

كلية الصيدلة

السنة الثالثة

د. سوسن ماضي

المحاضرة الثالثة

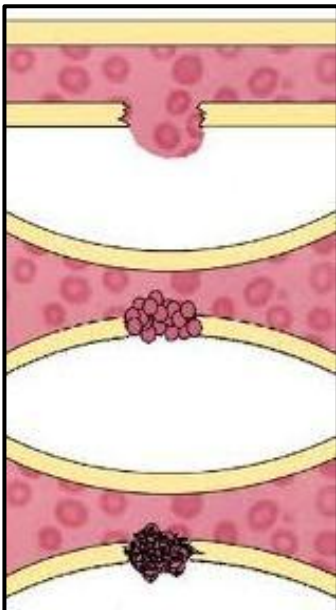
عدد الصفحات: 26

28/2/2012



الأدوية المؤثرة بالتخثر **Drugs affecting Coagulation**

مقدمة:

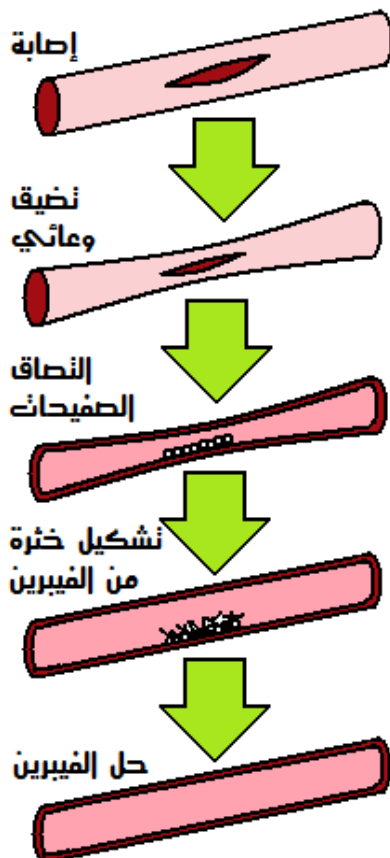


التخثر هو عملية فيزيولوجية طبيعية، تقيد في الحماية من ضياع الدم في حالة النزوف. ولكنها قد تتحول إلى ظاهرة مرضية إذا ما أدت الخثرة المتشكلة لحصول انسداد للأوعية الدموية السليمة، وخاصة الشرايين الإكليلية والشرايين الدماغية، فنستخدم في هذه الحالة مضادات التخثر أو الأدوية الحالة للخثرة للحماية من احتشاء 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 لا يحدث تخثر للدم، أما عند حصول أذية ما فإن عوامل التخثر الموجودة تتفعل وتشكل خثرة للحماية وفق الحاجة.



مراحل عملية التخثر:

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

- (1) حدوث تقبض للوعاء الدموي المصاب.
- (2) التصاق الصفائح مع بعضها البعض، لتشكيل السدادة الصفيفية والتي تكون هشة بادئ الأمر.
- (3) تشكل السدادة الصفيفية 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 الصفائح الدموية مع بعضها البعض.

تشكل السدادة الصفيفية وتشكيل شبكة الفيبرين:

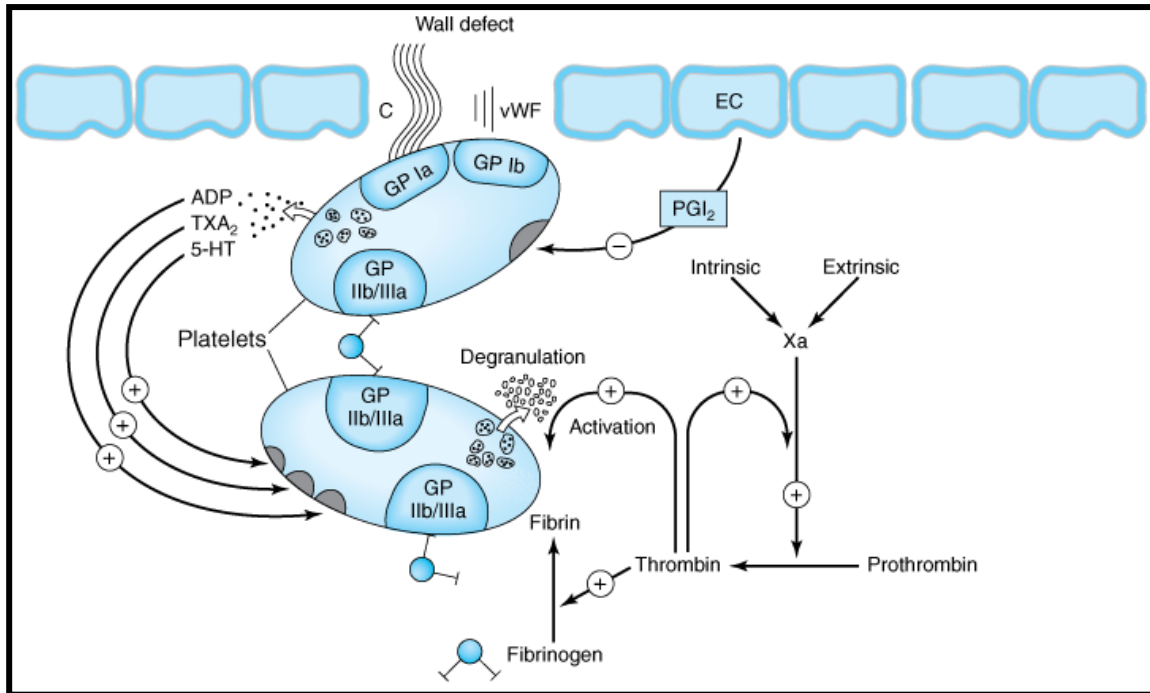
وعند حدوث الأذية الوعائية يتحرر من البطانة الوعائية المتأذية عاملان، هما:

- الكولاجين.
- عامل فون ويلبراند (Von Willebrand Factor) VWF.

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

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

يؤدي الارتباط السابق إلى تفعيل البروتين الرابط للفيبرينوجين أي مستقبلات الفيبرينوجين الموجودة على الصفائح، وبالتالي ارتباط الفيبرينوجين بحيث يشكل جسراً بين صفيحتين. في الجروح البسيطة غالباً ما تكون هذه السدادة الصفيفية كافية لوقف النزف، لكن بالنسبة للنزوف الأخطر تتدخل عندها عوامل التخثر لتشكيل السدادة الصفيفية اللصيقة وذلك عن طريق تحويل الفيبرينوجين (طليعة الفيبرين) إلى فيبرين.



شلال التخثر:

يتألف شلال التخثر هذا من سبيلين، داخلي وخارجي.

