الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

الجامعة السورية الخاصة
كلية طب الأسنان
علم الأدوية
د. وائل الأغواني

الفصل الأول
2019 /2018

المحاضرة الثامنة

أدوية الدم: مناهضات ارتصاص الصفيحات ومضادات التخثر الدموي

Thrombus VS. Embolus

إن الخثرة الدموية عندما تكون ملتصقة بجدار الوعاء الدموي تدعى **thrombus** ، بينما عندما تكون الخثرة داخل الوعاء الدموي وبشكل جائل مع الدوران تدعى **embolus.** وهكذا عندما تنفك خثرة الـــ **thrombus** من جدار الوعاء الدموي فإنها تتحول إلى **embolus.**

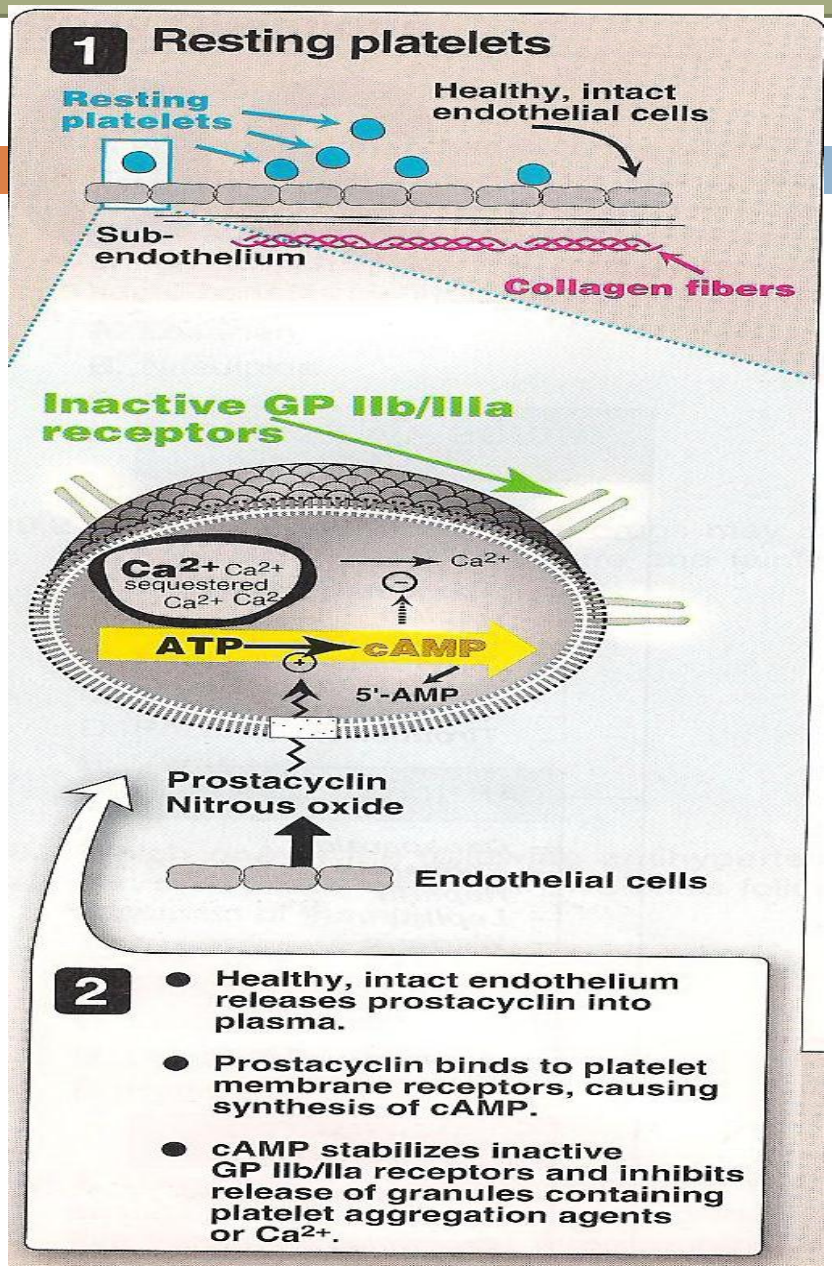
وكلا الشكلين السابقين من الخثرة خطيرين لأنه يمكن لهما أن يسببا انسداد الوعاء الدموي وقطع التغذية والأكسجين عن الأنسجة.

استجابة الصفيحات الدموية للأذية الوعائية

إن الرض الفيزيائي للجهاز الوعائي، مثل القطع أو الثقب، ينشئ سلسلة معقدة من الأحداث التداخلات ما بين الصفيحات platelets، الخلايا البطانية endothelial cells، وشلال التخثر coagulation cascade. وهذا ما ينجم عنه تشكيل الخثرة (عقدة من الصفيحات مع الفيبرين) عند موقع الثقب.

إن تشكل الخثرة بشكل غير مطلوب يتضمن نفس المراحل الموجودة في تشكل الخثرة الطبيعية، باستثناء أن العوامل المحرضة هي ظروف مرضية في الجهاز الوعائي أكثر منها رض فيزيائي خارجي.

الصفيحات الدموية في وضع الراحة Resting platelets



تعمل الصفيحات كمراقب للأوعية، حيث تراقب وضع البطانة.

في غياب الأذية النسيجية الوعائية فإن الصفيحات الدموية الهاجعة (في وضع الراحة) تدور بشكل حر، بسبب وجود توازن ما بين الإشارات الكيميائية التي تشير إلى أنه لا يوجد أي أذية وعائية. (الشكل المقابل).

1- الإشارات الكيميائية المصنعة من الخلايا البطانية:

إن الإشارات الكيميائية خاصة أوكسيد النتريك nitric oxide (NO) يتم تصنيعه من البطانة السليمة ويعمل كمثبط لارتصاص الصفيحات. ويترافق ذلك مع انخفاض مستويات الكالسيوم داخل الخليوية في الصفيحات الدموية.

