الأدوية المؤثرة على الإرقاء والخثار

Pharmacology of hemostasis and thrombosis

Contents

مقدمة 2
آلية الإرقاء: 2
الحالات المرضية المرتبطة باضطرابات تخثر الدم 5
الأدوية المؤثرة على تخثر الدم 5
مضادات الصفيحات Antiplatelets 5
1. مثبطات انزيم سيكلوأوكسيجيناز COX 6
2. مثبطات انزيم فوسفودي استراز PDE (Dipyridamole) 6
3. مثبطات مسار ADP، (Ticlopidine, clopidogrel, prasugrel) 7
4. حاجبات GPIIb-IIIa 7
5. حاجبات مستقبلات ثرومبين Vorapaxar 8
مضادات التخثر 8
وارفارين (مضادات التخثر الفموية) 8
هيبارين غير المجزأ وهيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض 9
مثبطات عامل التخثر Xa الانتقائية (Fondaparinox, Rivaroxaban, apixaban) 11
مثبطات ثرومبين المباشرة (Lepirudin، Bivalirudin، Argatroban، Dabigatran) 12
حالات الخثرة Streptokinase، t-PA، Tenecteplase، Reteplase 14
ستربتوكيناز Streptokinase 14
منشط بلاسمينوجين النسيجي المؤشب Recombinant Tissue Plasminogen Activator (t-PA) 14
تينيكتيبلاز Tenecteplase 15
ريتيبلاز Reteplase 15
مثبطات عمل مضادات التخثر وحالات الخثرات 15
بروتامين Protamine 15
مشابهات ليزين Lysine Analogues 15

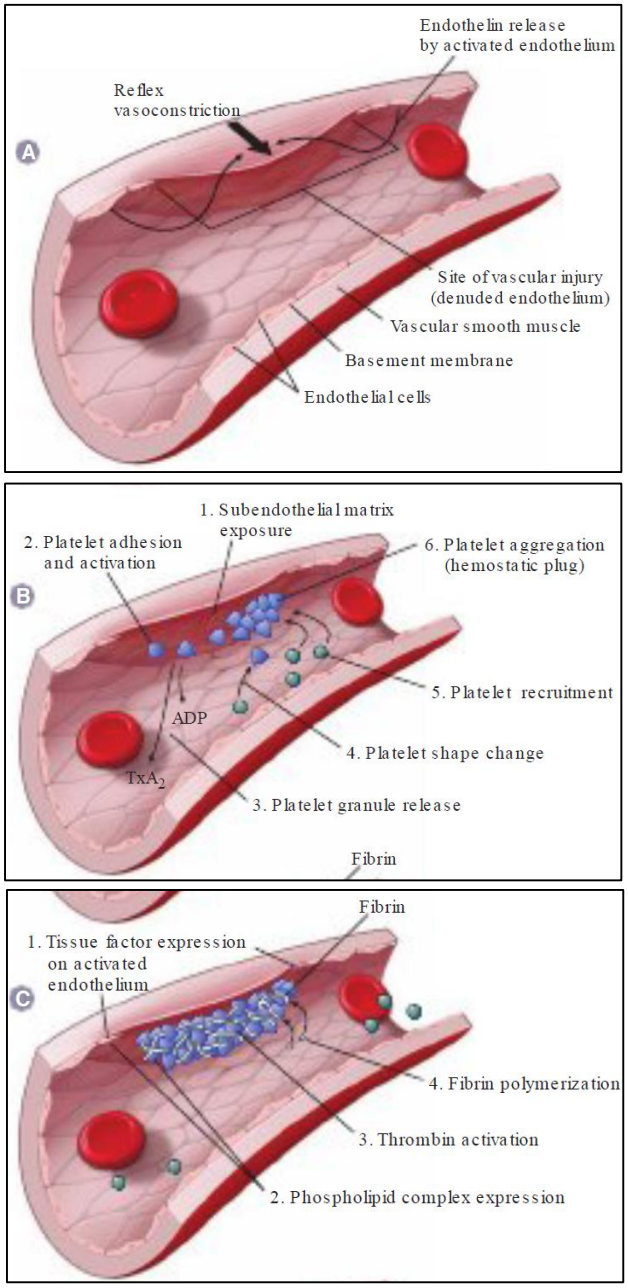
مقدمة

يمتلك جسم الإنسان آليات منظمة بدقة كي تجعل الدم سائلاً وخالٍ من الخثرات في الأوعية الدموية الطبيعية وكي تمكنه من التخثر عند حدوث الأذية الوعائية.

الخثار thrombosis: هو حالة مرضية تنتج عن تفعيل آلية الإرقاء بشكل غير مناسب.

آلية الإرقاء:

يجب على الوعاء الدموي المتأذي أن يشكل خثرة ليمنع فقدان الدم ويساعد في التئام الوعاء الدموي، ولكن يجب أن تبقى الخثرة في مكانها كي لا ينتشر التخثر داخل الوعاء السليم. يشمل تشكل الخثرة الموضعية في مكان الأذية النسيجية أربع خطوات مؤقتة ومتداخلة (الشكل 4) هي:



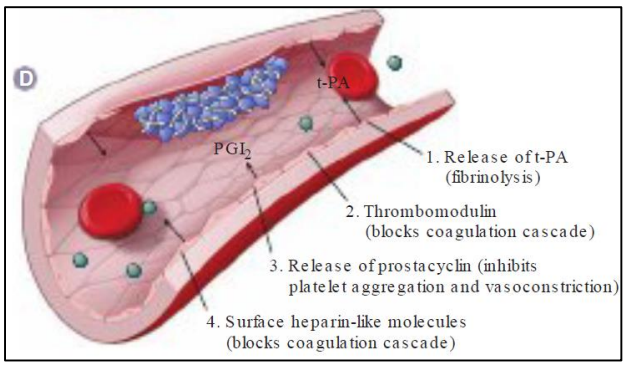
أولاً: التقبض الوعائي الموضعي: (الشكل A1) نتيجة لمنعكس من منشأ عصبي وتحرر المواد المقبضة للأوعية الدموية مثل Endothelin.

ثانياً: الإرقاء الأولي: (الشكل B1) ينتهي بتشكل خثرة عكوسة أو ما يسمى **خثرة الإرقاء الأولي** وفيه تتفعل الصفيحات كي تلتصق مع المادة تحت البطانة المكشوفة (كولاجين) نتيجة الأذية. حيث يتغير شكل الصفيحات ويتحرر محتوى الحبيبات الموجودة فيها. تعمل المواد المتحررة من الصفيحات على جذب المزيد من الصفيحات كي تلتصق على المادة تحت البطانة وهكذا. من البروتينات التي تساعد على التصاق الصفيحات بروتين von Willebrand factor (vWF) الذي تنتجه الصفيحات المفعلة والبطانة المتأذية، وغليكوبروتين6 (GPVI) الذي تنتجه الصفيحات.

