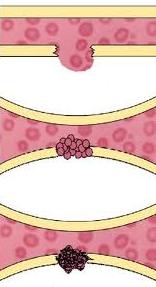
الأدوية المؤثرة بالتخثر  
**Drugs affecting Coagulation**

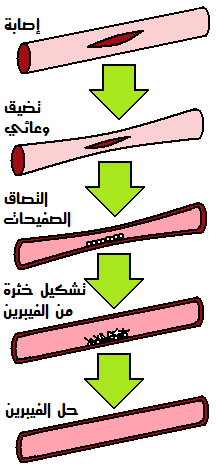
**مقدمة:**

التخثر هو عملية فيزيولوجية طبيعية، تفيد في الحماية من ضياع الدم في حالة النزوف. ولكنها قد تتحول إلى ظاهرة مرضية إذا ما أدت الخثرة المتشكلة لحصول انسداد للأوعية الدموية السليمة، وخاصة الشرايين الإكليلية والشرايين الدماغية، فنستخدم في هذه الحالة مضادات التخثر أو الأدوية الحالة للخثرة للحماية من احتشاء العضلة القلبية أو السكتة الدماغية ... والتي قد تسبب الوفاة.

يوجد في الجسم حوالي 50 مادة تؤثر على عملية التخثر بشكل طبيعي، بعضها يحفز عملية التخثر كعوامل التخثر التي تصنع في الكبد بشكل طلائع غير مفعلة تتفعل عند الحاجة عند حصول أذية وعائية.

وبعضها الآخر مضاد لعملية التخثر، ومنها عوامل حالة للخثرة المتشكلة...

يوجد في الحالة الطبيعية توازن بين هذه المواد بحيث تكون الغلبة لمضادات التخثر حتى لايحدث تخثر للدم، أما عند حصول أذية ما فإن عوامل التخثر الموجودة تتفعل وتشكل خثرة للحماية وفق الحاجة.

***مراحل عملية التخثر:***

تتحرض عملية التخثر عند حدوث نزف ما أو أذية وعائية، وأساس هذه العملية الصفيحات الدموية وتتم هذه العملية من خلال أربعة مراحل رئيسية هي:

1. حدوث تقبض للوعاء الدموي المصاب.
2. التصاق الصفيحات مع بعضها البعض، لتشيكل السدادة الصفيحية والتي تكون هشة بادئ الأمر.
3. تشكل السدادة الصفيحية الليفية المتماسكة من الفيبرين والقادرة على وقف النزف وذلك بفضل عوامل التخثر.
4. تحلل الخثرة.

**التقبض الوعائي:**

في البداية يحدث كرد فعل انعكاسي على أذية الوعاء الدموي تقلص للعضلات الملساء الوعائية في مكان الإصابة، وبالتالي حدوث التقبض الوعائي. وتفيد هذه العملية في:

* التقليل من خسارة الدم عبر الوعاء المصاب.
* يساعد على تجمع الصفيحات الدموية مع بعضها البعض.

**تشكل السدادة الصفيحية وتشكيل شبكة الفيبرين:**

وعند حدوث الأذية الوعائية يتحرر من البطانة الوعائية المتأذية عاملان، هما:

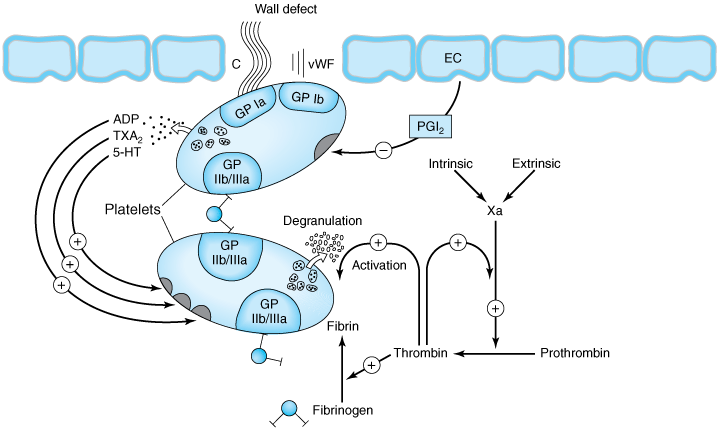
* الكولاجين.
* عامل فون ولبراند VWF (Von Willebrand Factor).

يرتبط هذان العاملان على مستقبلات نوعية موجودة على سطح الصفيحات الدموية، وتشكل جسور ارتباط بين الصفيحات، مما يؤدي إلى تراكم وربط الصفيحات الدموية مع بعضها البعض. يؤدي هذا الارتباط إلى تفعيل الصفيحات الدموية، وبالتالي تحرر الـADP (أدينوزين ثنائي الفوسفات) والترومبوكسان Thromboxane A2 (TXA 2).

يرتبط الـ ADP والـ TXA على مستقبلاتهما النوعية الموجودة أيضاً على سطح الصفيحات الدموية.

يؤدي الارتباط السابق إلى تفعيل البروتين الرابط للفيبرينوجين أي مستقبلات الفيبرينوجين الموجودة على الصفيحات، وبالتالي ارتباط الفيبرينوجين بحيث يشكل جسراً بين صفيحتين.

في الجروح البسيطة غالباً ما تكون هذه السدادة الصفيحية كافية لوقف النزف، لكن بالنسبة للنزوف الأخطر تتدخل عندها عوامل التخثر لتشكيل السدادة الصفيحية الليفية وذلك عن طريق تحويل الفيبرينوجين (طليعة الفيبرين) إلى فيبرين.



**شلال التخثر:**

يتألف شلال التخثر هذا من سبيلين، داخلي وخارجي.

**السبيل الخارجي:**

يعمل الترومبوبلاستين المتحرر من البطانة الوعائية المتضررة على تفعيل العامل السابع (VII).

