

كلية الصيدلة
السنة الثالثة

نظري

56

16

Rx4

الإرقاء

د. رشاد مراد

الأدوية | Pharmacology

RB Pharmac

السلام عليكم *

نبدأ معكم أصدقاءنا الأعزاء بالمحاضرة الرابعة لمادة الأدوية من قسم الدكتور رشاد، والتي نتحدث فيها عن الإرقاء وآليته، وننوه أن المحاضرة هائلة جداً للامتحان، باسم الله نبدأ ^ _ ^

الفهرس

مقدمة	2
آلية تخثر الدم	3
العوامل المضادة لتكدس الصفائح	4
شلل تخثر الدم	6
مضادات التخثر عن طريق الحقن	8
مضادات التخثر عن طريق الفم	11
ملخص لما سبق	13

مقدمة:

- يجب أن تكون لزوجة الدم في حالة توازن لأنه:
 - ✓ إذا تمييع الدم لدرجة كبيرة سيكون لدينا نزف Bleeding.
 - ✓ وإذا تجلط الدم لدرجة كبيرة سيكون لدينا تخثر Coagulation.
- قد يخسر الإنسان ربع دمه ويكون قد وصل لمرحلة صدمة النزف مما يؤدي للوفاة.
- كما أن نقص بروتين التخثر يؤدي أيضاً للموت.
- في حال تخثر الدم لدينا ثلاث طرق للتعامل معه:
 1. التعامل مع الصفائح الدموية: وهو أخف أنواع المميعات.
 2. التعامل مع عوامل التخثر: وهي أخطر أنواع المميعات.
 3. التعامل مع الخثرة بحد ذاتها: وهي دراسة حديثة العهد وسمي النظام الحال للفيبرين Fibrinolytic System (الأدوية التي تحل الفيبرين).

الإرقاء Hemostasis

هو وقف النزيف الدموي في مكان الأذية وذلك بتشكيل خثرة دموية اعتماداً على عدة عوامل.



مراحل تشكّل الخثرة الدموية:



تخثر الدم

♥ يتألف تشكل الخثرة من تكدس الصفائح وتفعيل شلال التخثر (النظام الحال للفيبرين).

بشكل مبسط:

1 • عند حدوث تمزق للبطانة الوعائية يقلص الوعاء الدموي للتقليل من خسارة الدم.

2 • تراكم الصفائح فوق بعضها.

3 • يوجد في الدم Antithrombine (معاكس للثرومبين).

4 • عند فتح الجرح تتفعل سلسلة من التفاعلات تتوصل لإنتاج كمية من الثرومبين (العامل الثاني).

5 • إذا كانت كمية الثرومبين المتشكلة كافية بحيث تتغلب على Antithrombine يتحول مولد الفيبرين (الفيبرينوجين) إلى الفيبرين.

6 • مما يؤدي لتشكل شبكة الفيبرين (شبكة الخثرة)، ومن ثم إيقاف النزف.

Notes

لكل شخص أرقام ومشعرات خاصة به.

فمثلاً قد نقيس لشخص الضغط فنجد أنه مرتفع ولكن حقيقة قيمته طبيعية لأن مشعرات الشخص الطبيعية مرتفعة.



