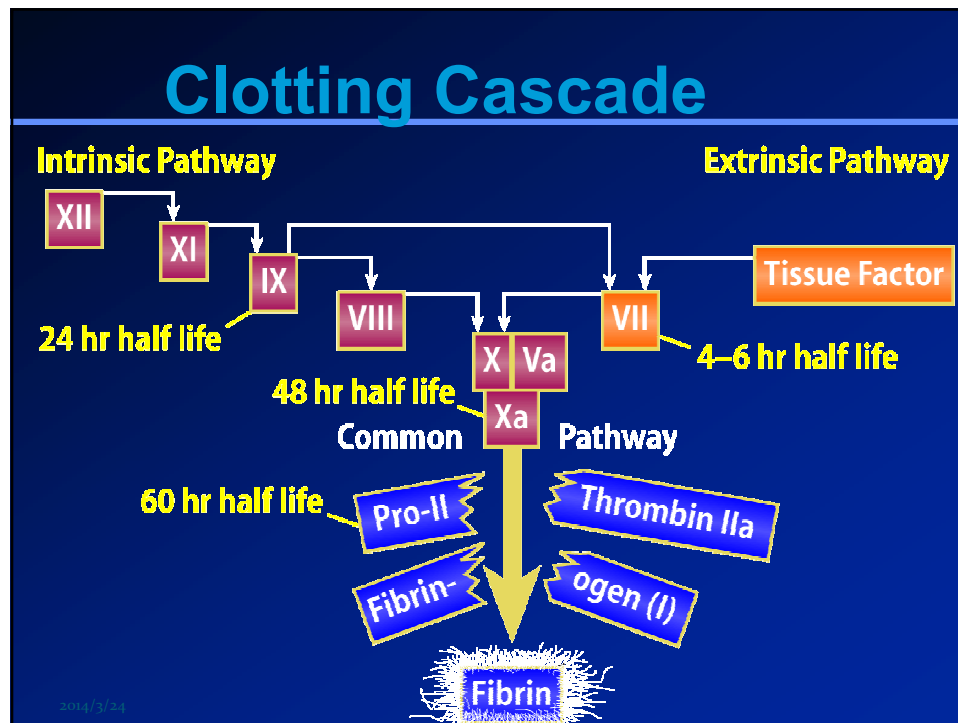
2014/3/24

29



2014/3/24

30



السييل الداخلي لتخثر الدم

الزمن الترومبوبلاستين الجزئي المفعّل the activated partial thromboplastin time (aPTT)

- يتراوح الزمن الطبيعي بين 30 و 50 ثانية (حسب المختبر)
- يلاحظ تطاول زمن الترومبوبلاستين الجزئي المفعّل (aPTT) في حالات نقص عوامل التخثر: البروترومبين، الفيبيرينوجين، VIII، VII، IX، X، XI
- يستعمل كاختبار في مرض الناعور الولادي hemophilias (نقص عوامل التخثر VIII، IX، XI) وفي مراقبة المعالجة بالهيبارين

2014/3/24

33

السييل الخارجي لتخثر الدم

الزمن البروترومبين the prothrombin time (PT) :

- يتراوح الزمن الطبيعي بين 10 و 15 ثانية (حسب المختبر)
- يلاحظ تطاول زمن البروترومبين (PT) في حالات نقص عوامل التخثر: البروترومبين، الفيبيرينوجين، VII، X، V
- يستعمل كاختبار في حالات العوز الولادية النادرة لعوامل التخثر السابقة
- يستعمل بشكل أوسع في تشخيص الاضطرابات النزفية المكتسبة الناجمة عن: - عوز الفيتامين K
- المعالجة بمضادات التخثر الفموية (مثل الـ warfarin)
- أمراض الكبد

2014/3/24

34

زمن الترومبين (TT) Thrombin Time

- يتراوح الزمن الطبيعي بين 10 و 15 ثانية (حسب المخبر)
- يلاحظ تطاول زمن الترومبين (TT) في حالات عوز الفيبرينوجين:
 - 1- الولادية
 - أو 2- المكتسبة الناجمة عن:
 - استهلاك الفيبرينوجين في التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC (disseminated intravascular coagulation)
 - أو - بعد المعالجة بالأدوية الحالة للخرات

2014/3/24

35

التأثيرات الفارماكولوجية لمضادات الفيتامين ك (1)

- تمتلك مضادات التخثر الفموية تأثيراً مضاداً للفيتامين ك
- يعتبر الفيتامين ك عاملاً مساعداً وضرورياً لاصطناع الكبد للمركب الطبيعي التخثري PPSB (Prothrombin ، Proconvertine ، عامل ستيوارت والعامل المضاد للناعور B)
- يتناقض أو ينعدم اصطناع هذه العوامل الأربعة إذا كان الفيتامين ك غير جاهز لهذا الاصطناع
- تحصر مضادات الفيتامين ك تنافسياً تأثير أنزيم الـ **vitamin K- epoxide reductase** الضروري لتفعيل أنزيم الـ **carboxylase** المعتمد على الفيتامين ك المسؤول عن اصطناع العوامل PPSB الفعالة