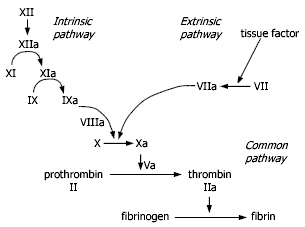
يؤثر العامل السابع بالعامل الخامس (V) ويحوله أيضاً إلى شكله المفعل. ويحول بعدها العامل الخامس المفعل العامل العاشر (X) إلى شكله المفعل أيضاً. هنا يلتقي السبيلان الداخلي والخارجي.

**السبيل الداخلي:**

يقوم الكولاجين المتحرر من البطانة الوعائية بالتأثير على العامل الثاني عشر (XII) ويفعله.

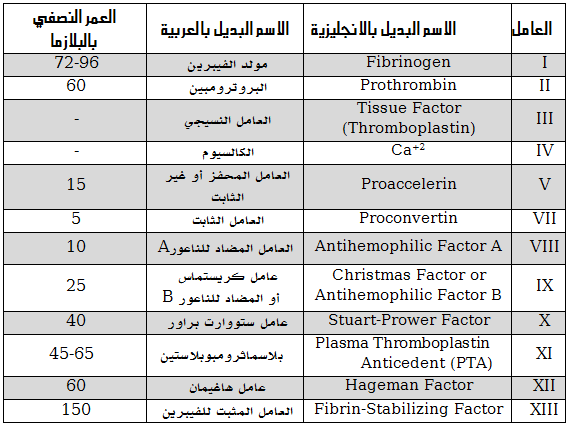
يؤثر هذا العامل المفعل (XII) على العامل الحادي عشر (XI) ويفعله.

يقوم بعدها العامل الحادي عشر المفعل (XIa) بتفعيل العامل التاسع (IX). ثم يفعل العامل التاسع (IXa) عندها العامل الثامن (VIII) الذي يفعل بدوره العامل العاشر (X)

بعد أن يلتقي السبيلان: يقوم العاملان المفعلان العاشر (Xa) والخامس (Va) بتحويل طليعة الترومبين (العامل الثاني II) إلى شكله المفعل، حيث يقوم الترومبين بتحويل الفيبرينوجين إلى فيبرين.

إن جميع المراحل السابقة بحاجة إلى شوارد الكالسيوم باستثناء المرحلتين الأولتين (تفعيل العامل XII والعامل XI)، وبالتالي لايمكن ان يحدث تخثر للدم بدون وجود شوارد الكالسيوم.

**(في المخبر نقوم باستعمال EDTA كمضاد لتخثر الدم لأنه يخلص الدم من شوارد الكالسيوم)**

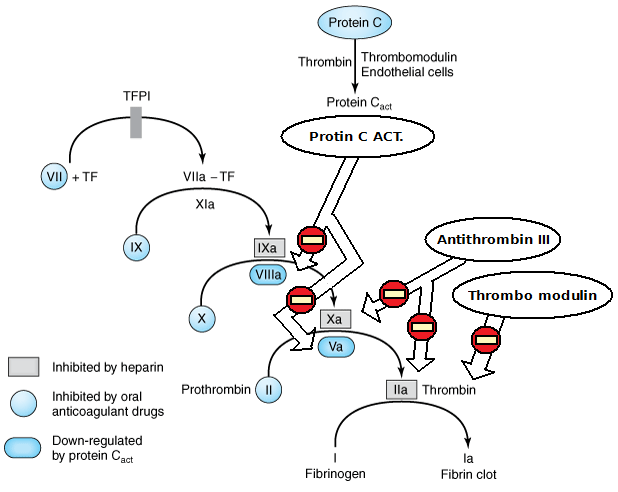


**اسماء العوامل المطلوبة**

**العوامل المضادة للتخثر الداخلية الموجودة في الجسم:**

**Antithrombin III:** وهو مضاد للعامل العاشر X المفعل، والعامل الثاني II المفعل.

**Thrombo modulin:** له تأثير مضاد للترومبين (العامل II).

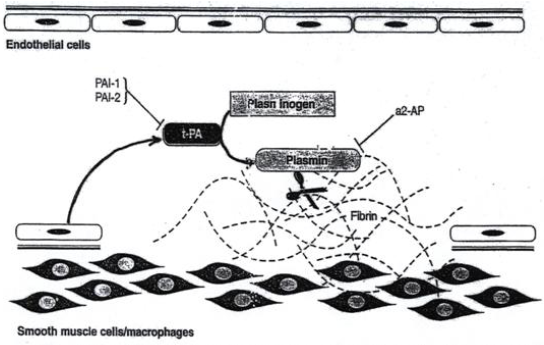
**Protein C:** يؤدي ارتباط الترومبين مع الترومبين موديولين إلى تشكيل معقد، يقوم بتفعيل البروتين C الموجود في البلازما، الذي يمتاز بتأثير مضاد للعامل الثامن (VIII) والعامل الخامس (V).

**العوامل الحالة للخثرة داخلية المنشأ:**

يتوقف تشكل الخثرة عند حد معين بما يكفي لوقف النزف، وعند زوال الأذية لاتبقى الخثرة في الوعاء الدموي بل يجب أن تنحل بشكل تلقائي، ويتم ذلك عن طريق البلاسمين Plasmin وهو أنزيم (خميرة) حالّ لخيوط شبكة الفيبرين المتشكلة.

عند تشكل الخثرة تحصر ضمن شبكة الفيبرين عاملاً يسمى بلاسمينوجين، وهو أحد العوامل الموجودة في البلاسما في الحالة الطبيعة، ويكون بشكل غير مفعل (طليعة).