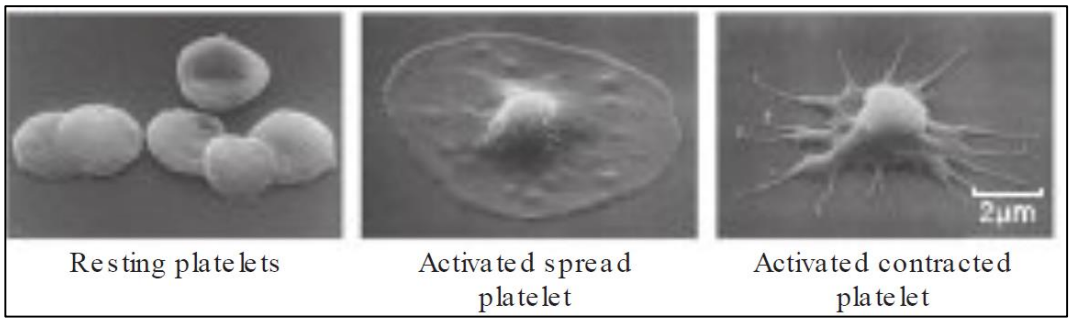
من المواد الأخرى التي تحررها الصفيحات المفعلة أدينوزين ثنائي الفوسفات **ADP** وايبي نفرين وكولاجين والتي تحرض الصفيحات نفسها والصفيحات المجاورة على انتاج ثرومبوكسان A_2 **(TXA_2)** من حمض أراكيدونيك بفعالية انزيم سيكلو أوكسيجيناز COX. يعمل TXA_2 على تقبيض

الأوعية الدموية وتفعيل صفيحات جديدة وزيادة محتواها من Ca^{2+} وتفعيل تشكل معقد غليكوبروتين GPIIb-IIIa.

اما ADP ومن خلال ارتباطه مع مستقبلاته على الصفيحات فيؤدي إلى زيادة Ca^{2+} داخل الصفيحات وخفض مستوى cAMP وبالتالي زيادة تجمع الصفيحات. ويتحرر أيضاً من الصفيحات المفعلة شوارد Ca^{2+} التي تلعب دوراً مهماً في تفعيل شلال التخثر لاحقاً.



الشكل 1 تسلسل الأحداث في الإرقاء

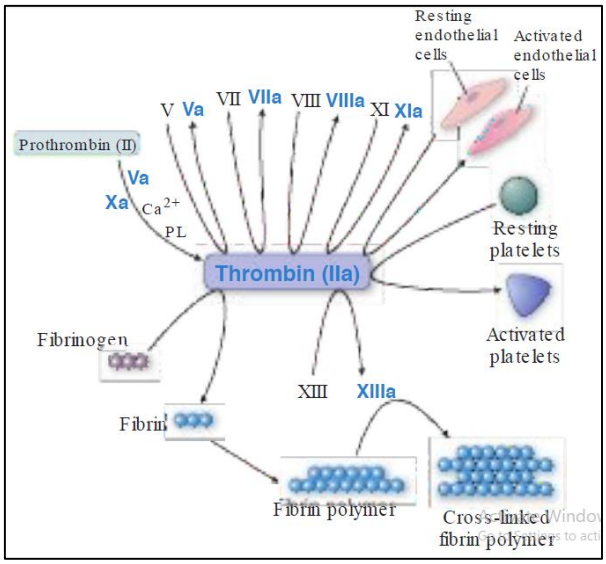


الشكل 2 تغير شكل الصفيحات نتيجة لتفعيلها

ثالثاً: الإرقاء الثانوي أو شلال التخثر Coagulation Cascade: (الشكل C1) ينتهي بتشكل خثرة الفيبرين الثابتة أو **خثرة الإرقاء الثانوي.**

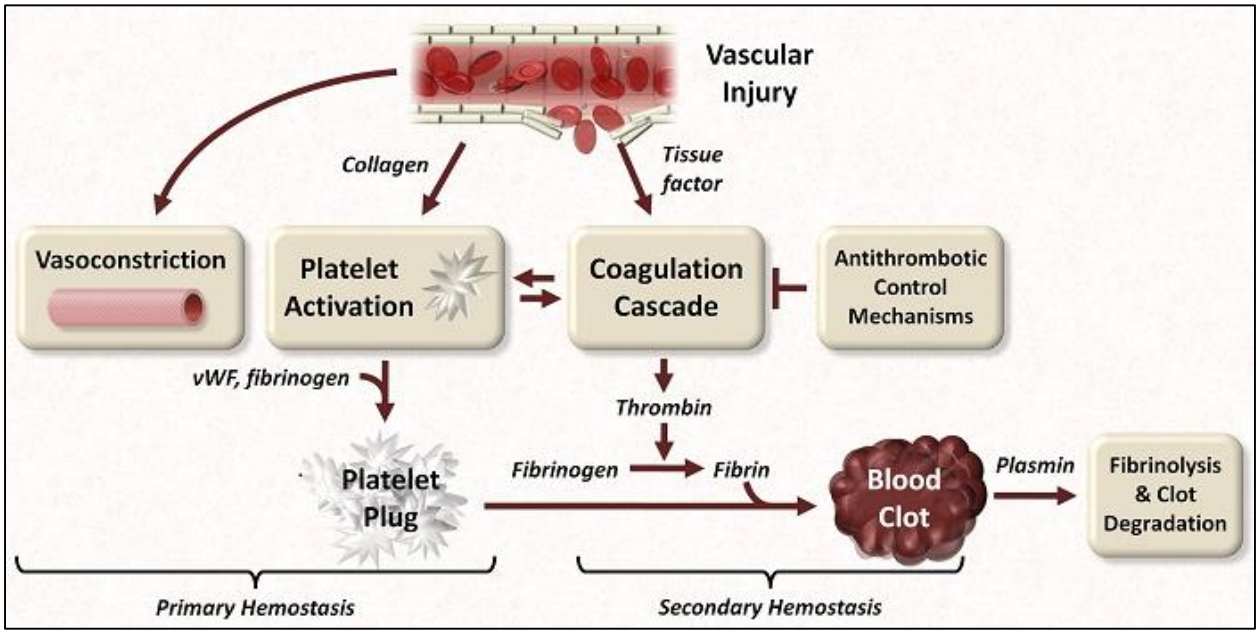
توجد معظم عوامل التخثر في البلاسما على شكل طلائع انزيمية proenzymes تصنع في الكبد. يتم تفعيلها بشكل تحفيزي (مثلاً وحدة واحدة من عامل التخثر X تفعل 40 وحدة من ثرومبين عامل التخثر II). ويحتاج تفعيلها إلى وجود شوارد Ca^{2+}.

يقسم شلال التخثر إلى مسار داخلي intrinsic ومسار خارجي extrinsic. يتداخل المساران مع بعضهما وينتهيان بتفعيل عامل التخثر X (العاشر) الذي يعمل بدوره على تحويل طليعة ثرومبين prothrombin إلى ثرومبين *thrombin* يقوم بالوظائف التالية (الشكل 3):



الشكل 3 الدور المركزي لثرومبين في عملية التخثر

- تحويل البروتين المنحل في البلاسما طليعة فيبرين fibrinogen إلى فيبرين fibrin على شكل بوليمير غير منحل
- تفعيل عامل التخثر XIII الذي يشكل مع الفيبرين خثرة شديدة الثبات
- تضخيم شلال التخثر بتفعيل عوامل التخثر VIII وV
- تفعيل الصفيحات بشدة مما يؤدي إلى تجمعها وتحرير محتواها من الجزيئات الميكروية.