السبيل الخارجي:

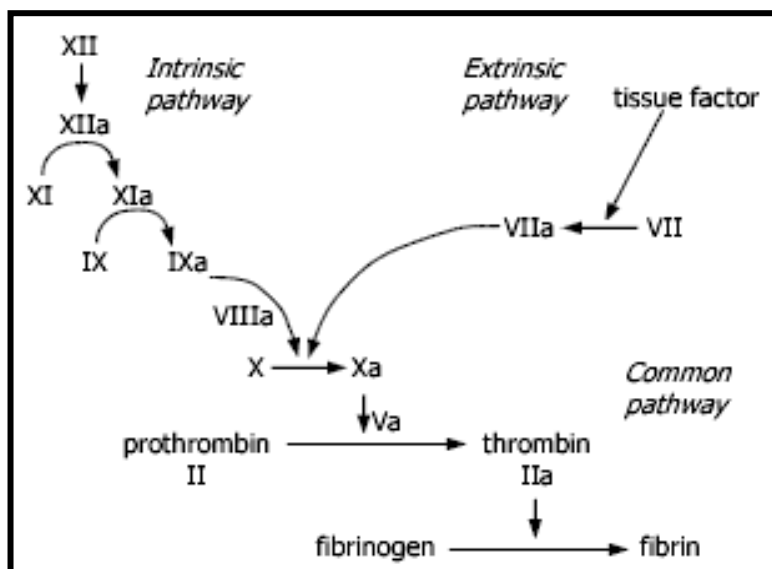
يعمل الترومبوبلاستين المتحرر من البطانة الوعائية المتضررة على تفعيل العامل السابع (VII).

يؤثر العامل السابع بالعامل الخامس (V) ويحوّله أيضاً إلى شكله المفعّل. ويحوّل بعدها العامل الخامس المفعّل العامل العاشر (X) إلى شكله المفعّل أيضاً. هنا يلتقي السبيلان الداخلي والخارجي.

السبيل الداخلي:

يقوم الكولاجين المتحرر من البطانة الوعائية بالتأثير على العامل الثاني عشر (XII) ويفعله. يؤثر هذا العامل المفعّل (XII) على العامل الحادي عشر (XI) ويفعله.

يقوم بعدها العامل الحادي عشر المفعّل (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 المفعّلان العاشر (Xa) والخامس (Va) بتحويل طليعة الترومبين (العامل الثاني II) إلى شكله المفعّل، حيث يقوم الترومبين بتحويل



الفيرينوجين إلى فيبرين.

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

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

العامل	الاسم البديل بالانجليزية	الاسم البديل بالعربية	العمر النصفى بالبلازما
I	Fibrinogen	موثد الفيرين	72-96
II	Prothrombin	البروترومبين	60
III	Tissue Factor (Thromboplastin)	العامل النسيجي	-
IV	Ca ²⁺	الكالسيوم	-
V	Proaccelerin	العامل المحفز أو غير الثابت	15
VII	Proconvertin	العامل الثابت	5
VIII	Antihemophilic Factor A	العامل المضاد للناعور A	10
IX	Christmas Factor or Antihemophilic Factor B	عامل كريستماس أو المضاد للناعور B	25
X	Stuart-Prower Factor	عامل ستوارت براور	40
XI	Plasma Thromboplastin Antecedent (PTA)	بلاسماثرومبوبلاستين	45-65
XII	Hageman Factor	عامل هاغيمان	60
XIII	Fibrin-Stabilizing Factor	العامل المثبت للفيرين	150

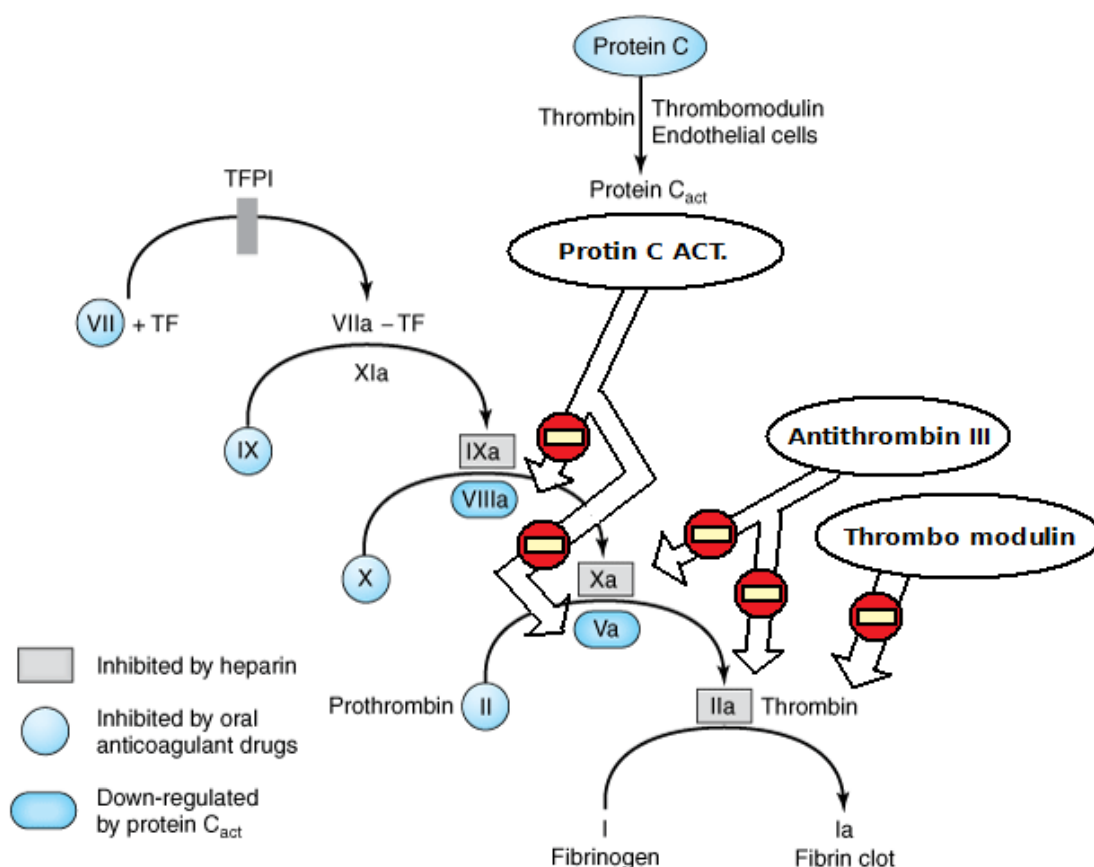
اسماء العوامل المطلوبة

العوامل المضادة للتخثر الداخلية الموجودة في الجسم:

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

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).