إن استمرار انخفاض مستويات الكالسيوم داخل الخلوية يعني استمرار تثبيط تفعيل الصفيحات وعدم قدرتها على إطلاق العوامل المنشطة لارتصاص الصفيحات.

2- دور الترومبين، الترومبوكسان والكولاجين:

يحوي غشاء الصفيحات الدموية مستقبلات يمكن لها أن تتحد مع الترومبين *thrombin*، الترومبوكسان *thromboxanes*، والكولاجين المكشوف *collagen*.

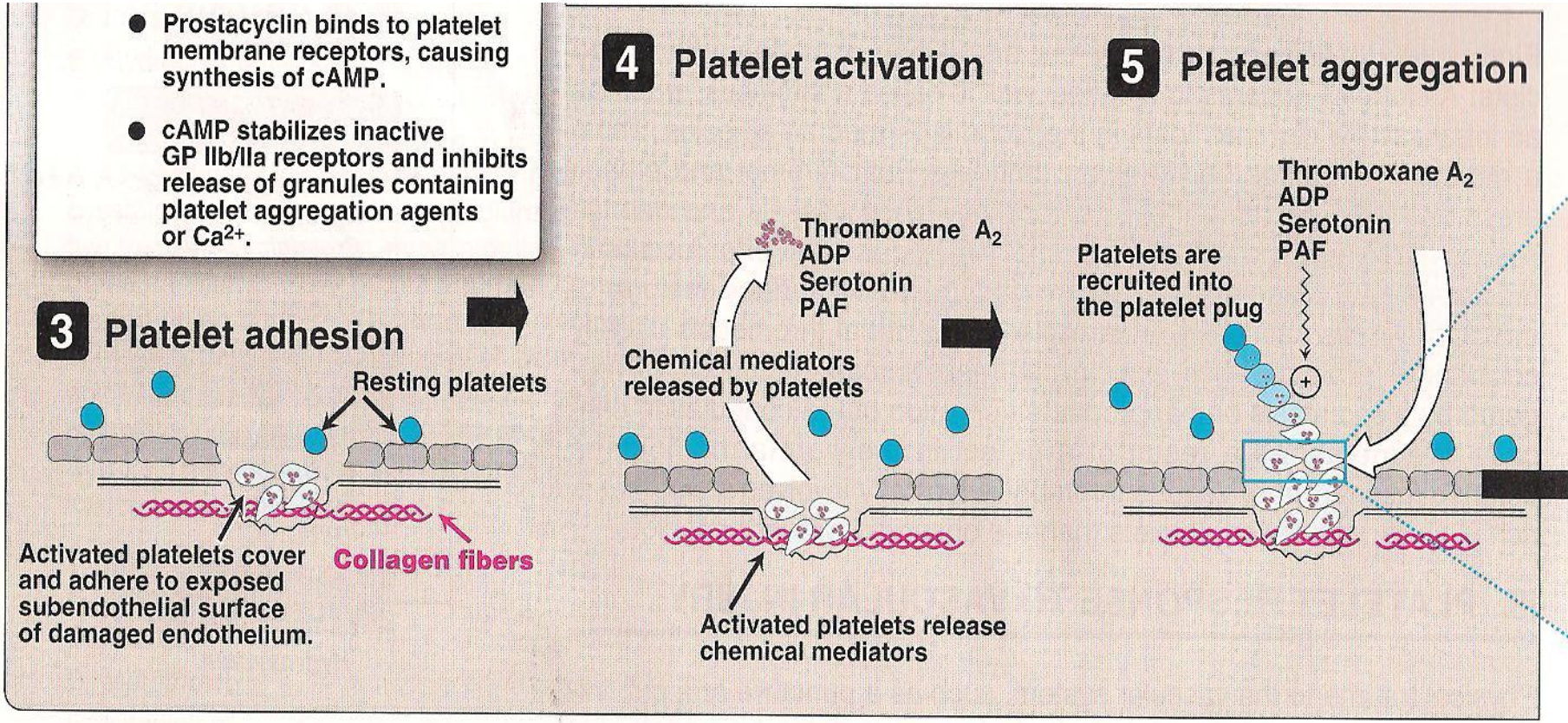
في الأوعية الدموية السليمة الطبيعية، فإن المستويات الجائلة في الدوران من الترومبين والترومبوكسان تكون ضئيلة، كما أن البطانة السليمة تغطي ألياف الكولاجين الموجودة في الطبقات ما تحت البطانة. لذا فإن المستقبلات المقابلة للمواد السابقة (مستقبلات الكولاجين والترومبين والترومبوكسان) تكون غير مشغولة وتبقى غير فعالة، وكنتيجة لذلك فإن عملية تفعيل الصفيحات والتصاقها تكون مثبطة.

على أية حال، فعند إشغالها، فإن كل نمط من المستقبلات السابقة ستبدأ سلسلة من التفاعلات الداخلية تقود إلى تحرر مواد من الصفيحات تقود في النهاية إلى البدء بعملية تفعيل الصفيحات.