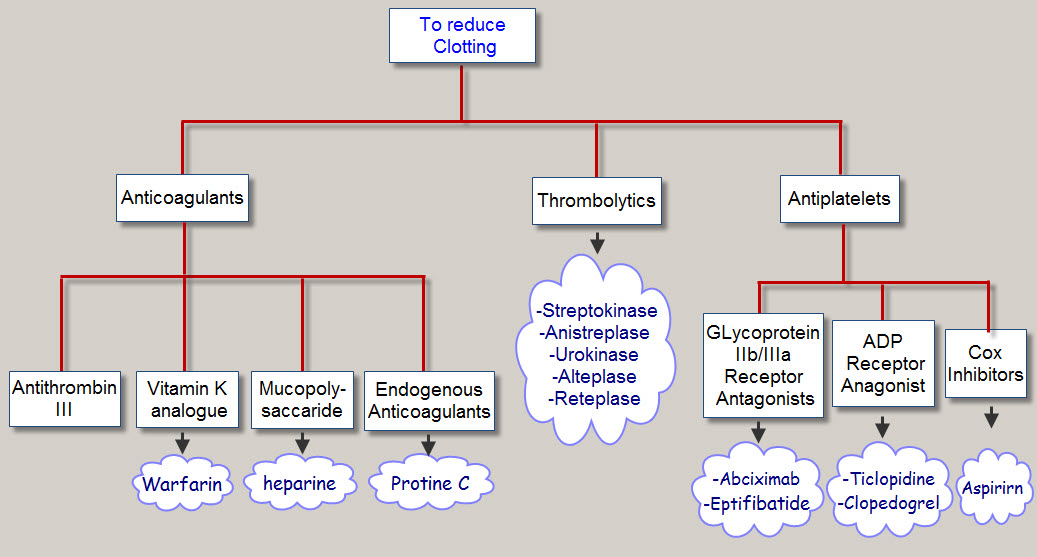
يتحول هذا البلاسمينوجين عند تفعيله إلى بلاسمين. فبعد شفاء الوعاء المصاب، يتحرر من البطانة الوعائية مايسمى tissue plasminogen activator أو العامل النسيجي المفعل للبلاسمينوجين (T-PA)، يقوم هذا العامل بتحويل البلاسمينوجين إلى بلاسمين. يقوم البلاسمين بعد ذلك بتفكيك خيوط الفيبرين المثبتة للصفيحات، ممايؤدي إلى تفكك الخثرة.



**وبالتالي يمكننا تقسيم الأدوية المضادة للتخثر بشكل عام إلى قسمين:**

* **الأدوية الحالة للخثرةThrombolytic Agent وتعرف أيضاً بالمميعات.**
* **الأدوية المانعة لتشكل الخثرة وهي أيضا تقسم إلى قسمين:**
* أدوية تؤثر على عوامل التخثر وتسمى بمضادات التخثر Anticoagulants.
* مضادات التكدس الصفيحي Antiplatelets Agents والتي يكون تأثيرها على الصفيحات بحيث تمنع التصاقها وتجمعها على بعضها.

أما الأدوية التي تحفز عملية التخثر فهي قليلة واستعمالها نادر، وتعطى عادة للأشخاص الذين لديهم نقص وراثي في عوامل التخثر كما هو الحال في مرض الناعور.

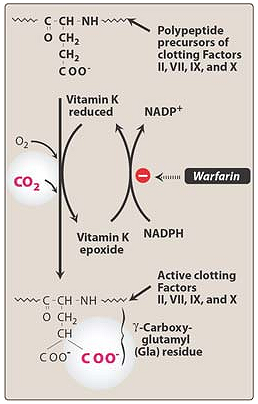
**بإمكاننا تلخيص الأدوية المضادة للتخثر ضمن المخطط التالي:**

***استخداماتها:***

* احتشاء العضلة القلبية.
* السكتة الدماغية.
* الخثار الوريدي العميق.
* في بعض حالات اضطراب نظم القلب مثل الرجفان الأذيني: يكون عدد التقلصات في الحالة الطبيعية حوالي 70/د ولكنه يصبح في هذه الحالة 250-300/د فالأذينتين تتقلصان بسرعة ولكنهما لاتدفعان الدم إلى البطين وهذا مايزيد من قابلية الدم للتخثر.

مضادات التخثر **Anticoagulant Drugs**

1. **الوارفارين Warfarin:**

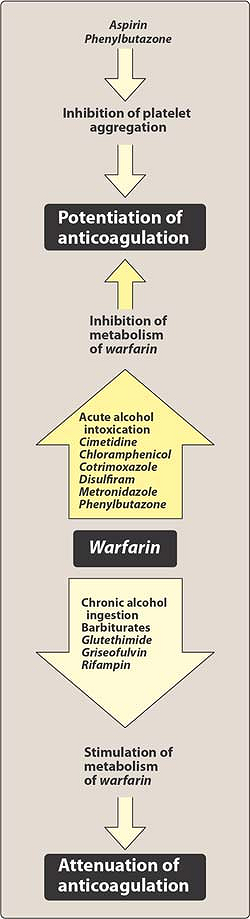
**آلية التأثير:**

يعمل الوارفارين كمضاد للفيتامين K اللازم لاصطناع عوامل التخثر، أي أنه سيؤدي إلى تثبيط اصطناع هذه العوامل على مستوى الكبد عبر تثبيط أنزيم Epoxide Reductase المعتمد على Vit-K.

* **يعطى عن طريق الفم Oral.**
* شديد الارتباط ببروتينات البلازما (حوالي 99%).
* استقلابه كبدي بالسيتوكروم P-450 ويطرح عن طريق الكلية.
* يعبر المشيمة لذلك لايعطى عند الحمل.