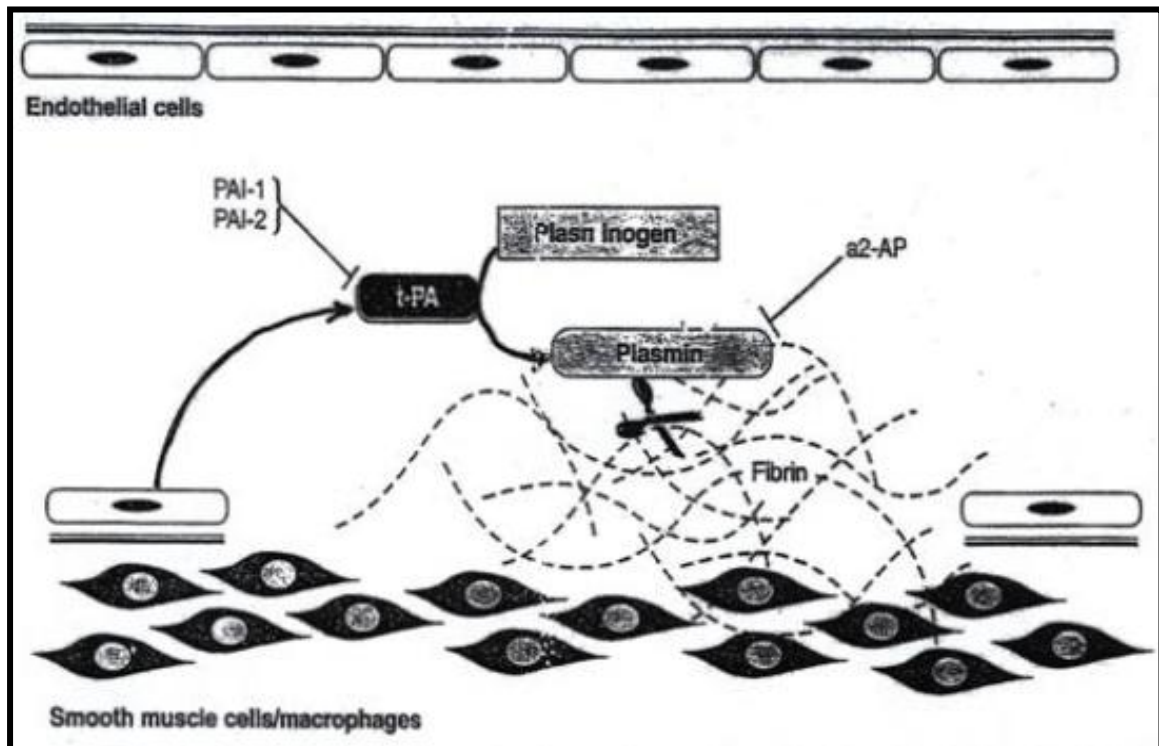


العوامل الحالة للخرثرة داخلية المنشأ:

يتوقف تشكل الخرثرة عند حد معين بما يكفي لوقف النزف، وعند زوال الأذية لا تبقى الخرثرة في الوعاء الدموي بل يجب أن تتحل 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 البلازما في الحالة الطبيعية، ويكون بشكل غير مفعّل (طليعة).

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



وبالتالي يمكننا تقسيم الأدوية المضادة للتخثر بشكل عام إلى قسمين:

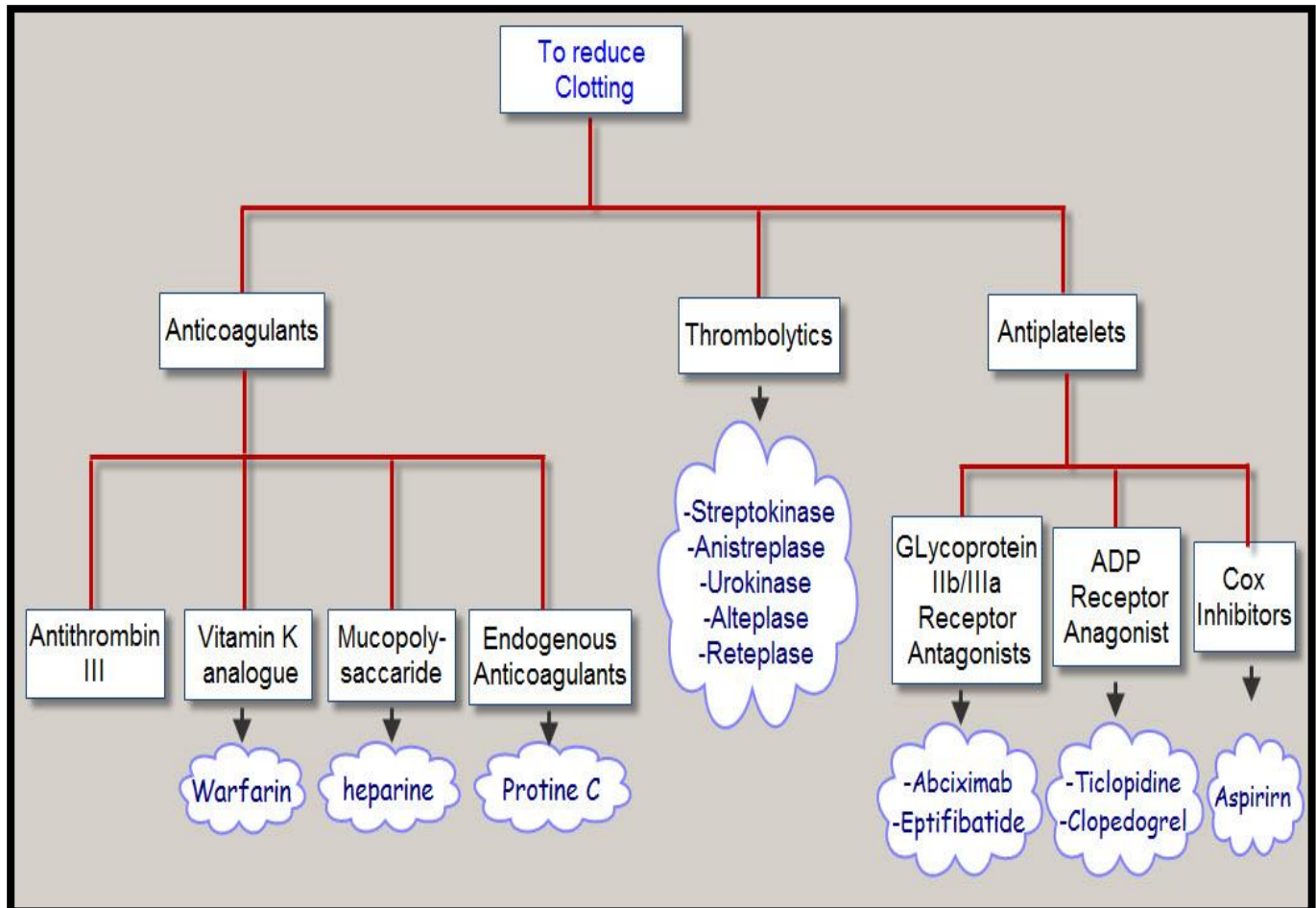
✓ الأدوية الحالة للخثرة Thrombolytic Agent وتعرف أيضاً بالمميعات.

