

السلام عليكم

نتابع معكم أصدقائنا مادة الباطنة الدموية بالحديث عن موضوع مهمّ للدكتورة سهام سليمان بعنوان المميّعات...، نوهّ إلى أننا قمنا بإضافة علامة * عند الفقرات التي تمّ إعطاؤها في المُدرج وهي الفقرات الأكثر أهمية والواجب دراستها، لكن الدكتورة ذكرت أيضاً أنّها بإمكانها أن تسألنا عن الأدوية المعروفة من أسبرين، وارفارين، هيبارين... في الامتحان حتى لو لم تعطهم لأنّها هامة ولأنّها قد مرّت معنا كثيراً سابقاً

لذلك فالأولوية لدراسة الفقرات التي بجانبها * ثمّ أشهر الأدوية، نرجو أن نتمكّن من إيصال المعلومة لكم بأفضل طريقة ممكنة..

الفهرس

رقم الصفحة	عنوان الفقرة
2	الخُثرات الشريانية
4	الوقاية من وعلاج الخُثرات الوريدية
4	الُمميّعات
8	تقييم الخطورة لحدوث التهاب وريد خثري وصمة رئوية للمرضى المقيمين بالمشفى



مقدمة

- هل كل خثار يحتاج إلى تقصي سببه؟
- مثلاً إذا كان لدينا حالة من الخثار الوريدي ذات أسباب معروفة فلا نحتاج إلى تقصي السبب، أما في حال وجود خثار غير معروف السبب (لا يوجد ركودة، لا يوجد عمل جراحي حديث، لا يوجد مرض ظاهر...) فيجب عندها البحث عن سبب الخثار.
- تختلف الجمعية الأميركية لأمراض الدم في هذه الفكرة، حيث توصي بتدبير الخثار وعلاجه بالمُعيات بدون إعطاء أهمية لسبب الخثار¹، كما أنها توصي بالتميع مدى الحياة عند وجود حالة خثار واحدة عند الشخص سواءً عُرف سبب هذا الخثار أم لم يُعرف.

الخثرات الشريانية

- ❖ تهدف الوقاية من الخثرات الشريانية بشكل أساسي إلى إنقاص العوامل المؤهبة للتصلب العصيدي.*
- ❖ ويتضمن علاج الخثرات الشريانية مُضادات الصفائح وحالات الخثرة.

أولاً: مضادات الصفائح

الأسبرين Aspirin

- هو أستيل ساليسيليك أسيد.
- يُثبِّط بشكل غير عكوس خميرة سيكلو أوكسيجيناز COX.
- ويؤدِّي التثبيط لنقص إنتاج الترومبوكسان TXA2، وبالتالي إضعاف إفراز الصفائح وتجمّعها.
- يُثبِّط الأسبرين بالجرعات المنخفضة 81-325 مغ (وهي الجرعات المُستخدمة في علاج والوقاية من الأمراض القلبية الوعائية) بشكل انتقائي COX1.
- يحدث تأثير الأسبرين على الصفائح خلال ساعة ويستمر خلال فترة حياة الصفائح المتأثرة (حوالي أسبوع).

التيكلوبيدين Ticlopidin

- يُثبِّط بشكل انتقائي تجمع الصفائح المُحدث بال ADP.
- وهو أكثر تأثيراً من الأسبرين في إنقاص الحوادث الوعائية.
- لكن قد خفَّ استخدامه بسبب السمية الدموية المُحدثة بسببه، بما فيها فرغرية نقص الصفائح الخثرية TTP.

¹ أحياناً يتمّ تكليف المريض بإجراء فحوصات مكلفة مادياً لمعرفة سبب الخثار، ولكن بالنتيجة التدبير سيكون بالمعيات مدى الحياة.

الكلوبيدوغريل Clopidogrel

- ✦ يحصر بشكل انتقائي غير عكوس مستقبلات ADP على غشاء الصفائح.
- ✦ وهو يُشابه التيكلوبيدين لكن تأثيراته الجانبية أقل.
- ✦ يستخدم في المتلازمات الإكليلية الحادة.
- ✦ نادراً ما يُسبب فرغرية نقص الصفائح الخثرية TTP.

البرازوغريل Prasugrel

- ✦ دواء حديث يُشبه الكلوبيدوغريل ويُستخدم في المتلازمات الإكليلية الحادة.

