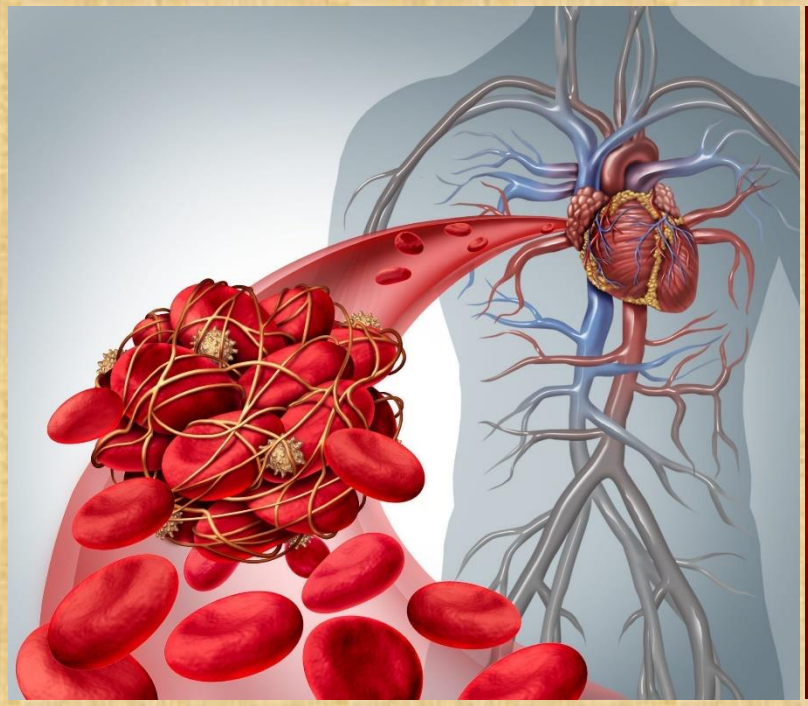
الفصل الثالث

اولاً : فرط الخثار Hyper coagulation

ثانياً : مضادات الصفيحات والمميعات وحالات الخثرة
Antiplatelet, Anticoagulant &Thrombolytic Drugs

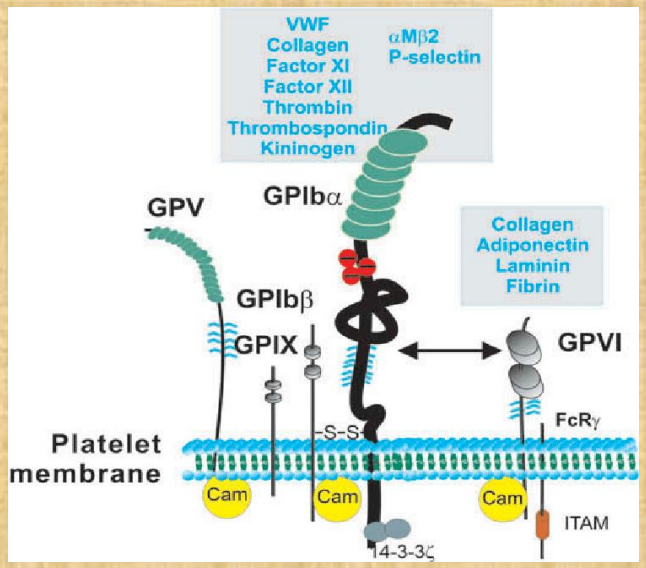


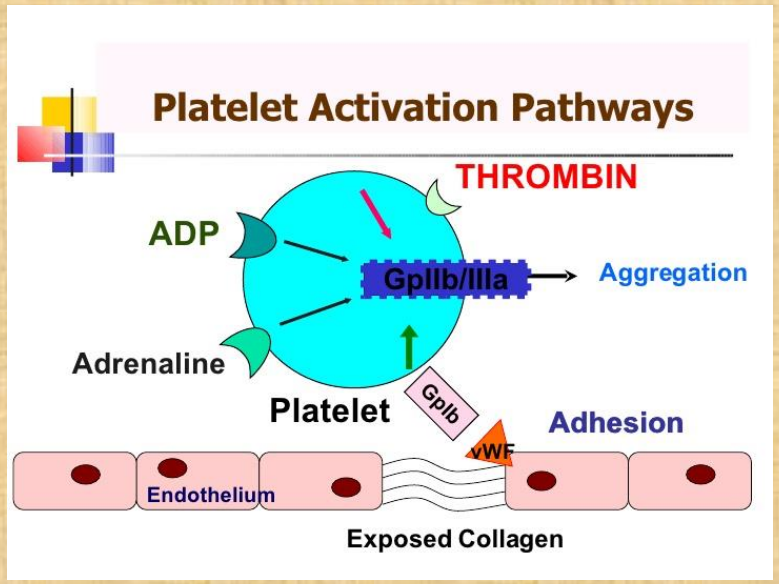
اولاً : فرط الخثار Hyper coagulation

مخطط المحاضرة	
العنوان	العنوان
تذكرة فيزيولوجية عن سبل التخثر	المقاومة للبروتين C المفعل وطفرة العامل الخامس V Leiden
المثبطات الفيزيولوجية للتخثر	طفرة مورثة البروثرومبين
أسباب الاضطرابات الخثارية	عسر تصنع الفيبرينوجين
عوز الأنتي ثرومبين	الأسباب المكتسبة لفرط الخثار
عوز البروتين C و S	تلخيص العلاج

❖ مقدمة فيزيولوجيةعن سبل التخثر

- كما نعلم هناك مرحلتان من الارقاء:
  - الارقاء الاولي الذي يعتمد على الصفيحات بشكل اساسي لتشكيل السدادة الصفيحية ,
  - والارقاء الثانوي الذي يعتمد على شلال التخثر من اجل توضع الفيبرين وتشكيل الخثرة السادة .
- وهناك سبيلان لشلال التخثر coagulation cascade, سبيل داخلي وسبيل خارجي , اذ ينطلق شلال التخثر وتفعل عوامل التخثر بعضها بشكل متتابع , من اجل تفعيل العامل المشترك وهو العامل العاشر X الذي يفعل بدوره العامل الثاني II (البروثرومبين) الذي يحول الفيبرينوجين (العامل I) الى فيبرين وبالتالي تتشكل الخثرة.



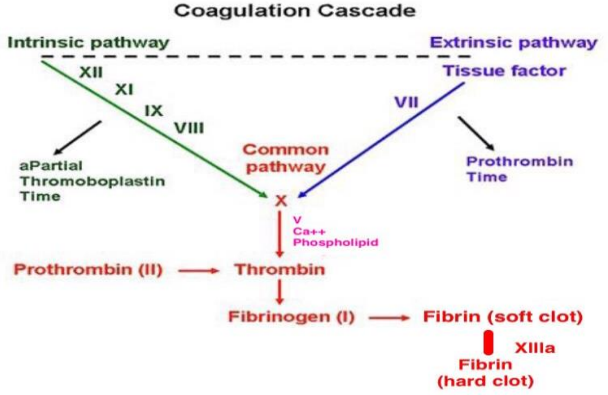


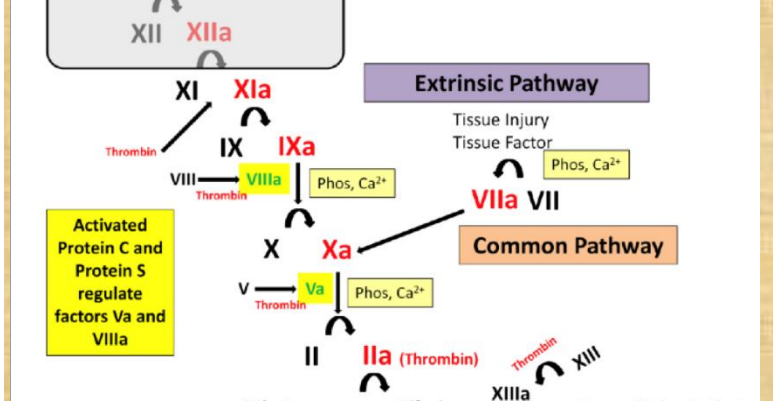
❖ السبيل الداخلي intrinsic pathway:

سمي هذا السبيل كذلك لأن جميع العوامل المشاركة فيه موجودة داخل الدوران ويبدأ بتفعيل العامل XII بواسطة :

- البريكاليكرئين prekallikrein(تفعيل العامل xIIوشطر الكينينوجين)
- الكينينوجين عالي الوزن الجزيئي (High – molecular Weight .Kininogen (HMWK وهو يدعم تفعيل العامل xIIوالعامل xI والبريكاليكرئين .

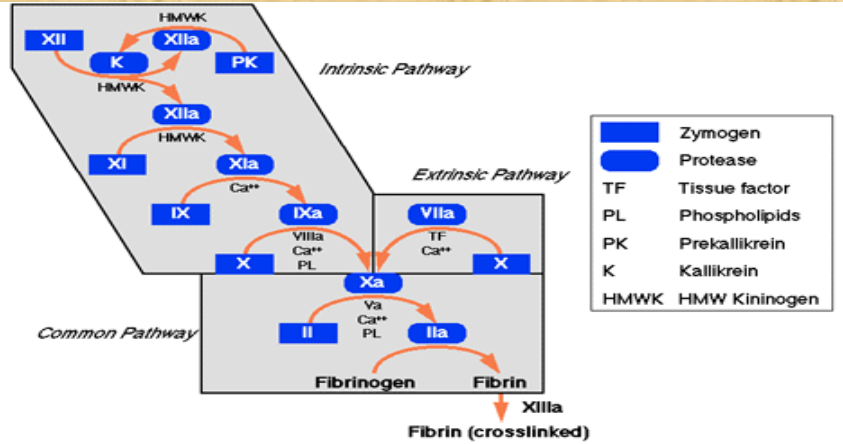
- طويل كما يبين الشكل ,فعند وجود اذية نسيجية محددة او مفعل ما ACTIVATOR, يتفعل العامل 12 , ثم بمساعدة العامل 12 المفعل يتفعل العامل 11 , ثم بمساعدة العاملين 8و9 المفعلين يتفعل العامل 10
- هذا الطريق نستقصيه من خلال زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعل activated partial thromboPlastin time (aPTT), وهو يتراوح مابين 30-36 ثانية عند الاشخاص الطبيعيين ويمكن أن تصل الى 50 ثانية.





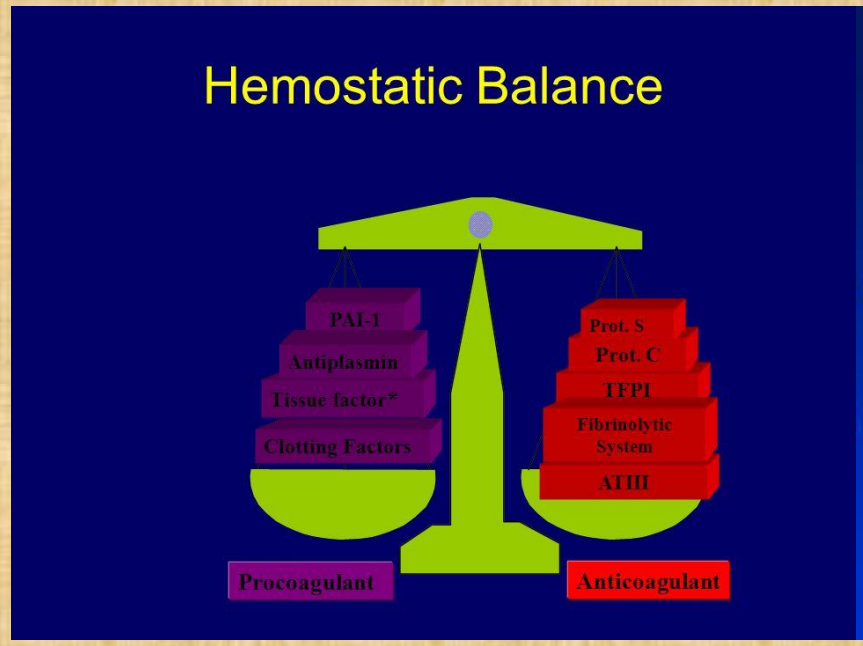
❖ السبيل الخارجي extrinsic pathway:

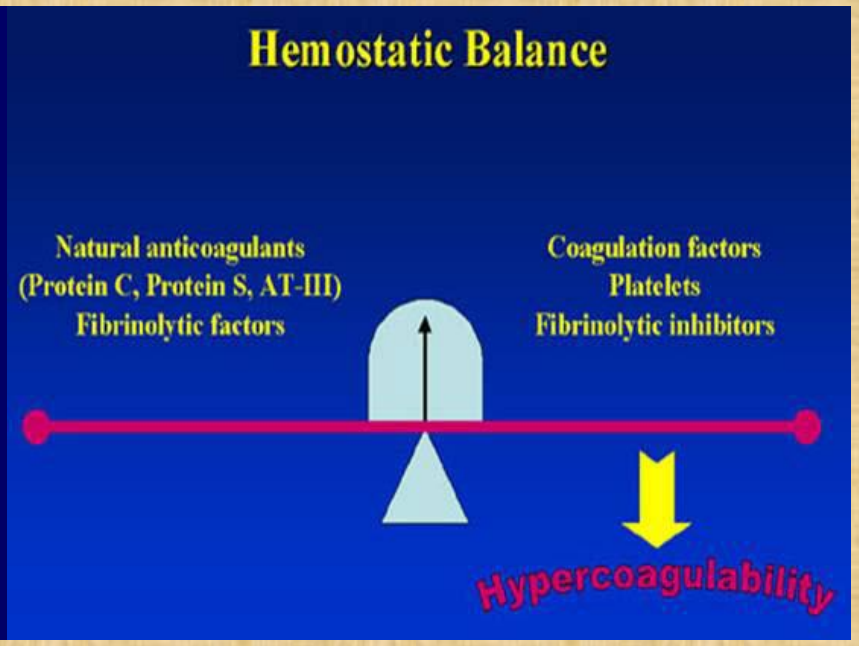
- نلاحظ من الشكل ان طوله تقريبا ثلث طول السبيل الداخلي , وبالتالي يكون الزمن الذي يعبر عنه (يقيسه) وهو زمن البروثرومبين (PT) PROTHROMBIN TIMEتقريبا 12-14 ثانية , ويبدا هذا السبيل بالعامل النسيجي (العامل الثالث) الذي يفعل العامل السابع VII, ومن ثم يتفعل العامل العاشر X , ليتلو ذلك سلسلة تفعيل لعوامل التخثر في السبيل المشترك common pathway
- وطبعا بالاضافة الى عوامل التخثر هناك عوامل مساعدة لاتمام سبيل التخثر : كالصفيحات , و Ca و phospholipids وعامل الصفيحات الثالث (الذي يحرض على نمو و تكاثر الخلايا البطانية والخلايا العضلية الملس لجدار الوعاء الدموي مما يساعد على ترميم الاذية الوعائية .)
- ففي حال كانت اختبارات التحري تشير الى تطاول ال PT فقط : فيجب تحري عوز العامل السابع VII اولا .
- وفي حال كان PTطبيعيا و aPTT متطاولا :فغالبا مايكون السبب هو الناعور ,اي خلل على مستوى العامل 8 او 9 ,ومن الممكن ان يكون الخلل في العامل 11 كما في الناعور Cاو العامل 12.
- ال INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO (INR)يجب الا يزيد عن 1.2 وهو يقابل ال PT



توازن الارقاء HEMOSTATIC BALANCE

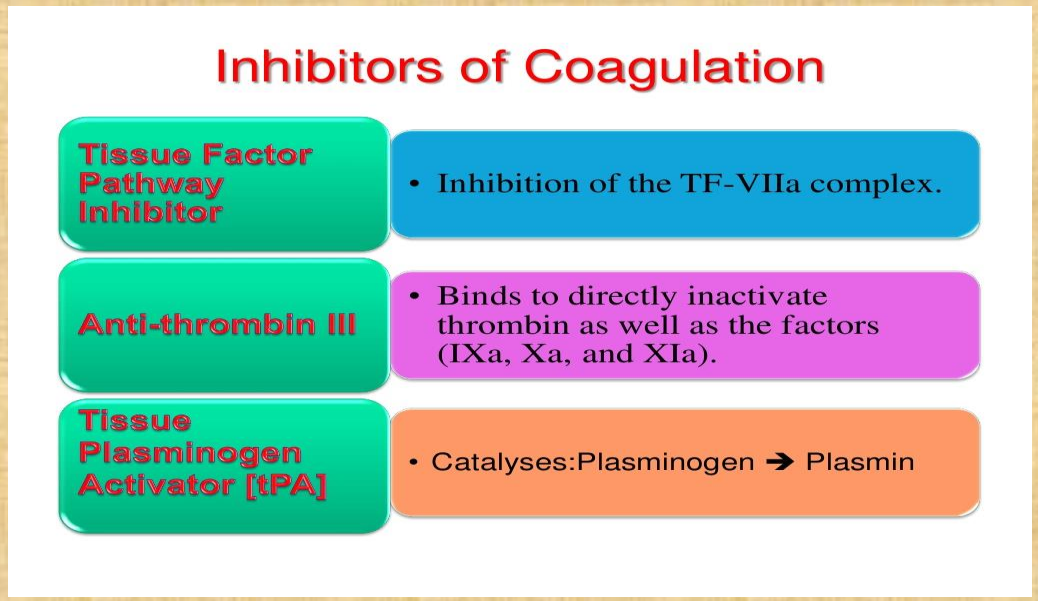
- هناك توازن دائم مابين الخثار وانحلال الخثرة بحيث لا يطغى احدهما على الاخر .
- فبعد ان تقوم الخثرة بوظيفتها , يعمل الجسم فورا على التخلص منها عبر الانحلال.
- وفي حال بقيت الخثرة سيؤدي ذلك لحدوث الخثار الشاذ وهذا لا يتوافق مع الحالة الفيزيولوجية الطبيعية للاوعية .
- فاذا حدث تفعيل لعوامل التخثر فان مثبطات التخثر الفيزيولوجية ستكون بالمرصاد , ولذلك يوجد مايعرف بميزان الارقاء HEMOSTATIC BALANCE حيث ان التوازن مابين انحلال الخثرة والخثار امر مهم جدا للحفاظ على الاوعية سليمة وسالكة





PHYSIOLOGIC INHIBITORS for coagulation المثبطات الفيزيولوجية للتخثر

- لو استمر شلال التخثر بالعمل لكان هناك دائما خثار وهذا لا يتوافق مع الحالة الفيزيولوجية الطبيعية ,لذا نحتاجه دائما بدرجة محدودة غير مستمرة ,ولضبط ذلك وجدت مثبطات التخثر وعلى راسها :
  - الانتي ثرومبين الثالث Antithrombin III (AT III)
  - و العامل المساعد للهيبارين HEPARIN COFACTOR III,
  - والبروتين protein C C
  - والبروتين protein S S
  - و الثرومبوموديولين . thrombomodulin



Inhibitors of Coagulation

Protein C & S Thrombomodulin

- Protein C is activated when thrombin binds to thrombomudulin.
- Protein S boosts the activity of Protein C.
- Jointly, they inactivate Factor Va & VIIIa.

Fibrinolytic System

- Plasmin degrades fibrin strands. Prevents build-up of excess clot.

Physiologic Inhibitors of coagulation

- **Antithrombin III**
- **Activated Protein C + protein S**
  - Inactivates Va and VIIIa (via proteolysis)
- **Thrombomodulin (EC glycoprotein)**
  - Binds to thrombin
  - Decreases ability to produce fibrin
  - Increases ability to activate Protein C

❑ الجدول التالي يوضح المثبطات الفيزيولوجية للتخثر وعوامل التخثر التي تثبطها

مثبط التخثر	عوامل التخثر التي يثبطها
Antithrombin III هام(ATIII)	يؤثر على كل المراحل لكن تاثيره الاكبر على: xaو IIaالثرومبين (اهم عاملين ,ولذلك نقصه خطير).
Heparin cofactor II	يثبط الثرومبين IIa
Protein c هام Protein s Thrombomodulin	VIIIaو va
Alpha 2 macroglobulin	IIaالثرومبين
C1 inhibitor	XIaو IIa
Alpha 2 antiplasmin	X,IIa ,,XI

ملاحظة:

- ان نقص العوامل السابقة (مثبطات الخثار) قد يسبب خثار مرضي.
- عادة نقص عوامل التخثر يؤدي الى نزف كما في الناعور الذي ينتج عن نقص العامل الثامن او التاسع او الحادي عشر, لكن يستثنى من ذلك العامل الثاني عشر الذي لايؤدي نقصه الى تظاهرات سريرية بل فقط الى تطاول aPTT مخبري

اليات منع التخثر Mechanisms of anticoagulation

اذا هناك العديد من الاليات التي تعمل بتناسق تام لتمنع حدوث التخثر في الحالة الطبيعية فتضمن قابلية الدم للجريان و لا تسمح بحدوث التخثر الا حين الحاجة و في مواقع الاذية الوعائية فقط واهم هذه الاليات : The most important of these mechanisms:

أولاً : الخلايا البطانية : endothelial cells:

تملك خلايا بطانة الأوعية آليات كثيرة معاكسة للتخثر ، منها :

أ- إنتاج مادة البروستاسيكلين Prostacyclin وأكسيد الآزوت nitric oxide وال ectoADPase ، وكل هذه المواد تعمل على تثبيط التصاق الصفيحات الدموية وتجمعها .

ب- إنتاج عوامل مضادة للتخثر مثل مادة الهبارين heparin proteoglycan ومضاد الثرومبين antithrombin ومثبط سبيل العامل النسجي factor tissue pathway inhibitor وال thrombomodulin .