✓ الأدوية المانعة لتشكل الخثرة وهي أيضاً تقسم إلى قسمين:

- أدوية تؤثر على عوامل التخثر وتسمى بمضادات التخثر Anticoagulants.
- مضادات التكدس الصفحي Antiplatelets Agents والتي يكون تأثيرها على الصفائح 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:



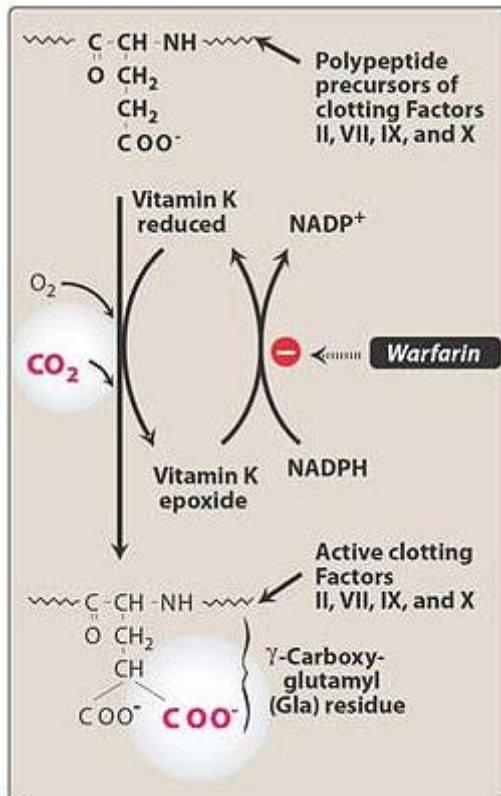
استخداماتها:

- 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 فالأذنينتين تتقلسان بسرعة ولكنهما لاتدفعان الدم إلى البطين وهذا مايزيد من قابلية الدم للتخثر.

مضادات التخثر Anticoagulant Drugs

I. الوارفارين Warfarin:

آلية التأثير:



يعمل الوارفارين كمضاد للفييتامين 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 لا يعطى 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 كالسيميتدين، 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 التسمم 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 الـ NSAIDs) فلهما تأثير مضاد للتكدس الصفحي بالتالي قد تؤدي إلى تأثير تآزري مع الوارفارين في حال إعطائها معه مسببة زيادة في فعاليته وحدث النزوف.



لمعكسة 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 فلإستروجين دور في اصطناع عوامل التخثر أي أنه يزيد من قابلية الدم للتخثر (مع العلم أن الوارفارين لايعطى أثناء الحمل)

❖ متلازمة النفرون الكلوي:

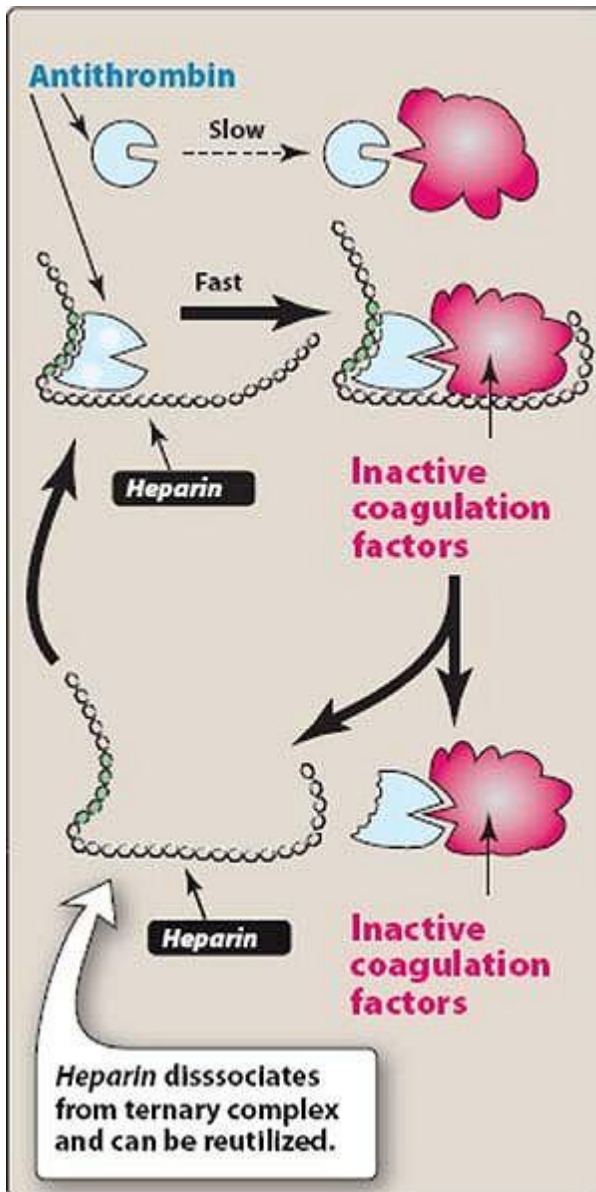
إن الكبيبة الكلوية وفي الحالة الطبيعية تعمل على تصفية جميع مكونات الدم تقريبا عدا الكريات الحمراء والبروتينات ذات الوزن الجزيئي المرتفع، يتم إخراج الوارفارين الحر والذي يشكل 1% فقط (باعتبار أن ارتباط الوارفارين ببروتينات البلازما 99%) فالقسم المرتبط بالبروتينات لا يتم طرحه أو ارتشاحه بشكل طبيعي، ولكن 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 لتحقيق التأثير.

II. الهيبارين Heparin:

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

آلية التأثير:



يقوم الهيبارين بتفعيل الـ Antithrombin III

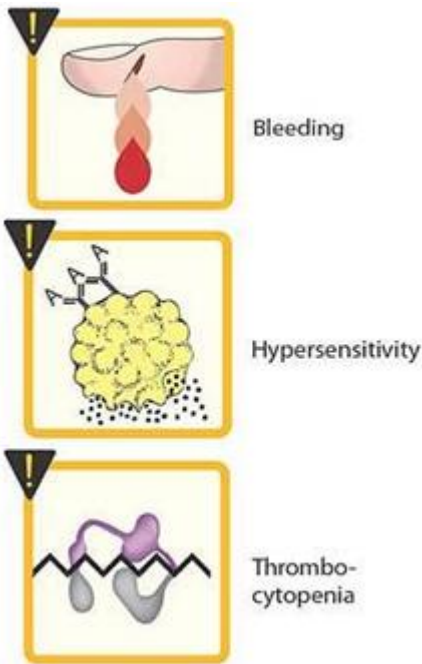
والذي هو عبارة عن مضاد تخثر فيزيولوجي لكل من العاملين الثاني II والعاشر X المفعّلين يقوم بإيقاف الخثرة عند حد معين لمنع حدوث انسداد كامل الشريان.

في الحالة الطبيعية يكون ارتباط Antithrombin III مع عوامل التخثر بطيئاً، أما عند إعطاء الهيبارين فإنه يرتبط إلى الـ Antithrombin III مما يؤدي إلى زيادة سرعة ارتباطه مع عامل التخثر لتصل إلى الـ 100 ضعف وتشكيل معقد ثلاثي (هيبارين-أنتي ترومبين - عامل تخثر). بعدها ينفصل الهيبارين عن المعقد الثلاثي ليعاد استخدامه لتشكيل معقد آخر وهكذا...

طرق الإعطاء:

- حقناً وردياً.
- حقناً تحت الجلد.