ثانياً: مضادات مستقبلات المُعقد GPIIb/IIIa

تقوم بحصر مستقبلات الفيبيرينوجين على سطح الصفائح.

وتوجد منها 3 مجموعات:

- ✓ هجين من أضداد فأرية-إنسانية: Abciximab.
- ✓ مُركّب صناعي ببتيدي: Eptifibatide.
- ✓ مُركّب صناعي غير ببتيدي: Tirofiban.

ويتم استخدام هذه الأدوية في المداخلات الغازية على الشرايين الإكليلية.

ثالثاً: الأدوية الحالة للخثرة (الفيبرين) Thrombolytic (Fibrinolytic) drugs

الستربتوكيناز (SK) Streptokinase

- ✦ تستخلص هذه الأدوية من مزارع جراثيم العُقديات (Streptococcus) من الزمرة β الحالة للدم.
- ✦ عمرها النصفى حوالي 20 دقيقة.
- ✦ تشكّل معقد مع البلازمينوجين وتؤدي لتفعيله وبالتالي **تشكيل البلازمين**.
- ✦ كما تؤدي لحلّ الفيبرين الموجود ضمن الخثرة والفيبرينوجين الحر وبالتالي نقص مستوى الفيبرينوجين وخطورة النزف.
- ✦ تؤدي لتشكّل أضداد وبالتالي فإنّ ذلك قد يُعيق إعادة استخدامها.
- ✦ وتتشكّل لدى المرضى الذين تعرّضوا سابقاً لـ SK أو لديهم إنتان سابق بالعقديات أضداد بمستوى كافٍ لإبطال فعالية SK.

اليوروكيناز (UK) Urokinase

- تستخلص هذه الأدوية من مزارع خلايا كلية الجنين الإنساني.
- العمر النصفى حوالي 20 دقيقة.

مفعّلات البلازمينوجين النسيجي T- PA

- تنتج باستخدام الهندسة الوراثية.
- العمر النصفى حوالي 5 دقائق.
- لا تؤدي لتشكّل أضداد.
- تؤدي لانحلال الفيبرين بشكل نوعي دون تأثير جهازى.
- الاختلالات النزفية المشاهدة تشابه في الشدة والتكرار لما يحدث في الستربتوكيناز مما يُشير إلى أنّ النوعية في حلّ الفيبرين لا تمنح حماية من النزف.

الوقاية من وعلاج الخثرات الوريدية *

Prevention and Treatment of Thromboembolism

❖ تُشكّل الخثرات الوريدية مشكلة فيما يلي:

- **بعد الجراحة**، خاصة لدى المرضى عاليي الخطورة مثل: كبار السن، مرضى الأورام الخبيثة.
- وجود **سوابق خثار وريدي**.
- **الراحة بالسرير**: خاصة بعد الرضوض أو احتشاء القلب، أو أمراض أخرى.

❖ ويتم استخدام المميّعات للوقاية من وعلاج الخثرات الوريدية.

كما نعلم تُستخدم المميّعات إمّا للوقاية أو العلاج.

المميّعات Anticoagulants

الهيبارينات وأنواعها

الهيبارين النظامي (غير المجزأ) UFH

- يتم الحصول عليه من رئة البقر أو مخاطية أمعاء الخنزير.
- يرتبط بمضاد الترومبين AT مما يؤدي إلى تثبيط العوامل Xa و IIa، وبشكل أقل العوامل XIa, XIIa, IXa.
- طريق الإعطاء: يُعطى وريدياً IV وتحت الجلد SC.

- ◀ طريقة المراقبة: يُراقب من خلال **aPTT** حيث يجب أن يكون 1.5-2 ضعف الشاهد. *
- ◀ الجرعة: 80U/كغ جرعة أولية، ثم 18U/كغ/سا (20.000-24.000U/يوم).
- ◀ يجب قياس aPTT كل 4-6 ساعات حتى يتجاوز الحد الأدنى من المجال العلاجي.
- ◀ التصفية: يُستقلب في الكبد، ويتم إطراح نواتج الاستقلاب في البول.

الهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي LMWHs

- ◀ تشتق من شطر الهيبارين غير المجزأ كيميائياً أو إنزيمياً إلى وحدات بوزن جزيئي وسطي حوالي 5 KDa.
- ◀ ترتبط بمضاد الترومبين كما في الهيبارين، لكن لديها فعالية محدودة مضادة للترومبين بالمقارنة مع الفعالية المضادة للعامل Xa.
- ◀ لا يُمكن مراقبة المعالجة بالـ LMWHs بـ aPTT.
- ◀ لا يُمكن تعديلها بإعطاء البروتامين.

تتميز بـ:

- ✓ توافرها الحيوي أفضل من UFH.
- ✓ تأثيرها أقل في إحداث نقص الصفائح.
- ✓ عمرها النصف أطول من UFH وبذلك يُمكن إعطاؤها مرة يومياً.
- ✓ لا تحتاج إلى مراقبة مخبرية.
- ✓ يتم إطراح LMWH عبر الكلية لذلك يجب تعديل الجرعات عند وجود قصور كلوي.

من اختلاطات استعمال الهيبارينات بنوعيهما (UFH, LMWH):

- ✓ النزف: يُعالج بإيقاف الهيبارين وأحياناً قد يتطلب إعطاء البروتامين في UFH.
- ✓ هشاشة العظام بالاستعمال المديد.
- ✓ نقص الصفائح.
- ✓ ارتفاع في خمائر الكبد بشكل عكوس عند استخدام LMWH وUFH.

السكريدات الخماسية Pentasaccarides

الفونداپارينوكس Fondaparinux

- ✓ يُثبِّط العامل Xa، يتم إعطاؤه تحت الجلد ولا يتطلب مراقبة مخبرية.
- ✓ لا يؤدي لحدوث نقص صفائح كما في UFH, LMWH.

الإدراپارينوكس Idraparinux

✓ طويل التأثير عمره النصفى 130 ساعة مما يُمكننا من إعطاء جرعة واحدة مرة أسبوعياً.

مُثَبِّطات الترومبين بشكلٍ مباشرٍ (DTI) Direct Thrombin Inhibitors

عند المرضى الذين لديهم **نقص صفيحات فُحْدَث بالهيبارين HIT**: يجب إيقاف الهيبارين لديهم واستخدام مُمَيِّع بديل مثل DTI.

من مثبّطات الترومبين بشكل مباشر:

- × الهيرودين Hirudin أو مشابهاته مثل Lepirudin و Bivalirudin.
- × الأرجاتروبان Argatroban.
- × الدايبجاتران Dabigatran: مثبّط مباشر للترومبين يُعطى فمويّاً.

الوارفارين Warfarin

- ⊖ يُثَبِّط الوارفارين الخميرة المُرجعة للفيتامين K مما يُثَبِّط عوامل التخثر VII, IX, X, II, Protein S, Protein C مؤدياً لاصطناع عوامل تخثر غير قادرة على أن تتواسط تفاعلات التخثر.
- ⊖ العمر النصفى للوارفارين في البلازما: 36 ساعة.
- ⊖ يتطلّب الوصول للمستوى العلاجي 4 - 5 أيام.
- ⊖ **المراقبة**: يتمّ ضبط الجرعة بمراقبة **PT**. *
- ⊖ المواد المستخدمة في هذا التحليل تأتي من مصادر مختلفة تؤدي لنتائج PT مختلفة لنفس العينة مما استدعى توحيد النتائج عبر استعمال INR.

- للوقاية يُنصح بضبط INR بحيث يكون ≥ 2 .
- للعلاج يُنصح بضبط INR بحيث يكون 2-3.

تؤدي التداخلات الدوائية لزيادة تأثير الوارفارين بعدة آليات * هالام

- ◀ إنقاص استقلاب الوارفارين: مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، الأميودارون Amiodarone.
- ◀ زيادة حساسية المستقبلات الكبدية للوارفارين: الكوينيدين Quinidine.
- ◀ التداخل بامتصاص الفيتامين K: الصادات واسعة الطيف، الكوليستيرامين.
- ◀ إزاحة الوارفارين من مكان ارتباطه بالألبومين: السلفوناميدات.
- ◀ مثبّطات وظائف الصفيحات: مثل الأسبرين.
- ◀ زيادة تناول الكحول، قصور القلب، الأمراض الكبدية والكلوية، فرط نشاط الدرق، الأمراض الحموية.