2014/3/24

36

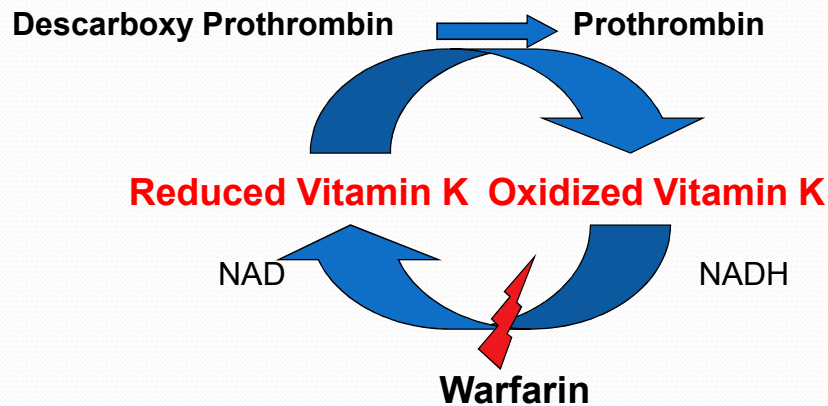
التأثيرات الفارماكولوجية لمضادات الفيتامين ك (2)

- تتصف تأثيرات مضادات الفيتامين ك بأنها متأخرة الظهور وذلك بسبب اعتمادها على :
 - سرعة تخريب العوامل PPSB المصطنعة والموجودة في الدوران
 - نصف العمر الحيوي للعوامل PPSB
 - عوامل شخصية (وظيفة الكبد والأمعاء والتغذية)
- لا تظهر تأثيرات مضادات الفيتامين ك إلا في الحياة (in vivo)، لأن إضافة مضادات الفيتامين ك إلى الدم في الزجاج (in vitro) لا تبذل من عملية التخثر
- تستمر تأثيرات مضادات الفيتامين ك عدة أيام بعد وقف استعمالها

2014/3/24

37

آلية تأثير مضادات الفيتامين ك



2014/3/24

38

الحرائك الفارماكولوجية لمضادات الفيتامين ك

- تستعمل مضادات الفيتامين ك عن طريق الفم بلعاً (حصراً) وتتطلب في البدء استعمال مقدار كبير (بسبب أهمية ارتباطها ببروتينات البلازما)
- تمتص مضادات الفيتامين ك بشكل جيد ويبلغ التوافر الحيوي للوارفارين حوالي 100% على الرغم من أن الطعام يبطئ امتصاص الدواء
- ترتبط بشكل كبير ببروتينات البلازما (< 90%)
- يختلف نصف عمرها الحيوي من فرد إلى آخر وتنتشر بشكل جيد في النسيج وتعبر المشيمة عند الحامل وتمر إلى الحليب عند المرضع
- تستقلب في الكبد وبعضها يتبع دورة معوية كبدية
- تطرح ببطء في البول والبراز

2014/3/24

39

مضادات الفيتامين ك

نموذج التأثير	الاسم العالمي المشترك والاسم التجاري	الجرعة البدنية (ملغ)	نصف العمر الحيوي الإطراحي (ساعة)	زمن الكمون (ساعة)	فترة التأثير (يوم)	العودة إلى الطبيعي (يوم)
سريع	Acenocoumarol (Sintrom)*	2x2	9-8	48-24	4-3	3-2
وسط	Fluindione (Previscan)*	20	30	96-48	4-3	3-2
وسط	Ticloamarol (Apegmone)*	4	24	120-72	4-2	3-2
بطيء	Warfarine (Coumadine)*	6	45-35	72-36	5-4	5-4

2014/3/24

40

الاستعمالات السريرية لمضادات الفيتامين ك

- منع تطور أو عودة الخثار الوريدي العميق الحاد أو الصمة الرئوية بعد المعالجة البدئية بالهيبارين
- الوقاية من الانصمام الخثاري الوريدي أثناء الجراحة العظمية أو النسائية
- يستعمل بشكل وقائي في الحالات التالية:
 - احتشاء العضلة القلبية الحاد
 - البدائل الدسامية
 - الرجفان الأذيني المزمن

2014/3/24

41

مراقبة المعالجة مخبرياً

- تتم مراقبة العلاج بمضادات الفيتامين ك حيويًا بقياس المعدل العياري العالمي الـ **International Normalized Ratio (INR)** الذي يقاس بالمعادلة الآتية:

$$\text{INR} = \frac{\text{ISI}(\text{زمن كويك عند المريض})}{\text{زمن كويك الشاهد}}$$

حيث زمن كويك (Quick) هو زمن تخثر البلازما المعاد تكلسها بوجود الترومبوبلاستين النسيجي وبحرارة 37°C. ISI = 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 الـ ISI = 2

$$\text{INR} = \frac{24}{12} = 2$$

- تنحصر الفعالية العلاجية الكافية للـ INR بين 2 و 3,5 ويزداد خطر النزف إذا كانت الـ INR < 3 أو 4
- تنظم المعالجة بمضادات الفيتامين ك بقياس الـ INR وذلك لتقدير المقدار اللازم من مضادات الفيتامين ك