**الاستخدامات:** مضاد لتشكل الخثرات وذلك عن طريق تثبيط اصطناع عوامل التخثر، ولكنه يحتاج من 4 أيام إلى أسبوع ليعطي تأثيراته، لأن عوامل التخثر موجودة في البلازما بشكل طبيعي ونصف عمرها الحيوي من ساعات إلى أيام. يُعطى في حالات:

* الخثار الوريدي العميق.
* احتشاء العضلة القلبية.
* الرجفان الأذيني.
* السكتة الدماغية.

**التداخلات الدوائية:**

بما أن الاستقلاب يتم بواسطة أنزيمات السيتوكروم الكبدية P-450 بالتالي يجب الانتباه في حال مشاركته مع الأدوية الأخرى التي قد تؤدي إما إلى زيادة فعاليته أو إنقاصها.

إن بعض المركبات الدوائية كالسيمتيدين، الكلورامفينيكول، الكوتريموكسازول، ديسلفيرام، ميترونيدازول، فينيل بوتازون وحتى التسمم الكحولي الحاد ستؤدي إلى تثبيط الـ P-450 (Enzyme Inhibitor) المسؤول عن استقلاب الوارفارين بشكل طبيعي مسببة زيادة في فعالية هذا الأخير أي زيادة خطر حدوث نزوف.

وهناك مركبات دوائية كالباربيتورات، الغلوتيثيميد، الغريسيوفولفين، الريفامبين وحتى التسسم الكحولي المزمن ستؤدي إلى زيادة فعالية السيتوكروم P-450 (Enzyme Inducer) مسببة نقص في فعالية الوارفارين أي ستؤدي إلى تشكل الخثرات.

بالنسبة للأسبيرين والفينيل بوتازون (من الـNSAIDs) فلهما تأثير مضاد للتكدس الصفيحي بالتالي قد تؤدي إلى تأثير تآزري مع الوارفارين في حال إعطائها معه مسببة زيادة في فعاليته وحدوث النزوف.

**لمعاكسة تأثير الوارفارين نعطي فيتامين Vit-K وهذا ما يحتاج إلى وقت، أما في حال حصول تسمم بالوارفارين فالحل هو نقل الدم الحاوي على عوامل التخثر.**

**من العوامل التي تزيد من فعالية الوارفارين:**

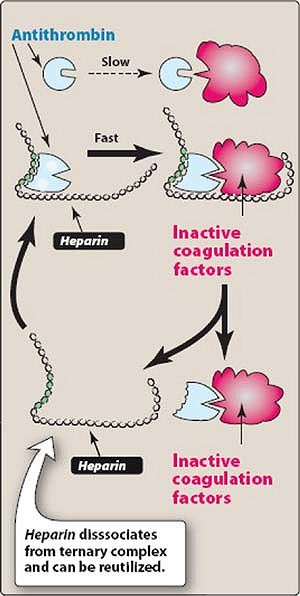
* يؤدي **سوء التغذية والهزال الشديد** إلى نقص الوارد من الفيتامين K، وبما أن الوارفارين مضاد لهذا الفيتامين فإن ذلك سيؤدي إلى زيادة فعاليته.
* **أمراض الكبد:** بما أن اصطناع عوامل التخثر يتم على مستوى الكبد فإن الأمراض الكبدية ستؤدي لحدوث تأثير تآزري مع الوارفارين نظرا لنقص إنتاج عوامل التخثر عندها وبالتالي حدوث نزوف.

**من العوامل التي تنقص من فعالية الوارفارين:**

* يزداد تركيز الإستروجين في حالات الحمل، وكما نعلم فللإستروجين دور في اصطناع عوامل التخثر أي أنه يزيد من قابلية الدم للتخثر (مع العلم أن الوارفارين لايعطى أثناء الحمل)
* **متلازمة النفرون الكلوي:**إن الكبيبة الكلوية وفي الحالة الطبيعية تعمل على تصفية جميع مكونات الدم تقريبا عدا الكريات الحمراء والبروتينات ذات الوزن الجزيئي المرتفع، يتم إطراح الوارفارين الحر والذي يشكل 1% فقط (باعتبار أن ارتباط الوارفارين ببروتينات البلازما 99%) فالقسم المرتبط بالبروتينات لايتم طرحه أو ارتشاحه بشكل طبيعي، ولكن في حالة متلازمة النفرون الكلوي تفقد الكبيبة الكلوية هذه الخاصية مسببة مرور جميع مكونات الدم عندها بما فيها البروتينات الضخمة والقسم المرتبط من الوارفارين وبالتالي يحدث نقص في فعالية الوارفارين.
* في بعض الحالات الوراثية يكون هناك نقص في ارتباط الوارفارين بأنزيم Vit-K Epoxide Reductase وبالتالي نحتاج إلى زيادة الجرعة لنحقق التأثير.

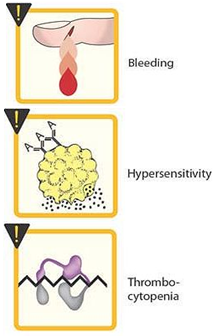
1. **الهيبّارين Heparin:**

الهيبّارين مضاد تخثر حقني سريع التأثير يقتصر استعماله على الحالات الإسعافية في المشافي، وهو مركب ذو وزن جزيئي مرتفع.

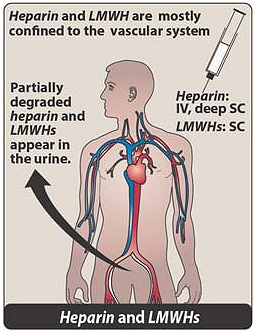
* **آلية التأثير:**

يقوم الهيبّارين **بتفعيل الـ Antithrombin III** والذي هو عبارة عن مضاد تخثر فيزيولوجي لكل من العاملين **الثاني II والعاشر X** المفعَّلين يقوم بإيقاف الخثرة عند حد معين لمنع حدوث انسداد كامل الشريان.