بينما الأدوية التي تؤدي لإنقاص تأثير الوارفارين * هالم

◀ عن طريق زيادة حثّ الخمائر الكبدية التي تستقلب الوارفارين هي:

- الباربيتورات Barbiturates.
- الريفامبيسين Rifampicin.

مضادات استقلاب الوارفارين *

◀ ارتفاع التوتر الشرياني الشديد غير المضبوط.

◀ السكتة الدماغية غير الخثارية (السكتة الدماغية النزفية).

◀ القرحة الهضمية غير الشافية.

◀ المراحل المتقدمة لأمراض الكبد والكلية.

◀ وجود اضطراب سابق في الإرقاء الدموي.

◀ عدم المطاوعة.

بعض الملاحظات حول الوارفارين:



✍ لا يُستخدم الوارفارين في الأشهر الثلاثة الأولى للحمل بسبب إمكانية حدوث التشوهات، وكذلك الأمر في الأشهر الأخيرة للحمل لأنه قد يترافق مع نزف جنيني.

✍ لذلك يُستخدم الهيبارين للتميع خلال الحمل.

✍ إن تنخر الجلد المُحدث بالوارفارين هو اختلاط دراماتيكي للمعالجة بالوارفارين، يحدث خلال الأسبوع الأول للمعالجة، ويترافق عند البعض مع عوز بروتين C.

✍ تبدأ الآفة الجلدية غالباً في أجزاء الجسم الشحمية (الثدي - البطن - الفخذ) على شكل بقع حمامية وتتطور إلى فقاعات يتبعها تنخر جلدي واضح الحدود، وتظهر خزعة الجلد تنخر مُعمّم لأوعية الجلد.

الوقاية من الخثرات الوريدية * كامل الفقرة

✍ تكون الخثرات الوريدية شائعة لدى مرضى المشافي المقبولين.

✍ حيث يُقدّر خطر حدوث DVT بعد تبديل مفصل الورك بـ 50٪ في حال عدم استخدام التميع الوقائي.

✍ إن 10٪ من وفيات مرضى المشافي ناجمة عن الصمة الرئوية PE، والصمة الرئوية هي من أسباب وفيات المشافي التي يُمكن الوقاية منها بالتميع.

تتضمن الإجراءات الوقائية:

- ← الحركة بشكل مُبكر.
- ← رفع الطرفين السفليين.
- ← الجوارب الضاغطة.
- ← الأجهزة ذات الضغط الهوائي المُتقطع.
- ← إعطاء المُمَيِّعات مثل الهيبارين ومضادات الترومبين المباشرة.

يجب تقييم خطر الخثار لدى كل المرضى المقبولين في المشفى وإعطاء التمييع الوقائي المناسب:

- المرضى ذوو الخطورة المنخفضة: لا حاجة لإجراءات خاصة إنَّما فقط الحركة باكراً.
- المرضى ذوو الخطورة العالية: الجوارب الضاغطة وإعطاء LMWH.

تقييم الخطورة لحدوث التهاب وريد خثري وصمة رئوية للمرضى المُقيمين بالمشفى

المرضى الذين لديهم خطورة VTE Venous Thrombosis-Embolism

الأمراض الداخلية:

- نقص الحركة لمدة ≤ 3 أيام.
- أو من المتوقع نقص حركة مستمر ناجم عن حالة طبيعية مع أي عامل خطورة VTE.

مرضى الجراحة أو الرضوض:

- التخدير العام + عمل جراحي يستغرق أكثر من 90 دقيقة.
- العمل الجراحي على الحوض أو الطرف السفلي تحت التخدير العام + عمل جراحي يستغرق < 60 د.
- القبول الجراحي الحاد بسبب التهابي أو مشكلة في البطن.
- توقع وجود نقص مهم بالحركة.
- وجود أي عامل خطورة VTE.

عوامل الخطورة لـ VTE *

1. مرض خبيث فعال أو مريض يخضع للعلاج الكيماوي.
2. العمر أكبر من 60 سنة.
3. قصة قبول بالعناية المُشدِّدة.
4. التجفاف.