2014/3/24

42

الاستطباب	الـ INR المرجوة	فترة العلاج
الوقاية من الاختلاطات الخثرية الصمية في الرجفان الأذيني	3-2	طوال الحياة
الخثرات الوريدية العميقة والوقاية من الصمة الرئوية	3-2	3-6 أشهر
الوقاية من الاختلاطات الخثرية الصمية للبدائل الدسامية:		
-البدائل الميكانيكية	4.5 - 3	طوال الحياة
-البدائل البيولوجية	3-2	3 أشهر
احتشاء العضلة القلبية	4-3	1-3 أشهر
في جراحات الجهاز الحركي الوقاية من الخثرات الوريدية	3-2	وفقاً لفترة الخطر
الوقاية من الاختلاطات الخثرية الصمية للأمراض الدسامية (التلحي)	4.5 - 3	طوال الحياة

التأثيرات غير المرغوبة لمضادات الفيتامين ك

- إن التأثير غير المرغوب الرئيس والهام الذي يمكن أن يظهر إثر استعمال مضادات الفيتامين ك هو **النزف**، الذي ينتج غالباً عن **زيادة المقدار**:
 - تعالج النزوف الصغيرة بوقف الدواء وإعطاء مركبات **الفيتامين K1** عن طريق الفم
 - تتطلب النزوف الشديدة إعطاء **الفيتامين K1** بجرعات أكبر عن طريق الوريد
 - يمكن استعمال الدم الكامل، البلاسما المتجمدة أو البلاسما المركزة بعوامل التخثر من أجل وقف النزف
- هناك بعض التأثيرات غير المرغوبة والمرتبطة بنوعية الدواء نذكر منها:
 - ارتكاسات أليرجيائية
 - اضطرابات دموية...

مضادات الاستطباب

يمنع استعمال مضادات الفيتامين ك في :

- المتلازمة النزفية
- القرحة المعدية العفجية
- سوابق حوادث وعائية دماغية
- التداخلات الجراحية قبل مرور ثلاثة أيام
- ارتفاع الضغط الشرياني غير المضبوط
- المسنين
- الحوامل (خشية التأثير المشوه في الثلث الأول من الحمل وخطر النزف الجنيني الوالدي في الثلث الثالث من الحمل)
- المرضعات

2014/3/24

45

التداخلات الدوائية (1)

- يزداد التأثير المضاد للتخثر لمضادات الفيتامين ك لدى مشاركتها مع أدوية تعمل على:

- إنقاص اصطناع الفيتامين ك بواسطة الفلورا المعوية

(neomycine ، tetracycline ، chloramphenicol)

- زيادة الجزء الحر من مضادات الفيتامين ك في البلازما لدى إزاحتها من

مواقع ارتباطها على بروتينات البلازما

(fenofibrate ، phenylbutazone)

- التأثير على الإرقاء (asiprin، مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية)

- تثبيط أنزيمات الكبد المسؤولة عن استقلاب مضادات الفيتامين ك

(ketoconazole ، miconazole ، allopurinol ، cimetidine)

(flucytosine ، fluconazole)

2014/3/24

46

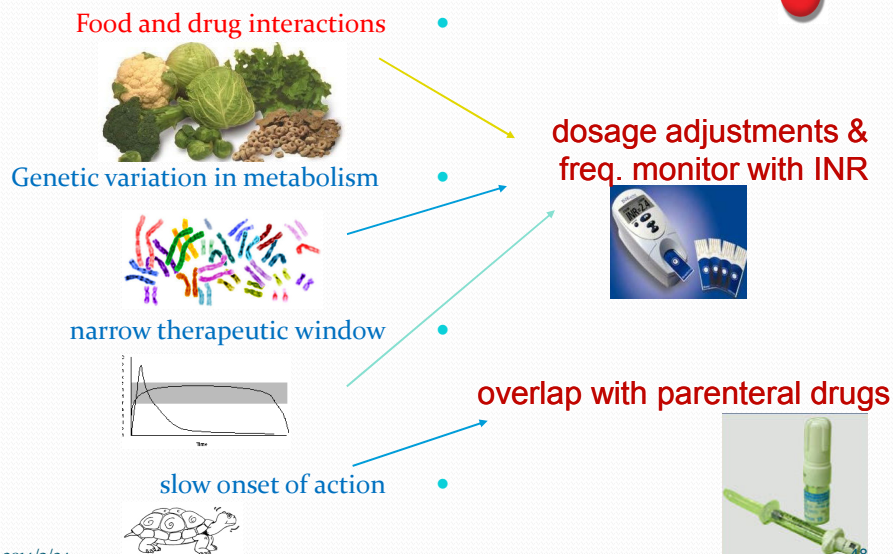
التداخلات الدوائية (2)

- يتناقص التأثير المضاد للتخثر لمضادات الفيتامين ك بواسطة **الحث الأنزيمي الكبدي**، حيث يتسرع استقلاب مضادات الفيتامين ك (griseofulvine ،phenobarbital ،rifampicine)
- يمكن معاكسة تأثيرات مضادات الفيتامين ك المضادة للتخثر بإعطاء:
 - المجموعة **PPSB** المستخلصة من الدم والتي تستعمل ببطء من طريق الوريد وهي ذات تأثير آني
 - **الفيتامين ك** ببطء في الوريد (تأثير متأخر بعد 6 ساعات)
- **يمنع منعاً باتاً إجراء أي حقن عضلي لأي مادة في سياق المعالجة بمضادات التخثر.**