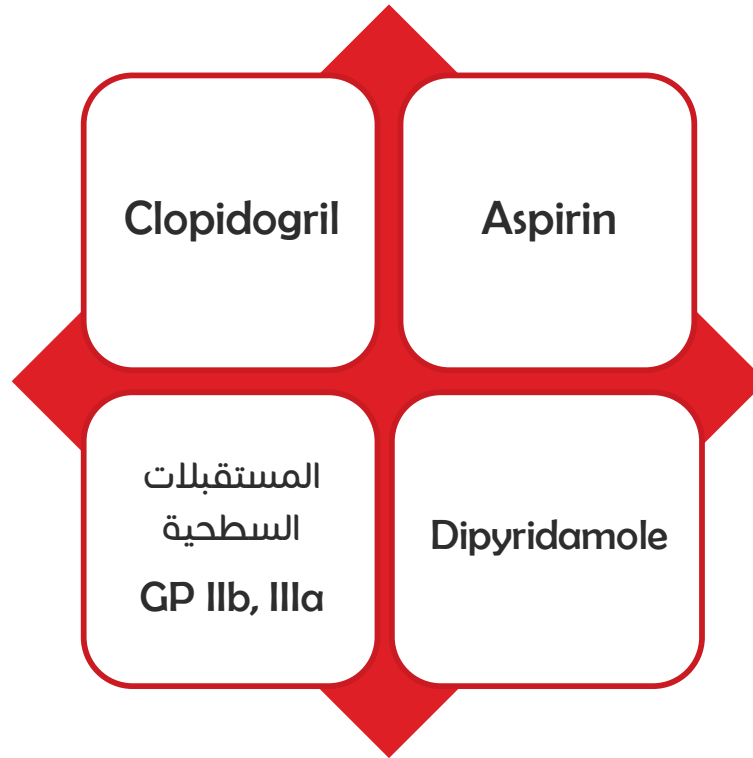
جودي عليه ببسمة لا تبخلي



العوامل المضادة لتكدس الصفائح Anti Platelet Agent

هي الأدوية المضادة لتكدس الصفائح وهي أدوية وقائية وليست علاجية، تعطى هذه الأدوية:

- ✂ **فمويًا:** كالأسبرين. (مميع خفيف يعطى في الحالات البسيطة)
- ✂ **وريديًا:** كالهيبارين (يستعمل في الحالة الخطيرة الإسعافية مع المراقبة).



1 أسبيرين Aspirine:

✂ يؤدي تناول الأسبرين إلى كبح أنزيمات COX1 وبالتالي نقص تركيب الثرومبوكسان A2 (وهو من العوامل المفعلة لعمل الصفائح) ضمن الصفائح، ويقود ذلك بدوره إلى ضعف تراكم الصفائح.

✂ يتطلب ذلك جرعات خفيفة فقط من الأسبرين.

2 ديبيريدامول Dipyridamole:

✂ إن هذا المركب من شأنه أن يقلل من تركيب وتفعيل المستقبلات البروتينية السكرية GPIIb, IIa الموجودة على سطح الصفائح والتي لها دور أساسي في الارتباط مع البروتينات السكرية تحت البطانة.

✂ ويقود ذلك بالتالي إلى كبح عملية تراكم الصفائح.



كلوبيدوغريل Clopidogril:

3

* يكبح هذا المركب تراكم الصفائح نتيجة كبح تصنيع المستقبلات البروتينية GP IIb, IIIa الموجودة على سطحها.

مثبطات المستقبلات السطحية GP IIb, IIIa:

4

أبسيكسيماب Abciximab

لا يرتبط هذا المركب إلى المستقبلات GP IIb, IIIa ويمنعها بالتالي من المساهمة في عملية تراكم الصفائح.

لا يُعطى العقار وريدياً ويستمر عمله حوالي 48 ساعة بعد إيقاف إعطائه.

إيبوبروستينول Epoprostenol

لا يتميز بنفس آلية العمل ويعطى بالتسريب الوريدي.





ملاحظة:

الأسبرين هو الدواء الأخف والأشهر والمفضل من بين مضادات تكديس الصفائح.
قد حدث النزف Bleeding بسبب زيادة الجرعة.

الاستخدامات السريرية للعوامل المضادة لتجمع الصفائح:

- (1) الوقاية من السكتة الدماغية Embolic stroke.
- (2) الوقاية من احتشاء عضلة القلب Myocardial infarction.
- (3) في حال وجود خناق صدر مستقر أو في حالات الأمراض الوعائية المحيطية.
- (4) أثناء استخدام دوران دموي خارج الجسم Extracorporeal Circulations.

Extracorporeal circulation: هو إجراء يتم فيه أخذ دم من دوران المريض حتى يتم إجراء عملية ما على جسمه، وبعد الانتهاء من العملية تتم إعادة الدم إلى دورانه.

تخثر الدم Blood coagulation:

❖ هناك سبيلان لتفعيل ما يسمى بشلال التخثر، يعملان سوية لإنتاج الخثرة في النهاية.

السبيل الداخلي The intrinsic system	السبيل الخارجي The extrinsic system
فيتم إطلاقه نتيجة التماس بين الدم والسطح تحت البطانة (مثل الكولاجين وعامل فون ويلبراند)	يتم إطلاقه نتيجة تحرير الترومبوبلاستين thromboplastin من النسيج الوعائي المتأذي.
ويتم تفعيله خلال 11 دقائق من تمزق البطانة الوعائية.	ويتم تفعيله سريعاً خلال دقائق بعد تأذي البطانة الوعائية.