5. فرط خثار معروف لدى المريض.
6. البدانة (BMI < 30 كغ/م²).
7. واحد أو أكثر من الأمراض المُرافقة (مثل أمراض قلبية، غدية، تنفسية، إنتانات حادة، حالات التهايبية).
8. حادث خثاري سابق لدى المريض أو لدى قريب من الدرجة الأولى.
9. المعالجة الهرمونية المعیضة HRT.
10. العلاج بموانع الحمل الحاوية على الاستروجين.
11. الدوالي والتهايب الوريد.

معالجة الخثرات الوريدية

- ◀ **الهدف:** منع حدوث خثرات أكثر ومنع الصمة الرئوية.
- ◀ بينما حل الخثرة المُتشكّلة يكون بالفعالية الحالة للفيبرين الطبيعية (الفيزيولوجية).
- ◀ يجب بدء التميع بإعطاء الهيبارين الذي يستمر لمدة 5 أيام ريثما نصل للمجال العلاجي للوارفارين الذي يُعطى معه بنفس الوقت.

المعالجة بالوارفارين لوحده مُضاد استطباب كمعالجة أولية للخثار الحاد بسبب:

- التأخر في الوصول للتميع العلاجي.
- التفاقم العابر لفرط الخثار الناجم عن الهبوط السريع في فعالية البروتين C.
- يجب أن تُعالج الصمة الرئوية بنفس طريقة معالجة التهايب الوريد الخثري العميق.
- إن LMWH مثل Tinzaparin, Dalteparin, Enoxaparin فعالة وآمنة مثل UFH في علاج DVT وPE، وهذا يُساعد في علاج المرضى خارج المشفى.

مضادات الاستطباب المطلقة لاستخدام الهيبارين *

- A. النزف الفعّال.
 - B. نقص الصفائح المُحدث بالهيبارين HIT.
 - C. قصة سابقة لنقص صفائح مُحدث بالهيبارين HIT.
 - D. الحساسية للهيبارين.
- 👉 المرضى الذين لديهم **تميع زائد بالهيبارين بدون وجود نزف مهم** يُمكن معالجتهم فقط بإيقاف الدواء حيث أنّ العمر النصف للهيبارين (1-2 سا) ويضمن عودة سريعة لـ aPTT للمجال العلاجي.
- 👉 المرضى الذين لديهم **تميع زائد مع نزف فعّال** يجب أن يُعكس تأثير الهيبارين بإعطاء **سلفات البروتامين** بالتسريب الوريدي البطيء (1 مغ من سلفات البروتامين تُعدّل 100 وحدة هيبارين).

إنّ المعالجة بالوارفارين لوحده مضاد استقلاب كعلاج أولية للثثار الحاد بسبب:

- التأخّر في الوصول للتمميع العلاجي.
- التفاقم العابر لفرط الثثار الناجم عن الهبوط السريع في فعالية البروتين C.

المرضى الذين لديهم خطر النزف يفضل بدء المعالجة لديهم داخل المشفى، يشمل هؤلاء المرضى الحالات التالية *

- ✍ المرضى الذين لديهم نزف فعّال.
- ✍ قصة حديثة لعمل جراحي.
- ✍ قصة سابقة لنزف هضمي أو نزف بالجملة العصبية.
- ✍ رض حديث أو حادث وعائي دماغي حديث.
- ✍ استخدام NSAID's في نفس الوقت.
- ✍ نقص الصفائح.
- ✍ القصور الكلوي.

مدة التميع *

مدّة التميع	الحالة
6 أسابيع	التهاب وريد خثري في الربلة معروف السبب
3 أشهر	التهاب وريد خثري في الطرف السفلي معروف السبب
3 - 6 أشهر	التهاب وريد خثري مجهول السبب
12 شهر (على الأقل)	التهاب وريد خثري متكرر مجهول السبب
فترة طويلة الأمد/غير محدّدة	حادث صمي خثري مع عامل خطورة
6 أشهر (على الأقل)	صمة رئوية
فترة طويلة/غير محدّدة	صمة رئوية كتلية

استخدام المميّعات لفترة أطول:

- يجب إعطاء التميع مدى الحياة عند الذين لديهم ثثار لمرتين على الأقل أو أكثر مع ضبط INR 2-3.

الحالات التي تشكّل عوامل خطورة دائمة لحدوث الثثار وبجاجة لتميع دائم: *

- ✧ أضداد الفوسفوليبيد.
- ✧ فرط الهوموسيستين.