ج- تفعيل آليات حل الخثرة بإنتاج مفعل البلاسمين Piasminogen Activator- 1 1- وال urokinase

ثانياً : مضاد الترومين III Antithrombin III

ثالثاً : البروتين protein-C

رابعاً : مثبط سبيل العامل النسجي(Tissue factor pathway inhibitor (TFPI هوبروتياز بلازمية تثبط المركب TF/FvIIa/Fxa

خامساً : الجهاز الحال للفيبرين Fibrinolytic – system

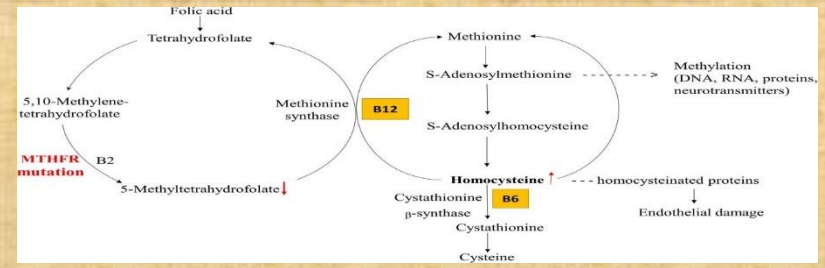
اسباب الاضطرابات الخثارية
Causes of coagulation disorders

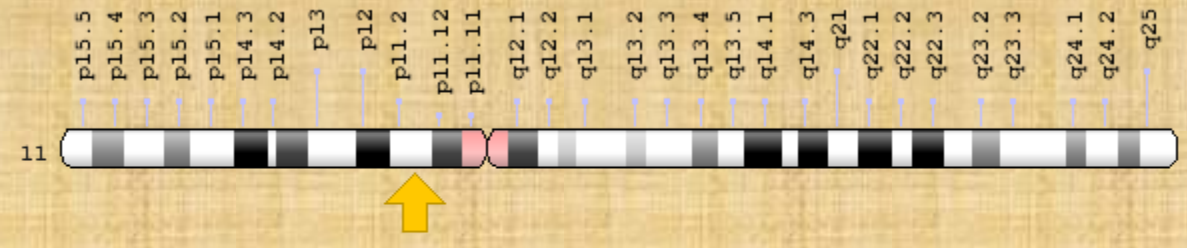
❖ أسباب وراثية Hereditary causes:

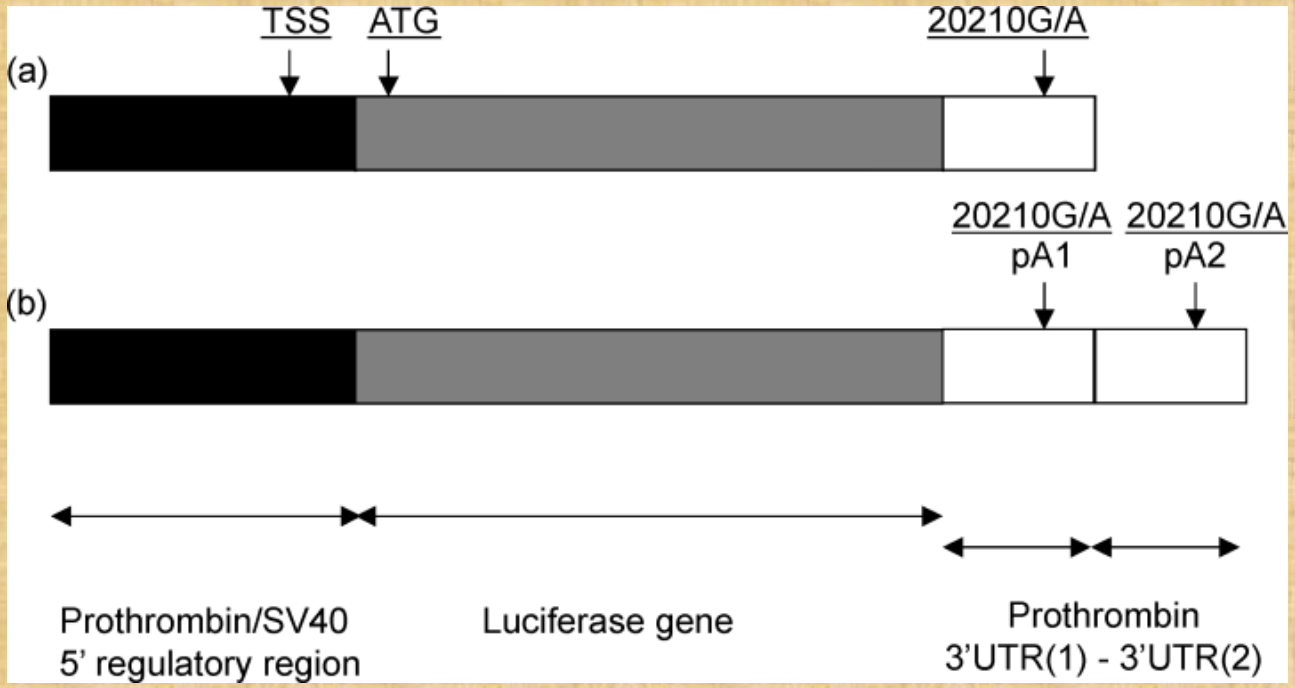
❑ خلل في تثبيط عوامل التخثر :
Disorders inhabitation of coagulation factor

❖ يؤدي الخلل في تثبيط عوامل التخثر الى أهبة الخثار (Thrombophilia) ومن أهم أسبابه: most important reasons

- طفرة العامل الخامس mutation of V factor
- عوز الانتي ترومبين III. Antithrombin III deficiency
- عوز بروتين S. protein S deficiency
- عوز البروتين C.protein C deficiency
- طفرة مورثة البروثرومبين G20210A prothrombin G20210A gen mutation
- طفرة انزيم (METHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE) MTHFR Mutation:والتي تسبب فرط الهوموسيستين في الدم hyper homocysteinemia




p15.5
p15.4
p15.3
p15.2
p15.1
p14.3
p14.2
p13
p12
p11.2
p11.12
p11.11
q12.1
q12.2
q13.1
q13.2
q13.3
q13.4
q13.5
q14.1
q14.3
q21
q22.1
q22.2
q22.3
q23.2
q23.3
q24.1
q24.2
q25
11


TSS
ATG
20210G/A
(a)
20210G/A
pA1
20210G/A
pA2
(b)
Prothrombin/SV40
5' regulatory region
Luciferase gene
Prothrombin
3'UTR(1) - 3'UTR(2)

INHERITED THROMBOPHILIA

Defects in physiologic anticoagulant pathways

- Antithrombin deficiency
- Protein C deficiency
- Protein S deficiency
- Factor V Leiden (APC resistance)

Increased production of procoagulant

- Prothrombin G20210A gene mutation

➢ *Many other genes affect coagulation – the contribution of mutations in these genes to thrombotic risk is important but presently difficult to quantify*

❑ نقص انحلال الخثرة decreased of thrombolytic

- عسر تصنع الفيبرينوجين dysfibrinogenemia
- عوز البلاسمينوجين. Plasminogen deficiency
- عوز البلاسمينوجين النسيجي المفعل (tissue plasminogen activator deficiency) t-pa.
- زيادة تثبيط البلاسمينوجين النسيجي المفعل t-pa. increasing inhabitation of tissue plasminogen activator

عسر تصنع الفيبرينوجين dysfibrinogenemia: هو تواجد جزيئات فيبرينوجين غير وظيفية (له اسباب موروثة واسباب مكتسبة),حيث يمكن ان يؤدي الى النزف بشكل رئيسي لان نقص الفيبرنوجين يمنع تجمع الصفيحات وبالتالي حدوث النزف بسبب خلل في الارقاء الاولي فنلاحظ تطاول في زمن النزف , وهناك حالات اخرى قليلة قد تسبب الخثار (خاصة في الاسباب المكتسبة كالادواء الكبدية) اذيعتقد ان سوء وظيفة الفيبرينوجين تؤدي الى زيادة الثرومبين لان الفيبرينوجين يستهلك الثرومبين في النهاية مما يؤدي الى حالة فرط خثار, نجد عيار الفيبرينوجين (في كلا التظاهرين السريريين) طبيعيا في عسر تصنع الفيبرينوجين (200-400ملغ\دل) وهو من اسوا الاسباب التي قد تسبب النزف \ الخثار.
وهو يختلف عن انعدام الفيبرينوجين ال afibrinogenemia الذي هو انعدام (العامل I) حيث يكون ال PT وال PTT متطاولين ويسبب نزفا شديدا (ونادرا ما تسبب الخثار).

❑ اليات غير محددة :undefined mechanism

- بيلة الهوموسيستين (ربما بسبب اذية بطانية).

ملاحظة :

- يعمل البلاسمين PLASMIN على تقطيع ألياف الفيبرين وتحطيمها وبالتالي عملية حل الفيبرين تتحرر الجزيئات الثنائية D D-Dimars وهي أحد نواتج تحطم الفيبرين المهمة التي يمكن معايرتها بالدم والتي تدل على أن خثرة ما قد تشكلت وأن عملية حلها جارية لذلك تفيد معايرة نواتج تحطم الفيبرين ولاسيما في تشخيص :

1. خثرة الوريد العميق Deep vein thrombosis (DVT). DVT
2. الصمة الرئوية pulmonary embolus
3. التخثر المنتشر داخل الأوعية Disseminated intravascular coagulation Dic Dic

- تبقى عملية حل الفيبيرين منظمة فيزيولوجياً وتحت السيطرة على نحو أساسي بآليتين :

1. مثبطات مفعلات البلاسمينوجين Plasminogen Activator inhibitors (PAI-1,PAI-2) والتي تثبط ال t-PA وال UPA (urokinas) في البلاسما
2. مضاد البلاسمين ألفا-2 α2 Antiplasmin وهو المثبط الرئيس للبلاسمين إذا ماوجد في البلاسما

❖ أسباب مكتسبة Acquired causes :

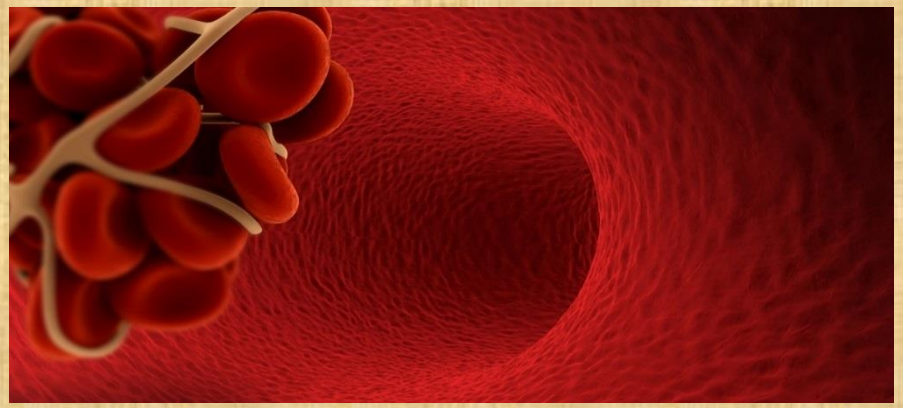
❑ أهم الاسباب التي تؤدي الى فرط الخثار :

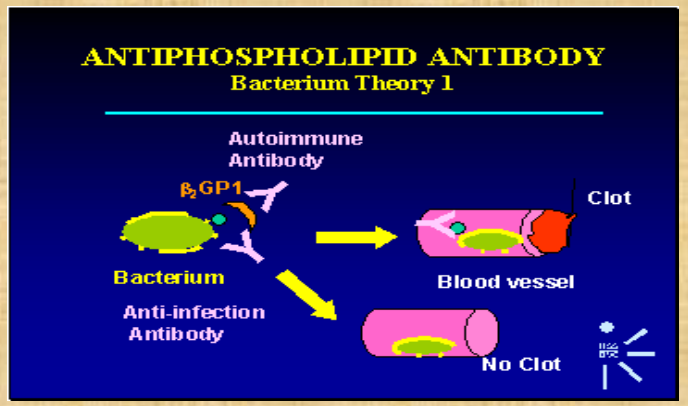
الذئبة الحمامية الجهازية systemic lupus Erythematous ومتلازمة اضداد الفوسفوليبيد Antiphospholipid Antibody (APLAS) syndrome

هناك العديد من الاليات المدروسة التي قد تحدث من خلالها هذه المتلازمة خثارا:

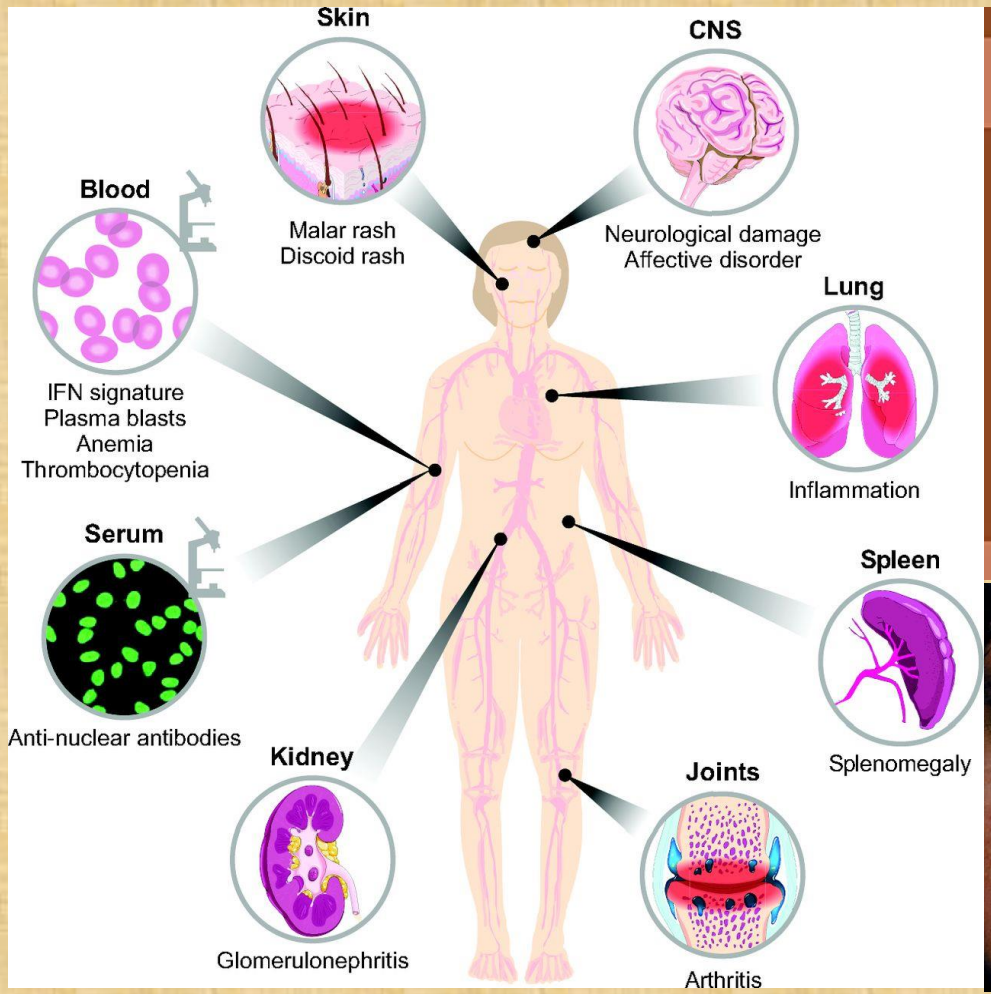
- تحريض التعبير عن العامل النسيجي induction of tissue factor expression, ,
- تفعيل الصفيحات platelet activation, ,
- تثبيط العوامل المضادة للتخثر Inhibition of anticoagulant factors
- وتثبيط اليات انحلال الخثرة مثل تثبيط سبيل البروتين Cواليات اخرى عديدة (and inhibition of thrombolysis mechanisms such as inhibition of the protein C pathway and many other mechanisms)

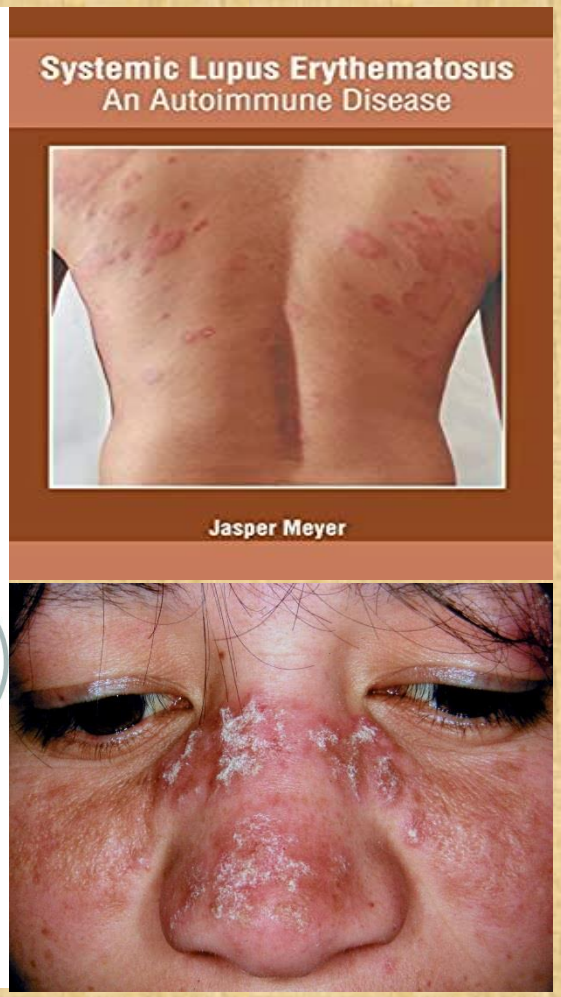
لكن المميز في هذه المتلازمة انه عند اجراء ال aPTT نجد تطاولا فيه وذلك لان الاختبار يعتمد على PARTIAL THROMBOPLASTIN الذي هو مادة فوسفوليبيدية تضاف الى العينة من اجل اطلاق شلال التخثر ,ووجود اضداد الفوسفولييد يؤدي الى خلل في الاجراء المخبري مما يطيل زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعلaPTT.



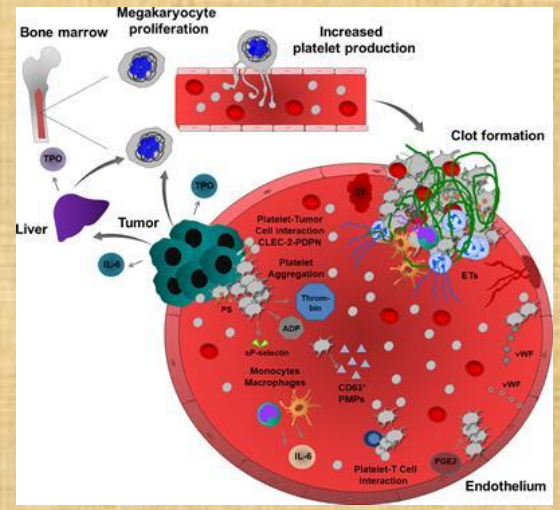


Blood Clots and Antiphospholipid Antibody Syndrome (APS)


Skin
Malar rash
Discoid rash
CNS
Neurological damage
Affective disorder
Blood
IFN signature
Plasma blasts
Anemia
Thrombocytopenia
Lung
Inflammation
Serum
Anti-nuclear antibodies
Spleen
Splenomegaly
Kidney
Glomerulonephritis
Joints
Arthritis


Systemic Lupus Erythematosus
An Autoimmune Disease
Jasper Meyer

- امراض الامعاء الالتهابية.
- امراض النقي التكاثرية (احمرار الدم ,فرط الصفيحات الاساسي).
- فرفرية نقص الصفيحات الخثارية.
- متلازمة فرط اللزوجة :كل مايؤدي الى زيادة البروتينات في الدم خاصة البروتينات وحيدة النسيلة يمكن ان يزيد الاهبة للخثار مثل الورم النقوي العديد ووالدنستروم.
- فقر الدم المنجلي : بسبب تكدس كريات الحمراء مما يسبب لزوجة الدم ويؤهب للخثارات .
- ارتفاع شديد في تعداد الكريات البيض: كما في الابيضاض الحاد , حيث ان فرط الكريات البيض وما تفرزه من سايتوكينات قد يزيد الاهبة للخثارات thrombophilia
- البيلة الخضابية الاشتدادية الليلية
- قصور القلب الاحتقاني :بسبب اذية البطانة الوعائية .
- فرط الشحوم تبدل من طبيعة الصفيحات وتسبب تكدسها
- الداء السكري. وجود قثطرة وريدية مركزية. التاموكسفين. مانعات الحمل . التناذر النفروزي. الخباثات Malignancy



❖ حالات فيزيولوجية: physiology states

- الحمل والمرحلة بعد الولادة, البدانة, العمر المتقدم
- بعد الجراحة(خاصة الجراحة العظمية) ,عدم الحركة واستلقاء مديد

❖ الاضطرابات الخثارية الوراثية Hereditary coagulation disorders

- يتم تنظيم التخثر بشكل دقيق من قبل :
  - ➢ مثبطات الخثار التي تحد من نشوء الترومبين وتشكل الفيبرين.
  - ➢ الجهاز الحال للفيبرين الذي يزيل بشكل فعال الخثرات الفيبرينية.
- فاي اضطراب وراثي يؤثر على العوامل السابقة (مثبطات الخثار او الجهاز الحال للفيبرين) يؤهب لتشكل الخثار.
- تشكل العوامل الموروثة ربع الى ثلث حالات اضطرابات الخثار , وهي غالبا ما تكون طفرة على حساب المورثات المسؤولة عن عوامل التخثر او مثبطات عوامل التخثر.

❖ ومن الامثلة المهمة عليها:

- ➢ الخلل الوراثي في مثبطات التخثر الطبيعية (مثل الانتي ثرومبينIII_البروتينC_البروتينS) او العيب في الجهاز الحال للفيبرين وبعض حالات عسر تصنع الفيبرين,التي تؤهب لتشكل الخثارعند المرضى.
- ➢ طفرة مورثة العامل الخامس (عامل لايدن Factor v leiden) التي تشكل 25% من حالات فرط الخثار الوراثية.