في الحالة الطبيعية يكون ارتباط Antithrombin III مع عوامل التخثر **بطيئاً**، أما عند إعطاء الهيبّارين فإنه يرتبط إلى الـ Antithrombin III مما يؤدي إلى زيادة سرعة ارتباطه مع عامل التخثر لتصل إلى الـ100 ضعف وتشكيل **معقد ثلاثي** (هيبّارين-أنتي ترومبين- عامل تخثر).  
بعدها ينفصل الهيبّارين عن المعقد الثلاثي ليعاد استخدامه لتشكيل معقد آخر وهكذا...

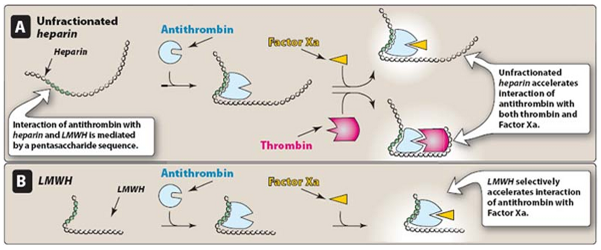
* **طرق الإعطاء:**
  + - * حقناً وريدياً.
      * حقناً تحت الجلد.
* **التأثيرات الجانبية:**تكون هذه التأثيرات مقتصرة على الدم وذلك لأن الوزن الجزيئي لعالي للهيبّارين وقطبيته العالية تمنعانه من عبور الأنسجة وتسببان احتجازه في الدم، وتشمل:
* نزف Bleeding.
* ردود فعل تحسسية Hypersensitivity (كون الهيبّارين منتج حيوي مشتق من الحيوانات).
* نقص في عدد الصفيحات Thrombocytopenia.

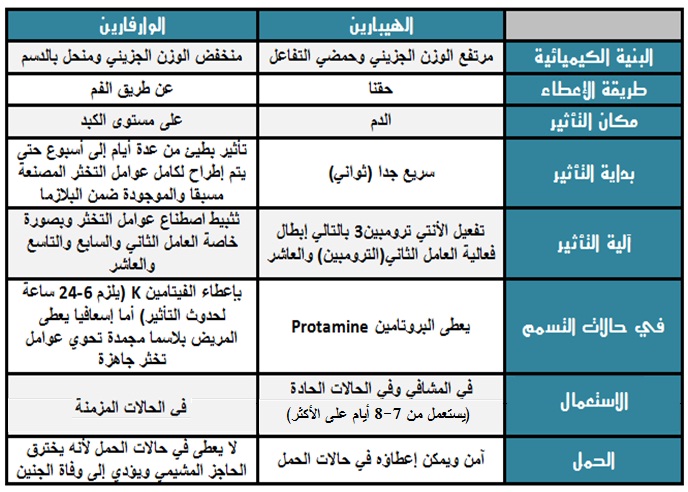
1. **الهيبّارينات منخفضة الوزن الجزيئي Low-Molecular-Weight Heparin (LMWH)**

 تم تطوير هذه المركبات لتعطي التأثير ذاته الذي يعطيه الهيبّارين إلا أنها ذات وزن جزيئي **منخفض**.  
يقتصر دور هذه المركبات على ربط Antithrombin III مع **العامل العاشر X فقط** (تثبيط عامل واحد كفيل بإيقاف عملية التخثر لأنها ستوقف شلال التخثر).  
وتكمن فائدتها في أنها:

* ذات **مدة تأثير أطول** و**توافر حيوي أفضل** وبالتالي عدد مرات إعطاء الدواء **أقل**.
* تُعطى حقناً تحت الجلد SC.
* يمكن أن يأخذها المريض في المنزل أما الهيبّارين فيقتصر استخدامه على المشافي.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| صفات الدواء | الهيبّارين | LMWHs |
| عمر النّصف الحيوي | 2 ساعة | 4 ساعة |
| التأثير المضاد للتخثر الناتج | متغير variable | ثابت يمكن توقّعه Predicable |
| التوافر الحيوي | 20% | 90% |
| التأثير الجانبي الأكثر خطورة (النزف) | نزف متكرر Frequent Bleeding | نزف أقل les Frequent Bleeding |
| مكان المعالجة | المشفى | المشفى وخارج المشفى |

والشكل التالي يوضح الاختلاف في آلية تأثير كل من الهيبّارين والـ LMWHs؛ حيث يسرع الهيبّارين ارتباط الأنتي ترومبين III مع كل من العاملين الثاني والعاشر بينما يقتصر تأثير الهيبّارينات منخفضة الوزن الجزيئي على تسريع ارتباط الأنتي ترومبين III مع العامل العاشر فقط.

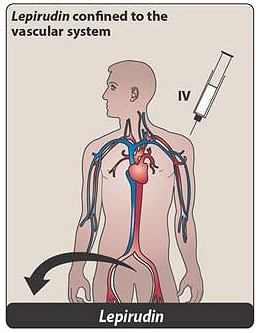
* **مقارنة بين الهيبّارين والوارفارين:**

1. **مثبطات الترومبين المباشرة  
    Direct Thrombin Inhibitors:**

تدعى هذه المركبات أيضاً بـالأنتي ترومبينات المفعَّلة الصنعيّة Synthetic Activated Antithrombin III، وهي ترتبط مباشرة إلى الترومبين مؤدية إلى إبطال فعاليته.ومنها:

* **ليبيرودين Lepirudin:**

هو عبارة عن أنتي ترومبينIII يثبّط مباشرة الترومبين.

* **طرق الإعطاء:** حقن وريدي.
* **الاستعمال:**

1. في حالات النقص الوراثي للأنتي ترومبين III.
2. في حال نقص الصفيحات الناتج عن الهيبّارين.