الشكل 4المكونات الأساسية للإرقاء

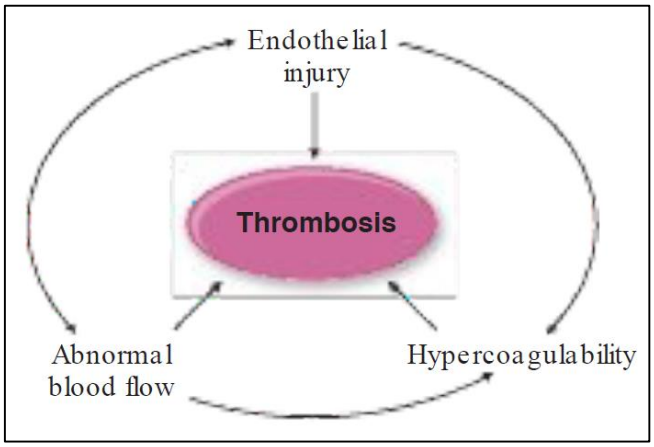
رابعاً: تنظيم عملية التخثر: (الشكل D1) لا تستمر عملية التخثر إلى اللانهاية وإنما يجب أن تتوقف عند مكان الأذية الوعائية وكذلك حجمها يجب أن يبقى محدوداً كي تبقى لمعة الوعاء الدموي مفتوحة. ففي مكان الأذية الوعائية تعمل بطانة الأوعية على الحد من استمرار عملية التخثر من خلال خمسة عوامل:

1. **بروستاسيكلين PGI_2:** الذي يثبط تكدس الصفيحات وله تأثير موسع للأوعية الدموية
2. **Antithrombin III:** يثبط فعالية ثرومبين و بالتالي عوامل التخثر الأخرى بوجود جزيئات مشابهة لهيبارين تنتجها البطانة السليمة
3. **بروتين C وبروتين S:** عبارة عن بروتينات معتمدة على فيتامين k تبطئ من عملية التخثر من خلال منع تفعيل عوامل التخثر Va وVIIIa.
4. **العامل النسيجي المثبط (Tissue factor pathway inhibitor TFPI):** يرتبط مع عامل التخثر Xa ويقلل من فعاليته

5. **العامل النسيجي المفعل لبلاسمينوجين (tissue plasminogen activator t-PA):** يقوم بتحويل فيبرين إلى نواتج تحلل الفيبرين

الحالات المرضية المرتبطة باضطرابات تخثر الدم

1. تأذي بطانة الأوعية الدموية: يعتبر السبب الرئيس لتشكل **الجلطة في القلب والشرايين** وينتج عن تغيرات مرتبطة بارتفاع ضغط الدم وفرط شحوم الدم وارتفاع سكر الدم عند المصابين بالداء السكري وتأذي الأوعية بسبب الصدمة وبعض الانتانات.



2. التدفق غير الطبيعي للدم: بسبب لويحات تصلب الشرايين مما يؤدي إلى تأذي البطانة وتشكل جيوب محلية من الدم الراكد. ويحدث ايضاً بسبب توسع الأوعية الدموية واضطرابات نظم القلب (مثل الرجفان الأذيني) وغالباً ينتج عن خلل التدفق تشكل **الخثرات الوريدية** والتي تحصل بشكل خاص في الأوردة العميقة للساق.

الشكل 5 ثالوث فيرشو Virchow. أذية بطانية، تدفق غير طبيعي للدم، وفرط تخثر الدم هي ثلاث جهات مؤهبة لحدوث الخثرات.

3. فرط تخثر الدم: يشير إلى زيادة غير طبيعية في تشكل الخثرات كاستجابة للأذية الوعائية. وتنتج عن:

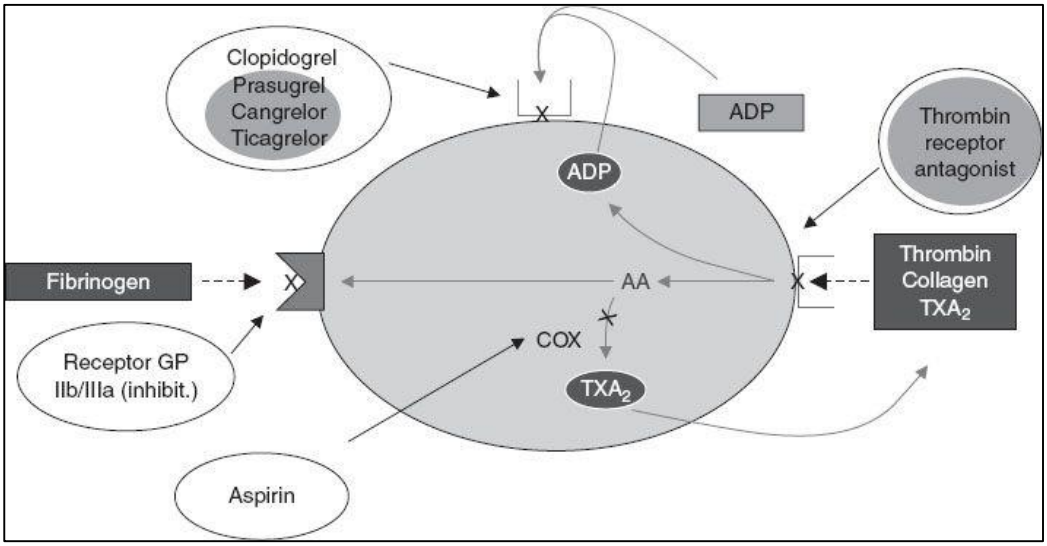
- **أسباب أولية (جينية):** من الأمثلة حدوث طفرة في الجين المصنع لعامل التخثر V (عامل التخثر Va مقاوم للتخريب ببروتين C المفعل)، أو طفرة في بروثرومبين (تؤدي إلى زيادة 30% في بروثرومبين).
- **أسباب ثانوية (مكتسبة):** مثل **متلازمة نقص الصفيحات** الناتجة عن إعطاء هيبارين للمرضى والتي تؤدي إلى تشكل أضداد ضد معقد هيبارين مع عامل الصفيحات 4 وبالتالي انخفاض الصفيحات وفي حالات أخرى تنشيط الصفيحات وإصابة البطانة وتجلط الدم. ومن الأسباب الثانوية أيضاً، الأورام الخبيثة والمتلازمة النفرونية وتناول موانع الحمل الفموية والمعالجة التعويضية لنقص الهرمونات والنوبات الشديدة من بيلة هيموغلوبين الليلي وفترة ما بعد الولادة والعمل الجراحي والصدمة.