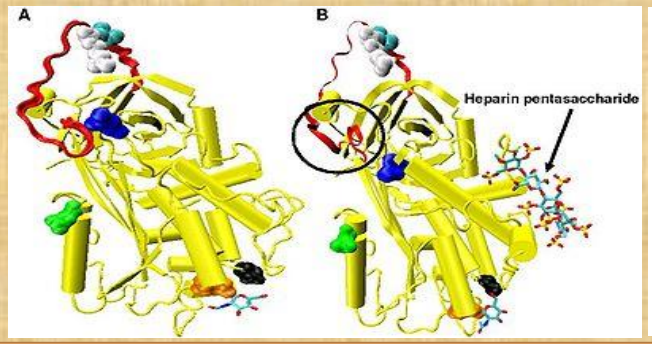
- يورث الخلل في الانتي ترومبينIII-البروتينC والبروتينSوراثة جسمية سائدة.
- الافراد متخالفو اللواقح اللذين لديهم نقص 50%في تركيز هذا المركب او خليط من الجزيئات الطبيعية والطافرة --> لديهم زيادة في عامل الخطورة لحدوث الخثرات.
- وهؤلاء المرضى لديهم تظاهرات سريرية متماثلة: These patients have similar clinical manifestations:
  - ➢ قصة عائلية واضحة للخثار.
  - ➢ ظهور الاعراض في بداية العشرينات
  - ➢ قصة حوادث خثارية وريدية متكررة
- اي مريض يندرج ضمن التعدادات الثلاثة السابقة يجب ان يتم دراسة الاضطرابات الوراثية لديه.

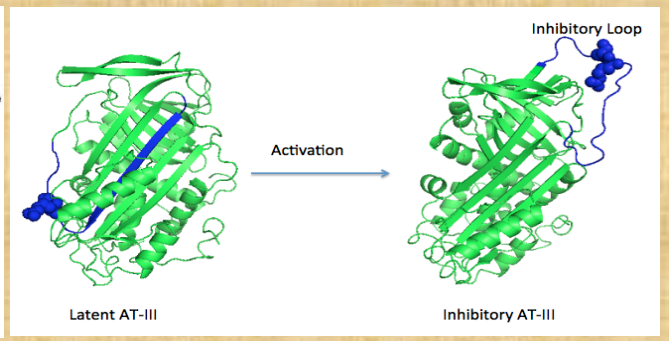
أولاً :عوز الانتي ثرومبين Anti thrombin III deficiency- III

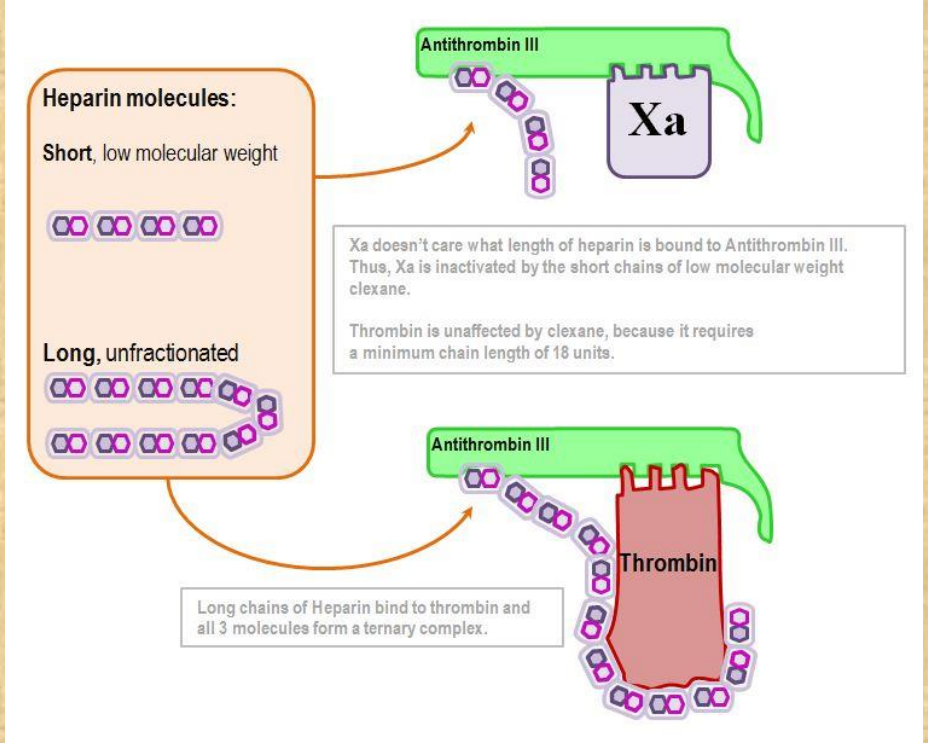
❖ **الية عمل الانتي ثرومبين الفيزيولوجية كمضاد تخثر:**

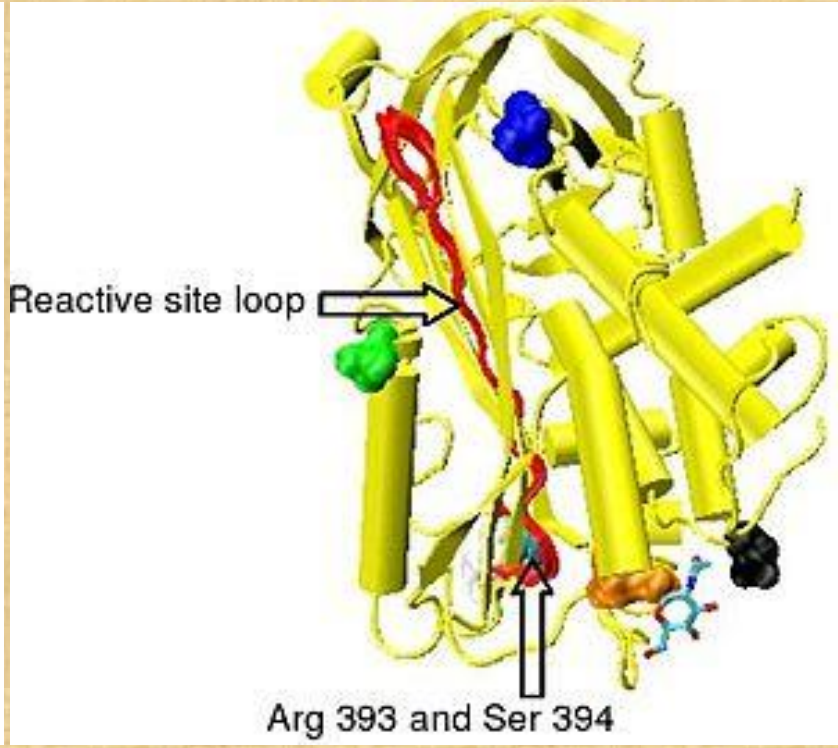
- جزيء الانتي ترومبين يحتوي على مواقع لربط الهيبارين
- حيث يرتبط الهيبارين خارجي المنشأ وسلفات الهيبارين داخلي المنشأ مع هذه المواقع فتزداد قدرة الانتي ترومبين على ازالة فعالية عوامل التخثر الفعالة المذكورة بشكل كبير حيث تسرع مراحل التثبيط من 1000-4000 ضعف وبالتالي فإن أي طفرة تؤدي اما الى :
  - نقص في تركيز الانتي ترومبين .
  - نقص في فعاليته المضادة للتخثر.
  - وبالتالي تؤدي الى اختطار زائد للخثار.
- يشكل الانتي ثرومبين معقدا مع عوامل التخثر المفعلة (الثرومبينIIaوالعاملين التاسع والعاشر المفعلين)ويثبط فعاليتها الحيوية.
- يتم تفعيل هذه العمليه بواسطة الجزيئات المشابهة للهيبارين على سطح الخلايا البطانية.

- يعد عوز الانتي ثرومبين من اخطر الاسباب الوراثية المسببة للاهبة الخثارية.
- حدوث الخثارة لمرة واحدة يعتبر استطبابا لاعطاء مضاد خثار فموي مدى الحياة
- تحتوي البلاسما من الانتي ترومبينIII: 15-5 مغ/مل (50-150%)
- نقص مستوى الانتي ترومبين بشكل طفيف تحت الطبيعي يزيدمن خطورة حدوث الخثار وخاصة اذا نزلت هذه النسبة عن 50%من الطبيعي .



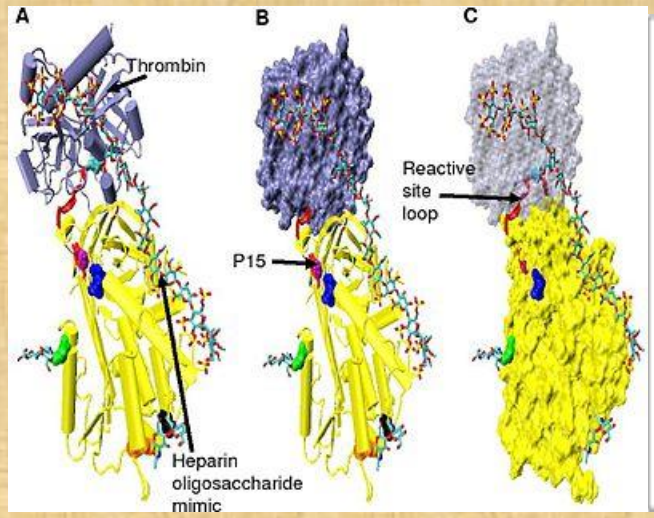


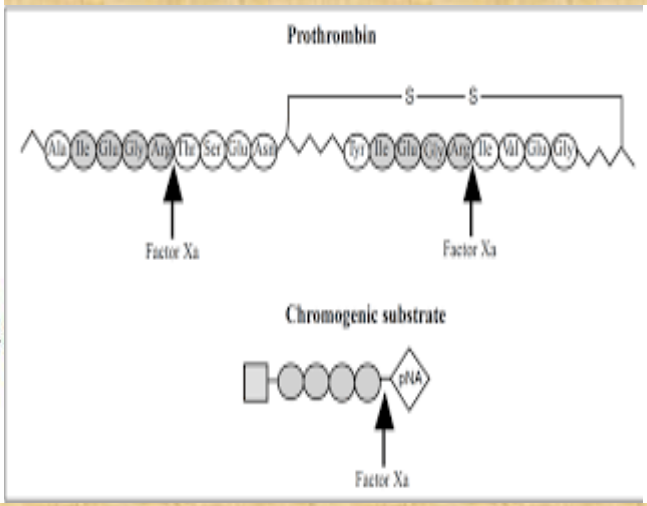

Heparin molecules:
Short, low molecular weight
Long, unfractionated
Antithrombin III
Xa
Xa doesn't care what length of heparin is bound to Antithrombin III. Thus, Xa is inactivated by the short chains of low molecular weight clexane.
Thrombin is unaffected by clexane, because it requires a minimum chain length of 18 units.
Antithrombin III
Thrombin
Long chains of Heparin bind to thrombin and all 3 molecules form a ternary complex.

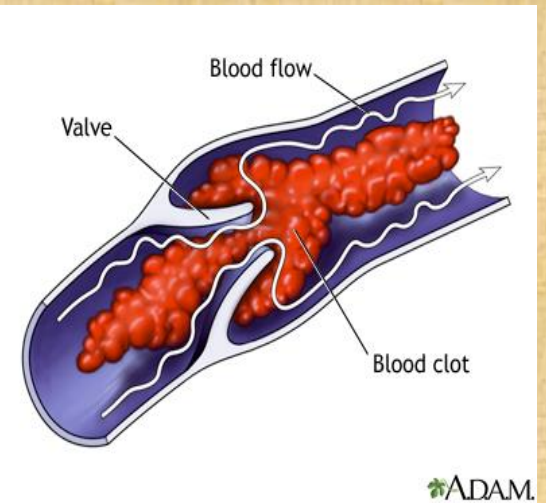

Reactive site loop
Arg 393 and Ser 394

❖ انواع عوز الانتي ترومبين Types of Anti thrombin III deficiency:

- عوز الانتي ترومبين الخفيف متخالف الأمشاج(سائد) وهو الاكثر شيوعا (1/2000شخص)
- الحالات المتماثلة الامشاج (الزيجوت) تموت في وقت مبكر جدا من مضاعفات الانسداد الخثري .
- تواجد جزيئات الانتي ثرومبين غير الوظيفية بسبب طفرة تصيب الموقع الرابط للهيبارين الموجود على جزيئة الانتي ثرومبين, او طفرة تصيب الموقع الفعال من الانتي ثرومبين .





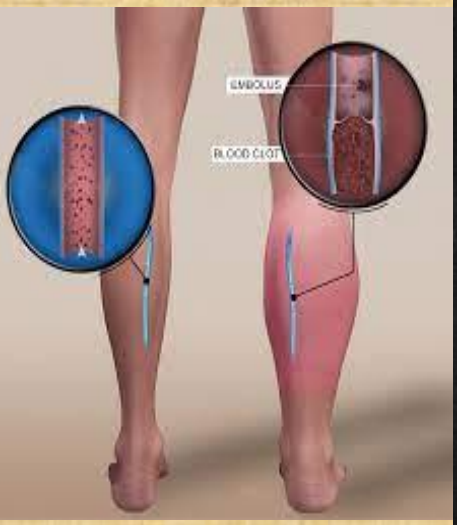


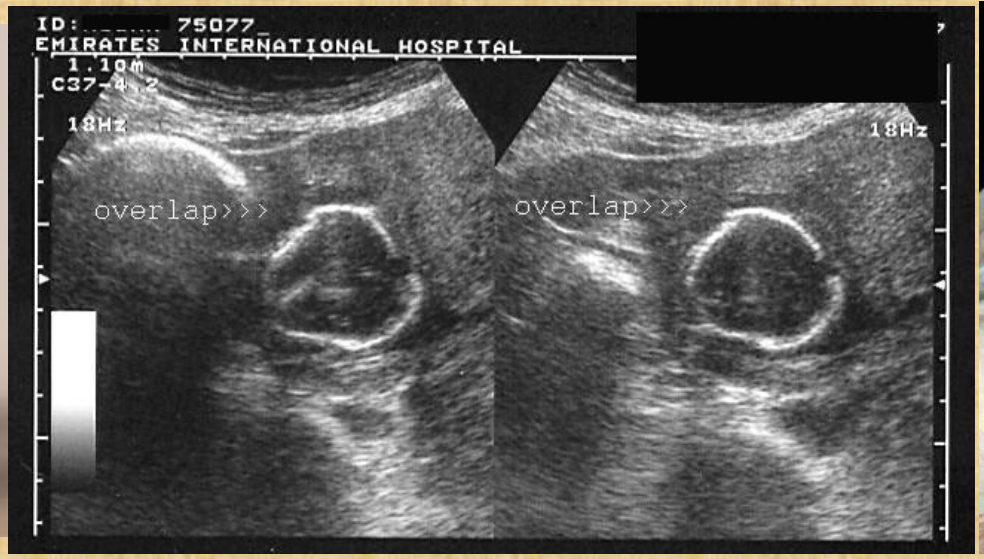
❖ **Clinical features of antithrombin III deficiency: :III المظاهر السريرية لعوز انتي ترومبين**

1. Deep vein thrombosis of the legs تجلط الاورد العميقة للساقين
2. recurrent miscarriages اجهاضات متكررة للحمل
3. The death of the fetus intra uterine وفاة الجنين داخل الرحم

❖ **Laboratory diagnosis: : التشخيص المخبري**

- Antithrombin titer III III عيار مضاد الترومبين
- العيار الطبيعي بالبلاسما من 5-15 ملغ/مل
- المستوى الطبيعي من (50-150 %)





❖ العلاج Treatment:

- ان المرضى الذين لديهم عوز الانتي ترومبين وحدث لديهم خثار أو صمة , يمكن معالجتهم بالهيبارين الوريدي مادام هناك انتي ترومبين طبيعي كاف , ليعمل كعامل مساعد للهيبارين.
- بعد حصول الحادث الخثاري الاول يجب وضع المريض على مضادات التخثر الفموية مدى الحياة لمنع تكرر الخثارات ,او لفترة طويلة لاتقل عن السنتين.
- يجب اجراء دراسة للعائلة عند الكشف عن مريض لديه عوز انتي ترومبينIII حيث ان نصف اعضاء العائلة قد يكون مصابا لان وراثته سائدة غالبا.

- **الوقاية prophylaxis :**
- **ان لم يحصل حادث خثاري فاننا لا نعطي اي معالجة للمصابين بالعوز ولكن ننصحهم بتجنب العوامل التي تساعد في حدوث الخثار كالركودة وعدم الحركة...**
  - **نعطي علاجا وقائيا (بالهيبارين او باعطاء البلاسما) في حالات معينة لرفع مستوى انتي ثرومبين:**
    - **المداخلات الطبية او الجراحية التي تزيد من خطر الخثار.**
    - **الوقوف لفترات طويلة, دوالي,ارتداء احذية لفترة طويلة.**
    - **مريض فقر الدم المنجلي (لزوجة زائدة في الدم) ولديه عوز في هذا العامل لذا نعطيه مميعات بشكل دائم حتى قبل حصول الحادث الصمي (مع العلم ان مريض المنجلي لا نعطيه في الحالة العادية اية مميعات).**
    - **عوز الانتي ترومبين III خلال الحمل.**

اذا العلاج المستمر بالمميعات الفموية غير منصوح به مالم يحصل خثار لمرة واحدة لدى الشخص الذي لديه عوزAT III .

ثانياً: عوز البروتين CوS protein C,S deficiency

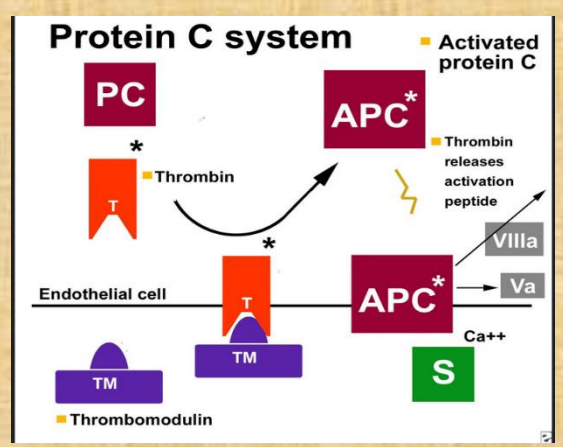
- البروتين Cهو بروتين كبدي معتمد على الفيتامين k.

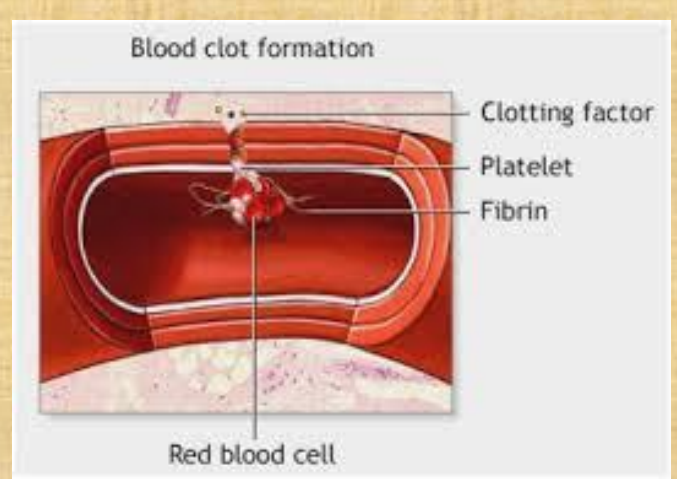
❖ الية عمل البروتينc والبروتين sالفيزيولوجية كمضاد للتخثر:

- يرتبط الثرومبين مع الثرومبوموديولين (بروتين على سطح الخلايا البطانية) ويتحول الى بروتياز فعالة
- تقوم بتحويل البروتينC (المرتبط مع البروتين S)الى شكله الفعال
- البروتين C المفعل بالاتحاد مع البروتين Sيؤدي الى تثبيط العاملين 5المفعل و 8 المفعل,مما يوقف تشكل الفيبرين.
- كذلك قد يحث البروتين Cالمفعل انحلال الفيبرين ويسرع انحلال الخثرة.

❖ عوز البروتين c والبروتين s protein C,S deficiency:

- مشابه ايضا لعوز الانتي ترومبين III.
- عوز البروتين Cوالبروتين Sيورث عادة كصفة جسمية سائدة,
- وكلاهما مع عوز انتي ترومبين III لا يشكلون اكثر من 10-15% من العوامل الموروثة المسببة للخثار.





❖ التظاهرات السريرية والاصابات clinical manifestation:

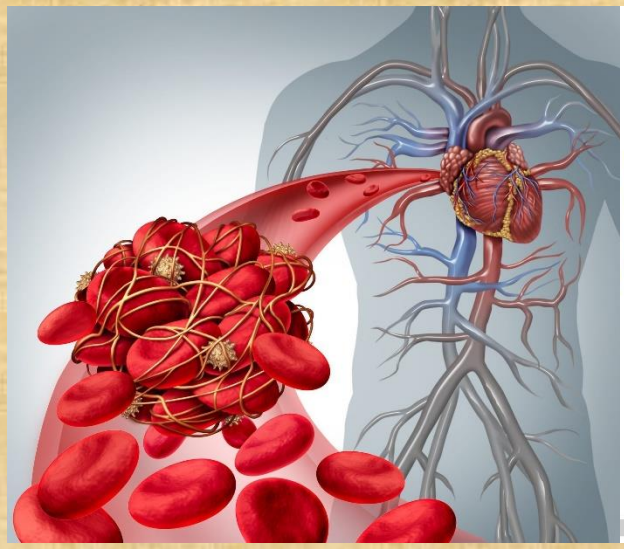
- قد يسبب كلا العاملين (C وS) متلازمة من خثار وريدي متكرر مع صمة رئوية .
- تم الكشف عن اشخاص لا عرضيين لديهم عوز بروتين C(وهناك اشخاص ايضا لديهم عوز بالبروتين S وغير عرضيين).
- تم تسجيل حالات نادرة من المرضى الذين لديهم عوز بروتين C متماثل اللواقح يتطور لديهم خثار داحل الاوعية صاعق عند الولادة ,وهذا يتطلب تشخيصا وعلاجا سريعين .
- وهنا نشير ايضا الى ان بعض الدراسات التي تمت دراستها بشكل جيد لدى العائلات التي لديها عوز البروتين C,اظهرت ان مستوى البروتين C لدى بعض الاشخاص اللاعرضيين قد يكون مماثلا او اقل مما هو عند الاقارب الذين لديهم خثارات متكررة :

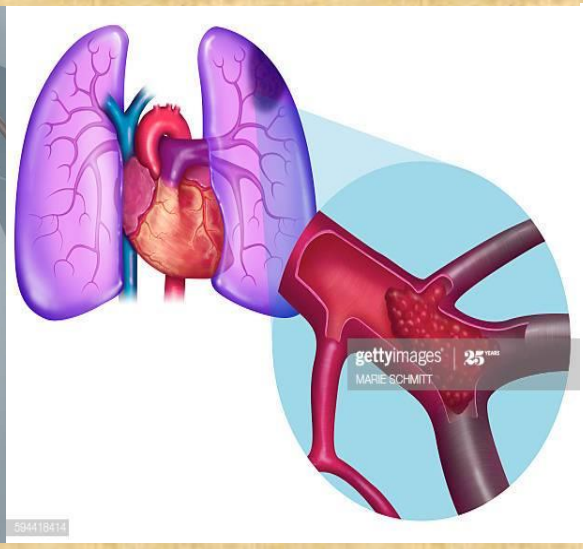
> مماقد يشيرلوجود عامل اخر مشارك لم يكشف بعد عند الاشخاص العرضيين .