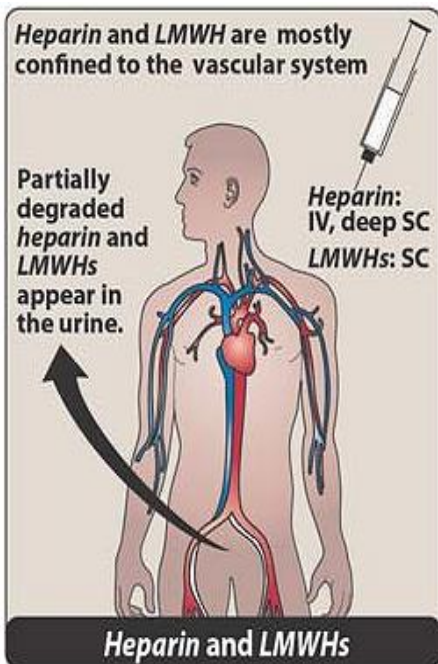
ⓧ التأثيرات الجانبية:



تكون هذه التأثيرات مقتصرة على الدم وذلك لأن الوزن الجزيئي لعالي للهيبارين وقطبيته العالية تمنعانه من عبور الأنسجة وتسببان احتجازه في الدم، وتشمل:

- نزف Bleeding.
- ردود فعل تحسسية Hypersensitivity (كون الهيبارين منتج حيوي مشتق من الحيوانات).
- نقص في عدد الصفيحات Thrombocytopenia.

III. الهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي Low-Molecular-Weight Heparin (LMWH)



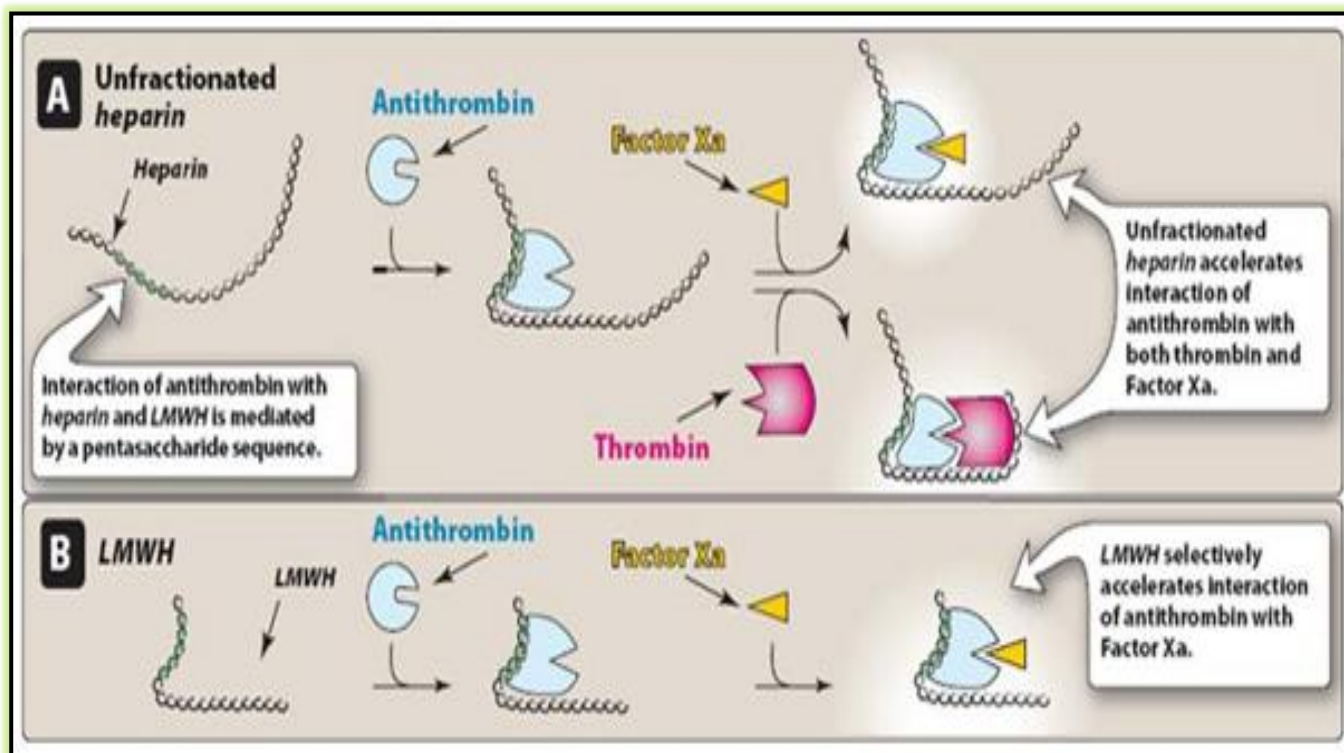
تم تطوير هذه المركبات لتعطي التأثير ذاته الذي يعطيه الهيبارين إلا أنها ذات وزن جزيئي منخفض. يقتصر دور هذه المركبات على ربط Antithrombin III مع العامل العاشر X فقط (تثبيط عامل واحد كفيلاً بإيقاف عملية التخثر لأنها ستوقف شلال التخثر). وتكمن فائدتها في أنها:

- ذات مدة تأثير أطول وتوافر حيوي أفضل وبالتالي عدد مرات إعطاء الدواء أقل.
- تُعطى حقناً تحت الجلد SC.

- يمكن أن يأخذها المريض في المنزل أما الهيبارين فيقتصر استخدامه على المشافي.

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

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



مقارنة بين الهيبارين والوارفارين:

الوارفارين	الهيبارين	
منخفض الوزن الجزيئي ومنحل بالدم	مرتفع الوزن الجزيئي وحمضي التفاعل	البنية الكيميائية
عن طريق الفم	حقن	طريقة الإعطاء
على مستوى الكبد	الدم	مكان التأثير
تأثير بطيء من عدة أيام إلى أسبوع حتى يتم إخراج لعامل التخثر المصنعة مسبقا والموجودة ضمن البلازما	سريع جدا (ثواني)	بداية التأثير
تثبيط اصطناع عوامل التخثر وبصورة خاصة العامل الثاني والسابع والتاسع والعاشر	تفعيل الأنثي ترومبين 3 بالتالي إبطال فعالية العامل الثاني (الترومبين) والعاشر	آلية التأثير
يعطى الفيتامين K (يلزم 6-24 ساعة لحدوث التأثير) أما إسعافيا يعطى المريض بلازما مجمدة تحوي عوامل تخثر جاهزة	يعطى البروتامين Protamine	في حالات التسمم
في الحالات المزمنة	في المشافي وفي الحالات الحادة (يستعمل من 7-8 أيام على الأكثر)	الاستعمال
لا يعطى في حالات الحمل لأنه يخرق الحاجز المشيمي ويؤدي إلى وفاة الجنين	آمن ويمكن إعطاؤه في حالات الحمل	الحمل

IV. مثبطات الترومبين المباشرة :Direct Thrombin Inhibitors

تدعى هذه المركبات أيضاً بالأنثي ترومبينات المفعلة الصناعية Synthetic Activated Antithrombin III، وهي ترتبط مباشرة إلى الترومبين مؤدية إلى إبطال فعاليته. ومنها:

ليبيرودين Lepirudin:

هو عبارة عن أنثي ترومبين III يثبط مباشرة الترومبين.

- طرق الإعطاء: حقن وريدي.