الأدوية المؤثرة على الإرقاء (تخثر الدم)

تقسم إلى ثلاث مجموعات رئيسة هي مضادات الصفيحات ومضادات التخثر وحالات الخثرة:

مضادات الصفيحات Antiplatelets

تعتبر مكوناً أساسياً للوقاية والعلاج ضد الذبحة الصدرية والسكتة الدماغية الناتجين عن تشكل الخثرات في الشرايين الإكليلية والدماغية، على الترتيب. وتصنف بدورها إلى:



الشكل 6 ملخص آليات عمل الأدوية المثبطة لتكدس الصفيحات

1. مثبطات انزيم سيكلوأوكسيجيناز COX

يعمل أسبيرين Aspirinعلى تثبيط تصنيع مركبات بروستاغلاندين (ومنها TXA_2) وبالتالي تثبيط تجمع الصفيحات ومنع تحرر محتواها (الشكل 6). إذ يقوم بتثبيط فعالية انزيم سيكلوأوكسيناز COX بشكل غير عكوس في كل من الصفيحات وبطانة الأوعية الدموية. ونظراً لكون الصفيحات الدموية عبارة عن أجزاء من خلايا لا تحوي DNA أو RNA وليست خلايا بحد ذاتها، لا تستطيع انتاج انزيم COX جديد بعد تعرضها لأسبيرين. أما بطانة الأوعية الدموية فيمكنها انتاج انزيم جديد لذلك لايكون تثبيط COX فيها دائماً.

ونظراً للفعالية الدائمة لأسبيرين، يظهر تأثيره المثبط لتكدس الصفيحات عند تناوله **بجرعات منخفضة** أو **بفواصل غير متكررة**. حيث يبدي بجرعة 81 ملغ مرة واحدة يومياً تأثيراً مثبطاً لتكدس الصفيحات، بينما جرعته المضادة للالتهاب هي 650 ملغ ثلاث مرات يومياً. وعند تناوله بجرعات عالية فإن تأثيره المضاد لتكدس الصفيحات لا يزداد لكنه يثبط انتاج بروستاسايكلين. وبالمقارنة مع فعالية أسبيرين، لا تستعمل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs كأدوية مثبطة لتكدس الصفيحات لأن تأثيرها على COX لايكون دائماً.

2. مثبطات انزيم فوسفودي استرازPDE (Dipyridamole)

يعمل انزيم فوسفودي استراز على حلمهة cAMP وبالتالي خفض مستواه داخل الخلية. أما مثبطات انزيم فوسفودي استراز فتعمل على خفض تجمع الصفيحات من خلال تثبيط تخرب cAMP بآلية غير معروفة.

ديبيريدامول Dipyridamoleهو مثبط لإنزيم فوسفو دي استراز داخل الصفيحات ويستعمل كمضاد للصفيحات لكن تأثيره ضعيف لذلك يستعمل بالمشاركة مع وارفارين لتثبيط تشكل الخثرات في القلب ذو الصمامات الصناعية. بينما تفيد مشاركته مع الاسبرين في خفض احتمال تشكل الخثرات عند المرضى المؤهبين.

3. مثبطات مسار ADP، (Ticlopidine, clopidogrel, prasugrel)

تثبط هذه الأدوية مسار ADP بشكل **غير عكوس** وبالتالي تثبط مسار تفعيل الصفيحات (الشكل 6). وتشمل:

الجيل الأول Ticlopidine عبارة عن **طليعة دواء** يتفعل بعد الاستقلاب الكبدي، ويحتاج إلى 8-11 يوم كي يبلغ تأثيره الحد الأقصى وإلى 4-7 أيام عند مشاركته مع أسبرين. يمكن استعماله عند المرضى الذين لا يتحملون أسبيرين، أو بالمشاركة مع أسبيرين للوقاية من تجلط الدم بعد وضع شبكة في الشريان التاجي.

الآثار الجانبية: شديدة نسبياً مثل نقص العدلات ونفص الصفيحات وفرفرية نقص الصفيحات لذلك يجب اجراء تعداد للدم خلال فترة العلاج من أجل ذلك استبدل ب clopidogrel.

الجيل الثاني Clopidogrel يشبه تيكلوبيدين لكنه أكثر استعمالاً، يستعمل بالمشاركة مع أسبيرين لزيادة تأثيره المثبط لتكدس الصفيحات أثناء وبعد التدخل الشرياني التاجي (شبكة) أو الحالات التاجية الحادة مثل مفاغرة الشريان التاجي. كما يستعمل للوقاية عند المرضى المصابين حديثاً باحتشاء العضلة القلبية أو السكتة الدماغية أو إحدى الأمراض الوعائية المحيطية. ويمكن البدء بجرعة تحميل حتى الحصول على أقصى تأثير.

الآثار الجانبية: أقل خطورة من تيكلوبيدين وتشمل:

التداخل الدوائي: يستقلب كلوبيدوغريل بواسطة أنزيم سيتوكروم P450 كي يتحول إلى الشكل الفعال، لذلك يؤثر على مستويات أدوية أخرى مثل ستاتين ومثبطات مضخة البروتون والأدوية التي تستقلب بواسطة هذا الانزيم.

الاضطرابات الهضمية: تشبه أسبيرين، لكن تأثيره على نقي العظم أقل بالمقارنة مع تيكلوبيدين.

الجيل الثالث

براسوغريل Prasugrel: وهو **طليعة دواء** أيضاً لكنه يستقلب بشكل فعال أكثر من كلوبيدوغريل مؤدياً إلى تراكيز أعلى وتثبيط أفضل للصفيحات. يستعمل في المتلازمات التاجية الحادة التي تعالج بالشبكة.

قد يزيد براسوغريل خطر النزف خاصة عند المرضى الذين يقل وزنهم عن 60 kg أو يزيد عمرهم عن 75 سنة لذلك يمنع استخدامه عند المرضى الذين لديهم تاريخ مسبق من السكتة الدماغية أو نوبة نقص تروية عابرة.

تيكاغريلور Ticagrelor: مثبط **تنافسي لمستقبل ADP**, يؤخذ عن طريق الفم و لا يحتاج إلى الاستقلاب الكبدي. يتميز بأن فعاليته أقوى من كلوبيدوغريل وأضعف من براسوغريل.
يستعمل في المتلازمات التاجية الحادة التي تعالج بالشبكة ولا يستعمل عند المرضى الذين لديهم تاريخ من النزف داخل الجمجمة

الآثار الجانبية ضيق النفس وبطء القلب.

4. حاجبات GPIIb-IIIa

الكثير من العوامل مثل ADP وTXA_2....تعمل على زيادة تصنيع GPIIb-IIIa و ارتباطه مع الفيبرين و بالتالي تجمع الصفيحات (الشكل 6).

من حاجبات GPIIb-IIIa:

ايتيفباتايد Eptifbatide عبارة عن ببتيد يحجب عمل GPIIb-IIIa من خلال ارتباطه معه بإلفة عالية، وهو بذلك مثبط قوي لتكدس الصفيحات، يستعمل للتقليل من حوادث نقص الأكسجة عند التدخل الشرياني التاجي وعلاج الذبحة الصدرية غير المستقرة واحتشاء العضلة القلبية.