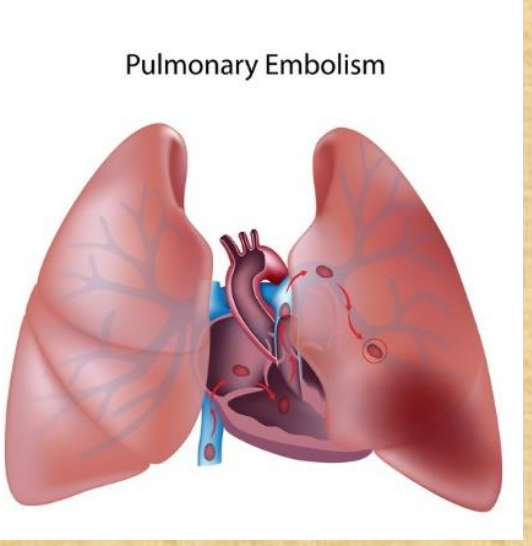
اذا: الربط بين مستوى البروتين C والبروتين S وخطر حدوث الخثار ليس دقيقا كما هو الحال بالنسبة لعوز AT III,فعلى سبيل المثال : نسبة البروتين CوSالطبيعية بين 70-150% , ومع ذلك من الممكن ان نشاهد حالات طبيعية تكون نسبتيهما فيها بين 60-70%, ويعد هذا النقص لوحده غيرمهم في حال عدم وجود عوامل مساعدة كمانعات الحمل او التاموكسفين. –

اذا ان خطر عوز الانتي ترومبين IIIذو اهمية اكبر في حدوث المشكلة الخثارية من عوز البروتين c و s .

بما ان جزءا من البروتين sيرتبط بالبروتين الرابط للمتممة C4bهذا يعني انه غير متوافر للتفاعلات الخثارية ,لذا يجب قياس مستوى البروتين S الحر والمرتبط بالبروتين السابق من اجل الدقة المثالية.




gettyimages
MARIE SCHMITT
594418414


Pulmonary Embolism

❖ **العلاج Treatment:**

➢ المرضى متخالفو اللواقح لعوز البروتين Cاو S مع خثار , يجب ان يعالجو اولا بالهيبارين ومن ثم نضعهم على المميعات الفموية (كمضاد العامل العاشر مثلا), وذلك لوجود مشكلتين في استخدام الوارفارين كمميع فموي لدى هؤلاء المرضى:

1. الوارفارين هو مضاد للفيتامين k يؤدي لخفض مستويات العوامل الخثارية 2,7,9,10,
2. وكذلك ينقص من تركيز البروتين cوs يحيث يبطل التاثير المضاد للخثار المرغوب , ويتطاول pt بشكل كاذب.

المرضى الذين لديهم عوز بروتين c متماثل اللواقح يحتاجون الى نقل بلاسما دوري اكثر مما يحتاجون الى المميعات الفموية من اجل منع التخثر المتكرر داخل الاوعية والجلطات .

..في عوز البروتين c وs لا نميع لمدى الحياة من اول حادثة خثار كما نفعل في عوز الانتي ترومبين ولكن في حال تكرارالخثارات نميع مدى الحياة أي عند حدوث حادثة خثار وحيدة في عوز البروتين c وs نميع المريض علاجيا (بالهيبارين ثم بالمميعات الفموية) ولكن لانستمر بالتمييع مدى الحياة الا عند تكرار الخثار

ثالثا :المقاومة للبروتين cالمفعل وطفرة العامل الخامس V LEIDEN
Resistance for Activated protein S and mutation of V factor V Leiden

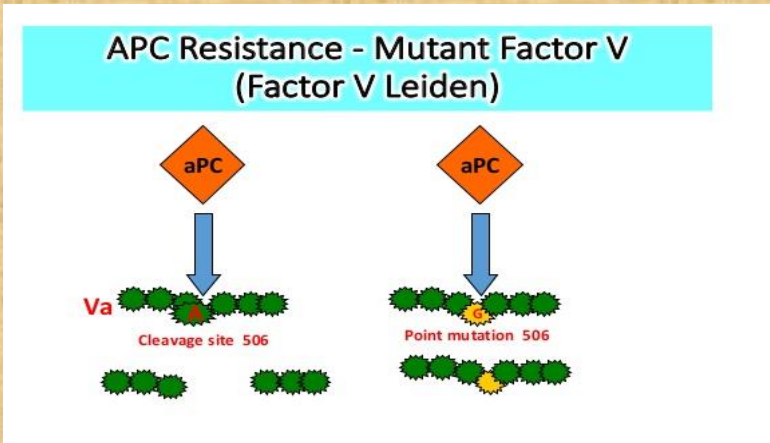
❖ نسبة الاصابة Injury rate :

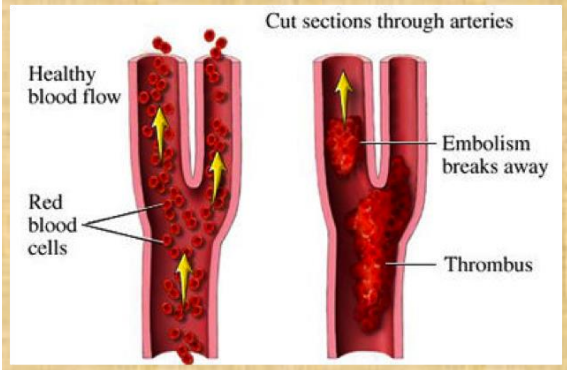
- لوحظ لدى بعض المرضى الذين لديهم قصة خثار متكرر او عائلي ان اضافة البروتين Cالمفعل الى البلاسما لم يؤد الى تطاول ال PPT.
- حوالي 3% من الناس هم متخالفو اللواقح.
- تشاهد هذه الطفرة عند 25%من المرضى الذين لديهم النهاب وريد خثري متكرر او صمة رئوية .

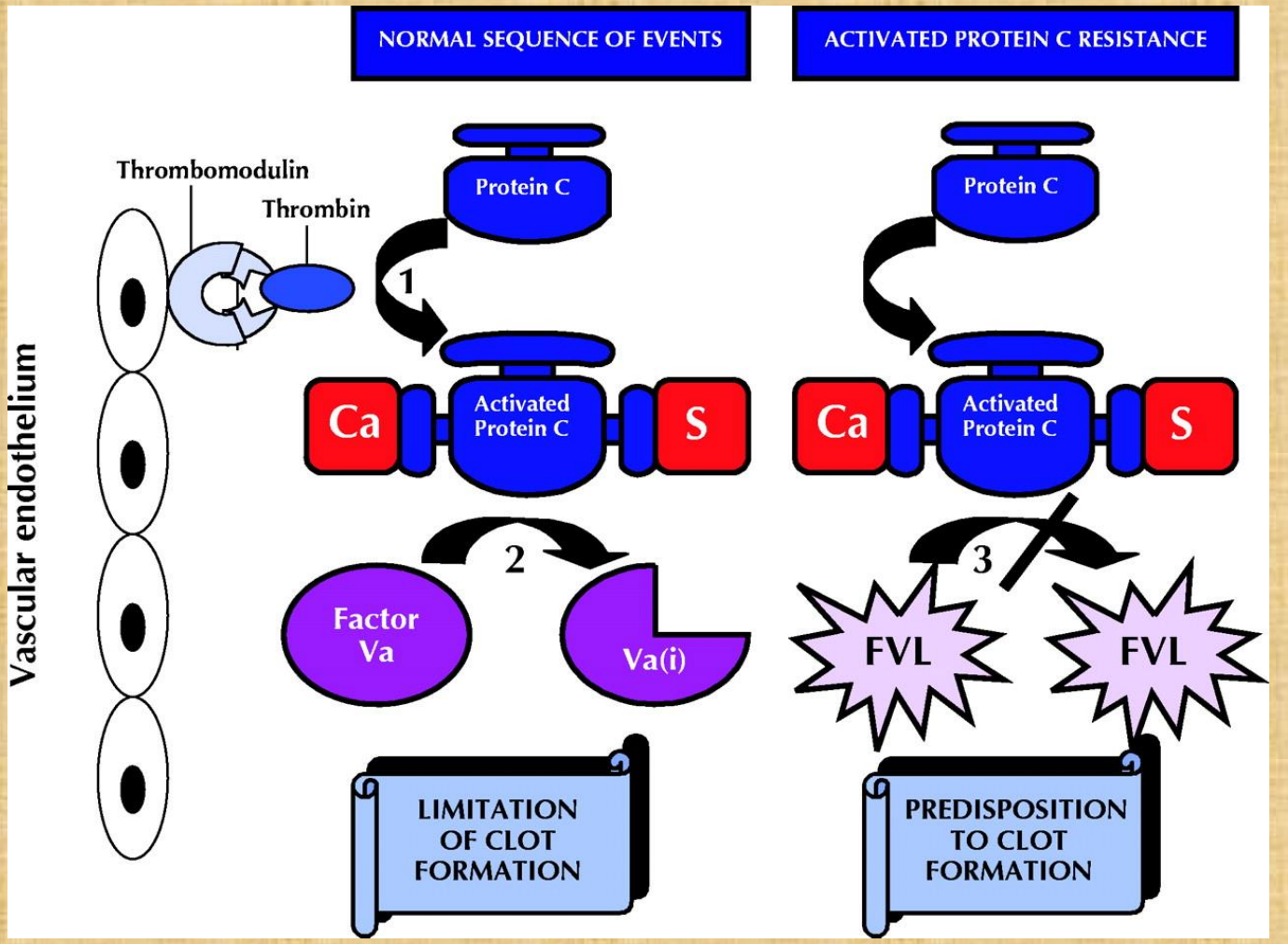
مقاومة البروتين Cهي الاشيع , بينما عوز الانتي ترومبين IIIهو الاخطر
في كل حالة خثار يجب استقصاء ال V Leidenووضعه ضمن التشاخيص التفريقية الاولية.

❖ سبب المقاومة والطفرة cause of resistance and mutation:

- هؤلاء المرضى لديهم طفرة يتحول فيها الارجنين الى غلوتامين في الموضع 506 للعامل الخامس.
- استبدال هذا الحمض الاميني يؤدي الى الغاء الموقع الذي يشطر فيه البروتين Cالمفعل العامل الخامس المفعل ما يؤدي الى زيادة التاثير الخثاري للعامل الخامس المفعل .





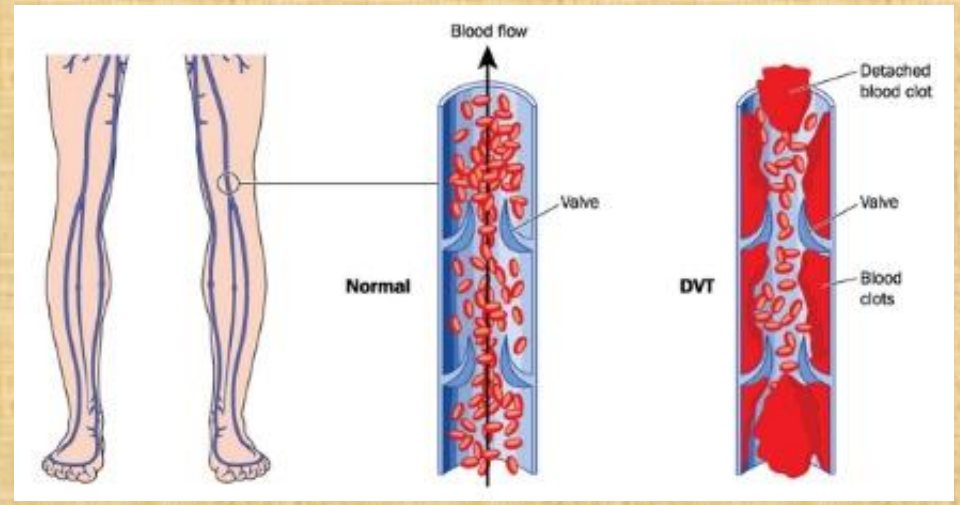

NORMAL SEQUENCE OF EVENTS
ACTIVATED PROTEIN C RESISTANCE
Vascular endothelium
Thrombomodulin
Thrombin
Protein C
1
Ca
Activated Protein C
S
2
Factor Va
Va(i)
LIMITATION OF CLOT FORMATION
Protein C
Ca
Activated Protein C
S
3
FVL
FVL
PREDISPOSITION TO CLOT FORMATION

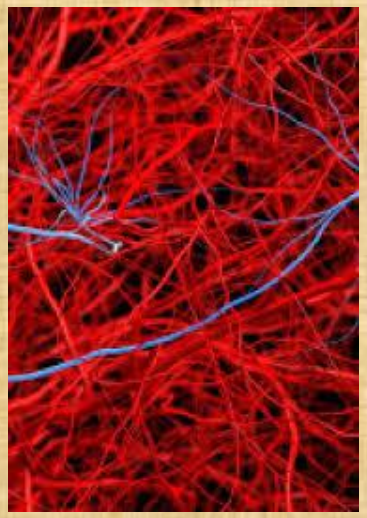
❖ علاقة الطفرة بحدوث الخثار relationship between mutation and coagulation:

- الطفرة متخالفة اللواقح تزيد من خطر الخثار لدى الشخص خلال حياته ب7 اضعاف ويزداد الخطرمع تقدم العمر.
- اما الطفرة متماثلة اللواقح فتؤدي الى زيادةفي خطر الخثار 20 ضعفا.
- نلاحظ ايضا ان اجتماع طفرة العامل الخامس متخالفة اللواقح مع تناول حبوب منع الحمل الفموية او الحمل يزيد من خطر الخثار حتى 15 ضعف.
- ومما يزيد خطورة الخثار ايضا وراثة كل من طفرة العامل Vمع عوز بروتين Cاو S.

❖ العلاج Treatment:

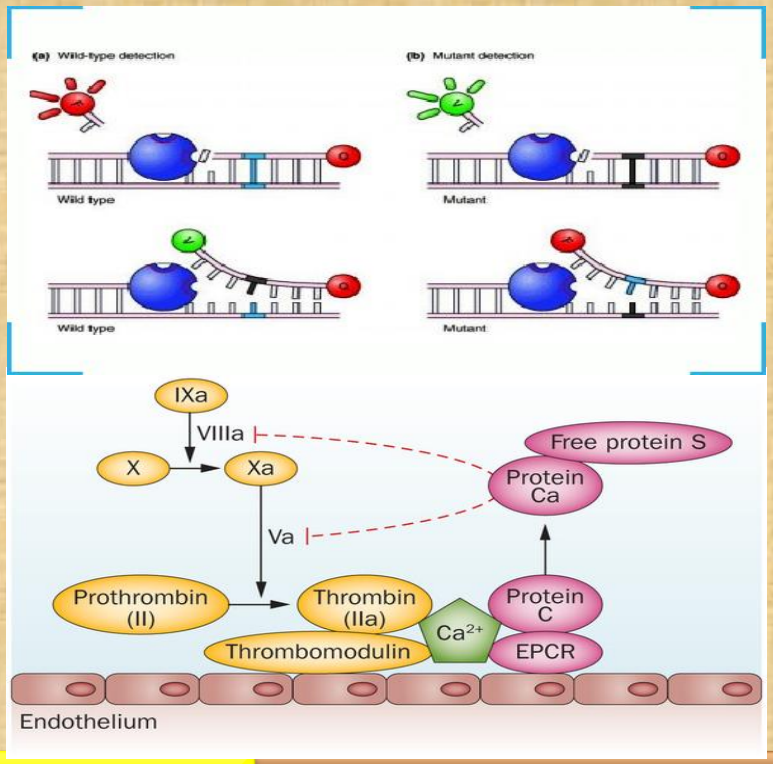
- الاصابة بحادثة خثارية بسبب هذه الطفرة , يستدعي المعالجة المضادة للتخثر لفترة طويلة او بشكل دائم .
- اذا كانت طفرة العامل الخامس متماثلة اللواقح , قد تستطب المعالجة الدائمة
- كلما ازدادت العوامل المؤهبة للخثار سيكون خطر الخثار اكبر بكثير .

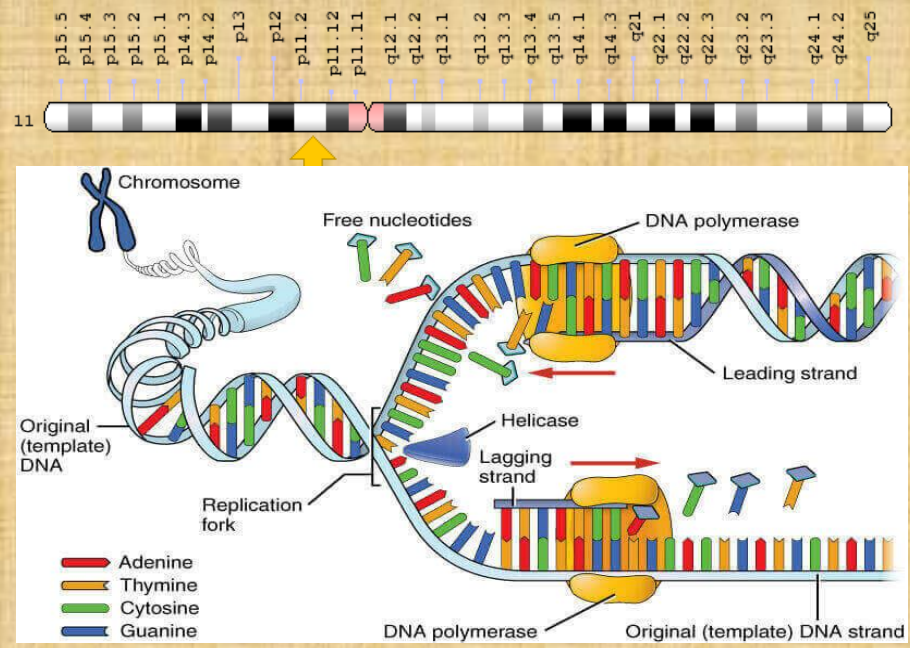




رابعا : طفرة مورثة البروثرومبين (العامل الثاني II) prothrombin G20210A gen mutation

- ان طفرة مورثة البروثرومبين (استبدال guanine بـ adenine في الموضع (20210- G20210A)تؤهب لحدوث خثار وريدي وصمات بسبب زيادة التعبير عن البروثرومبين باليات جزيئية مختلفة.
- الطفرة متخالفة اللواقح تشكل حوالي 18% من الحالات مع قصة عائلية لخثار وريدي , و 6% من المرضى الذين لديهم التهاب وريد خثري لأول مرة .





العلاقة بين خلل الخثار وموقع الخثار

الخلل	شرياني	وريدي
طفرة العامل الخامس	–	+
طفرة البروترومبين	–	+
انتي ترومبين III	–	+
بروتين C	–	+
بروتينS	–	+
الهوموسيستين	+	+
اضداد الفوسفولبيد	+	+

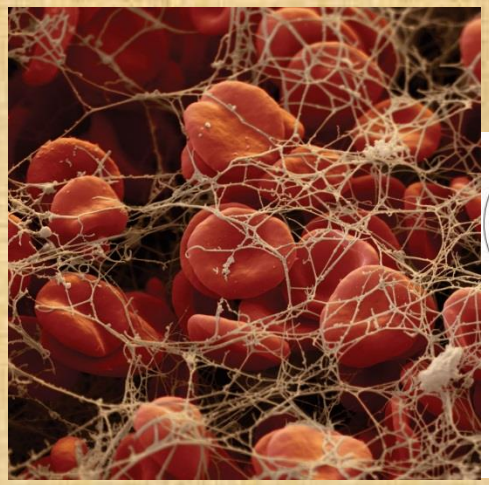
- **ملاحظات:**
- **اضداد الفوسفوليبيد والهوموسيستين** هي الأسباب الوحيدة للخثار الشرياني (تسبب الخثار الوريدي أيضا , لكن عند حدوث الخثار الشرياني لدى المريض نطلب اختبارات الهوموسيستين واضداد الفوسفوليبيد).
- كل مريض يأتي **بخثار وريدي يجب** ان نطلب اختبارات المجموعة الواردة في الجدول كاملة .

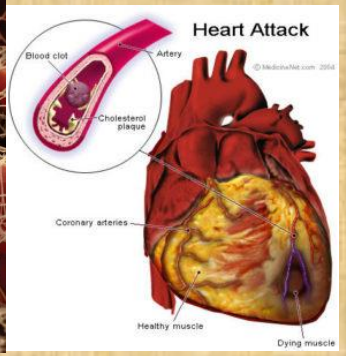
>غالبا الأسباب الوراثية تفضل الاوعية الوريدية , او ان الخثارات بشكل عام تفضل الاوردة على الشرايين , ذلك لان الجريان في الشرايين اسرع واقوى

> اذا جائنا شاب يشكو من خثارات شريانية لا نطلب له بروتين C و sمثلا , بل نطلب الهوموسيستين واضداد الفوسفولييبد.