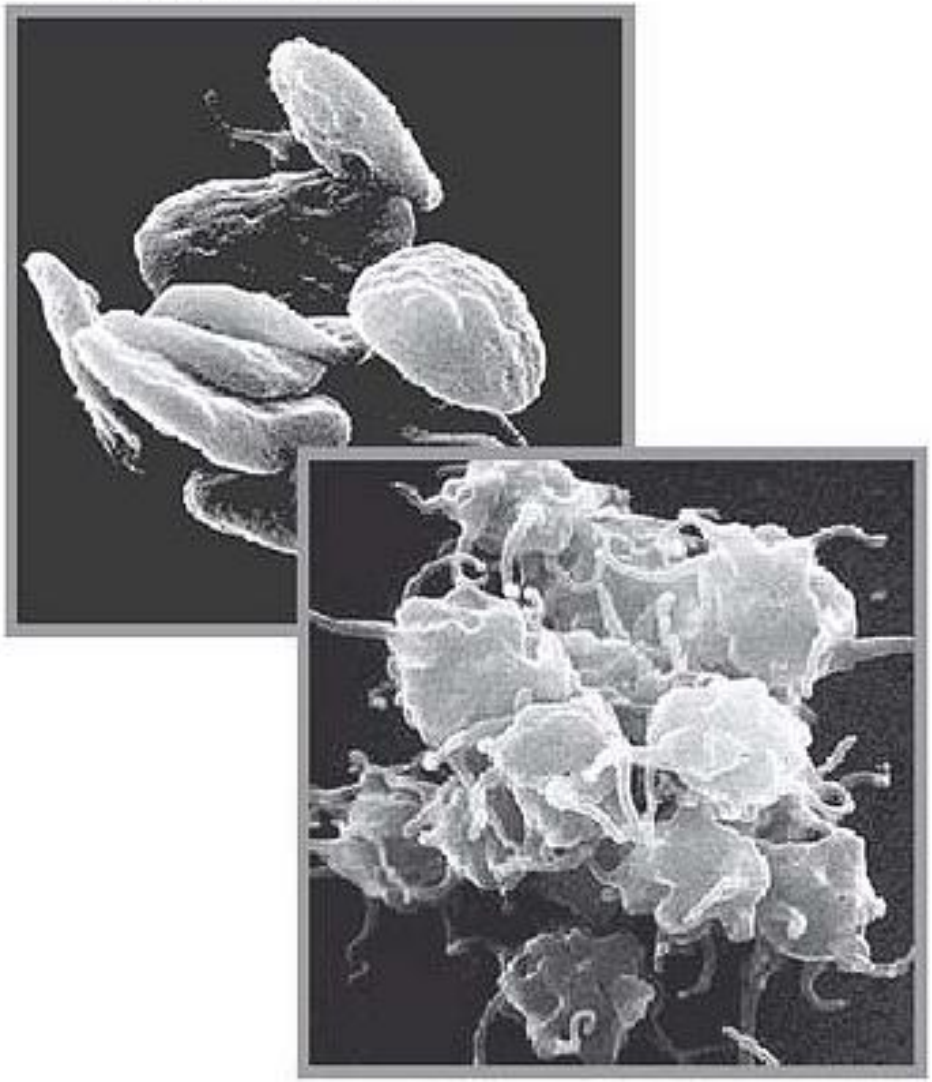
التصاق الصفيحات Platelet adhesion

عندما تصاب طبقة البطانة بالأذية، فإن الصفيحات الدموية تلتصق وتغطي ألياف الكولاجين ما تحت البطانة والذي بات مكشوفاً.

وهذا ما يؤدي إلى البدء بإطلاق سلسلة من التفاعلات الكيميائية تنتهي بتفعيل الصفيحات، (الشكل أدناه).



Platelet activation تفعيل الصفيحات



المستقبلات الموجودة على سطح الصفيحات التي لامست والتصقت بالكولاجين سيتم تفعيلها بألياف الكولاجين المكشوف الموجود تحت طبقة البطانة المتخربة. وهذا ما يقود إلى تغيرات في شكل الصفيحات إلى جعلها تطلق حويصلات تحوي الوسائط الكيميائية التالية:

adenosine diphosphate (ADP), *thromboxane* A_2, *serotonin*, *platelet-activation factor*, and *thrombin*

هذه الوسائط الكيميائية أو الإشارات سترتبط بمستقبلات موجودة على سطح صفيحات دموية هاجعة (في وضع الراحة) تجول قربها. وما تلبث هذه الصفيحات إلا أن تصبح مفعلة بهذه الإشارات. وتبدأ بالفعل الالتصاقي ويرتفع فيها الكالسيوم الداخلي.