• الاستعمال:

- i. في حالات النقص الوراثي للأنتي ترومبين III.
- ii. في حال نقص الصفائح الناتج عن الهيبارين.

• 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 تركيبه الـ Lepirudin وله الاستعمالات ذاتها إلا أنه ممكن أن يتراكم في حالة الأمراض الكبدية.

✍ بيفاليرودين Bivalirudin

✓ ويمكن مقارنة آلية تأثير كل من الهيبارين والـ LMWHs ومثبطات الترومبين المباشرة كما يلي:

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

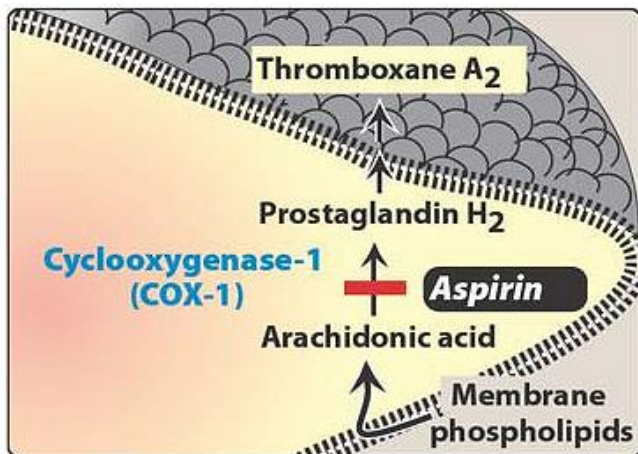
ملحوظة:

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

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

مضادات التكدس الصفحي Antiplatelet Drugs

i. مثبطات أنزيم السيكلوأكسجيناز COX:



✍ الأسبرين Aspirin:

⊗ الحرائك الدوائية:

- طرق الإعطاء: فمويًا.
- الاستقلاب: كبدي.
- الإطراح: كلوي.

⊗ آلية التأثير:

- يحوي الغشاء الخلوي للصفائح (ولكل خلايا الجسم) فوسفوليبيدات غشائية من بينها حمض الأرشيدي Arachidonic acid والذي يكون مرتبطاً مع فوسفوليبيدات أخرى ضمن الغشاء.
- يتحول حمض الأرشيدي بتأثير أنزيم الفوسفوليبياز A2 إلى حمض الأرشيدي الحر الذي يخضع بعدها لعملية استقلاب بتأثير أنزيمات السيكلوأكسجيناز والليبوأكسجيناز.

• يقوم أنزيم السيكلوأوكسيجيناز COX بتحويل حمض الأرشيدي إلى:

i. بروتاغلاندين.

ii. ترومبوكسان A2.

✓ فآلية تأثير الأسبرين هي **تثبيط أنزيم**

السيكلوأوكسيجيناز (بأسيلة الحمض الأميني

السيرين) ومنع تشكل الترومبوكسان A2، وبالتالي

لا يرتبط الفيبرينوجين مع مستقبلاته على الصفائح.

✓ إن ارتباط الأسبرين مع أنزيم السيكلوأوكسيجيناز

غير عكوس Irreversible (بعكس بقية

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs)

وبما أن الصفائح غير منوأة فإنها لن تقوم

باصطناع أنزيمات سيكلوأوكسيجيناز أخرى

وسيدوم تأثير الأسبرين على الصفائح طيلة مدة حياتها (حوالي الأسبوع تقريباً).

✓ الأسبرين **غير انتقائي Nonselective** يثبط كل من:

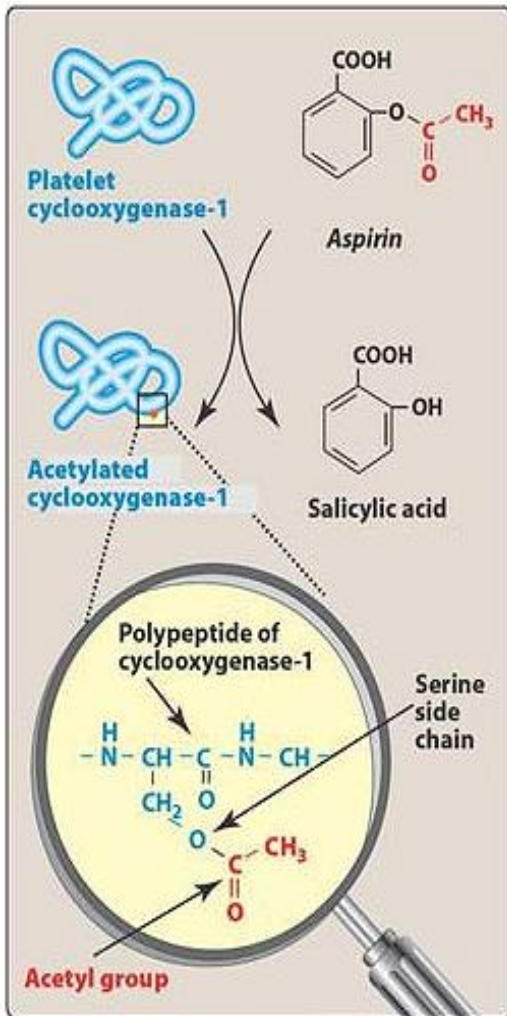
السيكلوأوكسيجيناز I: الذي يؤدي لتشكل البروستاغلاندينات الطبيعية الضرورية للجسم

المسؤولة عن:

• الإفراز المخاطي الذي يحمي بطانة المعدة من الحموضة العالية.

• التقلصات الرحمية الضرورية لعملية الولادة.

• تنظيم معدل الجريان الكلوي.



السيكلوأوكسيجيناز II: 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.
- تثبيته مراكز الألم في الجسم.

ⓧ التأثيرات الجانبية:

- **Bleeding**. نزف
- اضطرابات هضمية وخاصة علوية **Upper GI Disturbance**.
- مؤهب لحدوث القرحة **Peptic ulcer disease**: وذلك لأن الأسبرين يقوم بتنشيط اصطناع البروستاغلاندينات.

ii. حاجبات مستقبلات الـADP:

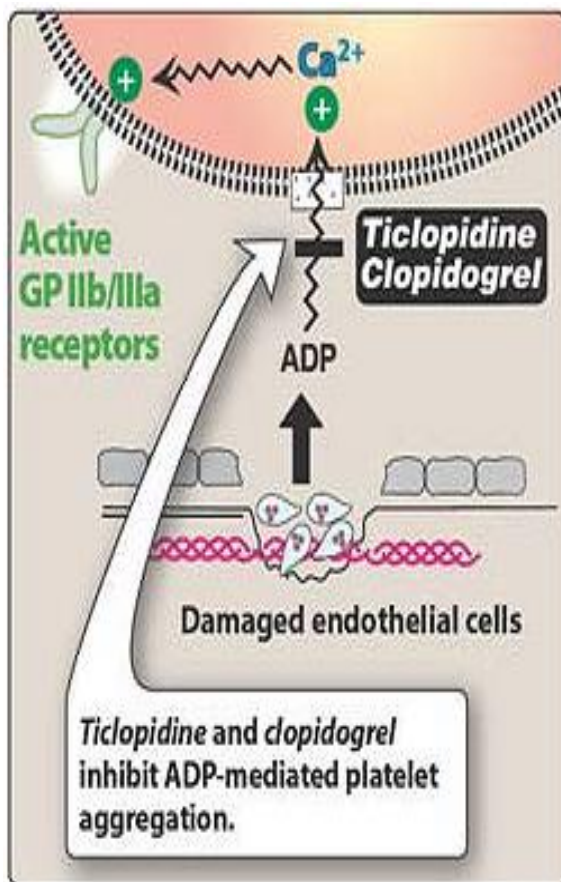
✍ التكلوبيدين Ticlopidine:

ⓧ الحرائك الدوائية:

- طرق الإعطاء: فمويًا.
- الاستقلاب: كبدي.
- الإطراح: كلوي وهضمي.