❖ **انتشار العيوب الخثارية في المرضى الذين لديهم خثارات وريدية**

الخلل	الانتشار
العامل (Arg506Gin)V.leiden.506	%40-12
الهوموسيستين	%20-10
طفرة البروثرومبين G20210A	%18-6
عوز AT III ، بروتين C ، وبروتين S	%15-5
متلازمة الفوسفوليبيد	%20-10





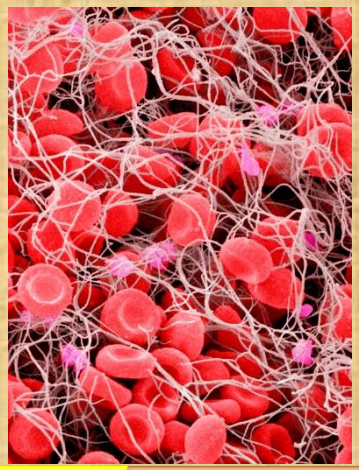
- نلاحظ أن الخلل الأكثر شيوعاً هو طفرة ال V Leiden (Arg506Gin) (وسطياً 25%).
- نسبة الهوموسيستين وأضداد الفوسفولبيد متساوية (10-20%).

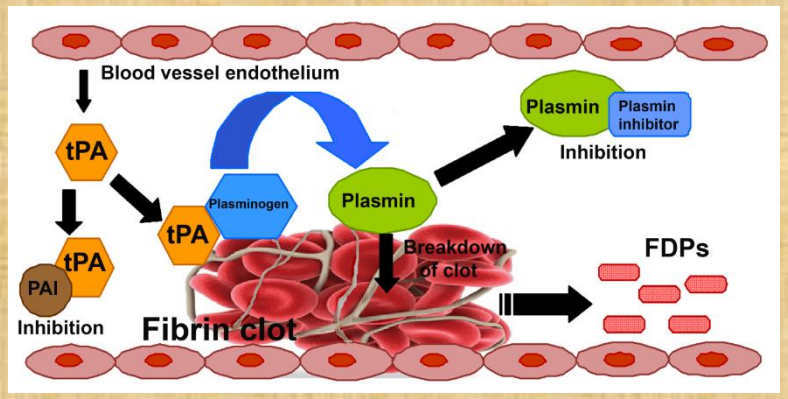
خامسا :عسر تصنع الفيبرينوجين وخلل انحلال الفيبرين
Dysfibrinogenemia and Fibrinolysis disorders

- قد يعود الخثار الوريدي المتكرر والصمات الى خلل عائلي غالبا وذلك في الفيبرينوجين او البلاسمينوجين او نقص في اصطناع او تحرير العامل المفعل للبلاسمينوجين النسيجي ATP,اما السبب المكتسب فنادر جدا .
- معظم حالات خلل تنسج الفيبرينوجين تسبب النزف .
- لكن هناك حالات عديدة يحدث فيها حوادث صمية خثارية متكررة .

اذا:ياخذ عسر تصنع الفيبرينوجين شكلين اما شكل النزوف او الخثارات

-المرضى الذين لديهم بلاسمينوجين plasminogen غير طبيعي مقاوم للتفعيل بالستربتوكيناز واليوروكيناز ,تمت معالجتهم بنجاح بالهيبارين والمميعات الفموية.





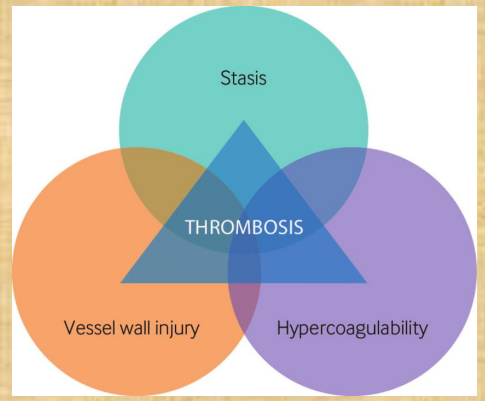
Acquired causes of hypercoagulability الاسباب المكتسبة لفرط الخثار

>هناك العديد من الامراض الشائعة التي تترافق مع زيادة خطر الخثار منها :

1. In atrophic and ischemic tissues or in neoplastic metastases: الانسجة المتاذية و ناقصة التروية او في الانتقالات الورمية:

تؤدي الى نشوء العامل النسيجي الفعال (مع الركودة الوريدية واذية البطانة الوعائية) بالتالي تشكل خثرات وريدية ونادرا شريانية :

- Chronic congestive heart failure القصور القلبي الاحتقاني المزمن
- Transitional malignancies الخباثات الانتقالية
- Major surgeries الجراحات الكبرى



- تذكر: توجد اورام مؤهبة للخثارات اكثر من غيرها مثل ال AML m3

2. Blood diseases: : الامراض الدموية

التي تؤدي لزيادة لزوجة الدم ووجود خلايا دموية غير طبيعية :

- البيلة الخضابية الليلية الاشتدادية Extensible nocturnal hemoglobinuria: الاهم
- فرط الصفيحات الاساسي Primary thrombocytopenia
- اضطرابات النقى التكاثرية Myeloproliferative disorders: : مثل احمرار الدم الحقيقي.

3. Injury to vascular endothelial cells: : اصابة خلايا البطانة الوعائية

- داء بهجت Behçet's disease
- داء كاواساكي Kawasaki disease
- بيلة الهوموسيستئين(تشاهد عند الأطفال) Homocysteinuria (seen in children)

4. الادوية : Medicines:

- مانعات الحمل الفموية Oral contraceptives : تؤدي الى نقص مستوى AT III
- L-Asparaginase (مضاد انقسام يستعمل لعلاج الابيضاض اللمفاوي الحاد): يثبط انتاج العديد من العوامل المثبطة للتخثر (البروتين CوSوالانتي ترومبين) مما يؤهب للخثار .
  - نخاف من الخثارات عند كل المرضى المعالجين بال L-Asparaginase لذلك نطلب ال pt وال pTT والفيبرينوجين عندهم بشكل متكرر (مرتين بالاسبوع).
- Tamoxifen : مضاد لمستقبلات الاستروجين , يمكن ان يسبب خثار وريدي لكن الالية غير واضحة .

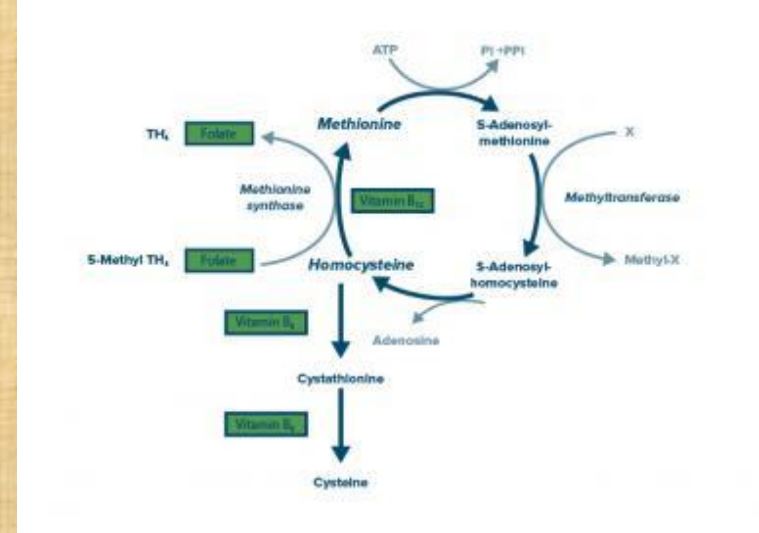
فرط الهوموسيستين hyper homocysteinemia

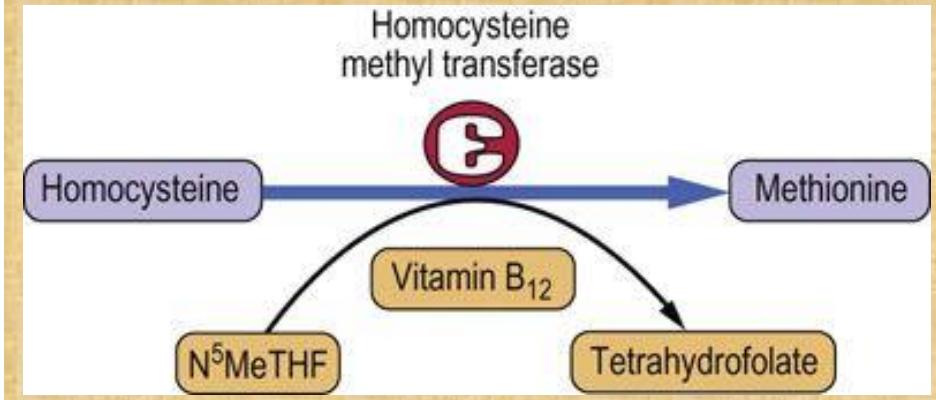
❖ **تعريف definition:**

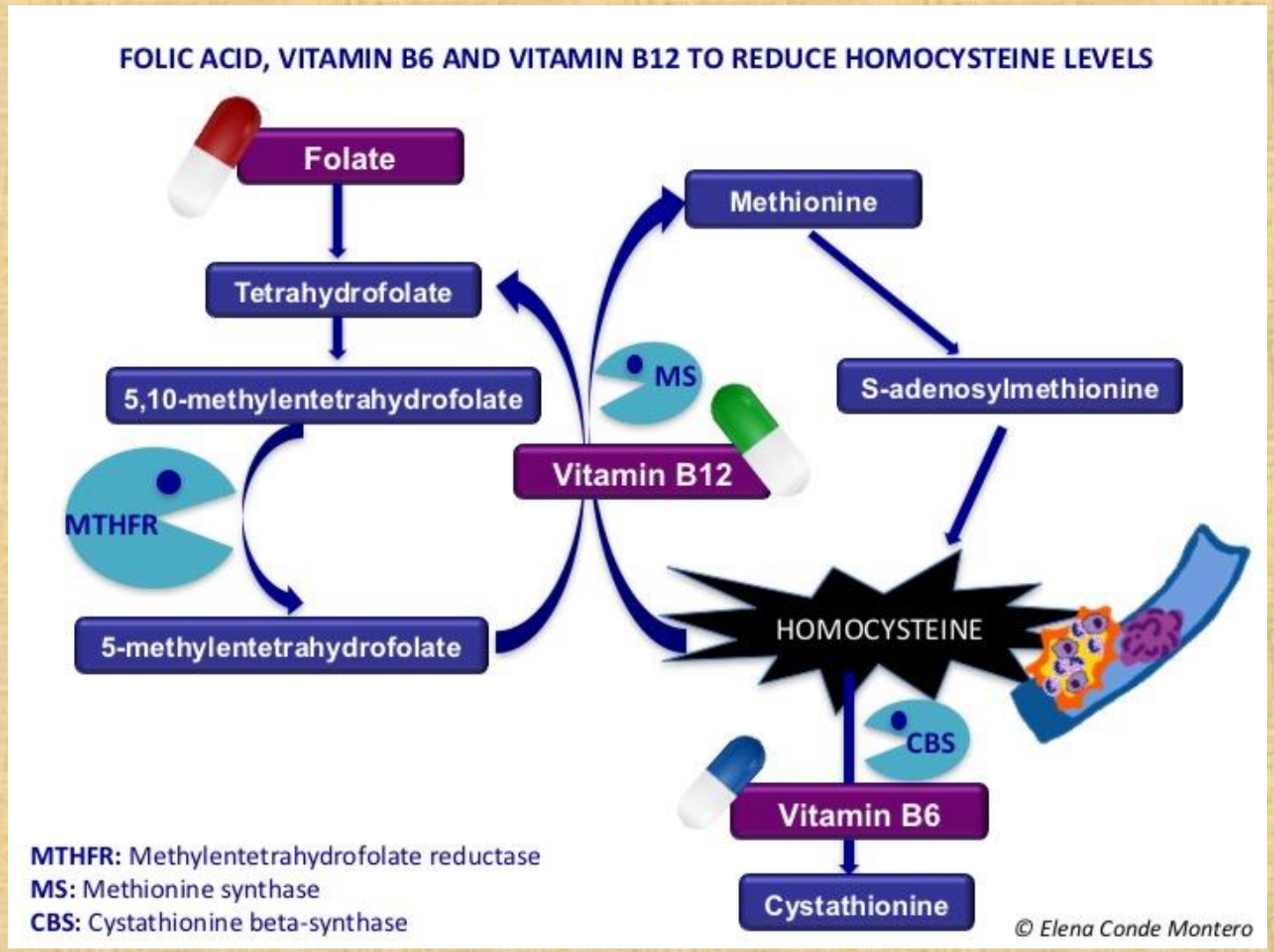
- الهوموسيستين هو حمض امينى وسيط ينتج في الجسم عن طريق استقلاب الميتيونين وهو لا يدخل في تركيب البروتينات.
- ان زيادة مستوى الهوموسيستين ينجم عن :
  - وارد غير ملائم من الفولات و الفيتامين B6 والفيتامين B12.
  - أو خلل وراثي في استقلاب ميتيونين –هوموسيستين والناجم عن طفرة MTHFR في الموقع C677T

- لا يوجد بشكل طبيعي في الغذاء
- يستقلب بطريقتين رئيسيتين:
  - السبيل الأول: يتطلب الفيتامين B6
  - السبيل الثاني : يتضمن اصطناع الميتونين و يتطلب كل من الفيتامين B12 وN5 ميتلين تتراهيدروفولات.

- زيادة مستواه في البلازما تؤهب للاصابة بالخثار الشرياني او الوريدي .






FOLIC ACID, VITAMIN B6 AND VITAMIN B12 TO REDUCE HOMOCYSTEINE LEVELS
Folate
Tetrahydrofolate
5,10-methylentetrahydrofolate
MTHFR
5-methylentetrahydrofolate
Methionine
S-adenosylmethionine
MS
Vitamin B12
HOMOCYSTEINE
CBS
Vitamin B6
Cystathionine
MTHFR: Methylentetrahydrofolate reductase
MS: Methionine synthase
CBS: Cystathionine beta-synthase
© Elena Conde Montero

❖ **الاسباب causes**

➢ وراثي (نادر) بيلة الهيموسيستين.

➢ مكتسب (الغالب)

- **عوز ال vit-B12:** يحدث عند 30% من الاشخاص فوق السبعين ويؤدي لزيادة الهوموسيستين وهو سبب للخثار قابل للعكس.
- توجد علاقة بين الهوموسيستين والداء الاكليلي.
- **الادوية :** فينوتوئين, MXT, كاربامازيبين, تيازيدات: كلورالتيازيد المستعمل عند بعض مرضى الضغط لفترات طويلة ,قد يؤدي الى ارتفاع الهوموسيستين.
- **حالات طبية مرضية :** قصور الكلية – الذئبة الحمامية زرع الاعضاء – الصداف .

>مضادات الصرع مثل الفينوتوئين phenytoin , الكاربامازبين carbamazepine تمثل السبب الدوائي الاكبر وذلك لانها تستعمل لفترات طويلة .

>لذا لابد من معايرة الهوموسيستين عند هؤلاء المرضى كل ستة اشهر , وخاصة اذا كان لديهم مؤهبات للخثار .

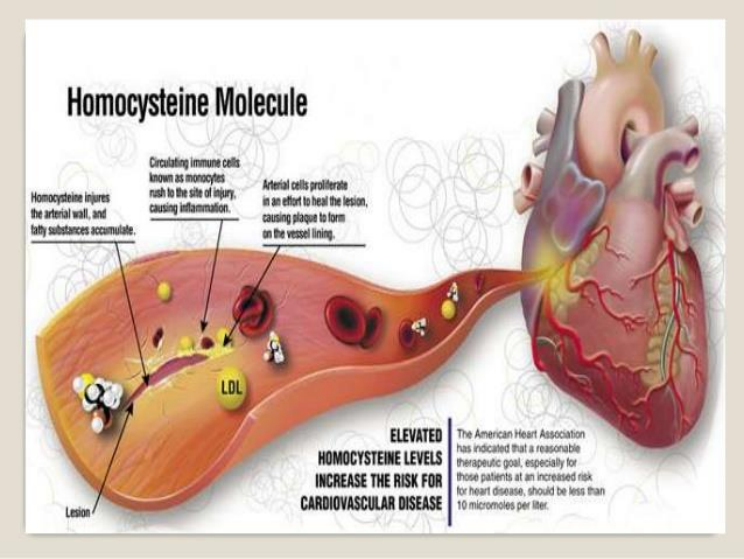
❖ التظاهرات السريرية لبيلة الهوموسيستيئين الوراثية clinical manifestation :

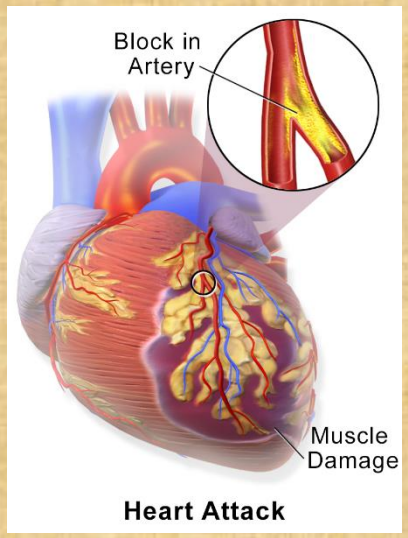
- السحنة المارفانية
- زيادة في حدوث النشبات الدماغية والافات الاكليلية.

❖ نسبة الاصابات injury rate:

- يشكل 3% من حالات الخثار بشكل عام (غالبا بالشرايين) ,وقد تصل النسبة الى 15%.
- في امريكا 50% من الناس لديهم طفرة في المورثة (MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase من النمط متغاير اللواقح , بينما تكون 10% في متماثل اللواقح.

* اذا : اذا وجدنا عند اجراء اختبارات التحري , طفرة في المورثة MTHFR سواء كانت متخالفة اللواقح او متماثلة اللواقح , ينبغي معايرة الهوموسيستين لانه من الممكن ان يكون فرط الهيموسيستيئين مترافقا معها , واذا كان الهوموسيستين مرتفعا فخطر الخثار يصبح اكبر وبخاصة في الشرايين .





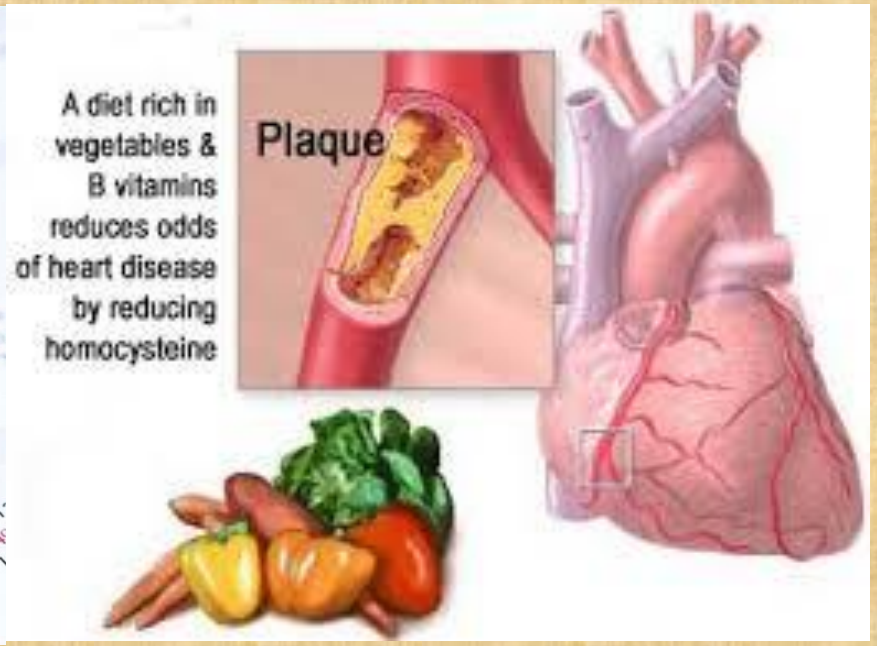
❖ **التشخيص مخبريا laboratory diagnosis:**

- ارتفاع الهوموسيستين المصلي : (12<) مكرومول/الليتر) على الريق او بعد 6 ساعات من اعطاء 100ملغ/كغ من المثيونين فمويا
- البيولوجيا الجزيئية: طفرة المورثة MTHFR C677T.
- معايرة كل من AT III,البروتين C, البروتين S, العامل الخامس V LEIDEN طفرة البروترومبين, طفرة MATHFR.

❖ **المعالجة Treatment:**

➢ الهدف : انقاص الهوموسيستين في البدء تحت ال 14 مكرومول /ل, ثم تحت ال 11.

➢ الادوية :حمض الفوليك 5ملغ اسبوعيا مع او بدون VIT –B6 بمقدار 25-50 ملغ /يوم او 400ملغ/اسبوع.