Abcximab عبارة عن ضد وحيد النسيلة مؤشب (انسان-فأر) ضد GPIIb-IIIa يرتبط بشكل غير عكوس مع GPIIb-IIIa. تستعمل لخفض حوادث نقص الأكسجة أثناء التدخل التاجي (الشبكة) عند المرضى ذوي الخطر المرتفع.

تيروفبان Tirofban مشابه لتيروزين (غير ببتيدي) يمنع ارتباط GPIIb-IIIa مع فيبرين بشكل عكوس.

تؤدي هذه المجموعة من الأدوية إلى حدوث النزف كأثر جانبي يظهر على شكل كدمات واسعة. يعالج النزف الناتج عن Abcximab بإعطاء صفيحات جديدة لأن الدواء مرتبط مع GPIIb-IIIa بشكل مسبق (معقد ضد-مستضد)، أما في حال eptifbatide فإن الدواء المتبقي بشكله الحر سيرتبط مع الصفيحات الجديدة، لذلك لا يمكن إعطاء الصفيحات في هذه الحالة والأفضل هو الانتظار حتى يزول مفعول الدواء.

5. حاجبات مستقبلات ثرومبين Vorapaxar

يستعمل للوقاية من احتشاء العضلة القلبية أو الموت أو السكتة الدماغية عند المرضى المصابين سابقاً باحتشاء العضلة القلبية أو الحوادث الوعائية المحيطية لكنه لا يستعمل عند المصابين مسبقاً بالسكتة الدماغية أو نقص الأكسجة أو حالات النزف داخل الجمجمة.

مضادات التخثر

تهاجم مضادات التخثر عوامل مختلفة في شلال التخثر وبالتالي تعرقل عملية التخثر وتشكل خثرة (سدادة) الإرقاء الثانوي. وبشكل مشابه لمضادات الصفيحات، تستعمل مضادات التخثر للوقاية وعلاج الأمراض الناتجة عن التخثر. وتشمل أربع مجموعات رئيسة هي وارفارين وهيبارين (هيبارين غير المجزأ وهيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض) ومثبطات عامل التخثر Xa النوعية ومثبطات ثرومبين المباشرة.

وارفارين (مضادات التخثر الفموية)

تم التعرف إلى وارفارين في بدايات القرن العشري في سهول كندا وداكوتا حيث تبنى المزارعون زراعة البرسيم الحلو بدلاً من الذرة أو العلف. وفي عام 1921-1922 حدث نزف مميت عند الأبقار وفي كل حالة وجد أن الأبقار قد تغذت على البرسيم الذي فسد أثناء معالجته. وبعد التحري توصل K. P. Link إلى أن السبب يعود إلى وجود مركب *dicumarol*. ومنذ 1940 استعمل ديكومارول كدواء مبيد للقوارض ومضاد فموي لتخثر الدم.

يدخل فيتامين K (مشتق من الكلمة الألمانية koagulation) في **التصنيع الكبدي الطبيعي** لعوامل التخثر (II, VII, IX, and X) و بروتين C و بروتين S. حيث تكون غير فعالة. ويدخل أيضاً فيتامين K **بشكله المرجع** في **تفعيل** عوامل التخثر السابقة وبروتين C وبروتين S إذ تزداد فعاليتها حوالي 1.000 ضعف وتزداد قدرتها على الارتباط مع شوارد Ca^{2+}. أما ديكومارول فيثبط الانزيم المرجع لفيتامين K.

يحتاج تأثير وارفارين إلى زمن كي يظهر وذلك بشكل متوازٍ مع استهلاك عوامل التخثر المصنعة والمفعلة أي الجرعة الأولى من وارفارين قد تستغرق حوالي 18-24 ساعة من أجل بداية التأثير. **وهذا ما يميز وارفارين عن غيره من مضادات التخثر**.

يستعمل وارفارين غالباً لمتابعة المعالجة بعد هيبارين لمنع حدوق الخثرات عند المؤهبين. يؤخذ وارفارين عن طريق الفم وتوافره الحيوي 100% ويصل تركيزه في البلاسما إلى ذروته خلال 0.5-4 ساعات. في البلاسما يرتبط 99.9% من وارفارين الراسيمي مع بروتينات البلاسما. العمر النصفي للإطراح طويل نسبياً (36 ساعة) ويستقلب بواسطة سيتوكروم P450 في الكبد وتنطرح مستقلباته في البول.

تداخلاته الدوائية كثيرة ومتنوعة (خصائص الحركية الدوائية) بسبب ارتباطه المرتفع مع بروتينات البلاسما، حيث يزيح وارفارين الأدوية الأخرى التي ترتبط مع ألبومين مما يؤدي إلى ارتفاع التركيز الحر لكلا الدواءين. وبسبب استقلابه بواسطة سيتوكروم P450 فإن تناوله مع أدوية أخرى قد يزيد أو يخفض تراكيز الدواءين (الأدوية التي تخفض فعالية وارفارين هي باربيتيورات، فينيتوئين، ريفامبين، كاربامازيبين، وفيتامين K) أما الأدوية التي نزيد فعالية وارفارين فهي (أميودارون، كلوبيدوغريل، فلوكينازول، فلوكسيتين، ميترونيدازول، سلفاميثوكسازول).

الآثار الجانبية لوارفارين

يعتبر النزف من أخطر الآثار الجانبية لوارفارين، لذلك يجب التوقف عن تناوله عند تكرار حدوث النزف بالجرعات العلاجية ويعطى للمرضى في حالات النزف الشديد البلاسما الطازجة المثلجة الحاوية على عوامل التخثر.

يجب عدم اعطاؤه للحامل لأنه يستطيع عبور المشيمة مما يؤدي إلى حدوث اضطرابات نزفية عند الجنين، كما قد يؤدي إلى عيوب خلقية كثيرة تتصف بتكون العظام بشكل غير طبيعي.

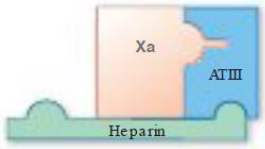
إن الهامش العلاجي لوارفارين ضيق لذلك يجب مراقبة تأثيراته الدوائية بشكل مستمر وبشكل خاص زمن بروثرمبين.

هيبارين غير المجزأ وهيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض

هو عبارة عن عديد سكريد مخاطي يحوي كبريتات يوجد ضمن حبيبات الخلايا البدينة mast cells. يعتبر أقوى حمض عضوي في الجسم وهو ذو شحنة سالبة شديدة. يصنف هيبارين إلى:

هيبارين قياسي (standard heparin) -غير مجزأ: يحضر من رئة البقر ومخاطية أمعاء الخنزير، ويتراوح وزنه الجزيئي بين 5-30 كيلودالتون

هيبارين ذو وزن جزيئي منخفض (Low molecular weight heparin LMW) مثل اينوكساپارين enoxaparin، دالتيبارين dalteparin، تينزاپارين tinzaparin. يحضر من هيبارين القياسي بكروماتوغرافيا الجل ويتراوح وزنه الجزيئي بين 1-5 كيلودالتون.