- ✧ الخبثاة: وهي مؤهّب شديد للخبثار، لذلك يُمَيِّع مرضى الأورام.
- ✧ عوز بالعوامل الطبيعية المضادة للتخثر (AT).
- ✧ العامل الخامس لايدن² متماثل الأمشاج: أحادي الزيجوت يُمَيِّع في حال تكررت الخبثارات أما المتماثل فيُمَيِّع دائماً.

الحالات الطبية التي تزيد تأثير الوارفارين (تزيد زمن PT): *

- ✧ العمر المتقدم
- ✧ الحمى
- ✧ فرط نشاط الدرق
- ✧ سوء التغذية
- ✧ سوء الامتصاص
- ✧ قصور القلب الاحتقاني
- ✧ السرطان.

الحالات الطبية التي تعاكس تأثير الوارفارين (تنقص زمن PT): *

- ✧ الحمية الغنية بفيتامين K
- ✧ المقاومة للوارفارين الوراثية
- ✧ قصور الدرق
- ✧ التناذر النفروزي.

تمميع المرضى خارج المشفى: *

- ✧ يُفَضَّل متابعة هؤلاء المرضى في عيادة التميع (عيادة متخصصة).
- ✧ يتم عادةً تزويد المريض بكُتَيْب يتضمّن جرعة الوارفارين ورقم INR.
- ✧ يُمكن المراقبة بالمنزل للمريض المتعلّم والمُلمّ بالنتائج.

تدبير النزف الناجم عن زيادة جرعة الوارفارين *

إنقاص جرعة الوارفارين أو إيقافه	INR <3>6 (الهدف 2.5)
إعادة الوارفارين عندما يُصبح INR >5	INR <4>6 (الهدف 3.5)
1. إيقاف الوارفارين 2. إعادة الوارفارين عندما يُصبح INR >5	INR <6>8 بدون نزف، أو نزف طفيف
1. إيقاف الوارفارين 2. إعادة الوارفارين عندما يُصبح INR >5 3. إذا كان هناك عامل خطر للنزف يُعطى 0.5-2.5 مغ من vit.K فمويًا.	INR <8 بدون نزف، أو نزف طفيف

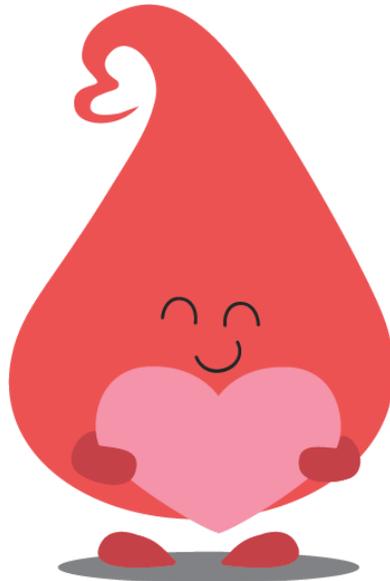
² هو شكل متطفر من العامل الخامس، بسبب هذه الطفرة لا يستطيع البروتين C "وهو بروتين مضاد للتخثر يعمل عادة على تثبيط النشاط التالي للتخثر العامل الخامس" الارتباط طبيعياً بالعامل الخامس مما يزيد الأبهة للخبثار.

<p>1. إيقاف الوارفارين 2. إعطاء مُعقّد ركازة البروترومبين U50/كغ (أو 15 مل/كغ من FFP) 3. إعطاء 5 مغ من vit.K فموياً أو وريدياً</p>	<p>نزف مهم</p>
<p>في حال حدوث نزف غير متوقع يجب البحث عن سبب تشريحي مَوْضَع للنزف</p>	

ذكرت الدكتورة أنّه يجب أن نضع في بالنا بأن يكون هدف التميع INR بين 2.5-3.5.

والعيش عيشان ذا صفو وذا كدر
وتستقر بأقصى قاعه الدرر
وليس يكسف إلا الشمس والقمر

الدهر يومان ذا أمن وذا خطر
أما ترى البحر تعلو فوقه جيف
وفي السماء نجوم لا عداد لها



تجرّع ذلّ الجهل طول حياته

ومن لم يذق مرّ التعلّم ساعة