Platelet aggregation ارتصاص الصفيحات

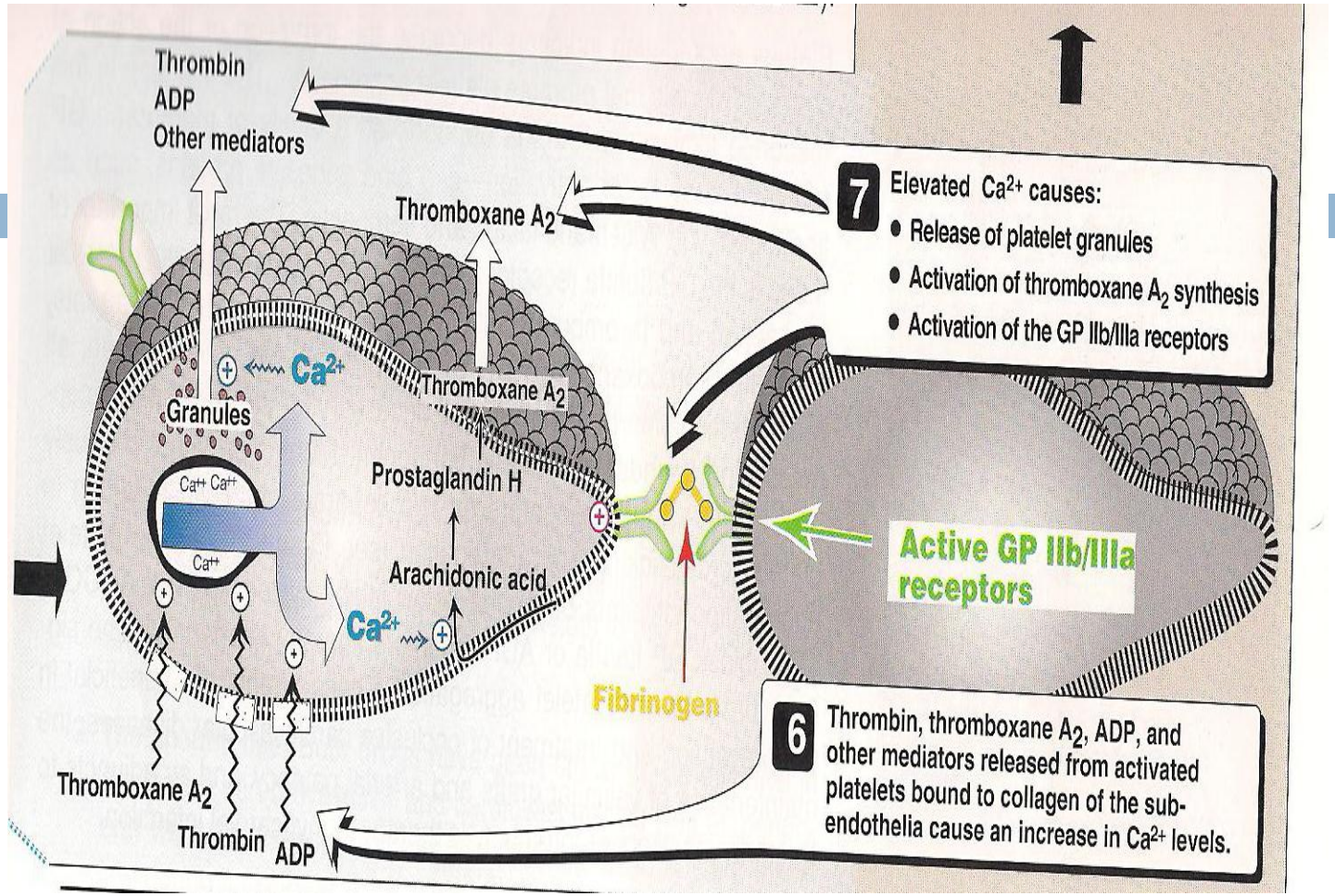
إن زيادة الكالسيوم السيتوبلاسمي في الصفيحات المرافق للتفعيل يعزى إلى تحرير المختزنات الداخلية الموجودة في الصفيحات. وهذا ما يقود إلى:

1- تتحرر حويصلات من الصفيحات تحوي وسائط مثل **ADP** و **serotonin** والتي تفعل صفيحات أخرى.

2- تفعيل عملية تصنيع *thromboxane* A_2.

3- تفعيل المستقبلات من النمط *glycoprotein (GP) IIb/IIIa receptors*. والتي سترتبط مع مولد الفيبرين *fibrinogen* والذي ينظم عملية التداخل ما بين الصفيحات وتشكيل الخثرة.

إن مولد الفيبرين **Fibrinogen** ، وهو بروتين سكري GP منحل بالبلاسما يرتبط بمستقبلاته من النمط GP IIb/IIIa receptors على صفيحتين مستقلتين مما ينتج عنه تشكيل شبكة صفيحات متجمعة.