2014/3/24

47

أهم مشاكل الـ Warfarin



2014/3/24

48

ثانياً- 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 للعامل Xa: مثل الـ Fondaparinux والـ Rivaroxaban

2014/3/24

49

المثبطات غير المباشرة

للترومبين:

الهيبارينات

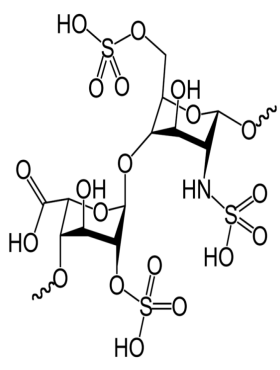
Heparins



2014/3/24

50

المشطات 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 التخرثر الرئيسية الثلاثة: الثرومبين، الثرومبوبلاستين، البروترومبين
- لا يؤثر الهيبارين على الخثرات المتشكلة سابقاً، بل يسمح للآليات الطبيعية (انحلال الفيبرين) بالعمل لحل الخثرات المتشكلة

2014/3/24

51

الهيبارينات Heparins

- تثبط العامل العاشر الفعال والثرومبين 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 البدنية. 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).

2014/3/24

52

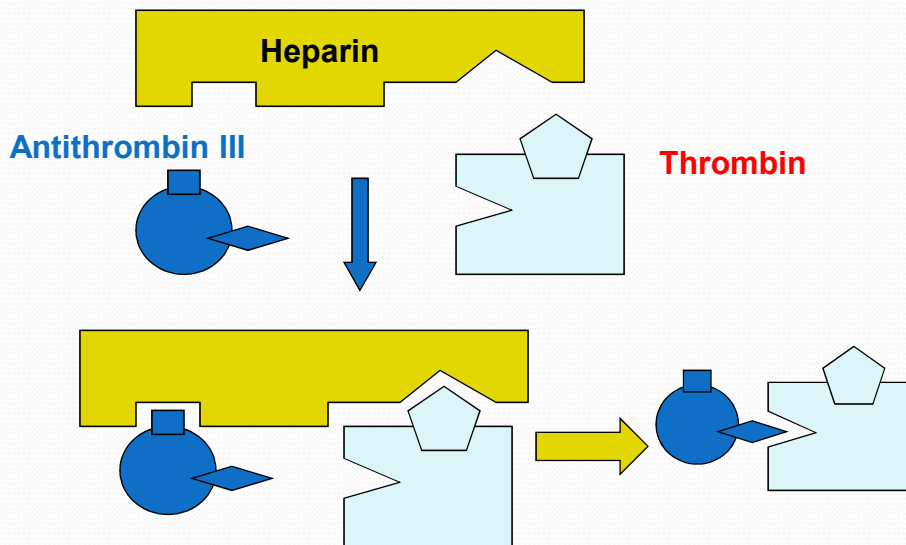
آلية تأثير الهيبارينات

- 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 (Pentasaccharide) متوزعة بشكل عشوائي على سلاسل الهيبارين
- تثبط السلاسل الطويلة (< 18) **الثرؤمبين 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)

2014/3/24

53

آلية تأثير الهيبارين Heparin



2014/3/24

54

التأثير المضاد للثرومبين (anti-IIa)

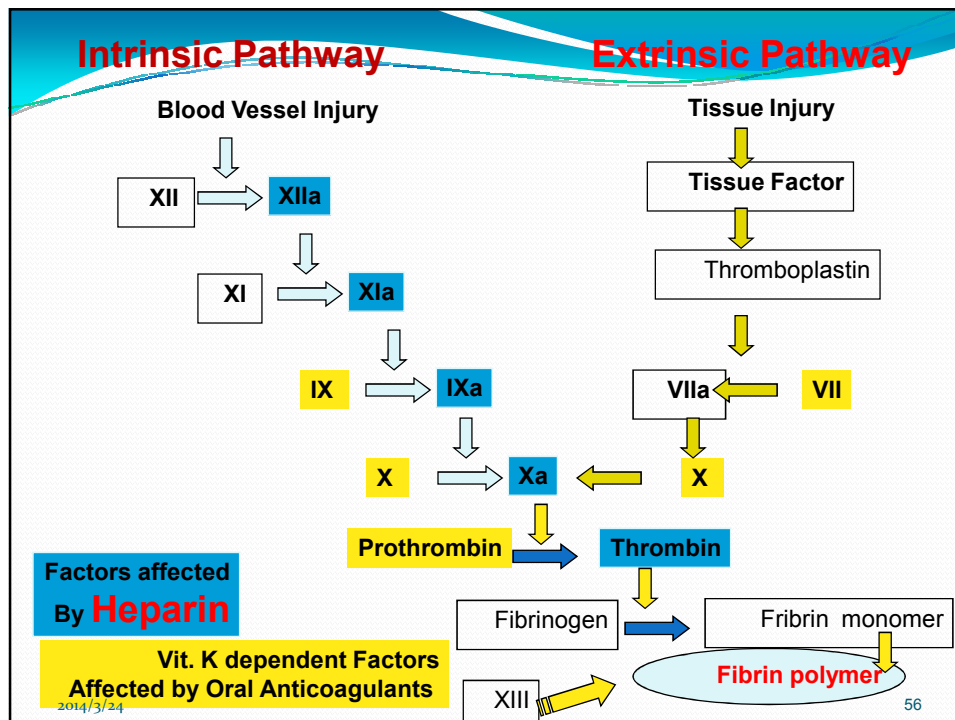
- يمتلك التركيب الخماسي السكريد ألفة كبيرة لمضاد الثرومبين الثالث AT III وهو α_2 غلوبولين يعطل بشكل تدريجي الثرومبين أثناء تشكل الجلطة
- ترتبط الهيبارينات مع الـ AT III وبالتالي تزيد آلاف المرات الفعالية المضادة للتخثر للـ AT III:

AT III + Heparine ← تأثير مضاد للثرومبين

- ينتج عن التأثير المضاد للثرومبين (anti-IIa) تنشيط 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 للثرومبين اعتباراً من البروترومبين.

2014/3/24

55



2014/3/24

56

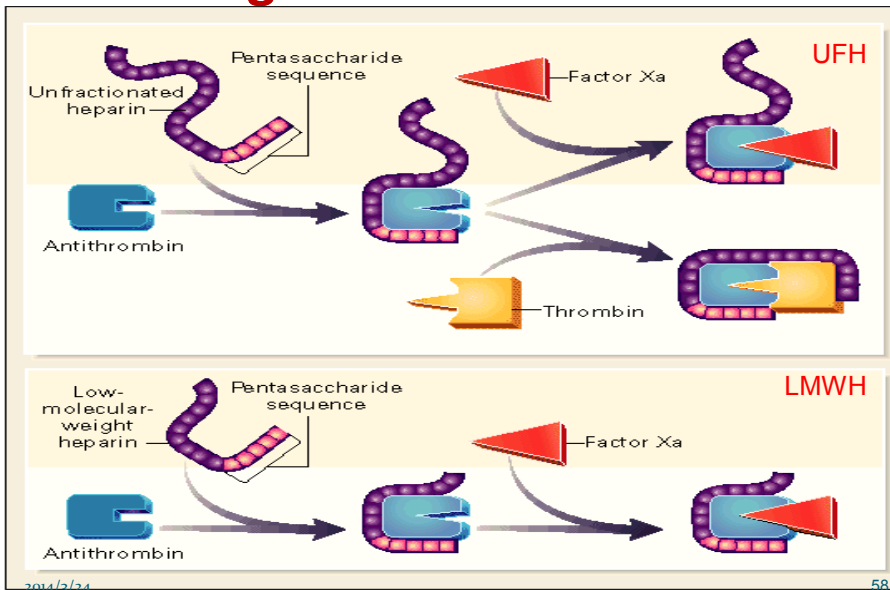
التأثير المضاد للعامل العاشر الفعال (anti-Xa)

- 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 .

2014/3/24

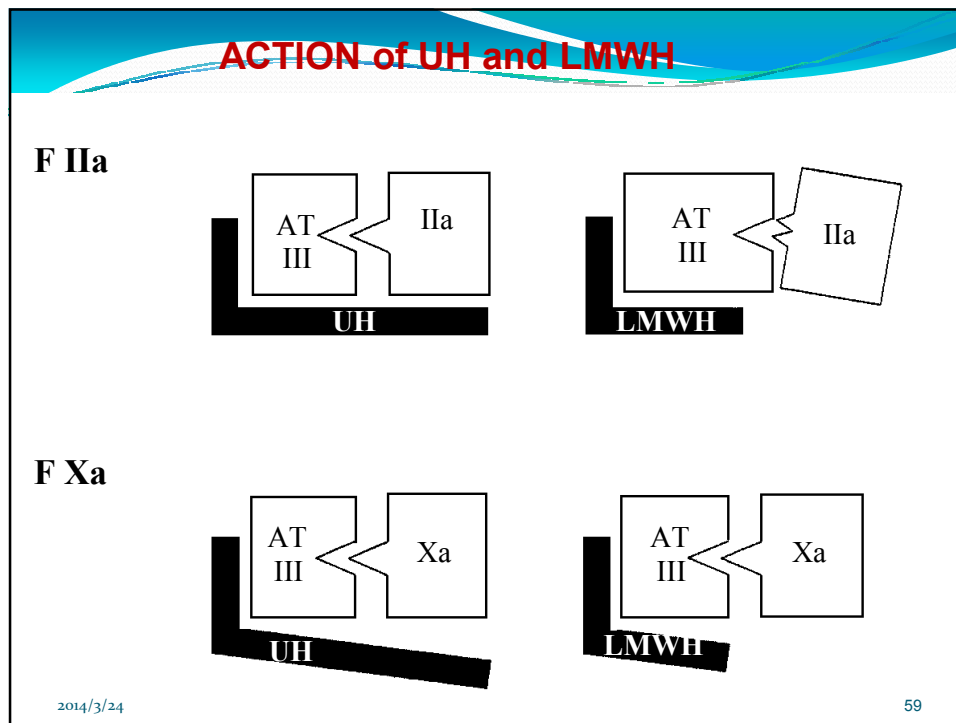
57

Anticoagulant action of HEPARIN



2014/3/24

58



Low-Molecular-Weight Heparins

Anti-Factor 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

2014/3/24 60

الجرانك 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 النسيج، لا تعبر المشيمة ولا المصلية (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