في النهاية يجب ان يخضع للمعالجة المميعة كل من لديه:

- خثار وريدي بدون عامل مؤهب واضح
- قصة عائلية واضحة
- تحت الثلاثين من العمر
- لديهم اكثر من خثار واحد
- المريضات اللاتي لديهن التهاب وريد خثري او صمة رئوية خلال الحمل او عند استعمال مانعات حمل فموية يجب اخضاعهن للمعالجة بالمميعات
- يكفي ايقاف مانع الحمل في حال عدم الحاجة اليه عوضا عن المعالجة بالمميعات .
- كل المرضى يجب ان تتم معالجتهم في البدء بالهيبارين يتبعها معالجة بالمميعات الفموية (الوارفارين).
- هذا النظام يسمح ب:
  - شفاء كامل
  - اعادة تبطين الوعاء المتخثر
  - ينقص من عودة الخثار من السرير الوعائي المتاذى.
- ليس من الواضح لاي مريض يجب ان تعطى المميعات لفترة طويلة (ربما مدى الحياة)
- المحاكمة تعتمد على تحديد نسبة الخطر الى الفائدة:
- المرضى الذين لديهم نقص AT III وحدث لهم خثار , لديهم احتمال عال لعودة الخثار ولذلك يجب معالجتهم بالمميعات مدى الحياة
- المرضى الذين لديهم عوز بروتين Cو Sاو متخالفي الامشاج للعامل الخامس لايدن, وطفرة البروترومبين G2021Aلديهم احتمال اقل لتكرر الخثار , لذلك فان المعالجة طويلة الامد بالمميعات يجب تاجيلها الى حين تكرر الخثار .
- المرضى متماثلي الامشاج لطفرة العامل الخامس يجب ان يعالجو لفترة طويلة بالمميعات بعد الخثار الاول وكل المرضى يجب ان يتلقو الهيبارين وقائيا خلال الجراحة وبعد الرضوض.
- النساءاللاتي لديهن هذه الطفرة يجب ان يتجنبن استعمال مانعات الحمل الفموية .
- الاقارب غير العرضيين للمرضى الذين لديهم طفرة العامل الخامس يجب ان يتم استقصاؤهم لتحديد فيما اذا كانو يحملون هذه الطفرة
- اذا كانو حاملين للطفرة يجب ان يتلقو وقاية مناسبة لكن لا تتم معالجتهم بالمميعات حتى يصبحو عرضيين
- عند غياب العامل الخلقي المؤهب للخثار بوجود التهاب وريد خثري متكرر يجب الشك بالخباثة .

ثانياً : مضادات الصفيحات والمميعات وحالات الخثرة
Antiplatelet, Anticoagulant &Thrombolytic Drugs

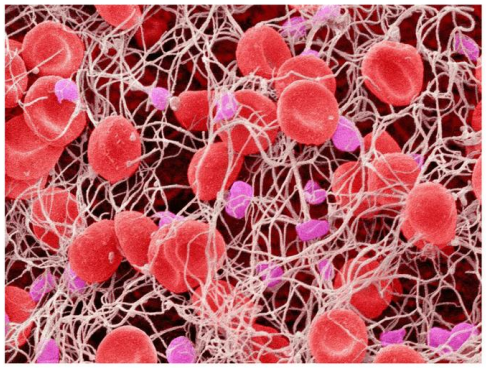
مخطط المحاضرة	
العنوان	العنوان
▪ آلية تجمع الصفيحات	▪ الوقاية من وعلاج الخثارات الوريدية
▪ مضادات التجمع الصفيحي بالتأثير على محتوى الحبيبات	▪ الهيبارين غير المجزأ والهيبارين منخفض الوزن الجزيئي
▪ مضادات مستقبلات معقد GpIIb/GpIIIa	▪ الوارفارين
▪ الأدوية الحالة للخثرة.	▪ الحالات التي تستدعي التمييع الدائم

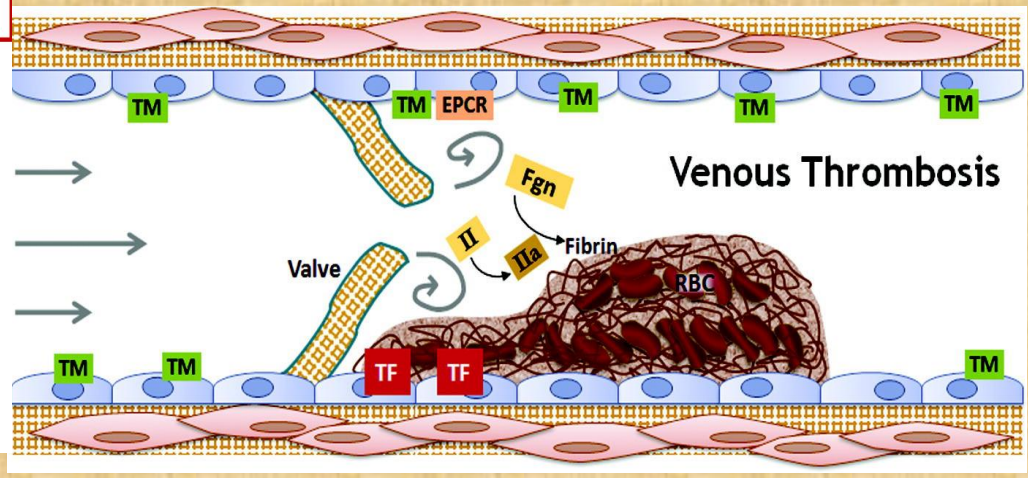
❑ مضادات الصفيحات والممعيات وحالات الخثرة Antiplatelet, Anticoagulant &Thrombolytic Drugs

❖ مقدمة introduction:

- بداية، تهدف الوقاية من الخثارات الشريانية بشكل أساسي إلى انقاص العوامل المؤهبة للتصلب العصيدي،
- ويتضمن علاج الخثارات الشريانية كلاً من: Treatment for arterial thrombosis includes:
- مضادات الصفيحات
  - وحالات الخثرة والتي يستخدمها أطباء القلبية والعصبية بكثرة.
- أما علاج الخثارات الوريدية: As for the treatment of venous thrombosis:
- يتم بالممعيات "كالهيبارين" ويغلب استخدامه لدى أطباء الأوعية.

Anticoagulant, Antiplatelet, and Thrombolytic Drugs





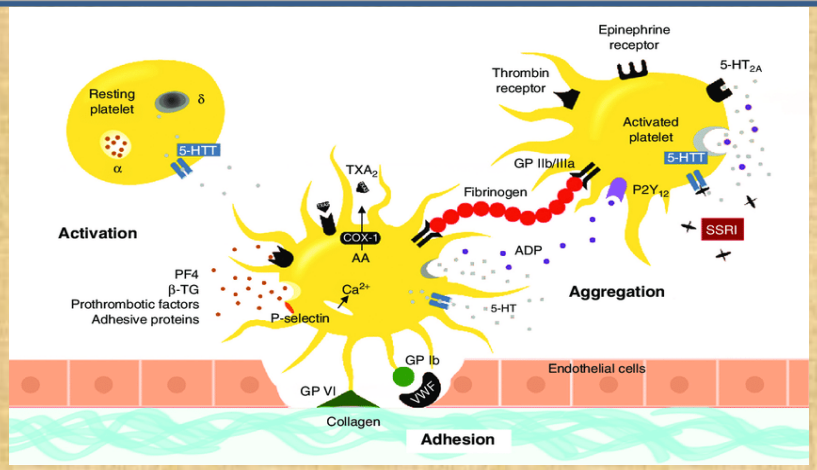
▪ ويتضمن علاج الخثارات الشريانية كلاً من: Treatment for arterial thrombosis includes:

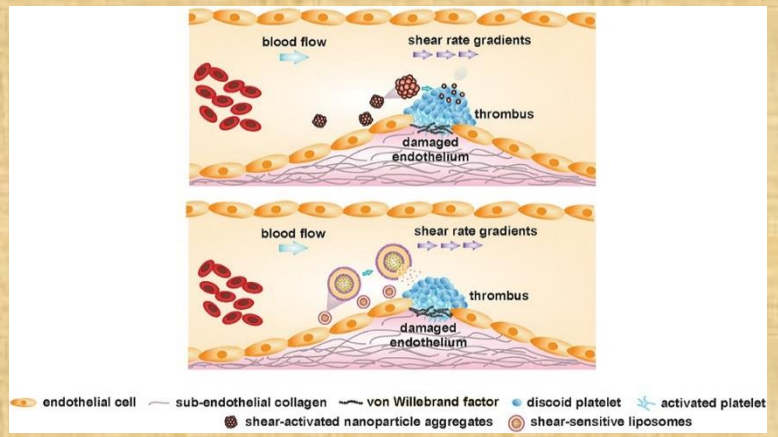
❖ أ- مضادات الصفيحات Antiplatelets

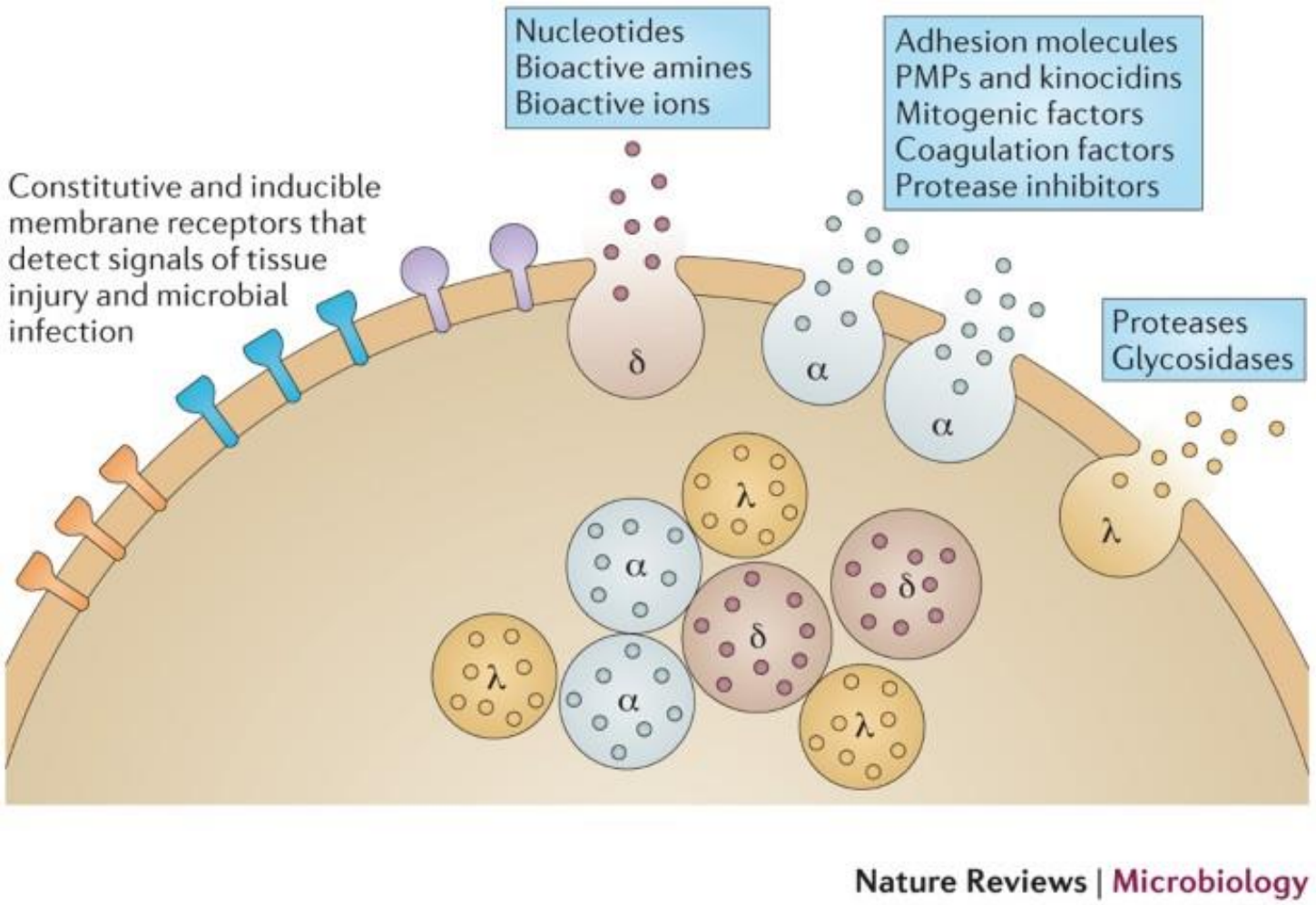
➢ بداية سنذكر بإيجاز آلية تجمع الصفيحات:

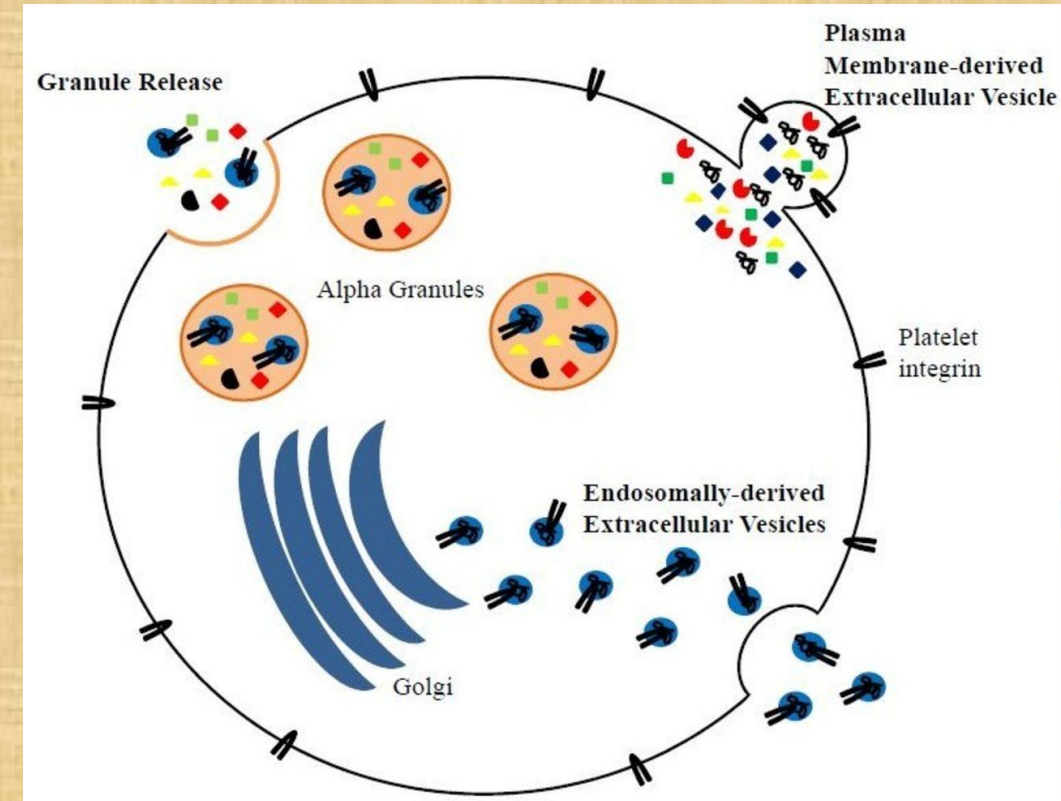
- تكمن أهمية الصفيحات في الإرقاء الأولي بتشكيل السدادة الصفيحية وإيقاف النزف.
- فبعد تمزق بطانة الوعاء (نتيجة جرح أو تصلب عصيدي) ينكشف الكولاجين تحت البطانة فيرتبط به عامل فون ويلبراند VWF والذي يرتبط مع الصفيحات عن طريق مستقبل عليها يدعى GPIb فيحدث التصاق للصفيحات على الكولاجين المعرى.
- يتلو ذلك عملية تحرير لمحتوى حبيبات الصفيحات platelet granules تؤدي لإطلاق العديد من الوسائط أهمها:

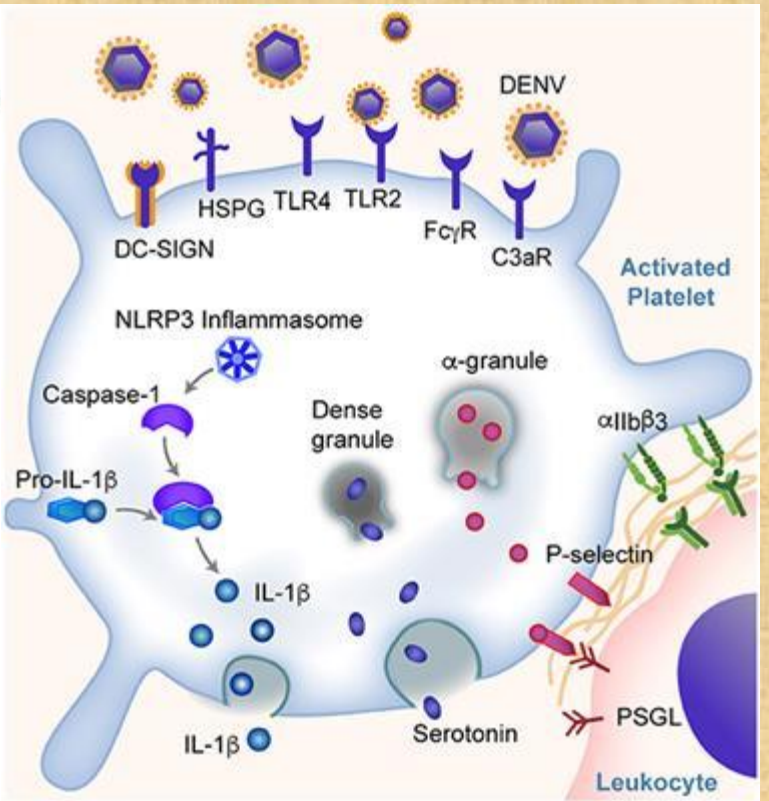
1. الأدينوزين ثنائي الفوسفات ADP:
   - يعزز التعبير عن مستقبلات GPIIb و GPIIIa المسؤولة عن تكدس الصفيحات Platelet aggregation مع بعضها عبر ارتباطها مع الفيبرينوجين.
2. الثرومبوكسان A_2 "TXA_2":
   - يتم تصنيعه بتواسط السيكلوأوكسيجيناز COX-1، يعزز أيضاً تكدس الصفيحات.Platelet aggregation
   * في النهاية تتشكل السدادة الصفيحية ويحدث الإرقاء الأولي.

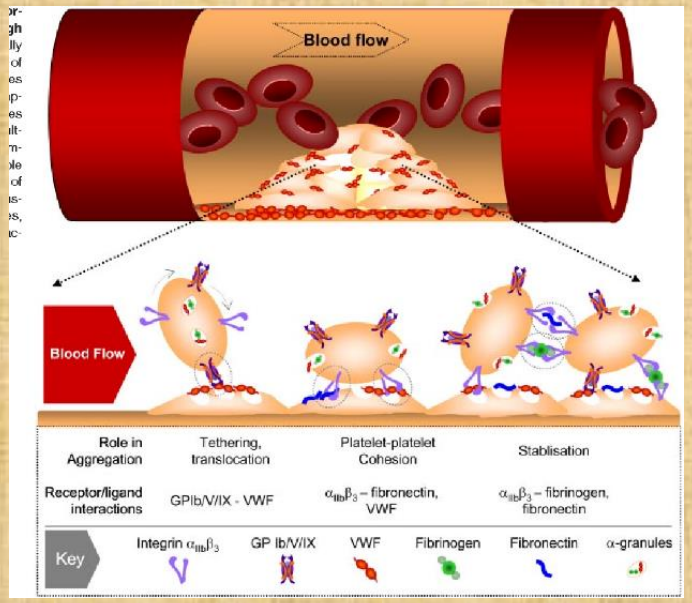


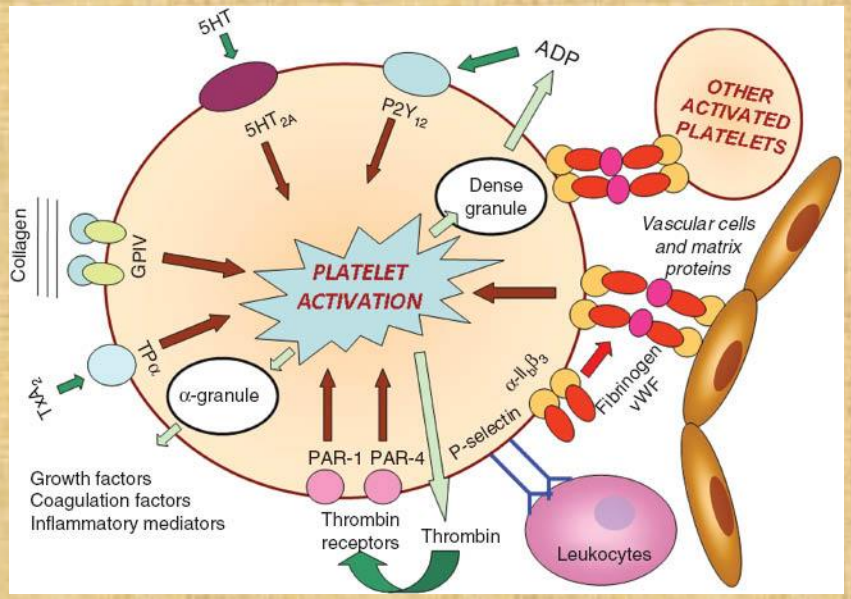



Nucleotides
Bioactive amines
Bioactive ions
Adhesion molecules
PMPs and kinocidins
Mitogenic factors
Coagulation factors
Protease inhibitors
Constitutive and inducible membrane receptors that detect signals of tissue injury and microbial infection
Proteases
Glycosidases
δ
α
α
λ
α
δ
δ
λ
α
λ
λ
Nature Reviews | Microbiology


Granule Release
Plasma
Membrane-derived
Extracellular Vesicle
Alpha Granules
Platelet
integrin
Endosomally-derived
Extracellular Vesicles
Golgi


DENV
HSPG
TLR4
TLR2
FcγR
C3aR
DC-SIGN
Activated
Platelet
NLRP3 Inflammasome
α-granule
Caspase-1
Dense
granule
αIIbβ3
Pro-IL-1β
P-selectin
IL-1β
IL-1β
Serotonin
PSGL
Leukocyte


Blood flow
Blood Flow
Role in Aggregation
Tethering, translocation
Platelet-platelet Cohesion
Stablisation
Receptor/ligand interactions
GPIb/V/IX - VWF
$\alpha_{IIb}\beta_3$ – fibronectin, VWF
$\alpha_{IIb}\beta_3$ – fibrinogen, fibronectin
Key
Integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$
GP Ib/V/IX
VWF
Fibrinogen
Fibronectin
α-granules

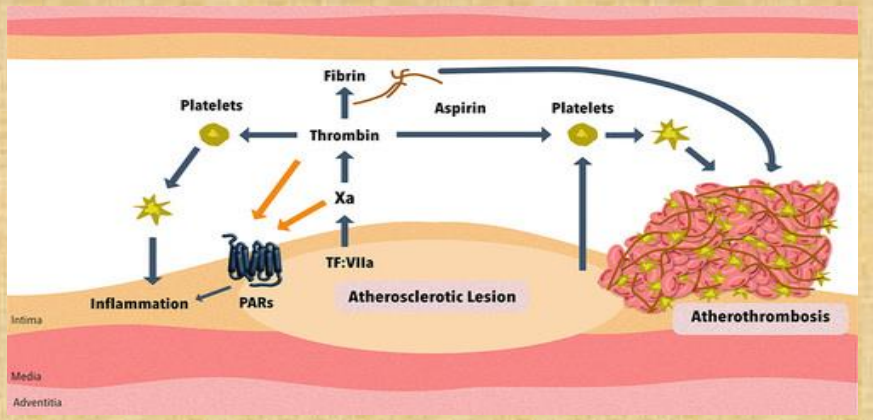

5HT
ADP
$5HT_{2A}$
$P2Y_{12}$
OTHER ACTIVATED PLATELETS
Dense granule
Collagen
GPIV
PLATELET ACTIVATION
Vascular cells and matrix proteins
$TP\alpha$
TXA_2
α-granule
α-$IIb\beta_3$
Fibrinogen
vWF
P-selectin
PAR-1 PAR-4
Growth factors
Coagulation factors
Inflammatory mediators
Thrombin receptors
Thrombin
Leukocytes

❖ أولاً: مضادات التجمع الصفيحي بالتأثير على محتوى الحبيبات: Antiplatelet agents by affecting granule content

➢ الأسبرين Aspirin:

- أو استيل ساليسيليك أسيد Acetyl Salicylic Acid.
- يثبط بشكل غير عكوس خميرة سيكلواوكسجيناز COX.
- يؤدي التثبيط إلى نقص إنتاج الثرومبوكسان TXA2 وبالتالي إضعاف إفراز حبيبات الصفيحات وتجمعها.
- يثبط الأسبرين بالجرعات المنخفضة (81- 325) مغ (المستخدمة في علاج الأمراض القلبية الوعائية والوقاية منها) بشكل انتقائي COX-1.
- يحدث تأثير الأسبرين على الصفيحات خلال ساعة ويستمر خلال فترة حياة الصفيحات المتأثرة (حوالي أسبوع).