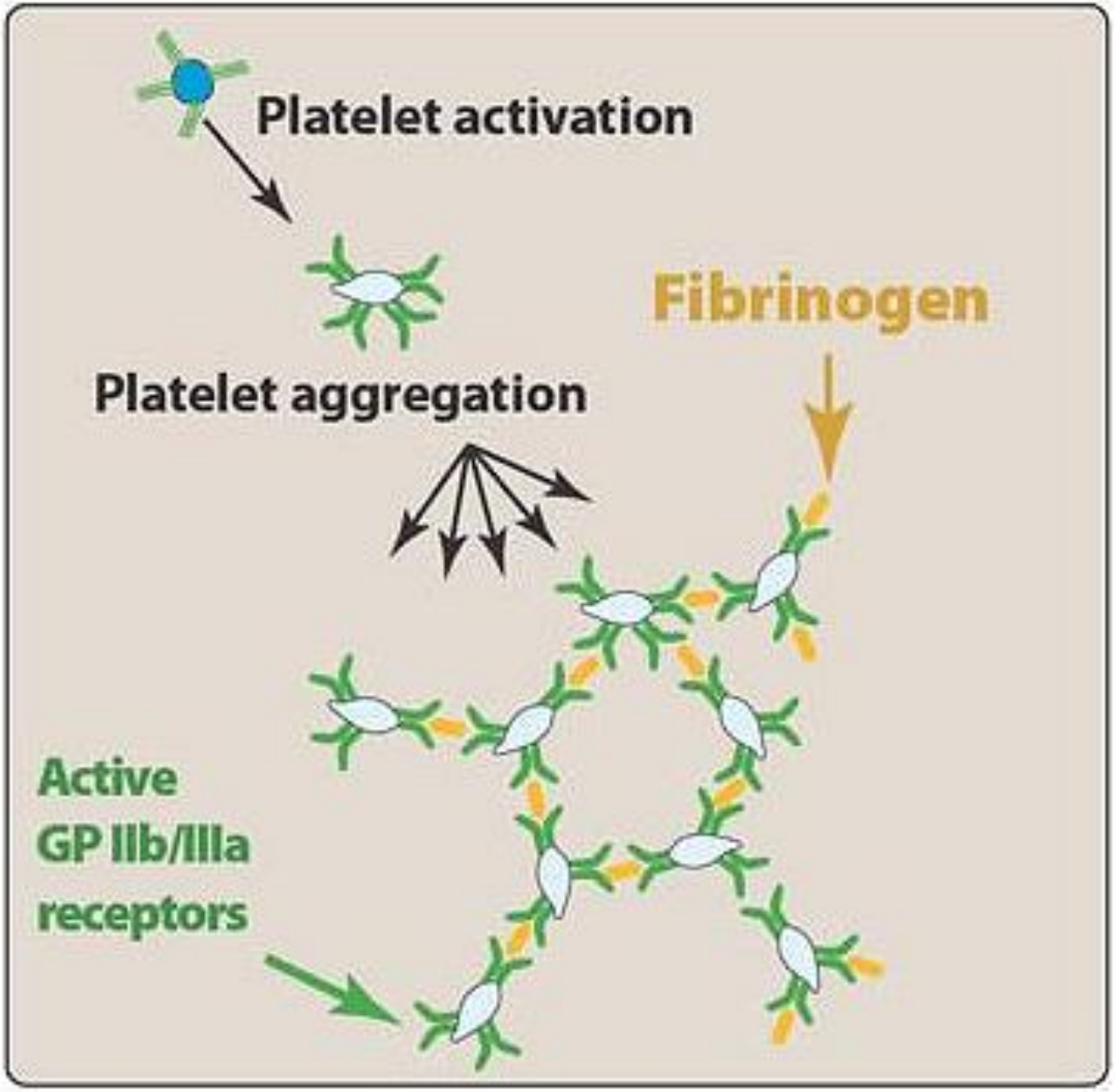


عملية تفعيل الصفيحات وانطلاق الوسائط وتشكيل GP receptors

تفعيل وارتصاص الصفيحات.

GP = glycoprotein.

الغليكوبروتين.



Formation of a clot تشكل الخثرة

إن التنبيه أو التحريض الموضعي لشلال التخثر من العوامل النسيجية المتحررة من النسج المتأذية ومن سطح الصفيحات ينتج عنه تشكيل الترومبين *thrombin*.

و بدوره، فإن الترومبين يحفز حلمهة مولد الفيبرين ***fibrinogen*** إلى فيبرين ***fibrin***، والذي يتحول إلى سدادة أو خثرة ارقائية (صفيحات مرتصة مع شبكة الفيبرين).

Fibrinolysis تحلل الفيبرين

خلال تشكل السدادة الإرقائية فإن طريق تحلل الفيبرين *fibrinolytic pathway* يتم تنشيطه.

إن البلاسمينوجين *Plasminogen* يتحول أنزيمياً إلى البلاسمين *plasmin* بواسطة عوامل منشطة موجودة في النسج تدعى *plasminogen activators*.

ويقوم البلاسمين *Plasmin* بالحد من نمو الخثرة ويحل شبكة الفيبرين حالما يتم شفاء الجرح.

Platelet Aggregation Inhibitors
مناهضات ارتصاص الصفيحات

إن مناهضات ارتصاص الصفيحات تنقص تشكيل أو فعل الإشارات الكيميائية التي تحرض على ارتصاص الصفيحات.

وبما أن هذه الأدوية لها عدة آليات من الأفعال، فإن التآزر أو الفعل المضاف يمكن الوصول إليه عندما يتم مشاركة هذه الأدوية المختلفة.

وهذه الأدوية مفيدة في السيطرة على الأمراض القلبية الانسدادية occlusive cardiovascular diseases مثلاً.

الأسبيرين Aspirin

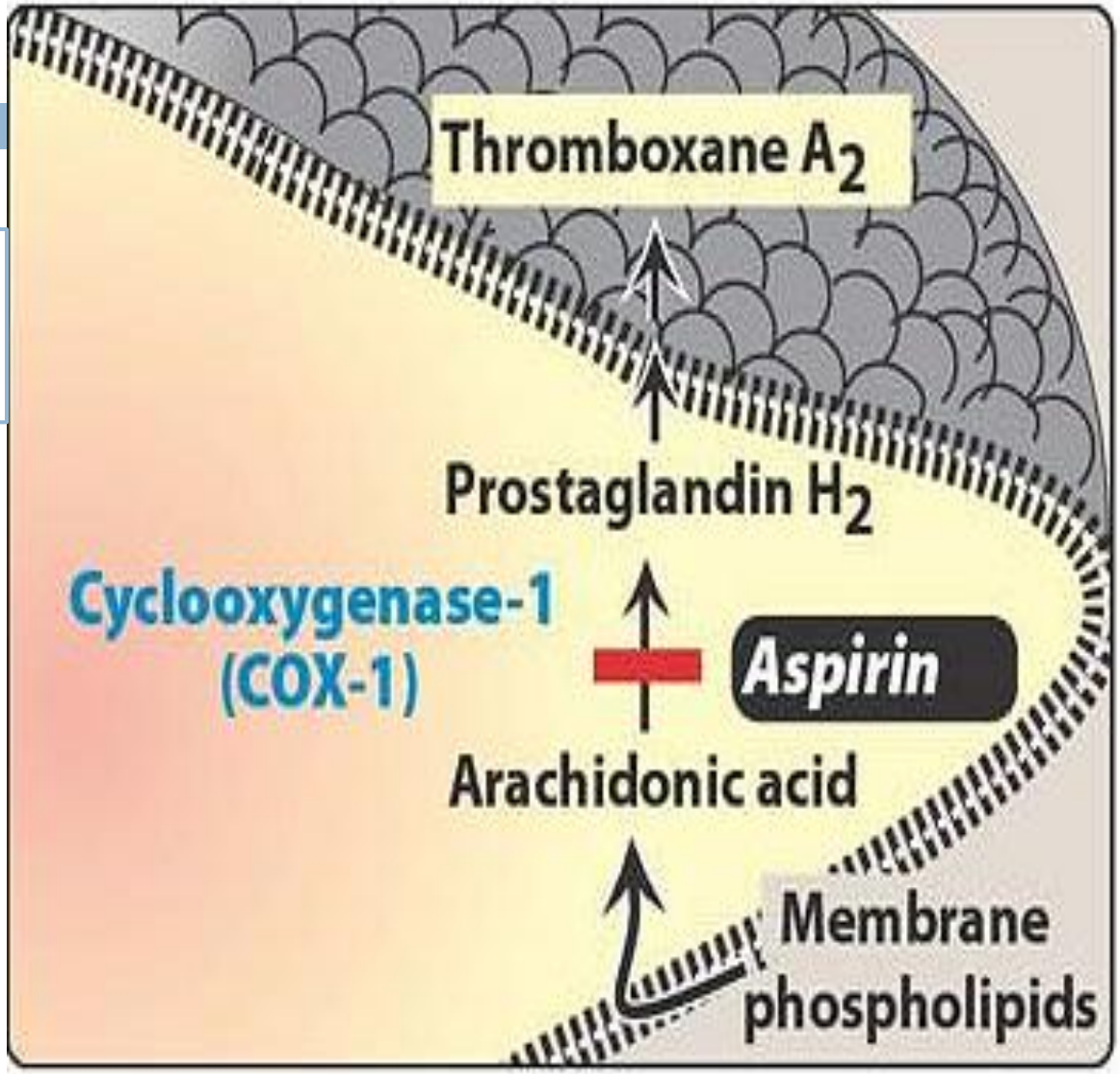
إن تنبيه الصفيحات بواسطة الترومبين thrombin، الكولاجين collagen والـ ADP ينتج عنه تفعيل خميرة الفوسفوليباز phospholipases الموجودة في غشاء الصفيحات والتي تحرر حمض الأراشيدونيك arachidonic acid من الفوسفوليبيدات الغشائية.