2014/3/24

61

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 أحداثاً للنزف ونقص الصفائح المحدث بالهيبارين
- لا يمكن معاكسة التأثير بالبروتامين

2014/3/24

62

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 PF₄، تشكل أقل للأجسام الضدية IgG المرتبطة بالهيبارين

2014/3/24

63

دراسة مقارنة بين الهيبارين القياسي UH والهيبارين ذي الوزن الجزيئي المنخفض LMWH

LMWH	الهيبارين 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

2014/3/24

64

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)
 - 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)

2014/3/24

65

المراقبة المخبرية للعلاج بالهيبارينات

- تتم مراقبة المعالجة بالهيبارين غير المجزأ بواسطة اختبار السيفالين المفعول (**TCA**) وزمن الترومبوبلاستين الجزئي المفعول (**aPTT**)، الذي يسير بشكل رئيس التأثير المضاد للثرومبين (**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 **التعداد الصفيحي** قبل بدء العلاج بالـ **UH** ثم مرة كل أسبوع (بين اليوم 5 و 21 من العلاج) وذلك خشية حدوث نقص في الصفيحات (التأثير الخطر الناجم عن استعمال الهيبارينات). يجب وقف العلاج عندما يصل النقص لدرجة 30-50 % من المقدار الأولي واستبدال الهيبارينات بمضادات الفيتامينات ك

2014/3/24

66

نقص الصفائح المحدث بالهيبارين HIT

نقص الصفائح المناعي نموذج II	نقص الصفائح السليم نموذج I	
متأخرة (اليوم 21 ← 5)	بكرة (≥ 4 يوم)	فترة الحدوث
< 30-50% من المقدار البدني	معتدل (10-20% من المقدار البدني)	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 مثبط مباشر للثرومبين)، 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 والحوض
- التحال الدموي
- ملازمة الفراش لمدة طويلة

2014/3/24

69

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

2014/3/24

Anticoagulants, (AAM)

70

مضادات الاستعمال

• 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
- تشترك بحذر مع مضادات الفيتامين K والستيروئيدات القشرية وحالات الخثرات
- يمنع الحقن العضلي أثناء المعالجة بمضادات التخثر
- تستعمل بحذر أثناء الحمل

2014/3/24

71

الـ Danaparoid (Orgaran*)

- مشابه للـ Heparin ذي الوزن الجزيئي المنخفض يتميز بفعالية مضادة للعامل العاشر **Xa**

• الاستعمالات السريرية:

- **نقص الصفيحات 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

2014/3/24

72

دراسة مقارنة بين الهيبارين والـ warfarine

الـ warfarine	الهيبارين	
/ الفم بلعاً	حقناً / الوريد أو / تحت الجلد	طريق الإدخال
1-3 يوم	أني	بدء التأثير
3-5 يوم	3-6 ساعة	فترة التأثير بعد وقف الدواء
الفيتامينات ك	البروتامين	الدواء المعاكس
زمن البروترمبين (INR)	زمن التفعيل الجزئي للثرومبولاستين	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
الحرائل الفارماكولوجية	ضئيلة	اختلافات الجواب الفردية
التداخلات الدوائية		

2014/3/24

73

المشبطات المباشرة للثرومبين:

- الـ Desirudine
- الـ Lepirudin
- الـ Argatroban
- الـ Ximelagatran
- الـ Dabigatran

2014/3/24

74

الـ Desirudine (Revasc*)

- هو مضاد للثرومبين، يؤثر بشكل مباشر عن طريق تثبيط الثرومبين، لأنه يملك ألفة عالية ونوعية للثرومبين
- عديد ببتيد (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

2014/3/24

75

الـ Lepirudin (Refludan*)

- مشابه للـ Hirudin (الـ Hirudin عبارة عن مثبط غير مباشر للثرومبين مشتق من النبات الطبي (leech saliva)، يستعمل عند المرضى المصابين بنقص الصفائح المحدث بالهيبارين HIT وبقيّة اضطرابات التخثر
- يرتبط بالثرومبين ويثبطه بشكل مباشر ونوعي، وهو يعطى عن طريق الوريد IV ويضبط بقياس الـ aPTT
- نصف عمره الحيوي حوالي ساعة وهو يطرح عن طريق الكلية
- تم وقف تسويق الـ Lepirudin الدواء من قبل الشركة المنتجة منذ نيسان 2012 لأسباب تجارية (ليس هناك أي مشاكل متعلقة بالدواء حسب بيان الشركة)

2014/3/24

76

الـ Argatroban (Arganova*)

- مشابه للـ L-arginine، مثبط مباشر وعكوس للثرومبين
- 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 الميلين لإحداث النزوف

2014/3/24

77

الـ Ximelagatran (Exanta*)