ⓧ آلية التأثير:

يقوم بحجب غير عكوس مستقبلات الـADP على الصفائح وبالتالي منع تفعيل مستقبلات الفيبيرينوجين ومنع التصاق الصفائح.



⊗ التأثيرات الجانبية:

- نزف **Bleeding**.
- نقص في عدد الصفيحات **Thrombocytopenia** وحدوث الفرفريات **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.

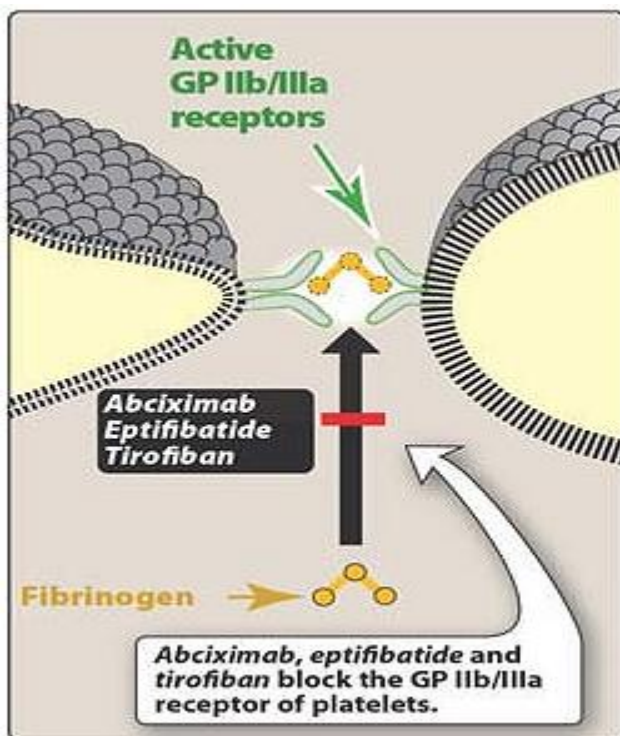
iii. حاجبات مستقبلات الفيرينوجين:

✍ أبسيكسيماب Abciximab:

⊗ الحرائك الدوائية:

- طرق الإعطاء: حقناً وريدياً.
- الاستقلاب: كبدي سريع.
- الإطراح: كلوي وهضمي.

⊗ آلية التأثير:



يقوم هذا المركب بحجب غير عكوس

لمستقبلات الفيرينوجين (وتدعى هذه

المستقبلات **Glycoprotein IIb/IIIa**

(Receptor) وبالتالي منع تشكل شبكة

الفيرين ومنع تشكل العلكة.

⊗ التأثيرات الجانبية:

- نزف Bleeding.
- نقص في عدد الصفائح عند الاستخدام لفترة طويلة.

انتبه!!! ينتهي الأبيكسيماب باللاحقة (-mab) التي تنتهي بها الأضداد وحيدة النسيلة المستخدمة كمثبطات للمناعة ولذلك كثيراً ما يخطئ الطلاب بينهما في فحص الملازمة.

✍ إبيتيفيباتيد Eptifibatide و تيروفيبان Tirofiban:

أيضاً تُعطى حقناً وريدياً ولكنها حاجبات عكوسة تنافسية على مستقبلات الفيبرينوجين. ✓ كل حاجبات مستقبلات الفيبرينوجين تُعطى حقناً وريدياً لأن المستحضرات الفموية منها سامة.

iv. مركبات أخرى:

✍ ديبيريدامول Dipyridamole و سيلوستازول Cilostazol:

⊗ آلية التأثير:

يتحرر الأدينوزين من الخلايا الظهارية Epithelial Cells في البطانة الوعائية ويرتبط مع مستقبلاته في الصفائح الدموية حيث يخضع لعملية فسفرة ويشكل في النهاية الـ ADP الذي يتحول بتأثير أنزيم الأدينيليل سيكلاز إلى cAMP الذي يعود ويتحول إلى الـ ADP بتأثير أنزيم الفوسفو دي استراز PDE.

✓ لهذين المركبين تأثير مضاعف حيث تقوم بـ:

- تنشيط عود التقاط الأدينوزين وبالتالي زيادة دخوله إلى الصفائح وزيادة تشكل الـ cAMP.
- تنشيط أنزيم الفوسفو دي استراز PDE III الذي يحول cAMP إلى AMP ثم إلى ADP وبالتالي أيضاً تراكم الـ cAMP.

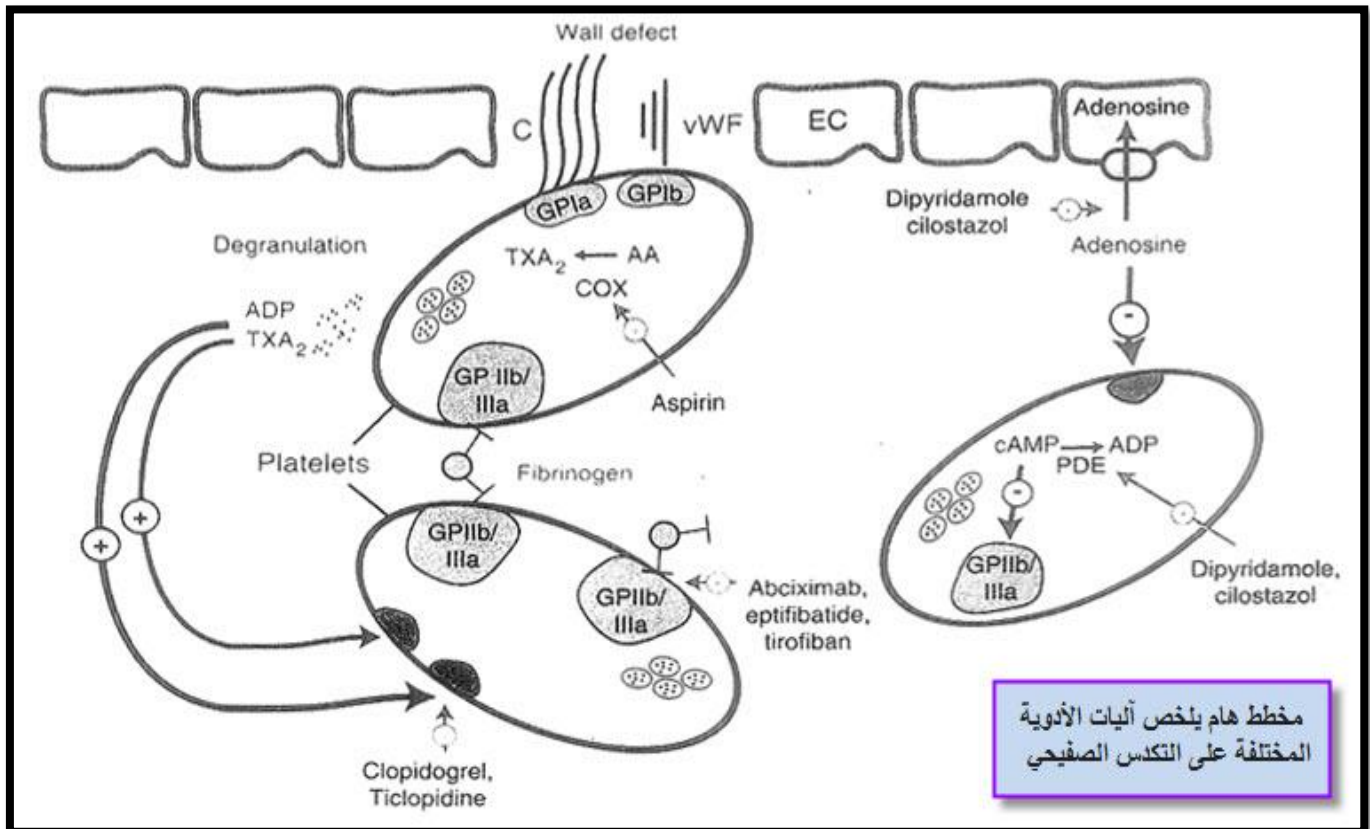
تؤدي زيادة الـ cAMP على مستوى العضلات الملساء الوعائية إلى نقص في تركيز شوارد الكالسيوم داخل الخلية وحدوث ارتخاء للعضلات الملساء وبالتالي حدوث توسع وعائي كما يؤدي إلى منع التكدس الصفحي.