- إذاً يثبط الأسبرين بالجرعات المنخفضة خميرة COX1 بشكل انتقائي غير عكوس.



➢ تيكلوبيدين Ticlopidin:

- يثبط بشكل انتقائي تجمع الصفيحات المحدث بال ADP.
- أكثر تأثيراً من الأسبرين في إنقاص الحوادث الوعائية لكن قد خف استخدامه بسبب السمية الدموية بما فيها فرفرية نقص الصفيحات الخثارية TTP.

➢ كلوبيدوغريل Clopidogrel:

- يحصر بشكل انتقائي غير عكوس مستقبلات ADP على غشاء الصفيحات.
- يشابه التيكلوبيدين لكن تأثيراته الجانبية أقل، ونادراً ما يسبب TTP.
- يستخدم في المتلازمات الاكليلية الحادة.

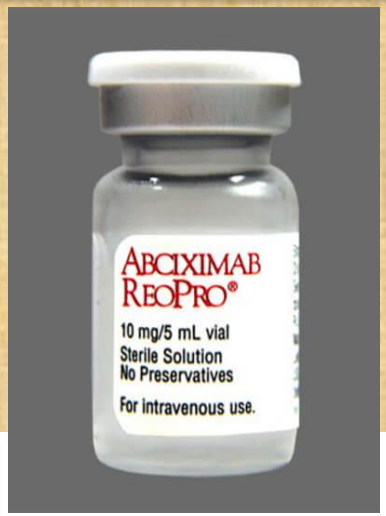
➢ براسوغريل Prasugrel:

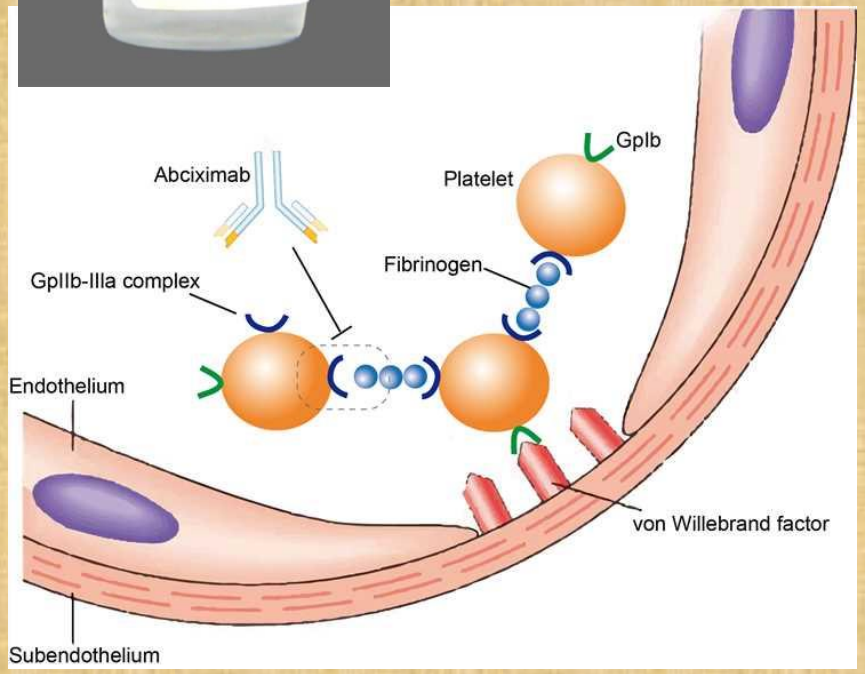
- دواء حديث يشبه كلوبيدوغريل ويستخدم في المتلازمات الاكليلية الحادة.

ثانياً: مضادات مستقبلات معقد GPIIb / GPIIIa

- يتم استخدام هذه الأدوية في المداخلات الغازية على الشرايين الإكليلية.
- تحصر مستقبلات الفيبرينوجين على سطح الصفيحات، وتوجد منها 3 مجموعات:

a.	هجين من أضداد فأرية – إنسانية	abciximab
b.	مركب صنعي ببتيدي	eptifibatide
c.	مركب صنعي غير ببتيدي	tirofiban





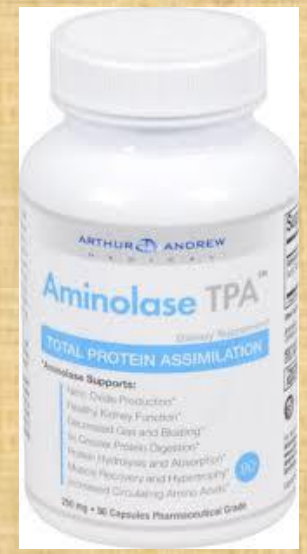
ب- الأدوية الحالة للخثرة (الفيبرين) Thrombolytic (Fibrinolytic) drugs

1) الستربتوكيناز Streptokinase (SK):

* تستخلص من مزارع العقديات β الحالة للدم.
* عمرها النصفي حوالي 20 دقيقة ، يستخدم في الحالة الحادة أي عند التشخيص الفوري للخثار.
* تشكل معقد مع البلاسمينوجين وتؤدي لتفعيلة وبالتالي تشكيل البلاسمين وبالتالي تؤدي لحل الفيبرين الموجود ضمن الخثرة.

- المشكلة في حالات الخثرة أنها تحل الفيبرينوجين الحر أيضاً، وبالتالي ينقص مستوى الفيبرينوجين ويؤدي لخطورة عالية للنزوف عند استخدامها.

* تؤدي لتشكل أضداد وبالتالي فإن ذلك يعيق إعادة استخدامها.
* المرضى الذين تعرضوا سابقاً ل SK أو لديهم إنتان سابق بالعقديات قد تتشكل لديهم أجسام ضدية بمستوى كاف لإبطال فعاليته.



2) اليوروكيناز Urokinase (UK):

* تستخلص من مزارع خلايا كلية الجنين الإنساني، وبالتالي احتمال تشكيل أضداد لها أقل.
* العمر النصفي حوالي 20 دقيقة.

3) مفعلات البلاسمينوجين النسجي TPA:

* تنتج باستخدام الهندسة الوراثية، لا تؤدي لتشكل أضداد.
* العمر النصفي حوالي 5 دقائق.
* تؤدي لانحلال الفيبرين بشكل نوعي دون تأثير جهازي.

- إن الاختلاطات النزفية المشاهدة لدى استخدام TPA تشابه في الشدة والتكرار ما يحدث في الستريتوكيناز مما يشير إلى أن النوعية في حل الفيبرين لا يمنح حماية من النزف

❖ استطبابات حالات الخثرة Thrombolytic (Fibrinolytic) drugs indication of:

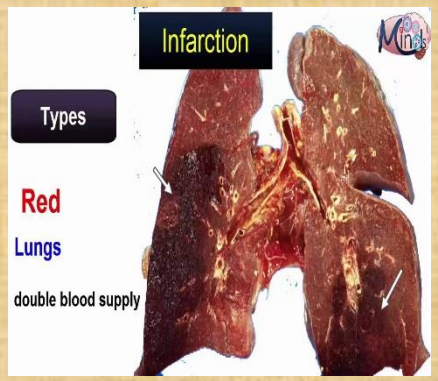
- احتشاء العضلة القلبية. Myocardial infarction.
- الاحتشاء الدماغي. Cerebral infarction.
- الصمة الرئوية الكتلية Mass pulmonary embolism (المترافقة مع عدم استقرار هيموديناميكي).

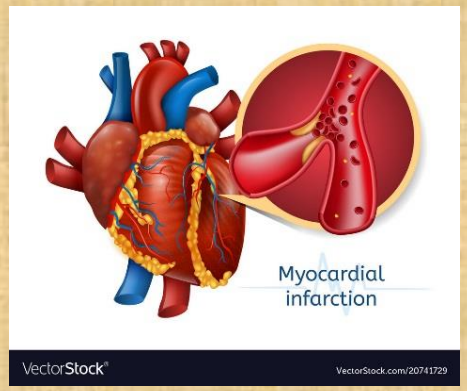
❖ الخطر الرئيسي لاستخدام حالات الخثرة: The main risk of using thrombolytics:

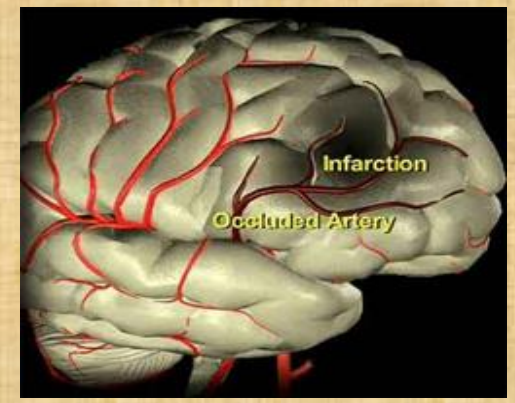
- النزف Bleeding

❖ مضادات الاستطباب Contraindications

a. النزف الحديث . modern bleeding.
b. ارتفاع التوتر الشرياني غير المضبوط. Uncontrolled hypertension.
c. احتشاء دماغي نزفي. Hemorrhagic cerebral infarction.
d. عمل جراحي أو إجراء غازي خلال الأيام العشرة الماضية. Surgery or an invasive procedure within the past 10 days.







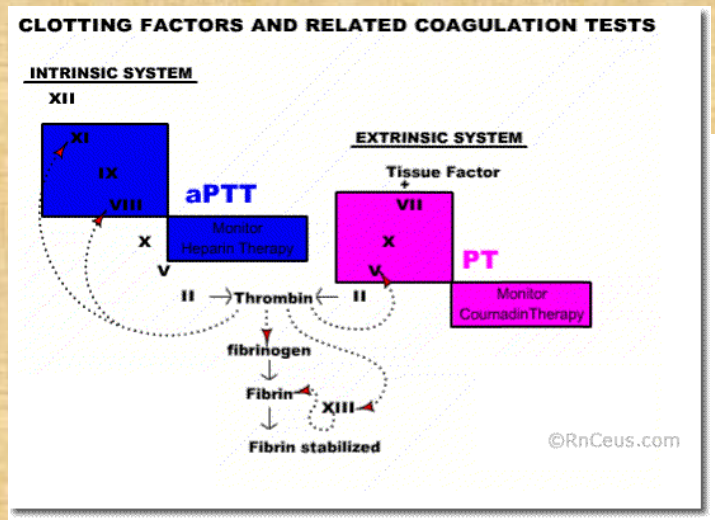
❖ الوقاية من وعلاج الخثارات الوريدية prevention and treatment of venous thrombosis

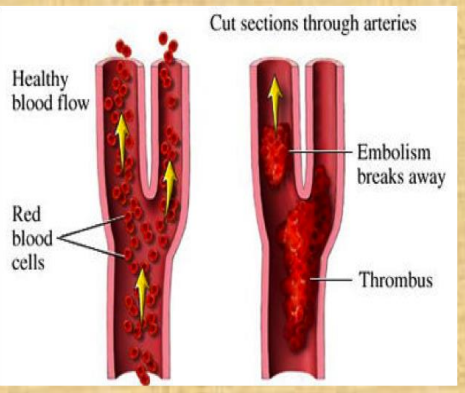
❖ تشكل الخثارات الوريدية مشكلة فيما يلي:

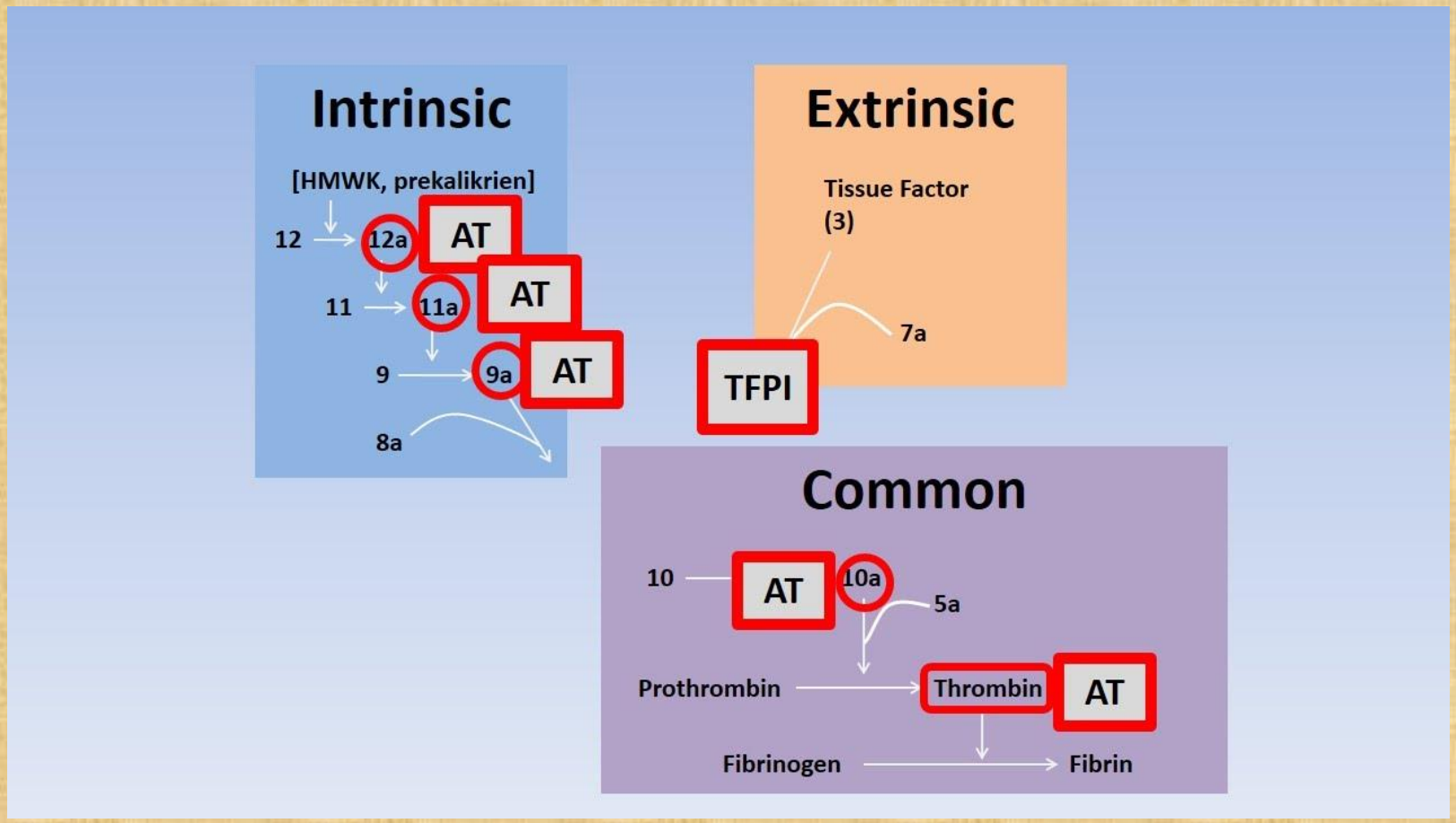
أولاً: بعد الجراحة خاصة لدى عالي الخطورة مثل: كبار السن، مرضى الأورام الخبيثة، وجود سوابق خثار وريدي.

ثانياً: الراحة بالسرير، خاصة بعد الرضوض أو احتشاء القلب، أو أمراض أخرى.

➢ يتم استخدام الممعيات Anticoagulants للوقاية من علاج الخثارات الوريدية.






Intrinsic
[HMWK, prekalikrien]
12
12a
AT
11
11a
AT
9
9a
AT
8a
Extrinsic
Tissue Factor
(3)
7a
TFPI
Common
10
AT
10a
5a
Prothrombin
Thrombin
AT
Fibrinogen
Fibrin

المميعات Anticoagulants

الهيبارين النظامي (غير المجزأ) UFH Unfractionated heparin

- يتم الحصول عليه من رئة البقر أو مخاطية أمعاء الخنزير.
- يرتبط بمضاد الترومبين AntiThrombin مما يؤدي لتثبيط العوامل xa و IIa ، وبشكل أقل العوامل XIIa, XIa,IXa .
- يعطى وريدياً وتحت الجلد (لاحظ أنه لا يعطى فموياً)، يراقب ب aPTTحيث يجب أن يكون 1,5-2 ضعف الشاهد حتى يكون إعطاؤه فعالاً.
- الجرعة: 80 وحدة/كغ جرعة أولية، ثم 18 وحدة/كغ/سا (20.000-24.000 وحدة/يوم).
- يجب قياس aPTT كل 4-6 ساعات حتى يتجاوز الحد الأدنى من المجال العلاجي.
- يستقلب في الكبد، ويتم طرح نواتج الاستقلاب في البول.
- يمكن تعديله بإعطاء البروتامين سلفات.
- ملاحظة:
- يعد الهيبارين أحد أهم أسباب نقص الصفيحات المحدث دوائياً

الهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي LMWHs
Low Molecular weight Heparins (LMWHs)

- تشتق من شطر الهيبارين غير المجزأ كيماوياً أو خمائرياً إلى وحدات بوزن جزيئي وسطي حوالي 5KDa، تعطى حقناً تحت الجلد.
- ترتبط بالأنتي ثرومبين كما في الهيبارين، لكن لديها فعالية محدودة مضادة للترومبين IIa بالمقارنة مع الفعالية المضادة للعامل العاشر Xa.
  - لا تحتاج الهيبارينات منخفضة الوزن الجزئي إلى مراقبة PTT.
- لا يمكن تعديلها بإعطاء البروتامين.

تتميز LMWHs بـ: :LMWHs are characterized by

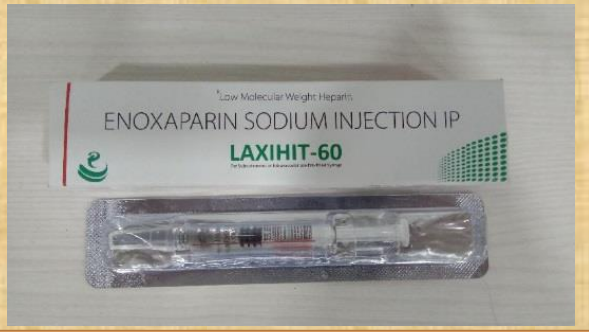
a) توافرها الحيوي أفضل من الهيبارين غير المجزأ UFH. Its bioavailability is better than UFH unfractionated heparin.

b) تأثيرها أقل في إحداث نقص الصفيحات. Less effective in causing thrombocytopenia.

c) عمرها النصفي أطول من UFH وبذلك يمكن إعطاؤها مرة يومياً. Its half-life is longer than UFH, so it can be given once daily.

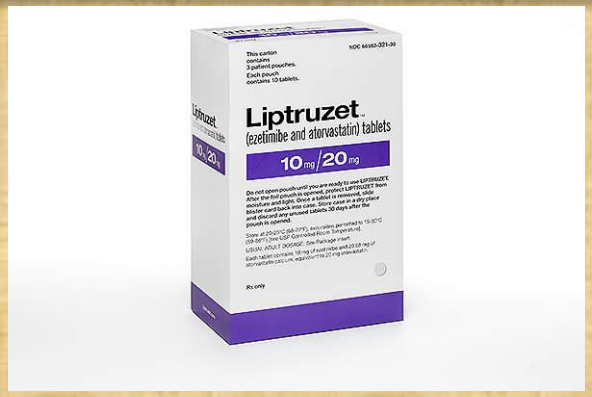
d) لا تحتاج إلى مراقبة مخبرية. You do not need laboratory monitoring.

e) يتم طرح LMWH عبر الكلية لذلك يجب تعديل الجرعات عند وجود قصور كلوي. LMWH is excreted via the kidney so doses should be adjusted when renal impairment is present.