- أول دواء مضاد للثرومبين يستعمل عن طريق الفم، يثبط بقوة وبآلية تنافسية وبشكل مباشر وعكوس الـ alpha- thrombine
- تم تطوير هذا الدواء كبديل عن الـ **Warfarin** للتغلب على المشكلات المختلفة (التداخلات الدوائية - الدوائية والدوائية - الغذائية، التأثيرات غير المرغوبة ومشاكل المراقبة المخبرية)
- **استعمل في:** - الوقاية من الحوادث الوعائية الدماغية والاختلاطات الخثرية الصمية المرتبطة بالرجفان الأذيني
- علاج الأمراض الخثرية الصمية الوريدية
- تم سحبه من الأسواق عام 2006 من قبل **AstraZeneca** بعد ظهور نتائج مخبرية تؤكد وجود أذية كبدية مهمة

2014/3/24

78

(Pradaxa*) Dabigatran etexilate

- هو طليعة دوائية حديثة الصنع للـ **Dabigatran**
- مثبط مباشر للثرومبين يعطى عن طريق الفم بمقدار 150 ملغ مرتان يومياً
- الـ **Dabigatran** صغير الجزيئة يثبط بشكل عكوس الثرومبين الحر أو المرتبط بالخرثرة بالارتباط بالموقع الخارجي و/أو الموقع الفعال للثرومبين
- يعطى **للقاية 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

2014/3/24

79

المثبطات المباشرة للعامل العاشر Xa:

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

2014/3/24

80

الـ Fondaparinux

- مضاد تخثر مع بنية خماسية السكريد، يثبط بشكل نوعي العامل Xa
- الارتباط النوعي للـ **Fondaparinux** بمضاد الترومبين III يقوي بمعدل 1000-300 مرة التنشيط 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 الـ 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)