❖ يستجيب كلا السبيلين للتأذي بشكل أبطأ من استجابة الصفائح.

❖ كما يضاف لما سبق تقلص الوعاء المصاب vasoconstriction، وذلك لمحاولة تخفيف كمية الدم الضائعة.

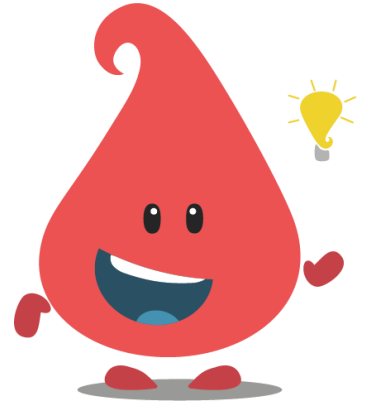
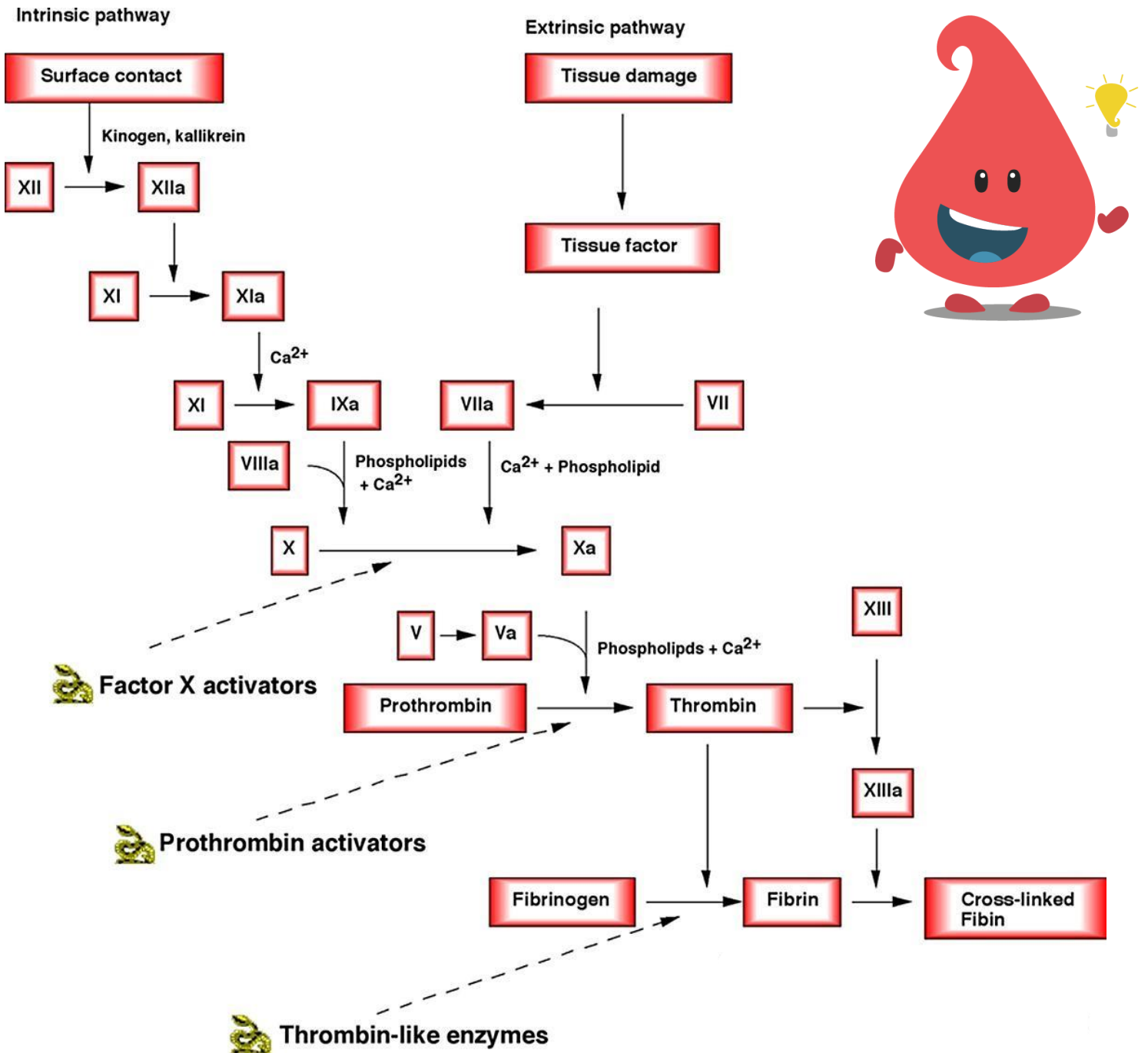
❖ يتضمن شلال التخثر سلسلة من التفاعلات (التي تتواسطها عدة أنزيمات) يحدث خلالها تفعيل عوامل التخثر والتي تقود في النهاية إلى تشكيل الثرومبين thrombin بكميات كبيرة وهو العامل الثاني من عوامل التخثر (سؤال امتحاني هام جداً)