* **التأثيرات الجانبية:**
* نزف Bleeding.
* ردود فعل تحسسية Hypersensitivity.
* ممكن أن يحدث تراكم للدواء في حالة **الأمراض الكلوية** (لا يستخدم في هذه الحالة).
* **أرغاتروبان Argatroban:**

يشابه في تركبيه الـLepirudin وله الاستعمالات ذاتها إلا أنه ممكن أن يتراكم في حالة **الأمراض الكبدية**.

* **بيفاليرودين Bivalirudin.**
* ويمكن مقارنة آلية تأثير كل من **الهيبّارين** والـ **LMWHs** و**مثبطات الترومبين المباشرة** كما يلي:

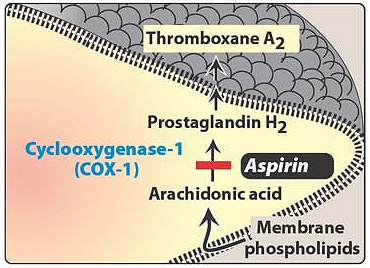
|  |  |
| --- | --- |
| الدواء | آلية التأثير |
| الهيبّارين | تفعيل الأنتي ترومبين III وتسريع ارتباطه إلى كل من العاملين الثاني والعاشر. |
| LMWHs | تفعيل الأنتي ترومبين III وتسريع ارتباطه إلى العامل العاشر فقط. |
| مثبطات الترومبين المباشرة | لا تأثير لها على الأنتي ترومبين III وإنما ترتبط مباشرة إلى الترومبين وتبطل فعاليته. |

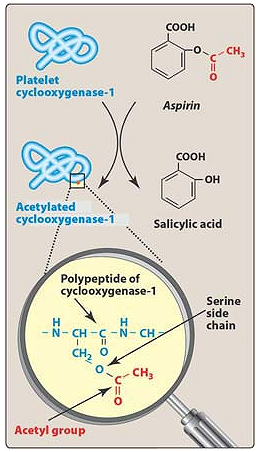
**ملحوظة:**

لا يستعمل كل من الوارفارين والهيبّارين كمضاد تخثر في المخابر In vitro، وذلك لأن:

* **الوارفارين** لا يعمل إلا داخل الجسم الحي In vivo.
* **الهيبّارين** يعمل خارج الجسم إلا أنه غالي الثمن وغير اقتصادي.
* لذلك نستعمل كمضادات تخثر في التحاليل الطبية إما **السترات** أوالـ**EDTA** (الذي يخلب شوارد الكالسيوم الضرورية لعملية التخثر).

مضادات التكدس الصفيحي **Antiplatelet Drugs**

1. **مثبطّات أنزيم السيكلوأوكسيجيناز COX:**

* **الأسبرين Aspirin:**
* **الحرائك الدوائية:**
* طرق الإعطاء: فموياً.
* الاستقلاب: كبدي.
* الإطراح: كلوي.
* **آلية التأثير:**
* يحوي الغشاء الخلوي للصفيحات (ولكل خلايا الجسم) فوسفوليبيدات غشائية من بينها **حمض الأرشيدي Arachidonic acid** والذي يكون مرتبطاً مع فوسفوليبيدات أخرى ضمن الغشاء.
* يتحول حمض الأرشيدي بتأثير أنزيم **الفوسفوليباز A2** إلى **حمض الأرشيدي الحر** الذي يخضع بعدها لعملية استقلاب بتأثير أنزيمات **السيكلوأوكسيجيناز** و**الليبوأوكسيجيناز**.
* يقوم أنزيم السيكلوأوكسيجيناز COX بتحويل حمض الأرشيدي إلى:

1. بروستاغلاندين.
2. ترومبوكسان A2.

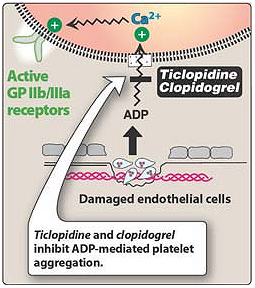
* فآلية تأثير الأسبرين هي **تثبيط أنزيم السيكلوأوكسيجيناز** (بأسيلة الحمض الأميني السيرين) ومنع تشكل الترومبوكسان A2، وبالتالي لا يرتبط الفيبرينوجين مع مستقبلاته على الصفيحات.
* إن ارتباط الأسبرين مع أنزيم السيكلوأوكسيجيناز **غير عكوس Irreversible** (بعكس بقية مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs) وبما أن الصفيحات غير منوّاة فإنها لن تقوم باصطناع أنزيمات سيكلوأوكسيجيناز أخرى وسيدوم تأثير الأسبرين على الصفيحات طيلة مدة حياتها (حوالي الأسبوع تقريباً).
* الأسبرين **غير انتقائي Nonselective** يثبط كل من:

**السيكلوأوكسيجينازI** :الذي يؤدي لتشكل البروستاغلاندينات الطبيعية الضرورية للجسم المسؤولة عن:

* الإفراز المخاطي الذي يحمي بطانة المعدة من الحموضة العالية.
* التقلصات الرحمية الضرورية لعملية الولادة.
* تنظيم معدل الجريان الكلوي.

**السيكلوأوكسيجينازII :**الذي يؤدي لتشكل البروستاغلاندينات المرضية التي تؤدي إلى:

* رفع درجة حرارة الجسم نتيجة تأثيرها على مركز تنظيم الحرارة في الوطاء.
* حدوث توسع وعائي مسببة الالتهاب.
* تنبيه مراكز الألم في الجسم.
* **التأثيرات الجانبية:**
* نزف **Bleeding**.
* اضطربات هضمية وخاصة علوية**Upper GI Disturbance** .
* مؤهب لحدوث القرحة **Peptic ulcer disease**: وذلك لأن الأسبرين يقوم بتثبيط اصطناع البروستاغلاندينات.