Anticoagulant class	Effect on Thrombin	Effect on Factor Xa
Unfractionated heparin (about 45 saccharide units, MW ~ 13,500)	 Binds to antithrombin III (ATIII) and thrombin (inactivates thrombin)	 Binds to antithrombin III (ATIII) via pentasaccharide (sufficient to inactivate Xa)
Low molecular weight (LMW) heparins (about 15 saccharide units, MW ~ 4,500)	 Binds to antithrombin III (ATIII) but not to thrombin (poorly inactivates thrombin)	 Binds to antithrombin III (ATIII) via pentasaccharide (sufficient to inactivate Xa)

الشكل 7 الفرق في آلية العمل بين هيبارين غير المجزأ وهيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض LMW

آلية عمل هيبارين:

يعتمد عمل هيبارين على وجود أنزيم بروتياز هو مضاد ثرومبينIII (Antithrombin III) يعمل على نزع فعالية ثرومبين المفعل و كل من IXa, Xa, XIa, XIIa حيث يؤدي وجود هيبارين إلى زيادة فعالية مضاد ثرومبين بحوالي 1.000 ضعف.

تختلف الفعالية المثبطة لمشتقات هيبارين باختلاف وزنه الجزيئي:

- من أجل نزع فعالية ثرومبين بواسطة مضاد ثرومبين III يجب أن ترتبط جزيئة واحدة من هيبارين مع كل من ثرومبين ومضاد ثرومبين III

  هيبارين + ثرومبين (II) +مضاد ثرومبين III ← نزع فعالية ثرومبين
- من أجل نزع فعالية Xa بواسطة مضاد ثرومبين III يجب أن يرتبط هيبارين فقط مع مضاد ثرومبين III، ووجود هيبارين كاف لجعل مضاد ثرومبين III قادراً على الارتباط مع Xa.

  هيبارين + مضاد ثرومبين III ← نزع فعالية Xa

يحفز هيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض بشكل فعال نزع فعالية Xa وبدرجة أقل نزع فعالية ثرومبين (كلا التأثيرين بواسطة مضاد ثرومبين III). أما هيبارين غير المجزأ فتكون جزيئته طويلة فتربط في نفس الوقت بين ثروميين ومضاد ثرومبين III ويزيل فعالية كلاً من Xa وثرومبين.

الاستعمالات السريرية

يستعمل كل من هيبارين القياسي وهيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض في علاج والوقاية من الأمراض الخثرية الانسدادية مثل خثار الأوردة العميقة والصمة الرئوية، ومن أجل الوقاية تكون جرعته أقل من الجرعة العلاجية. ويستعمل هيبارين غير المجزأ أيضاً بالمشاركة مع أسبيرين لعلاج الأمراض التاجية الشديدة. كما يمكن استعمال اينوكساپارين ودالتيبارين في التدخل السرياني التاجي (الشبكة).

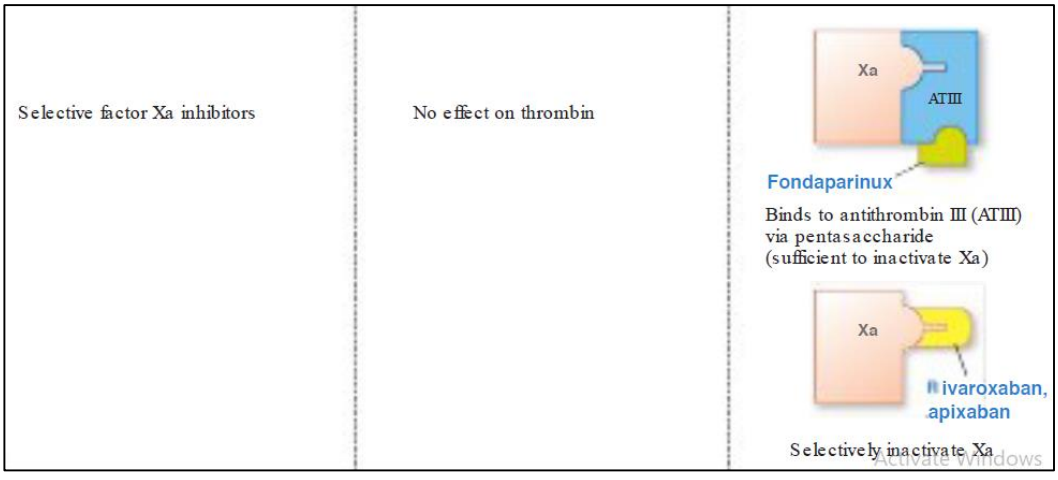
لا يستطيع هيبارين عبور الطبقة البطانية للأمعاء بسبب شحنته السالبة الشديدة لذلك يؤخذ عن طريق الحقن فقط سواء عن طريق الحقن الوريدي أو تحت الجلد.

من الآثار الجانبية التي يسببها هيبارين هي النزف لذلك يجب مراقبة المعالجة وخاصة عند استعمال هيبارين غير المجزأ وذلك بقياس activated partial thromboplastin time (aPTT) لتجنب حدوث النزف داخل الجمجمة.

لدى هيبارين LMW مؤشر علاجي أعلى من هيبارين غير المجزأ وخاصة عند استخدامه للوقاية. لهذا السبب، ليس من الضروري بشكل عام مراقبة مستويات نشاط الدم في حال هيبارين LMW. ونظراً لأن هيبارين LMW ينطرح عن طريق الكلى لذلك يجب الحذر لتجنب فرط تخثر الدم لدى المصابين بأمراض كلوية.

مثبطات عامل التخثر Xa الانتقائية (Fondaparinox ,Rivaroxaban ,apixaban)

فوندابارينوكس Fondaparinox هو عبارة عن سكريد خماسي صنعي يحتوي على تسلسل الكربوهيدرات الأساسية اللازمة للارتباط مع مضاد ثرومبين III وإحداث التغيير المطلوب في مضاد ثرومبين أو بالعامل Xa مع نشاط ضئيل ضد ثرومبين.



الشكل 8 آلية عمل مثبطات عامل التخثر Xa الانتقائية

يستعمل للوقاية وعلاج تخثر الأوردة العميقة ومتوفر تحت الجلد مرة واحدة يومياً. يطرح عن طريق الكلية.

الخصائص	هيبارين غير مجزأ	هيبارين ذو وزن جزيئي منخفض	فوندابارينوكس
المصدر	بيولوجي	بيولوجي	صنعي
الوزن الجزيئي	15 كيلودالتون	5 كيلودالتون	1.5 كيلودالتون
الهدف	Xa:IIa	IIa أكثر من Xa	Xa
التوافر الحيوي %	30	90	100
العمر النصفي (بالساعة)	1	4	17
الإطراح	لا	نعم	نعم
معاكسة التأثير ببروتامين	كاملة	جزئي	لا
احتمال حدوث نقص الصفيحات الناتج عن هيبارين %	أقل من 5	أقل من 1	نادراً

المقارنة بين هيبارين غير المجزأ وهيبارين الوزن الجزيئي المنخفض وفوندابارينوكس

ريفاروكسابان Rivaroxaban وأبيكسابان apixaban يثبطان بشكل تنافسي ومباشر العامل Xa. الذي يشكل بدوره معقداً مع عامل Va وأيونات الكالسيوم على فوسفوليبيد السطحي. ونتيجة لذلك، لا يعتمد تأثيرها على مضاد ثرومبين III كعامل مساعد أو لتثبيط للعامل Xa.