يعتبر الثرومبين مسؤولاً عن تفعيل الخطوة النهائية في سبيلي التخثر كلاهما .
أما عمل الثرومبين فيكون مكبوحاً في الأحوال الطبيعية نتيجة لوجود العامل المضاد للثرومبين antithrombin والذي يجول دوماً في التيار الدموي.
عندما يتم إنتاج كميات كافية من الثرومبين بحيث يتغلب على مضاد الثرومبين الجوال في الدم، يتحول البروتين الذي يدعى بالفيبرينوجين fibrinogen (مولد الفيبرين) إلى مادة الفيبرين fibrin التي تكون على شكل جيل (هلام)، وبالتالي تعطي تماسكاً للعلقة المتشكلة حديثاً.

يمثل المخطط التالي السبيلان الداخلي والخارجي لتخثر الدم بالإضافة للسبيل المشترك بينهما:





كريات الدم الحمراء محاطة بشبكة الفيبرين

شرح المخطط:

السبيل الداخلي Intrinsic pathway:

- ✍ يبدأ عند تعرض الدم لأذية أو تماسه مع ألياف الكولاجين.
- ✍ بوجود عامل التماس يتفعّل العامل السابع VII، يقوم العامل السابع $VIIa$ بتفعيل العامل XI (العامل 11).
- ✍ العامل 11 XIa يفعّل العامل التاسع IX الذي يقوم بدوره بتفعيل العامل العاشر X بوجود العامل الثامن $VIIIa$.
- ✍ وهنا يبدأ السبيل المشترك حيث يقوم العامل العاشر Xa بتحويل البروترومبين إلى ترومبين بوجود العامل الخامس Va .
- ✍ الترومبين بدوره يتواسط تحويل الفيبرينوجين إلى فبرين.
- ✍ بوجود العامل $XIIIa$ (العامل 13 المفعّل) يتم تثبيت الخثرة.

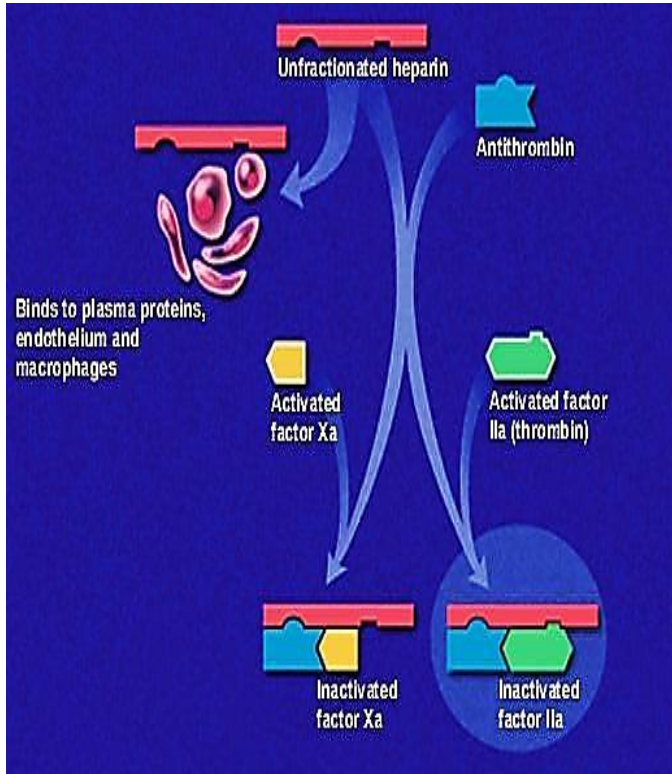
السبيل الخارجي Extrinsic pathway:

- ✍ يتفعل عند أذية النسيج والأوعية الدموية.
- ✍ يبدأ بالعامل النسيجي الذي يفعّل العامل السابع VII.
- ✍ بوجود العامل الثالث III يتواسط العامل السابع $VIIa$ تفعيل العامل العاشر X.
- ✍ نكمل بالسبيل المشترك كما السابق.