1. **حاجبات مستقبلات الـADP:**

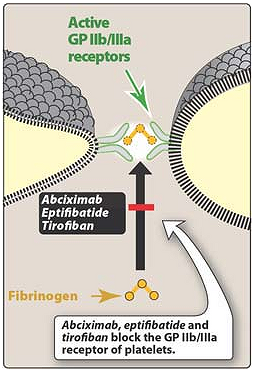
* **التكلوبيدين Ticlopidine:**
* **الحرائك الدوائية:**
* طرق الإعطاء: فموياً.
* الاستقلاب: كبدي.
* الإطراح: كلوي وهضمي.
* **آلية التأثير:**

يقوم بحجب **غير عكوس** مستقبلات الـADP على الصفيحات وبالتالي منع تفعيل مستقبلات الفيبرينوجين ومنع التصاق الصفيحات.

* **التأثيرات الجانبية:**
* نزف **Bleeding**.
* نقص في عدد الصفيحات **Thrombocytopenia** وحدوث الفرفريّات Purpura.
* نقص شديد في العدلات (في حالات نادرة فقط).
* غثيان **Nausea**.
* إسهال **Diarrhea**.
* عسر هضم **Dyspepsia**.
* **كلوبيدوغريل Clopidogrel:**

يعمل بنفس الآلية إلا أن تأثيراته الجانبية أقل.

1. **حاجبات مستقبلات الفيبرينوجين:**

* **أبسيكسيماب Abciximab:**
* **الحرائك الدوائية:**
* طرق الإعطاء: حقناً وريدياً.
* الاستقلاب: كبدي سريع.
* الإطراح: كلوي وهضمي.
* **آلية التأثير:**

يقوم هذا المركب بحجب **غير عكوس** لمستقبلات الفيبرينوجين (وتدعى هذه المستقبلات **Glycoprotein IIb/IIIa Receptor**) وبالتالي منع تشكل شبكة الفيبرين ومنع تشكل العلقة.

* **التأثيرات الجانبية:**
* نزف Bleeding.
* نقص في عدد الصفيحات عند الاستخدام لفترة طويلة.

**انتبه!!!** ينتهي الأبسيكسيماب باللاحقة (**–mab)** التي تنتهي بها الأضداد وحيدة النسيلة المستخدمة كمثبطات للمناعة ولذلك كثيراً ما يخلط الطلاب بينهما في فحص الملازمة.

* **إبيتيفيباتايد Epitifibatide و تيروفيبانTirofiban:**أيضاً تُعطى حقناً وريدياً ولكنها حاجبات **عكوسة تنافسية** على مستقبلات الفيبرينوجين.
* كل حاجبات مستقبلات الفيبرينوجين تُعطى حقناً وريدياً لأن المستحضرات الفموية منها سامة.

1. **مركبات أخرى:**

* **ديبيريدامولDipyridamole و سيلوستازول Cilostazol:**
* **آلية التأثير:**

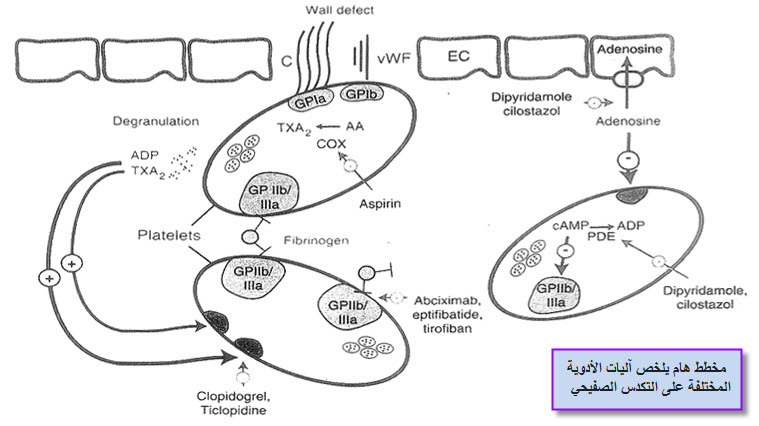
يتحرر **الأدينوزين** من **الخلايا** **الظهارية Epithelial Cells** في البطانة الوعائية ويرتبط مع مستقبلاته في الصفيحات الدموية حيث يخصع لعملية فسفرة ويشكل في النهاية **الـADP** الذي يتحول بتأثير أنزيم **الأدنيليل** **سيكلاز** إلى **cAMP** الذي يعود ويتحول إلى **الـADP** بتأثير أنزيم **الفوسفو** **دي** **استراز** **PDE**.

* لهذين المركبين **تأثير مضاعف** حيث تقوم بـ:

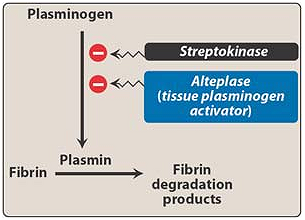
1. تثبيط **عود التقاط الأدينوزين** وبالتالي زيادة دخوله إلى الصفيحات وزيادة تشكل الـcAMP.
2. تثبيط **أنزيم الفوسفو دي استراز III** PDE الذي يحول cAMP إلى AMP ثم إلى ADP وبالتالي أيضاً تراكم الـcAMP.

تؤدي زيادة الـcAMP على مستوى **العضلات الملساء الوعائية** إلى نقص في تركيز شوارد الكالسيوم داخل الخلية وحدوث **ارتخاء** للعضلات الملساء وبالتالي حدوث **توسع وعائي** كما يؤدي إلى **منع التكدس الصفيحي**.