ويتحول حمض الأراشيدونيك إلى المركب prostaglandin H_2 بواسطة خميرة **COX-1**، ومركب prostaglandin H_2 يتحول إلى مركب thromboxane A_2 والذي يتحرر إلى البلاسما.

إن مركب thromboxane A_2 والذي ينتج خلال ارتصاص الصفيحات يحسن وبشكل واضح عملية الارتصاص وتشكل السدادة الإرقائية.

يقوم الأسبيرين **Aspirin** بتثبيط عملية تشكل مركب thromboxane A_2 من حمض الأراشيدونيك في الصفيحات عن طريق تثبيط غير عكوس لخميرة COX-1.

تثبيط الأسبيرين غير العكوس لخميرة COX 1



الأسبيرين Aspirin

إن تأثيره التثبيطي لارتصاص الصفيحات سريع ويحدث في الدوران البابي الكبدي.

إن التثبيط المحدث بالأسبيرين لتصنيع مركب thromboxane A_2 وكبح عملية ارتصاص الصفيحات تدوم طيلة فترة حياة الصفيحة والتي تبلغ تقريباً 7 إلى 10 أيام.

يستعمل الأسبيرين حالياً للوقاية من افقار التروية الدماغي ولإنقاص تكرار حدوث احتشاء العضلة القلبية.

إن الجرعة الموصى بها من الأسبيرن تبلغ 81- 325 ملغ، علماً بأن الآثار الجانبية تقرر تحديد الجرعة.

يزداد زمن النزف Bleeding time عند المعالجة بالأسبيرين، ومن الممكن ان يسبب ذلك اختلاطات بما فيها زيادة تواتر حدوث الصدمات النزفية والنزوف الهضمية، خاصة مع الجرعات العالية.

والأسبيرن غالبا ما يستعمل بالمشاركة مع أدوية أخرى لها فعل مضاد للخثرات. مثل الهيبارين والكلوبيدوغريل.

مضادات التخثر Anticoagulants

إن الأدوية المضادة للتخثر *anticoagulant drugs* تثبط فعل عوامل التخثر (مثبطات الترومبين مثل الهيبارين **heparin**).

أو أنها تتداخل مع تصنيع عوامل التخثر (مثل مناهضات الفيتامين ***K*** كالوارفارين **warfarin**).

Thrombin inhibitors: heparin and low-molecular-weight heparins (LMWHs)

مثبطات الترومبين: الهيبارين والهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض

إن الهيبارين ***Heparin*** مضاد تخثر حقني سريع التأثير والذي يستخدم بشكل سريع لأنه يتداخل مع تشكيل الخثرة.

الهيبارين غير المجزأ ***Unfractionated heparin*** هو الجزئ الأصلي للهيبارين.

إن إدراك أن الأشكال ذات الوزن الجزيئي المنخفض من الهيبارين **LMWHs** يمكن لها أن تعمل كمضاد تخثر قد قاد إلى عزل مركب *enoxaparin* وهو من اول مركبات LMWH المتوافرة. وهذه المركبات قد تم تصنيعها بأمل أن تكون آثارها الجانبية أقل وقد حلت محل الهيبارين الأصلي بشكل كبير.

يستعمل الهيبارين لمنع حدوث الخثار الوريدي ولمعالجة العديد من الأمراض الخثارية مثل الصمات الرئوية واحتشاء العضلة القلبية الحاد.

آلية التأثير

إن تأثير الهيبارين المضاد للتخثر هو نتيجة لارتباطه مع مركب antithrombin III مع ما يلي ذلك من تثبيط سريع لعملية التخثر.