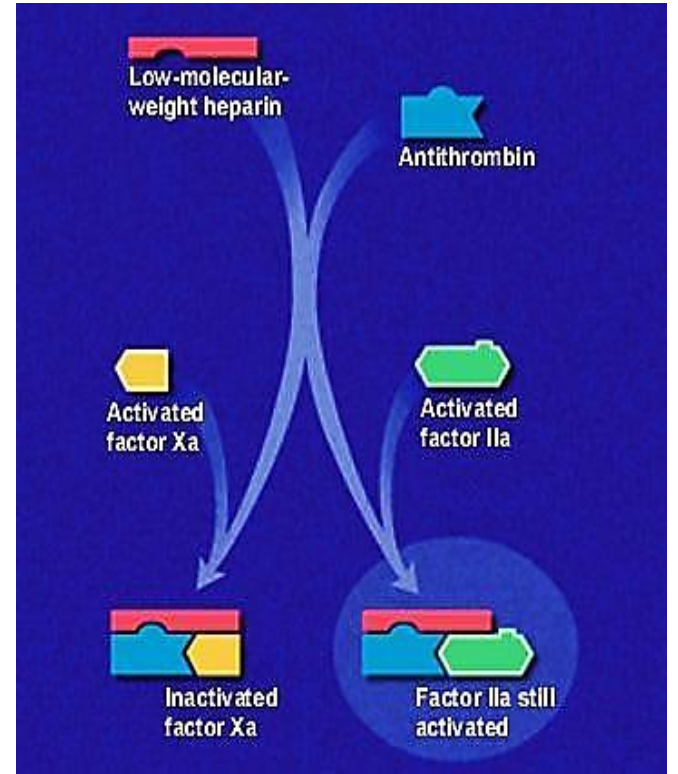
مضادات التخثر عن طريق الحقن

1. هيبارين *Heparin*:

- ✍ يشكل الهيبارين معقداً مع البروتين المضاد للثرومبين الجوال في التيار الدموي.
- ✍ هذا المعقد الناتج يبطل مفعول عوامل التخثر (وخاصة $thrombin$, IXa , Xa).
- ✍ يتوفر الهيبارين كمحسّر غير مجزأ ذو وزن جزيئي مرتفع، أو مجزأ ذو وزن جزيئي منخفض.



(1)



(2)

شرح المخططين السابقين:

✳ في الصورة (1):

✕ يقوم الهيبارين غير المجزأ (ذو الوزن الجزيئي المرتفع) بتثبيط الترومبين المفعّل وذلك بآلية غير مباشرة، حيث يرتبط الهيبارين مع العامل المضاد للترومبين والذي بدوره يرتبط مع الترومبين ويثبّط فعاليته، لذلك هو تثبيط غير مباشر حيث لا يوجد اتصال بين الهيبارين والترومبين.

✕ أو يقوم الهيبارين بتثبيط العامل العاشر المفعّل وذلك بارتباطه مع العامل المضاد للترومبين أيضاً وبالتالي فهو تثبيط غير مباشر.

✳ في الصورة (2):

✕ يقوم الهيبارين المجزأ (ذو الوزن الجزيئي المنخفض) بتثبيط العامل العاشر المفعّل فقط، دون أن يستطيع تثبيط الترومبين (لأن السلاسل القصيرة ذات الوزن الجزيئي المنخفض للهيبارين لا تتمكن من التثبّت على الترومبين).



هناك عدة تأثيرات للهيبارين على الإرقاء وهي: (سؤال امتحاني)

- ✓ كبح عوامل التخثر المتفعلة وخاصة thrombin, Xa.
- ✓ إطلاق ما يسمى بكابح سبيل العامل النسيجي (TFPI) Tissue Factor Pathway Inhibitor
- ✓ من الجدار الوعائي، والذي يعزز بدوره فعل الهيبارين.
- ✓ تفعيل ليبوبروتين ليباز Lipoprotein lipase والذي يقلل من قدرة الصفائح على الالتصاق.
- ✓ لا تعتبر الهيبارينات فعالة عن طريق الفم حيث تعطى عبر الوريد Intravenously أو بالحقن تحت الجلد Subcutaneous injection.
- ✓ لا يعبر المشيمة Placenta ولا يدخل في تركيب حليب الأم، لذا يُعتبر آمن للمرأة الحامل.
- ✓ هناك خواص حركية مختلفة لنمطي الهيبارين سابق الذكر.