❖ من اختلاطات استعمال الهيبارينات بنوعيها UFH .LMWH complication of using heparin

1) النزف Bleeding : يعالج بإيقاف الهيبارين وأحياناً يتطلب إعطاء سلفات البروتامين في UFH.
2) هشاشة العظام Osteoporosis بالاستعمال المديد.
3) نقص الصفيحات. ;thrombocytopenia
4) ارتفاع في خمائر الكبد Elevation of liver enzymes عكوس عند استخدام LMWH و UFH.



السكاريدات الخماسية Pentasaccarides

1. Fondaparinux:
   - يثبط العامل Xa، يتم إعطاؤه تحت الجلد ولا يتطلب مراقبة مخبرية.
   - لا يؤدي لحدوث نقص صفيحات كما في LMWH, UFH.
2. Idraparinux
   - طويل التأثير عمره النصفي 130 ساعة لذا يمكن إعطاء جرعة واحدة منه مرة أسبوعياً.

مثبطات الترومبين بشكل مباشر Direct thrombin Inhibitors (DTI)

❖ - المرضى الذين لديهم نقص صفيحات محدث بالهيبارين HIT (Heparin induced thrombocytopenia)، يجب إيقاف الهيبارين لديهم واستخدام مميع بديل مثل DTI.

- من مثبطات الترومبين بشكل مباشر:

- Hirudin أو مشابهاته مثل Bivalirudin , Lepirudin
- Argatroban
- Dabigatran مثبط مباشر للترومبين يعطى فموياً.

❑ الوارفارين Warfarin

* يثبط الخميرة المرجعية للفيتامين K مما يثبط اصطناع كل من عوامل التخثر "VII,IX,X,II" ومضادات التخثر Protein S , Protein C مؤدياً لاصطناع عوامل تخثر غير قادرة على تواسط تفاعلات التخثر.
* العمر النصفي للوارفارين في البلاسما طويل 36 ساعة (أطول من الهيبارين).
* الوصول للمستوى العلاجي يتطلب 4-5 أيام ، وبالتالي لا يستخدم إسعافياً بتاتاً.
* يجب ضبط الجرعة بمراقبة PT عند استخدامه، لكن مواد هذا التحليل تأتي من مصادر مختلفة تؤدي لنتائج PT مختلفة لنفس العينة مما استدعى توحيد النتائج عبر استعمال INR.

- يتم حساب "international normalized ratio" INR بقسمة PT المريض على PT معياري (شاهد)، فمثلاً عندما نقول INR = 2 فالمريض يحتاج ضعف مدة الشخص الطبيعي كي يحدث التخثر لديه.

* للوقاية ينصح بضبط INR بحيث يكون أقل أو يساوي 2.
* للعلاج ينصح بضبط INRبحيث يكون 2-3 (أو 2.6 إلى 3.6 في بعض المراجع).

التداخلات الدوائية Drug interactions

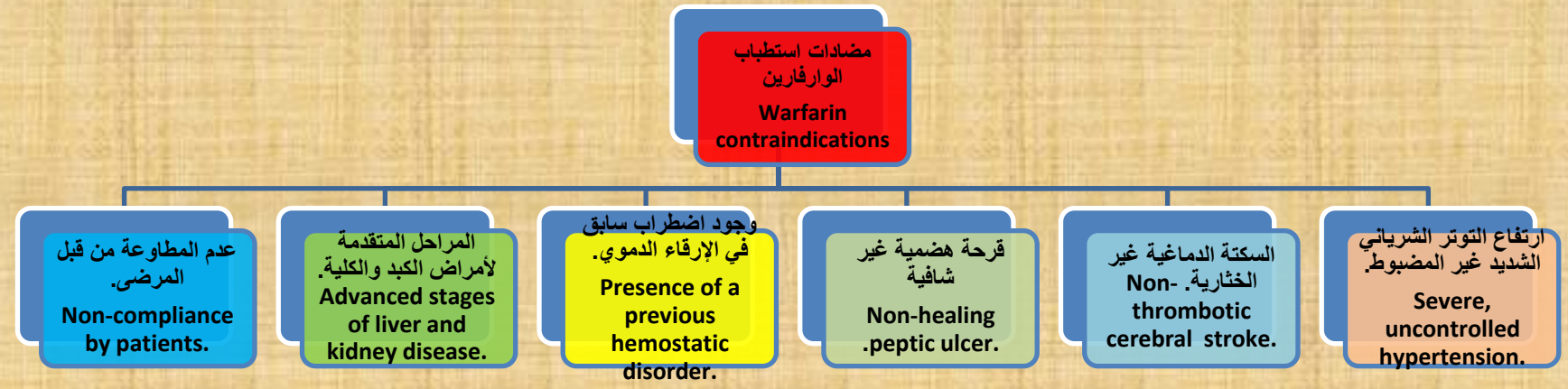
- تؤدي التداخلات الدوائية لزيادة تأثير الوارفارين بعدة آليات:

1. إنقاص استقلاب الوارفارين: مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، amiodarone.
2. زيادة حساسية المستقبلات الكبدية للوارفارين: quinidine.
3. التداخل بامتصاص الفيتامين K: الصادات واسعة الطيف، الكوليستيرامين.
4. إزاحة الوارفارين من مكان ارتباطه بالألبومين: السلفوناميدات.
5. مثبطات وظائف الصفيحات: مثل الأسبرين.
6. زيادة تناول الكحول، قصور القلب، الأمراض الكبدية والكلوية، فرط نشاط الدرق، الأمراض الحموية.

- الأدوية التي تؤدي لإنقاص تأثير الوارفارين:

- بزيادة حث الخمائر الكبدية التي تستقلب الوارفارين: rifampicin , barbiturates.

❑ مضادات استطباب الوارفارين contraindication



لا يستخدم الوارفارين في الأشهر الثلاثة الأولى للحمل Warfarin should not be used in the first trimester of pregnancy بسبب حدوث التشوهات، وفي الأشهر الأخيرة للحمل And in the last months of pregnancy لأنه قد يترافق مع نزف جنيني، لذلك يستخدم الهيبارين للتمييع خلال الحمل.

❑ الاختلاطات complication

❖ تنخر الجلد المحدث بالوارفارين Necrosis of skin with warfarin

* اختلاط دراماتيكي للمعالجة بالوارفارين، يحدث خلال الأسبوع الأول للمعالجة، يترافق 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، تظهر خزعة الجلد تنخرمعمم لأوعية الجلد.

- تذكر أننا قلنا أن S&C protein يدخل في سبيل تصنيعهما فيتامين K ، والمشكلة أن نصف عمرها قصير "حوالي 8 ساعات" مقارنة بعوامل التخثر الأخرى التي تصل 1-3 أيام، فعند البدء بتناول الوارفارين مع وجود عوز خلقي في بروتينات C , S يحدث ميل كبير للخثار في الأيام الأولى لتناوله وتحصل نتيجة هذه الخثرات تنخرات شديدة.

❑ الوقاية من الخثارات الوريدية prophylaxis of venous thromboembolism

- الخثارات الوريدية شائعة لدى مرضى المشافي المقبولين.
- يقدر خطر حدوث DVT بعد تبديل مفصل الورك ب 50% في حال عدم استخدام التمييع الوقائي.
- 10% من وفيات مرضى المشافي ناجمة عن الصمة الرئوية PE، وتعد الصمة الرئوية من أسباب وفيات المشافي التي يمكن الوقاية منها.

تتضمن الإجراءات الوقائية من الصمة الرئوية :: Preventive procedures for a pulmonary embolism include

a) الحركة بشكل مبكر. move early.
b) رفع الطرفين السفليين. Raise the lower limbs.
c) الجوارب الضاغطة. compression stockings
d) الأجهزة ذات الضغط الهوائي المتقطع. Intermittent pneumatic devices.
e) إعطاء الممعيات مثل الهيبارين ومضادات الترومبين المباشرة. Giving diuretics such as heparin and direct antithrombin.

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

المرضى ذو الخطورة المنخفضة :
- لا حاجة لإجراءات خاصة إنما فقط الحركة باكراً.

المرضى ذو الخطورة العالية :
- الجوارب الضاغطة – إعطاء LMWH.

الجدول التالي عن "VTE " Venous thromboembolism:

تقييم الخطورة لحدوث التهاب وريد خثري وصمة رئوية للمرضى المقيمين في المشفى	
المرضى الذين لديهم خطورة "VTE " Venous thromboembolism	
الأمراض الداخلية	مرضى الجراحة والرضوض
نقص الحركة لمدة تساوي أو تزيد عن 3 أيام أو من المتوقع نقص حركة مستمر ناجم عن حالة طبيعية مع أي عامل خطورة VTE	تخدير عام + عمل جراحي يستغرق أكثر من 90 دقيقة أو العمل الجراحي على الحوض أو الطرف السفلي تحت التخدير العام + عمل جراحي يستغرق أكثر من 60 دقيقة أو قبول جراحي حاد بسبب التهابي أو مشكلة بالبطن أو من المتوقع نقص مهم بالحركة أو وجود أي عامل خطورة لل VTE

❖ لكن ما هي عوامل خطورة حدوث الخثارات الوريدية Risk factors of venous thromboembolism:VTE

- مرض خبيث فعال أو علاج كيماوي. .Effective malignant disease or chemotherapy
- العمر أكثر من 60 سنة. .Age over 60 years
- قبول بالعناية المشددة. .Admission to intensive care
- التجفاف.Dehydration v
- فرط خثار معروف لدى المريض. .Known hypercoagulability in the patient
- البدانة (BMI أكثر من 30 كغ/م^2). .Obesity (BMI over 30 kg/m2)
- واحد أو أكثر من الإمراضيات المرافقة: مثل أمراض القلب، أمراض غدية، تنفسية، إنتانات حادة، حالات التهابية. One or more comorbidities: such as heart diseases, glandular diseases, respiratory diseases, acute infections, inflammatory conditions.
- حادث خثاري سابق لدى المريض أو لدى قريب من الدرجة الأولى. A previous thrombotic event in the patient or a first-degree relative.
- المعالجة الهرمونية المعيضة .HRT Hormonal replacement therapy
- العلاج بمانعات الحمل الحاوية على الإستروجين. .Treatment with estrogen-containing contraceptives
- الدوالي والتهاب الوريد. .Varicose veins and phlebitis

Signs & Symptoms
• Pain
• Tenderness
• Warmth
• Lump
Phlebitis

معالجة الخثارات الوريدية:Treatment of venous thromboembolism

- الهدف هو : منع حدوث خثارات أكثر ومنع الصمة الرئوية.
- بينما حل الخثرة المتشكلة يكون بالفعالية الحالة للفيبرين الطبيعية (الفيزيولوجية).
- يجب بدء التمييع بإعطاء الهيبارين الذي يستمر لمدة 5 أيام ريثما نصل للمجال العلاجي للوارفارين الذي يعطى معه بنفس الوقت.
- ❖ المعالجة بالوارفارين لوحده مضاد استطباب كمعالجة أولية للخثار الحاد بسبب:

a. التأخير في الوصول للتمييع العلاجي.
b. التفاقم العابر لفرط الخثار الناجم عن الهبوط السريع في فعالية البروتين C.

- يجب أن تعالج الصمة الرئوية بنفس طريقة معالجة التهاب الوريد الخثري العميق.
- الهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي LMWH كـ (Tinzaparin , dalteparin , enoxaparin) فعالة وآمنة مثل الهيبارين غير المجزأ UFH في علاج التهاب الوريد الخثري العميق DVT Deep thrombophlebitis والصمة الرئوية pulmonary embolus PE، وهذا يساعد في علاج المرضى خارج المشفى "لا يحتاج إلى مراقبة".

❖ مضادات الاستطباب المطلقة لاستخدام الهيبارين:Absolut intra indication for heparin using

- النزف الفعال. effective bleeding.
- نقص الصفيحات المحدث بالهيبارين HIT. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT).
- قصة نقص صفيحات محدث بالهيبارين. A history of heparin-induced thrombocytopenia.
- حساسية للهيبارين. sensitivity to heparin.

❖ تدبير التمييع الزائد بالهيبارين:management of sever Anti coagulation with heparin

* المرضى الذين لديهم تمييع زائد بالهيبارين بدون وجود نزف مهم يمكن معالجتهم فقط بإيقاف الدواء حيث أن العمر النصفي للهيبارين (1-2 سا) يضمن عودة سريعة ل aPTT للمجال العلاجي.
* المرضى الذين لديهم تمييع زائد مع نزف فعال يجب أن يعاكس تأثير الهيبارين بإعطاء سلفات البروتامين protamine sulfate بالتسريب الوريدي البطيء (1مغ من سلفات البروتامين تعدل 100 وحدة هيبارين).

Indication of treatment inside the hospital for patients with venous thrombosis استطباب العلاج داخل المشفى لمرضى الخثارات الوريدية

❖ - المرضى الذين لديهم خطر النزف يفضل بدء المعالجة لديهم داخل المشفى ، يشمل هؤلاء المرضى الحالات التالية:

- Patients with active bleeding. مرضى لديهم نزف فعال.
- A recent surgical history. قصة حديثة لعمل جراحي.
- Previous history of gastrointestinal or neurological systemic bleeding. قصة سابقة لنزف هضمي أو نزف بالجملة العصبية.
- renal failure. القصور الكلوي.
- thrombocytopenia; نقص الصفيحات.
- Use of NSAIDs at the same time. استخدام مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية في نفس الوقت.
- Recent trauma or recent cerebrovascular accident رض حديث أو حادث وعائي دماغي حديث.

مدة التمييع المطلوبة حسب كل حالة:

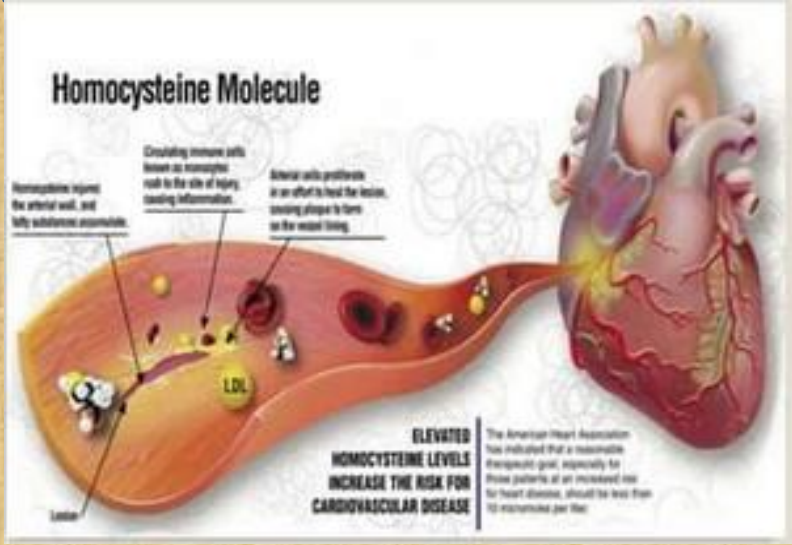
الحالة	مدة التمييع
▪ التهاب وريد خثري في الربلة معروف السبب	▪ 6 أسابيع
▪ التهاب وريد خثري في الطرف السفلي مجهول السبب	▪ 3 أشهر
▪ التهاب وريد خثري مجهول السبب	▪ 6-3 أشهر
▪ التهاب وريد خثري متكرر مجهول السبب	▪ 12 شهر (على الأقل)
▪ حادث صمي خثاري مع عامل خطورة	▪ فترة طويلة الأمد / غير محددة
▪ صمة رئوية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

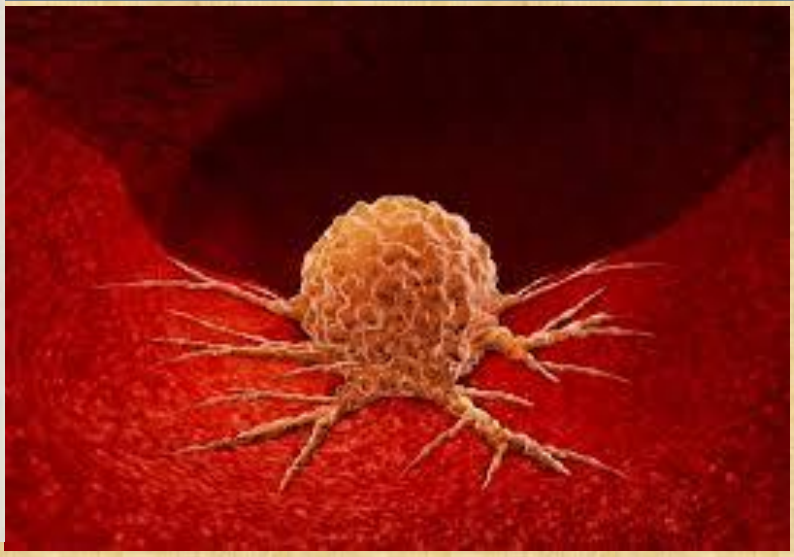
استخدام الممعيات لفترة أطول: Longer term use:

* يجب إعطاء التمييع مدى الحياة عند الذين لديهم خثار لمرتين على الأقل أو أكثر مع ضبط INR=2-3

* **Conditions that constitute permanent :الحالات التي تشكل عوامل خطورة دائمة لحدوث الخثار وبحاجة لتمييع دائم**
risk factors for thrombosis and need permanent dilution:

1. متلازمة أضداد الفوسفوليبيد. . .Antiphospholipid Syndrome
2. فرط الهوموسيستين. .Hyperhomocysteine
3. خباثة. .malignancy
4. عوز بالعوامل الطبيعية المضادة للتخثر "الأنتي ثرومبين". Deficiency of the natural anticoagulant factor "antithrombin".
5. طفرة العامل الخامس(طفرة لايدن) متماثل الأمشاج. Factor V mutation (Leiden mutation) is homozygous





الحالات الطبيعية التي تزيد تأثير الوارفارين (تزيد زمن PT)	
العمر المتقدم	الحمى
المرض الكبدي الصفراوي	فرط نشاط الدرق
سوء الامتصاص	سوء التغذية
قصور القلب الاحتقاني	السرطان

الحالات الطبية التي تعاكس تأثير الوارفارين (تنقص زمن PT)	
الحمية الغنية بفيتامين K	قصور الدرق
المقاومة للوارفارين الوراثية	التناذر النفروزي

❑ تمييع المرضى خارج المشفى:

- يفضل متابعة هؤلاء المرضى في عيادة التمييع.
- يتم عادة تزويد المريض بكتيب يتضمن جرعة الوارفارين ورقم INR.
- يمكن المراقبة بالمنزل للمريض المتعلم والملم بالنتائج.

- لا نفضل الوارفارين لدى المرضى المهملين أو غير المطاوعين على العلاج

❑ في الجدول التالي نتحدث عن كيفية تدبير النزف الناجم عن التمييع الزائد بالوارفارين،

لاحظ مثلاً في السطر الأول أن هدف التمييع كان INR =2.5 أما المريض فكانت تحاليله المخبرية تشير إلى INR =3-6 ، إذاً أكمل قراءة الجدول على هذا المنوال:

تدبيرالنزف الناجم عن زيادة جرعة الوارفارين	
INR =3-6 (الهدف 2,5)	إنقاص جرعة الوارفارين او إيقافه
INR =4-6(الهدف 3,5)	1. إيقاف الوارفارين 2. إعادة الوارفارين عندما يصبح ال INR أقل من 5
INR =6-8بدون نزف أو نزف طفيف	1. إيقاف الوارفارين 2. إعادة الوارفارين عندما يصبح ال INR أقل من 5
INR أكثر من 8 بدون نزف أو نزف طفيف	1. إيقاف الوارفارين 2. إعادة الوارفارين عندما يصبح ال INR أقل من 5 3. إذا كان هنالك عامل خطر للنزف يعطى 0.5-2.5 مغ من VIT.K فموياً.
نزف مهم	1. إيقاف الوارفارين 2. إعطاء معقد ركازة البروترومبين 50 وحدة / كغ (أو 15مل/كغ من البلازما الطازجة المجمدة FFP) 3. إعطاء 5 مغ من VIT.K فموياً أو وريدياً.

- عند إيقاف الوارفارين يجب مراقبته يومياً إلى أن يصبح ال INR أقل من 5.

ملاحظات مهمة:

1) لاحظ أن الفيتامين K لا يعطى عضلياً في هذه الحالة وذلك خوفاً من النزف وتشكل الورم الدموي (يعطى فموياً او وريدياً فقط في النزف المهم).

2) من المهم جداً أنه إذا حدث نزف غير متوقع يجب البحث عن سبب تشريحي موضع للنزف:

مثلاً في حال كان هدف التمييع INR =3.5، وكانت التحاليل المخبرية للمريض INR=4-6 ولكن المريض يعاني من حالة نزفية شديدة من الجهاز الهضمي السفلي أكبر من النزف المتوقع عند هذه القيمة من ال INR، عندها لا يجب الارتياح إلى أن سبب هذا النزف هو التمييع الزائد بالوارفارين بل يجب البحث عن سبب عضوي مسبب للنزف كالأورام الهضمية.

إذا كخلاصة مهمة:

- نظرياً في حال قدم إلى الإسعاف مريضين ينزفان وأحدهما موضوع على الهيبارين والآخر على الوارفارين، أيهما تسعف أولاً؟

* بالتأكيد يجب إسعاف كليهما، لكن المقصود من السؤال أن العمر النصفي للوارفارين 36 ساعة The half-life of warfarin is 36 hours لذلك لن يتوقف مريض التمييع المفرط بالوارفارين عن النزف طيلة هذه الساعات مما يستدعي إسعافه بإعطاء البلازما الطازجة المجمدة والفيتامين K وإيقاف الوارفارين، وفي المقابل فإن العمر النصفي للهيبارين 1 – 2 ساعة The half-life of heparin is 1-2 hours لذلك يكفي إيقاف الهيبارين في معظم الحالات.

جامعة قاسيون الخاصة للعلوم والتكنولوجيا

THANKS FOR LISTINING