ومنه إعطاء تأثير معاكس لتأثير الترمبوكسان الذي يؤدي إلى:

- تقبض وعائي.
- تكدس صفحي.

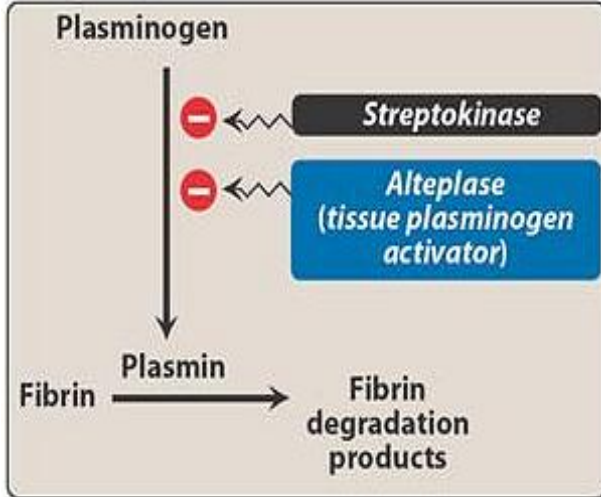
⊗ التأثيرات الجانبية:

- صداع.
- مضاد استطباب في حالات قصور القلب الاحتقاني (لأن الـ cAMP يؤدي إلى تقلص العضلة القلبية بعكس تأثيره على العضلات الملساء حيث يؤدي إلى ارتخائها).
- اضطرابات في نظم القلب.



الأدوية الحالة للخرثرة Thrombolytic Drugs

آلية التأثير:



تعتمد هذه المركبات في آلية عملها على حل الخثرة المتشكلة من خلال تحويل البلازمينوجين 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 ولا تعطى فمويّاً أو حقناً عضلياً أبداً.

ملحوظة:

يوجد في الدوران غلوبولين يدعى **α_2 Antiplasmin** وظيفته معاكسة عمل البلاسمين المتشكل أي أنه يساهم في الحد من النزوف.

لذلك **يفضل** دائماً 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 ما كان تحولها بتأثير الألفا 2 أنتي بلاسمين أسرع وبالتالي فعاليتها أقل.

✕ الاستعمال:

في حالات احتشاء العضلة القلبية؛ حيث يُعطى أولاً حالات للخنثرة 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 تحسسية Hypersensitivity كونه حيوي المنشأ.
- ترفع حروري.

ملحوظة مهمة:

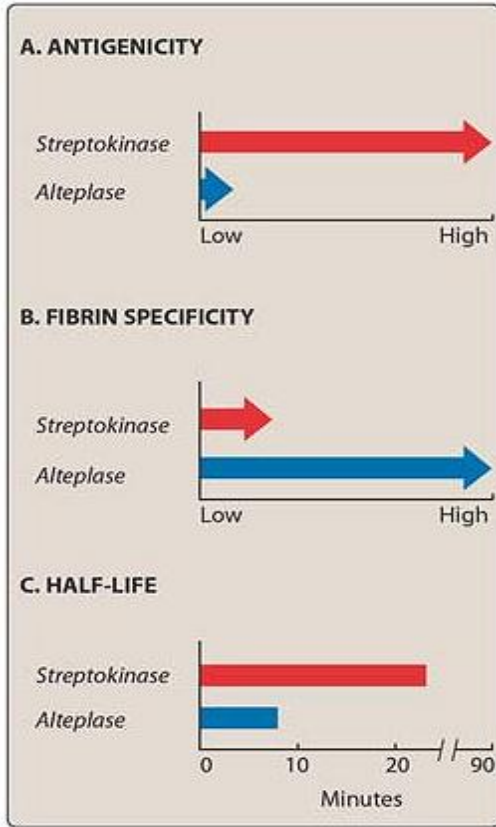
في حال كان المريض يعاني من إنتان عقدي حديث فسوف يحوي مصله أضداداً تجاه هذه الجراثيم والأنزيمات التي تفرزها، تبقى هذه الأضداد في الجسم حوالي الخمس سنوات وفي هذه الحالة لا يعطي الدواء أي فعالية (تحدث مقاومة للدواء).

✂ الأنيس تريبلاز Anistreplase و اليوروكيناز Urokinase:

نفس آلية التأثير ونفس التأثيرات الجانبية.

الألتيبلاز Alteplase:

وهو مشابه للـ t-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 الأعلى ثمناً.

يوضح الشكل المجاور مقارنة بين الستربتوكيناز والألتيبلاز من حيث:

- الاستعداد (تحفيز تشكّل أضداد) .Antigenicity.
- الانتقائية للفيبرين Fibrin specificity.
- نصف العمر الحيوي.

الأدوية المستخدمة لتحفيز التخرثر

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

- 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 تنشيط الخلايا الكاسرة للعظام، ويؤدي تنشيط هذه الخلايا إلى تنشيط وتفعيل الخلايا البانية للعظام.

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

Topphamra.team@gmail.com

ولمتابعة آخر أخبار الفريق والمحاضرات الرجاء زيارة صفحتنا على الفيسبوك:

facebook.com/TopPharmaTeam

Done by: Amira – Eyad