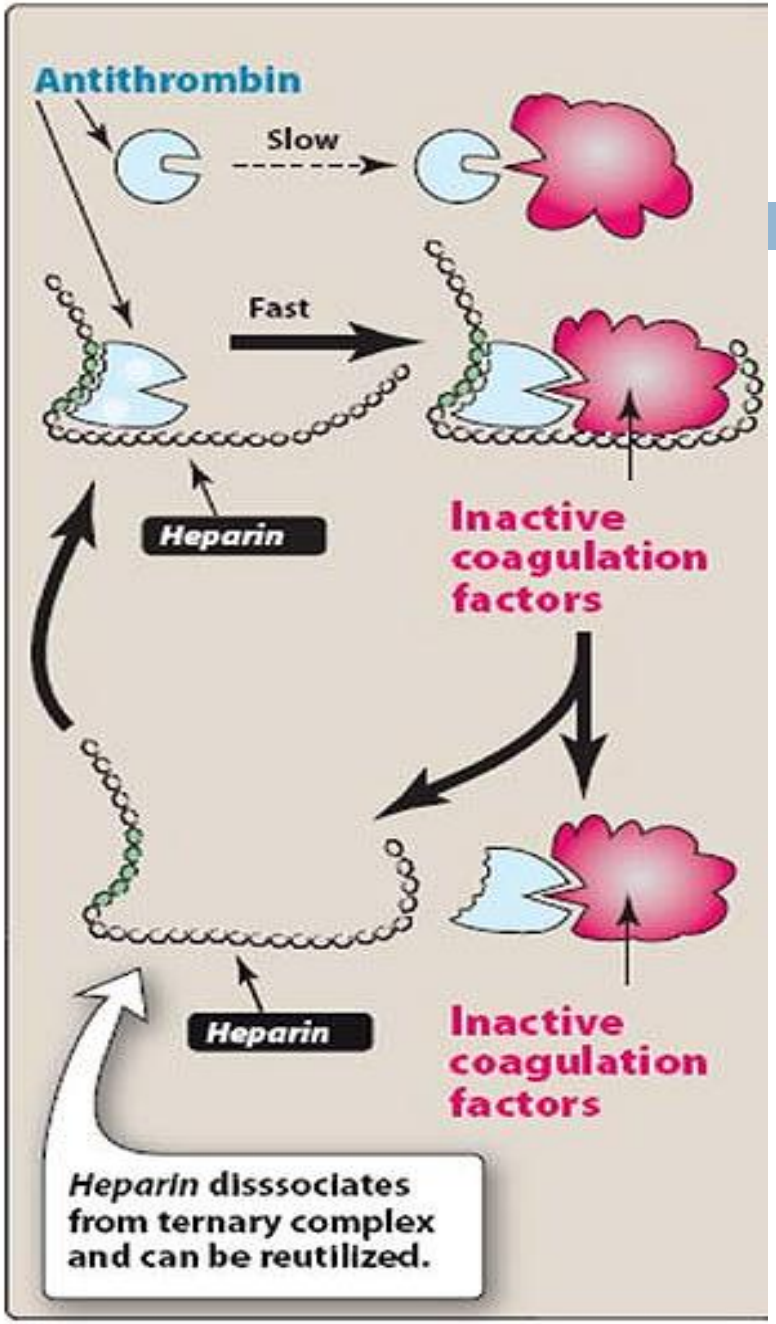
إن مركب antithrombin III هو غلوبولين وهو مثبط لعدة عوامل تخثر خاصة الترومبين thrombin.

في غياب الهيبارين فإن مركب antithrombin III يتداخل ويثبط ببطء مركب الترومبين.

جزيئة الهيبارين ترتبط مع مركب antithrombin III وينتج عن ذلك تغيرات في الأنتيترومبين تؤدي إلى زيادة نشاطه بمقدار 1000 ضعف.

لذا فإن الهيبارين محفز للأنتيترومبين ويجعله يقوم بعمله سريعاً في تعطيل الترومبين ***thrombin***.

Figure 1: Heparin accelerates inactivation of coagulation factors by antithrombin.



الاستعمالات العلاجية

يقوم الهيبارين ومشتقاته ذات الوزن الجزيئي المنخفض *LMWHs* بالحد من نمو الخثرة عبر تثبيط تشكيل شبكة الفيبرين. والهيبارين هو الدواء الرئيسي المضاد للتخثر والمستخدم لمعالجة الخثار الوريدي العميق.

سريرياً، يستعمل الهيبارين للوقاية من الخثار الوريدي ما بعد العمليات الجراحية لدى المرضى الخاضعين لجراحات انتقائية خاصة في احتشاء العضلة القلبية. حيث يقل معدل تشكل خثرات في الشرايين الأكليلية بوجود الهيبارين.

كذلك الهيبارين ومشتقاته هو الدواء المختار لمعالجة السيدات الحوامل الذين لديهم اضطرابات خثرية، لأن هذه الأدوية لن تستطيع عبور المشيمة (بسبب حجمها الكبير).

للهيبارين ميزة التأثير السريع، كما أن تأثيره يتوقف عند ايقاف تقديمه. وقد تم استبدال الهيبارين بمشتقاته الجزيئية الأصغر مثل **enoxaparin** و **dalteparin**، لأنها من الممكن وبشكل أنسب حقنها تحت الجلد وبجرعة موافقة لوزن المريض، كما أن لها تأثيرات علاجية يمكن توقعها، وحركيتها أسهل في التوقع والحساب.

الحركية الدوائية Pharmacokinetics

الامتصاص: يحدث التأثير المضاد للتخثر للهيبارين خلال دقائق من تقديمه عبر الوريد (أو خلال 1-2 ساعة من تقديمه تحت الجلد). أما المشتقات الأصغر LMWHs فإن فعاليتها القصوى تحدث بعد حوالي 4 ساعات من الإعطاء تحت الجلد.

الهيبارين يجب إعطاؤه بالطريق اللاحشوي، إما بالحقن تحت الجلد العميق أو عبر الوريد.

المشتقات الأصغر LMWHs يمكن تقديمها تحت الجلد (ملاحظة: كلا الشكلين السابقين لا يمكن تقديمها بالطريق العضلي، بسبب خطورة تشكل تجمع دموي hematoma).

الهيبارين يتم تقديمه عبر الوريد غالباً دفعة واحدة bolus للحصول على تأثير فوري مضاد للتخثر. ثم يتم اتباع هذه الجرعة بجرعات أصغر أو بتسريب وريدي للهيبارين.