الهيبارين غير المجزأ Unfractionated heparin

- ✗ ترتبط الحركية بالجرعة؛ بحيث يكون نصف العمر قصير جداً حوالي 30 دقيقة بالجرعات المنخفضة، ويزداد بازدياد التركيز.
- ✗ يُعطى هذا الشكل من الهيبارين كحقن متكررة ضمن الوريد أو بالتسريب المستمر.

الهيبارين المجزأ منخفض الوزن الجزيئي Low-molecular-weight heparin (LMWH)

- ✗ يمتلك هذا الشكل على الأقل ضعف فترة تأثير الشكل السابق (الهيبارين غير المجزأ)، وكذلك فإن الفعل المضاد للتخثر يعتبر أقوى.
- ✗ يُعطى كحقن تحت الجلد، ونحن بحاجة لإعطاء الحقنة مرة أو مرتين في اليوم.

مراقبة المعالجة بالهيبارين Control of heparin therapy: فقرة هامة ^_^

- ☠ تتم عادة مراقبة درجة فعالية المركب عالي الوزن بقياس زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعّل.
- ☠ Activated Partial Thromboplastin Time (APTT)
- ☠ هذا الاختبار يعتبر الاختبار المتخذ عالمياً لمراقبة سبيل التخثر الداخلي، والذي يجب أن يكون متطولاً 1.5-2 مرة.
- ☠ أما بالنسبة للهيبارين منخفض الوزن فلا داعي لمراقبته لأن تأثيره متوقع الحدوث مسبقاً.





التأثيرات غير المرغوبة Unwanted effects:

- (1) **النزف Haemorrhage**: ويمكن هنا معاكسة تأثير الهيبارين بإعطاء حقنة وريدية من سلفات البروتامين protamine sulphate.
- (2) **نقص الصفائح الدموية Thrombocytopenia**: ولكن من النادر ما يحدث هذا إذا استمرت المعالجة فقط لمدة 7 - 10 أيام.
- (3) **فرط كالسيوم الدم Hyperkalaemia**: ويحدث ذلك عادة بعد سبعة أيام من بدء العلاج.
- (4) **تفاعلات فرط تحسس Hypersensitivity reactions**

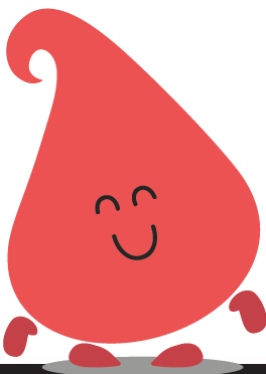
مضادات التخثر الفموية Oral anticoagulants

- أشهرها مثبطات فيتامين K، ومثالها **الوارفارين warfarin**:
- يكبح الوارفارين تحويل الفيتامين K إلى شكله الفعال، وبالتالي يتم كبح عوامل التخثر المعتمدة على هذا الفيتامين، وهي الثاني II، السابع VII، التاسع IX، العاشر X.
- يُعتبر الوارفارين Warfarin هو العقار الفموي المضاد للتخثر والأشيع استخداماً.
- يمتلك نصف عمر طويل جداً 1 - 1.5 يوم.
- لكنه يعبر المشيمة ويمكنه التأثير على الوليد، لذا لا يوصف للمرأة الحامل.

مراقبة وضبط العلاج بمضادات التخثر الفموية

Control of oral anticoagulant therapy

يعتبر العامل السابع VII هو العامل الأكثر حساسية لنقص فيتامين K، ولأنه يعد من عوامل السبيل الخارجي فإن زمن البروثرومبين APTT (وهو الاختبار المستخدم لمراقبة السبيل الداخلي) يعتبر مفيداً لمراقبة عوامل التخثر المعتمدة على الفيتامين K.