يؤخذ هذان المركبان عن طريق الفم ويستعملان للوقاية من السكتة الدماغية لدى مرضى الرجفان الأذيني غير الصمامي (غير متعلق بتضيق الصمام التاجي أو صمام القلب الاصطناعي) والوقاية من تجلط الأوردة العميقة بعد جراحة العظام الورك أو الركبة. بالإضافة إلى ذلك، يستعمل ريفاروكسابان لعلاج جلطة الأوردة العميقة الانسداد الرئوي.

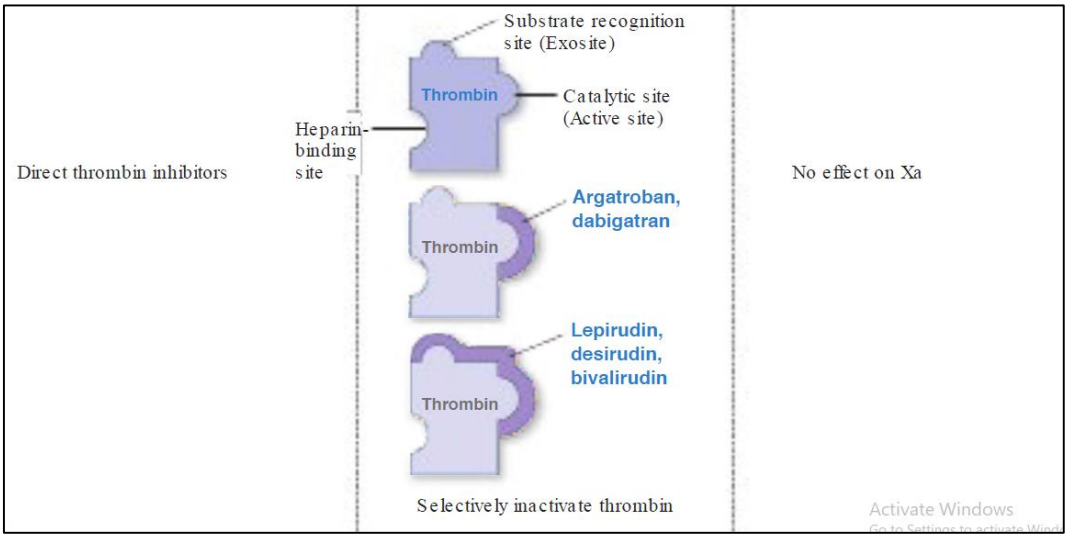
يستقلب كل من Rivaroxaban وapixaban في الكبد وينطرحان عبر الكلية لذلك يجب تخفيض الجرعة عند المرضى الذين يعانون من القصور الكلوي.

مثبطات ثرومبين المباشرة (Lepirudin، Bivalirudin، Argatroban، Dabigatran)

يلعب ثرومبين أدواراً مهمة في عملية الإرقاء لذلك فإن مثبطاته تؤثر بشكل واضح على عملية التخثر.

ليبيرودين Lepirudin. هو **عديد ببتيد مؤشب مؤلف من 65-حمض أميني** مشتق من بروتين العلق الطبي hirudin وهو النموذج الأول لمثبط ثرومبين المباشر (استخدم الجراحون قديماً العلق الطبي لمنع تجلط الدم في الأوعية الدموية الجديدة بعد إعادة ربط الأصابع الشكل ***9***).

الشكل 9 العلق الطبي Medical Leech



الشكل 10 آلية عمل مثبطات ثرومبين المباشرة

يعتبر Lepirudinمضاد تخثر شديد الفعالية لأن يرتبط مع ثرومبين بشكل غير عكوس. يستخدم في علاج نقص الصفيحات الناجم عن الهيبارين. عمره النصفي قصير ويؤخذ عن طريق الحقن ويطرح عن طريق الكلية. يمكن تناوله بشكل آمن نسبياً عند مرضى القصور الكبدي.

النزف هو الأثر السلبي الرئيسي ل lepirudin لذلك يجب مراقبة التخثر عن كثب. قد يتشكل لدى نسبة صغيرة من المرضى أجساماً مضادة لhirudin ، مما يحد فعالية هذا العامل على المدى الطويل كمضاد للتخثر.

بيفاليرودين Bivalirudin هو **عديد ببتيد اصطناعي مؤلف من 20-حمض أميني** مثبط لثرومبين.

يستعمل لمنع تخثر الدم عند المرضى الذين يخضعون لتصوير الأوعية التاجي ورأب الأوعية الدموية ويمكن أن يقلل من معدلات النزف بالمقارنة مع هيبارين. يطرح عن طريق الكلية وعمره النصفي قصير (25 دقيقة).

أرغاتروبان Argatroban هو **جزيء صغير مثبط لثرومبين** يستعمل عند المرضى الذين يعانون من نقص الصفيحات الناتج عن هيبارين. خلافاً لمثبطات ثرومبين المباشرة ذات الطبيعة الببتيدية، يطرح أرغاتروبان عن طريق العصارة الصفراوية وبالتالي يمكن اعطاؤه بأمان نسبياً للمرضى الذين يعانون من قصور كلوي. عمره النصفي قصير ويعطي عن طريق التسريب الوريدي المستمر.

دابيغاتران Dabigatran هو مثبط مباشر لثرومبين يؤخذ عن طريق الفم ويستعمل للوقاية من الجلطات الدموية عند المرضى الذين يعانون من الرجفان الأذيني غير الصمامي أو علاج تجلط الأوردة العميقة والانسداد الرئوي. وهو طليعة دواء يستقلب إلى مشتقات فعالة.

مثل مضادات التخثر الأخرى، قد يسبب دابيغاتران نزفاً كبيراً. وإحدى مزاياه بالنسبة لوارفارين هي أن مستويات البلازما من دابيغاتران لا تحتاج إلى مراقبة. لا ينبغي أن يعطى Dabigatran كبديل لوارفارين في المرضى الذين يعانون من صمام قلب ميكانيكي، لأن لديهم خطر متزايد من تجلط الصمام.

حالات الخثرة Streptokinase، t-PA، Tenecteplase، Reteplase

تستخدم حالات الخثرة لحل الخثرات المتشكلة مسبقاً وبالتالي تجنب انسداد الوعاء الدموي أو تجنب نخر الأنسجة البعيدة. تعمل هذه الأدوية عن طريق تحويل بلاسمينوجين غير الفعال إلى بلاسمين بروتياز النشط الذي يعمل على هضم الفيبرين إلى منتجات تحلل الفيبرين. للأسف، لا تقوم حالات الخثرة بحل الخثرات المرضية فقط ولكن تحل الخثرات الفيزيولوجية التي تشكلت استجابة لإصابة الأوعية الدموية (حل الفيبرين بشكل جهازي). وبالتالي، فإن استخدام عوامل التخثر يمكن أن يؤدي إلى نزف بدرجات متفاوتة.