التأثيرات الجانبية

1- **الاضطرابات النزفية:** إن الاختلاط الرئيسي للمعالجة بالهيبارين هو حدوث النزوف hemorrhage. إن التحري الدقيق لزمن النزف أمر مطلوب للإقلال من المشكلة. ويمكن تدبير حدوث النزف الكبير بواسطة تقديم مادة *protamine sulfate*، والتي تتحد بشكل شاردي مع الهيبارين لتشكيل معقد ثابت غير فعال بنسبة 1:1.

2- **تفاعلات فرط التحسس:** وتشمل الرجفان chills، الحمى fever، الصدمة التآقية anaphylactic shock.

3- **نقص صفيحات الدم Thrombocytopenia:**

هذا التأثير يحدث غالباً لدى مرضى المشافي ويدعى بنقص الصفيحات المحدث بالهيبارين.

مضادات الاستطباب Contraindications:

مضاد استطباب تقديم الهيبارين للمرضى الذين لديهم فرط تحسس له، أو اضطرابات نزفية، والمرضى الكحوليين. كذلك المرضى الخاضعين لجراحات حديثة في الدماغ، الحبل الشوكي أو العين.

Vitamin K antagonists
مناهضات الفيتامين K

إن الكومارينات المضادة للتخثر، خاصة الوارفارين *warfarin*، تملك هذا الفعل من خلال قدرتها على معاكسة التأثير الأنزيمي المساعد للفيتامين K.

ويستعمل الوارفارين على نطاق واسع الآن كمضاد تخثر فموي.

إن الفعل المضاد للتخثر للوارفارين لا يمكن ملاحظته قبل مرور 8 إلى 12 ساعة بعد تقديمه، ولكن ذروة التأثير تحتاج إلى 72-96 ساعة للظهور، وذلك بسبب وجود مخزون من عوامل التخثر والحاجة أولاً لاستنزاف هذا المخزون.

يمكن التغلب على تأثير الوارفارين المضاد للتخثر بتقديم الفيتامين K. لكن ذلك يحتاج إلى 24 ساعة وهو الزمن اللازم لتصنيع عوامل تخثر.

الاستعمالات العلاجية

الوارفارين يستعمل لمنع تقدم أو تكرار حدوث الخثار الوريدي العميق أو الصمات الرئوية الحادة وذلك بعد المعالجة المبدئية بالهيبارين. كما يستعمل وقائياً للمرضى ذوي الاحتشاء القلبي الحاد.

الحرائك الدوائية

الامتصاص: يمتص الوارفارين بشكل ثابت بعد التقديم الفموي وتوافره الحيوي 100%. ورغم أن الطعام يمكن أن يؤخر امتصاصه، ولكنه لا يؤثر على مدى الامتصاص أو التوافر الحيوي.

يرتبط الوارفارين بنسبة 99% ببروتينات الألبومين في البلاسما، والتي تمنع نفاذه إلى السائل الحبلي الشوكي، البول، وإلى حليب الإرضاع.

على أية حال، فإن الأدوية الأخرى التي لها ألفة تجاه مواقع ارتباط الألبومين، مثل **sulfonamides**، يمكن لها أن تزيح الوارفارين من هذه المواقع مما يؤدي إلى فعالية عابرة مرتفعة. الوارفارين يمكن له أن يجتاز المشيمة.

التأثيرات الجانبية

أ- اضطرابات نزفية Bleeding disorders:

إن التداخل الرئيسي غير المرغوب للوارفارين هو النزف *hemorrhage*. لذا فإنه من الأهمية دائماً إجراء فحوص دموية خاصة لعوامل التخثر.

وعند حدوث نزوف صغيرة فإن معالجتها تكون بسحب الوارفارين وتقديم جرعات فموية من الفيتامين K. أما النزف الشديد فإنه يتطلب جرعات أكبر من الفيتامين K وبالطريق الوريدي. كما يمكن تقديم الدم الكامل، البلاسما المجمدة أو بلاسما تحوي تراكيز كبيرة من عوامل التخثر للسيطرة على النزف.

ب- التداخلات الدوائية: للوارفارين عدد كبير من التداخلات الدوائية والتي من الممكن أن تزيد من قوته أو تخفف فعاليته. وقائمة التداخلات للوارفارين كبيرة وواسعة.

ج- الحالات المرضية: إن حالات عوز الفيتامين K، وأمراض الكبد تضعف تصنيع عوامل التخثر أو أنها تؤثر على استقلاب الوارفارين مما ينتج عنها زيادة غير مرغوبة في الفعل الدوائي لمضادات التخثر.

د- مضادات الاستطباب: لا ينبغي استعمال الورافارين خلال فترة الحمل لأن له تأثير مشوه للأجنة كما يمكن له التسبب بالاجهاض.

Drugs Used to Treat Bleeding الأدوية المستعملة لمعالجة النزوف

Aminocaproic acid

يمكن الحصول على تحكم بحالة حل الفيبرين Fibrinolytic states بتقديم دواء *aminocaproic acid*.

وهذا الدواء يقوم بتثبيط عملية تنشيط البلاسمينوجين *plasminogen activation* (تنشيط البلاسمينوجين يقود إلى حل شبكة الفيبرين)، وهو فعال فموياً ويطرح عن طريق البول.

من تأثيراته الجانبية الخطيرة حدوث صمات قلبية.

الفيتامين K

يمكن ان يؤدي تقديم الفيتامين K إلى إيقاف النزوف خاصة الناتجة عن مضادات التخثر الفموية.

إن الاستجابة للفيتامين K بطيئة وتحتاج إلى 24 ساعة (وهو الزمن اللازم لتصنيع عوامل تخثر جديدة). لذلك فإنه إذا كان المطلوب علاج سريع لحالة نزفية، فالأفضل تقديم بلاسما مجمدة تحوي عوامل التخثر.