→ تتم معايرة درجة تطاول زمن البروثرومبين المطلوبة بالمقارنة مع ما يسمى بالمعدل الطبيعي العالمي وهي تختلف باختلاف الحالة المرضية حيث يُطلب تطاول بمقدار:

✱ 2- 2.5 مرة للوقاية من الخثار الوريدي Deep vein thrombosis.

✱ 2- 3 مرات للوقاية من التخثر في عمليات جراحة مفصل الورك، وكسور الفخذ.

Hip surgery and fractured femur operations.

✱ 3- 4.5 مرات للوقاية من الخثار الوريدي الناكس recurrent deep vein thrombosis

ملاحظة:

الهيبارين غير فعال عن طريق الفم ويعطى للمرأة الحامل لأنه لا يمر عبر المشيمة، أما الوارفارين يعطى عن طريق الفم فقط ولا يعطى للمرأة الحامل لأنه يمر عبر المشيمة ويشوه الأجنة.

النظام الحالّ للفيبرين The Fibrinolytic System

- ♣ يعتبر انحلال الفيبرين آلية فيزيولوجية تهدف إلى نزع شبكة الفيبرين ضمن الخثرة أي انحلال قالب العلكة الدموية.
- ♣ تبدأ هذه العملية بتفعيل البلاسمينوجين (مولد البلاسمين) الجوال ضمن الدم، حيث تتم تجزئته ليعطي بالنتيجة الأنزيم الفعال المسمى بلاسمين، ولكن ذلك يتم موضعياً فقط أي مكان الأذية.
- ♣ يجزئ البلاسمين بدوره كلاً من الفيبرينوجين (مولد الفيبرين) والفيبرين محولاً إياهما إلى نواتج متحللة.

العوامل الحالة للفيبرين (الحالة للخثرات)

- ⌘ مثالها الستربتوكيناز streptokinase و يوروكيناز urokinase
- ⌘ يُستحصل الستربتوكيناز من المكورات العقدية الحالة للدم وهو يبقى غير فعال حتى يشكّل معقداً مع البلاسمينوجين ضمن الدوران.
- ⌘ يعطى العقار ضمن الوريد أو ضمن الشريان.
- ⌘ لا يتمتع العقار بتأثير سريع لأنه يحتاج لفترة حتى يشكّل المعقد مع البلاسمينوجين.





- فترة تأثيره تدوم طويلاً ونصف عمره الحيوي يبلغ 23 دقيقة.
- العامل المضاد (المعاكس) لحالات الفيبرين هو tranexamic acid.

الأدوية التي تستعمل في الحالات الإسعافية للجلطات الشديدة:

- 1- الهيبارين.
- 2- الستربتوكيناز.

ملخص لما سبق

الإرقاء:

هو وقف النزف الدموي في مكان الأذية وذلك بتشكيل خثرة دموية.

مراحل تشكل الخثرة:

- 1) تكدس الصفائح الدموية.
- 2) تفعيل شلال التخثر.
- 3) تفعيل النظام الحال للفيبرين.

آلية تخثر الدم باختصار:

حدوث النزف يؤدي إلى تقلص الوعاء الدموي

← يحوي الدم على antithrombine

← حيث تتفعل سلسلة من التفاعلات الكيميائية التي تؤدي لتشكيل الثرومبين

← عندما يصل مستوى الثرومبين في الدم لمستوى أعلى من Antithrombine

← يتحول مولد الفيبرين إلى فيبرين وتتشكل الخثرة.

الأدوية المضادة لتكدس الصفائح:

الأسبيرين، ديريديمول، كلوبيدوغريل، مثبطات المستقبلات السطحية GP IIb, IIIa





العوامل المضادة للتخثر عن طريق الحقن:

الهيبارين: إذ يبطل مفعول عوامل التخثر.

والدواء المعاكس له بالتأثير هو **سلفات البروتامين**.

العوامل المضادة للتخثر عن طريق الفم:

مثبطات فيتامين K كالوارفارين: إذ يؤثر على العامل 2، 7، 9، 10 بالتحديد.

لا يوصف للمرأة الحامل لأنه يعبر المشيمة ويشوه الأجنة.

العوامل الحالة للفيبرين:

كالستربتوكيناز: الذي يستعمل في حالات احتشاء القلب الحاد

والدواء المعاكس له بالتأثير هو tranxamic acid

إلى هنا نصل إلى ختام محاضرتنا نأمل أن نكون قد حققنا لكم الفائدة ^_^





أضف ملاحظاتك





RBC_s