2014/3/24

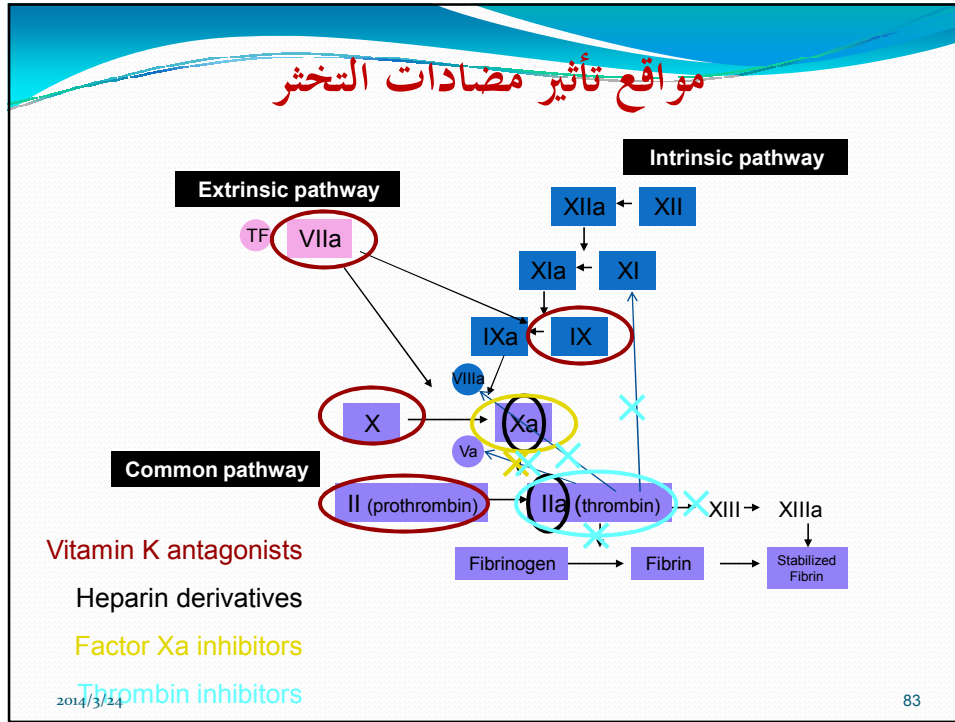
81

الـ Rivaroxaban

- مركب صغير الحجم، يثبط 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

2014/3/24

82



الأدوية الحالة للخرثرات 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

2014/3/24

84

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

2014/3/24

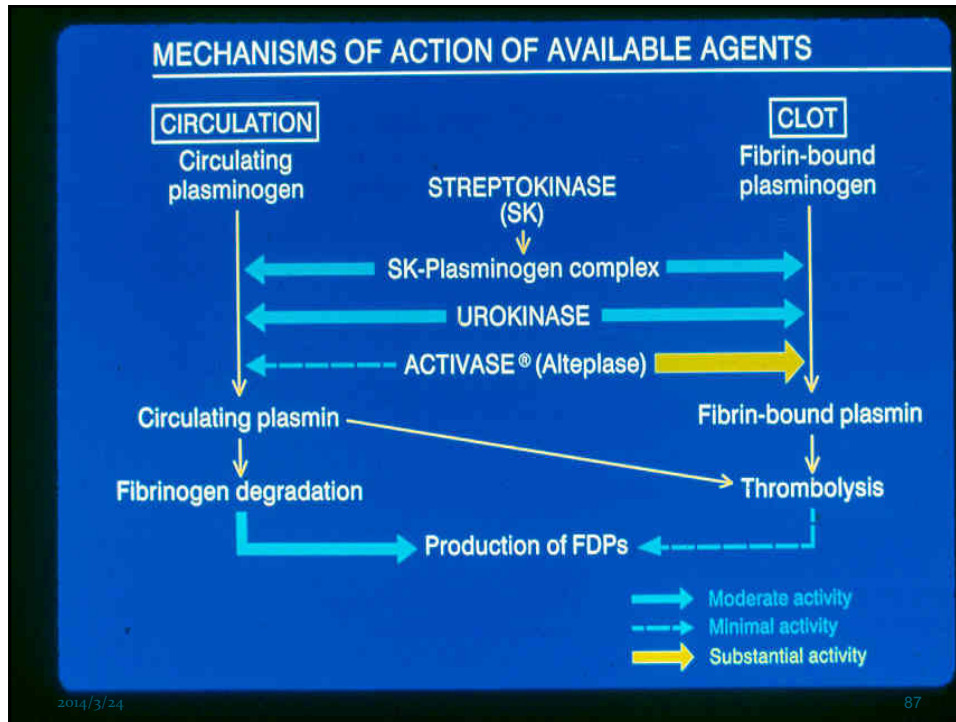
85

أهم الأدوية الحالة للخثرات (2)

- الـ **Alteplase (Activase*)** (يدعى أيضاً البلاسمينوجين النسيجي المفعّل tPA)
و الـ **Reteplase (Retavase*)**
و الـ **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 بالفيبرين لذلك **يعتبر نوعياً للفيبرين** حيث يقتصر تأثيره بالجرعات الخفيفة على حل الفيبرين بدون أن يخرب البروتينات الأخرى خاصة الفيبرينوجين
- يتميز الـ **Reteplase** بأنه أقل نوعية تجاه الفيبرين
- يتميز الـ **Tenecteplase** بنصف عمر أطول كما أنه نوعي للفيبرين

2014/3/24

86



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

2014/3/24 88

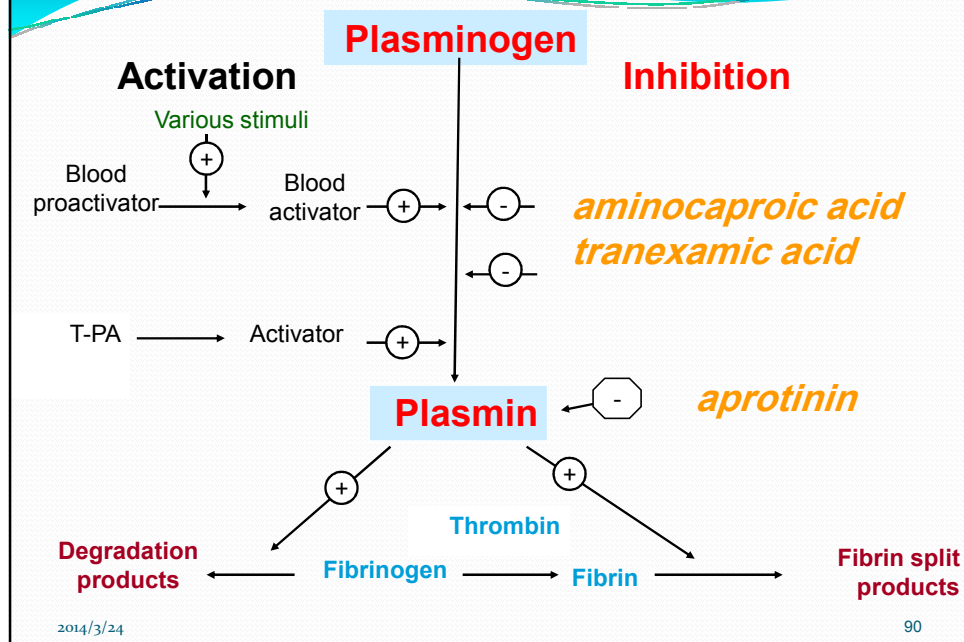
الأدوية المضادة لحالات الخثرات

- في حال تجاوز الجرعة **overdose** من الأدوية الحالة للخثرات: يمكن استعمال:
 - الـ **Aminocaproic acid** (Amicar*): يثبط تحليل الفيبرين عن طريق الحصر التنافسي لتفعيل البلاسمينوجين
 - الـ **Tranexamic acid** (Cyclokapron*): مشابه لـ lysine يتنافس على مواقع ارتباط الـ lysine على البلاسمينوجين والبلاسمين وبالتالي منع الارتباط بالفيبرين
 - الـ **Aprotinin**: يثبط البلاسمين الجائل في الدوران

2014/3/24

89

الأدوية المضادة لحالات الخثرات



2014/3/24

90

الأدوية التي يجب أن نتذكرها:

مضادات تجمع الصفائح:

- Aspirin
- Clopidigrel (Plavix)
- GP IIb/IIIa inhibitors:
 - Abciximab (Reopro*)
 - Eptifibatide (Integrilin*)
 - Tirofiban (Aggrastat*)

مضادات التخثر:

- Heparin
- LMWH
- Desirudine
- Warfarin

الأدوية الحالة للخرثرات:

- Streptokinase (Streptase)
- Anistreplase (Eminase)
- Tissue Plasminogen Activator (TPA)
- Alteplase (Activase)
- Reteplase (rPA, Retevase)
- Tenecteplase (TNKase)