ومنه إعطاء تأثير معاكس لتأثير الترمبوكسان الذي يؤدي إلى:

* تقبض وعائي.
* تكدس صفيحي.
* **التأثيرات الجانبية:**
* صداع.
* مضاد استطباب في حالات **قصور القلب الاحتقاني** (لأن الـcAMP يؤدي إلى تقلص العضلة القلبية بعكس تأثيره على العضلات الملساء حيث يؤدي إلى ارتخائها).
* اضطرابات في نظم القلب.

الأدوية الحالة للخثرة **Thrombolytic Drugs**

* **آلية التأثير:**

تعتمد هذه المركبات في آلية عملها على حل الخثرة المتشكلة من خلال تحويل البلاسمينوجين إلى بلاسمين الذي يقوم بتخريب خيوط الفيبرين مؤدياً إلى انحلال شبكة الفيبرين، وتدعى هذه المركبات بالمميعات.

* **طرق الإعطاء:**

جميع هذه المركبات تُعطى حقناً وريدياً أو ضمن القثطرة في الحالات الإسعافية حصراً ولاتعطى فموياً أو حقناً عضلياً أبداً.

**ملحوظة:**

يوجد في الدوران غلوبولين يدعى**α2 Antiplasmin** وظيفته معاكسة عمل البلاسمين المتشكل أي أنه يساهم في الحد من النزوف.

لذلك **يفضل** دائما إعطاء حالات الخثرة على شكل قثطرة في مكان تشكل الخثرة وليس وريدياً لتلافي اتحاد الألفا أنتي بلاسمين مع البلاسمين المتشكل بتأثير الدواء في الدوران العام وما ينجم عنه بالنتيجة من نقص في فعالية هذا الدواء.

كما يجب إعطاء حالات الخثرة بشكل سريع، فكلما مضى وقت أطول على إعطائها كل ما كان وصولها إلى مكان الخثرة أصعب وكل ماكان تحولها بتأثير الألفا 2 أنتي بلاسمين أسرع وبالتالي فعاليتها أقل.

* **الاستعمال:**

في حالات احتشاء العضلة القلبية؛ حيث يُعطى أولاً حالات للخثرة ثم يُعطى مضاد تخثر لمنع تشكل خثرات جديدة.

* **الستربتوكيناز Streptokinase:**

يستحصل من المكورات العقدية وهو عبارة عن أنزيم يملك القدرة على تحويل البلاسمينوجين إلى بلاسمين.

* **التأثيرات الجانبية:**
* نزوف دماغية.
* نزوف.
* ردود فعل تحسسيّة Hypersensitivity كونه حيوي المنشأ.
* ترفع حروري.

**ملحوظة مهمة:**

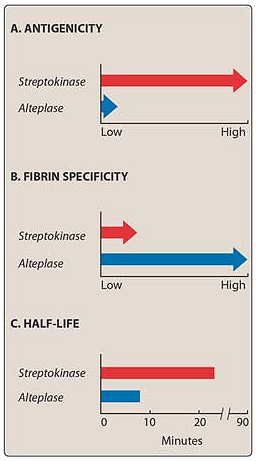
في حال كان المريض يعاني من إنتان عقدي حديث فسوف يحوي مصله أضداداً تجاه هذه الجراثيم والأنزيمات التي تفرزها، تبقى هذه الأضداد في الجسم حوالي الخمس سنوات وفي هذه الحالة لا يعطي الدواء أي فعالية (تحدث مقاومة للدواء).

* **الأنيستريبلاز Anistreplase و اليروركيناز Urokinase:**

نفس آلية التأثير ونفس التأثيرات الجانبية.

* **الألتيبلاز Alteplase:**

وهو مشابه **للـt-PA** أي **Tissue** **Plasminogen** **Activator**.

يمتاز الألتيبلاز بتأثيره الرئيسي على البلاسمينوجين المتشكل ضمن **الخثرة** عكس المركبات الأخرى التي تؤثر بشكل أكبر على البلاسمينوجين في **الدم**، وهو الأكثر استخداماً إلى جانب الستربتوكيناز، والألتيبلاز أكثر أماناً من الستربتوكيناز لكنه الأغلى ثمناً.

يوضح الشكل المجاور مقارنة بين الستربتوكيناز والألتيبلاز من حيث:

* الاستضداد (تحفيز تشكل أضداد) **Antigenicity**.
* الانتقائية للفيبرين **Fibrin** **specificity**.
* نصف العمر الحيوي.

**الأدوية المستخدمة لتحفيز التخثر**

هذه الأدوية غير شائعة الاستخدام ويمكن استخدامها في حالات الناعور وحالات نقص عوامل التخثر.

* **الأمينوكابروئيك** **أسيد** **Aminocaproic** **Acid** الذي يعتبر **مضاد للبلاسمين** بالتالي يمنع حل شبكة الفيبرين، وهو بدوره مشابه لحمض **الترانيكساميك** **Tranexamic** **acid**.
* **فيتامين** **ك** **Vitamin** **K**.
* عوامل تخثر جاهزة تعطى عن طريق نقل الدم.

**ملاحظة حول المحاضرة السابقة:**

من تأثيرات الإستروجين تثبيط الخلايا الكاسرة للعظام، ويؤدي تثبيط هذه الخلايا إلى تنشيط وتفعيل الخلايا البانية للعظام.

لمن لديه استفسار أو ملاحظة حول المحاضرة الرجاء إرسال رسالة إلى البريد الإلكتروني:

[**Topphamra.team@gmail.com**](mailto:Topphamra.team@gmail.com)

ولمتابعة آخر أخبار الفريق والمحاضرات الرجاء زيارة صفحتنا على الفيسبوك:

**facebook.com/TopPharmaTeam**

***Done by: Amira – Eyad***

******