ستربتوكيناز Streptokinase

هو بروتين تنتجه المكورات العقدية الحالة للدم β-hemolytic streptococci كمكون لآلية تخريب الأنسجة. يشمل عمل ستربتوكيناز خطوتين:

تشكل المعقد: حيث يشكل ستربتوكيناز معقد 1:1 مع بلاسمينوجين

التفكيك: يستطيع معقد ستربتوكيناز-بلاسمينوجين تفكيك جزيئات بلاسمينوجين أخرى إلى بلاسمين.

على الرغم من أن لستربتوكيناز تأثيرات واضحة على الجلطات الدموية الطازجة إلا أن استخدامه محدود لسببين:

أولاً: ستربتوكيناز هو بروتين أجنبي عن الجسم لذلك قد يتسبب استعماله بتشكل أضداد عند الإنسان ويؤهب لحدوث التأق (فرط التحسس).

ثانياً: التأثير الجهازي الحال لفيبرين

تمت الموافقة على Streptokinase لعلاج احتشاء عضلة القلب مرتفع ST وعلاج الانسداد الرئوي الذي يهدد الحياة.

منشط بلاسمينوجين النسيجي المؤشب Recombinant Tissue Plasminogen Activator (t-PA)

هو عبارة عن بروتياز تنتجه الخلايا البطانية البشرية لذلك فهو غير مولد للضد وهو مفعل قوي لبلاسمينوجين . سمحت تكنولوجيا DNA بإنتاج t-PA المؤشب المسمى alteplase الفعال في إعادة فتح الشريان التاجي والحد من ضعف القلب وتقليل الوفيات الناتجة عن احتشاء عضلة القلب مرتفع ST. ولكن في الجرعات الدوائية، يمكن أن يسبب حل جهازي للخثرة وبالتالي يؤدي إلى نزف غير مرغوب بما في ذلك الدماغ، له نفس استعمالات Streptokinase.

تينيكتيبلاز Tenecteplase

هو مشتق معدل ل t-PA, و ذو فعالية مطابقة ل t-PA, و نفس خطر النزف لكن عمره النصفي أطول مما يسمح بتناوله كجرعة واحدة معتمدة على الوزن.

ريتيبلاز Reteplase

هو أيضاً مشتق معدل ل t-PA, و عمره النصفي أطول مما يسمح بتناوله على دفعتين بينهما 30 دقيقة.

مثبطات عمل مضادات التخثر وحالات الخثرات

بروتامين Protamine

هو بروتين منخفض الوزن الجزيئي متعدد الشحنة الموجبة، وهو مضاد كيميائي لهيبارين. يشكل بروتامين بسرعة معقداً مستقراً مع جزيء هيبارين متعدد الشحنة السالبة. يعطى عن طريق الوريد لعكس آثار الهيبارين في حالات النزف المهدد للحياة الناتج عن زيادة هيبارين.

بروتامين فعال ضد جزيئات هيبارين الكبيرة في هيبارين غير المجزأ ويمكنه جزئيا عكس آثار هيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض، لكنه غير فعال ضد فوندابارينوكس.

مشابهات ليزين Lysine Analogues

حمض أمينوكابرويك وحمض ترانيكساميك هي مشابهات لايسين الذي يرتبط مع بلاسمينوجين وبلاسمين ويثبط عملهما. يستعمل هذان المركبان لتعزيز الارقاء عندما يؤدي انحلال فيبرين إلى حدوث النزف. كما تستخدم لتقليل النزف خلال العمليات الجراحية خلال عملية مفاغرة الشريان التاجي. على عكس أبروتينين، قد لا تزيد هذه العوامل خطر الإصابة الكلوية الحادة بعد العمل الجراحي.

Antiplatelet	Anticoagulants	Thrombolytics	Herbal Supplements
COX Inhibitors • Aspirin • Other NSAIDs GPIIb/IIIa Inhibitors • Abcixvimab • Eptifibatide • Tirofiban P2Y12 Inhibitors • Cangrelor • Clopidogrel • Prasugrel • Ticagrelor • Ticlopidine Phosphodiesterase Inhibitors • Cilostazol • Dipyridamole	Direct Thrombin Inhibitors • Argatroban • Bivalirudin • Dabigatran • Desirudin • Hirudin Indirect Thrombin Inhibitors • Dalteparin • Enoxaparin • Fondaparinux • Heparin-Unfractionated Direct Xa Inhibitors • Apixaban • Betrixaban • Edoxaban • Rivaroxaban Vitamin K Antagonists • Warfarin	Plasminogen Activators • Reteplase • Streptokinase • Tenecteplase • Tissue plasminogen activator	Various Mechanisms that May Impact Coagulation Examples: • Black Cohosh • Chamomile • Feverfew • Fish Oil • Garlic • Ginger • Ginkgo • Ginseng • Saw Palmetto • St. John's Wort

الدواء	الاستطباب	الجرعة، التوقيت، المدة	المراقبة	الاحتياطات
هيبارين غير مجزأ	معالجة الخثار الوريدي	80 وحدة/كغ ثم 18 وحدة/كغ/ساعة **تسريباً** تعدل للمحافظة على زمن aPTT بين 2-2.5 ضعف مقارنة مع الشاهد أو بالنسبة لمخطط هيبارين المحلي	• aPTT: على الأقل بعد ست ساعات من البدء, ثم على الأقل مرة في اليوم • مستوى أضداد Xa • فحص أضداد هيبارين (من أجل نقص الصفيحات الناتج عن هيبارين) • أعراض وعلامات النزف	• تفاعلات الحساسية أو فرط الحساسية • اضطرابات النزف الخلقي أو المكتسب • القسطرة فوق الجافية • تقرح الجهاز الهضمي وأنبوب التصريف المستمر للأمعاء الدقيقة أو المعدة • مرض الكبد مع ضعف الارقاء • نقص أنتي ثرومبين III الوراثي والاستخدام المتزامن لأنتي ثرومبين • الحيض • حديثي الولادة والرضع الذين يقل وزنهم عن 10 كجم • الرضع الخدج الذين يزنون أقل من 1 كجم • خطر تأخر ظهور نقص الصفيحات الناتج عن هيبارين
	معالجة المتلازمة التاجية الحادة	**حقن وريدي**: 60 وحدة /كغ (الحد الأقصى 4.000 وحدة) 12 وحدة/كغ/ساعة (الحد الأقصى 1.000 وحدة) ±حال لفيبرين، تعدل للمحافظة على aPTT 1.5-2 ضعف بالمقارنة مع الشاهد أو بالنسبة لمخطط هيبارين المحلي		
	معالجة انتقالية في تقويم نظم القلب	تسريب وريدي 60-80 وحدة /كغ، aPTT, 60 ثانية، بين 50-70 ثانية		
	الوقاية من الخثار الوريدي عند المرضى أو الخاضعين للجراحة	5.000 وحدة تحت الجلد كل 8-12 ساعة		
	الوقاية من الخثار الوريدي عند الحامل (ذات إصابة سابقة)	7.500-15.000 وحدة تحت الجلد كل 12 ساعة		