



## الختار Thrombosis

مخطط المحاضرة
❖ تعريف الخثار
▪ نتائج وعواقب الخثار
❖ منظومة التخثر الفيزيولوجية
❖ النظام الفيزيولوجي المضاد للتخثر
❖ الانصمام الخثاري الوريدي: الوبائية، السببية المرضية، العوامل المؤهبة
❖ التظاهرات السريرية للانصمام الخثاري الوريدي: ▪ الخثار الوريدي العميق ▪ الانصمام الرئوي
❖ الأدوية المستعملة لعلاج الانصمام الخثاري الوريدي والتحسين العلاجي
▪ الهيبارين غير المجزأ
▪ الهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي
▪ مضادات الفيتامين K
▪ Danaparoid
▪ Hirudines
▪ Fondaparinux
▪ الأدوية الحالة للخرثرة / الحالة لليفين
❖ نصائح للمريض
❖ الانصمام الخثاري الشرياني

## الخثار Thrombosis

### تعريف الخثار:

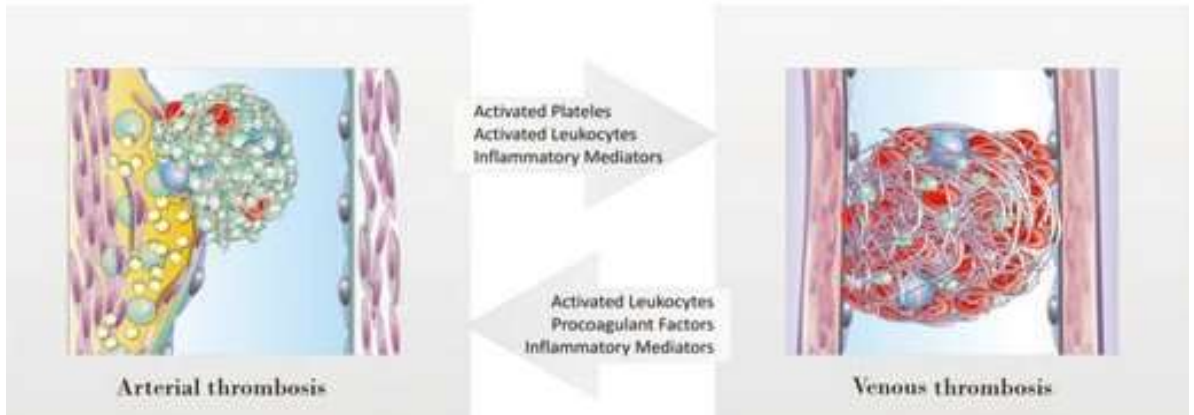
نشوء وتطور (تشكل) خثرة clot مؤلفة من صفيحات، ليفين (فيبرين)، كريات دم حمراء و كريات دم بيضاء في الأوعية الدموية

### نتائج وعواقب الخثار:

انفصال جزء من الخثرة والذي يتحرك في الدوران الدموي مؤدياً إلى تضيق أو انسداد وعاء دموي مما يسبب إعاقة لجريان الدم ويحدث ما يسمى الانصمام الخثاري Thromboembolism:

- في الوريد: الانصمام الخثاري الوريدي (VTED) venous thromboembolism disease
- في الشريان: الانصمام الخثاري الشرياني (ATED) arterial thromboembolism disease

### مقارنة بين الخثار الوريدي والشرياني:



### الخثرة البيضاء

صفيحات مفعلة

كريات بيض مفعلة

عوامل تخثر

وسائط التهابية تفرزها الكريات البيض

### الخثرة حمراء

كريات حمراء

كريات بيض مفعلة

عوامل تخثر

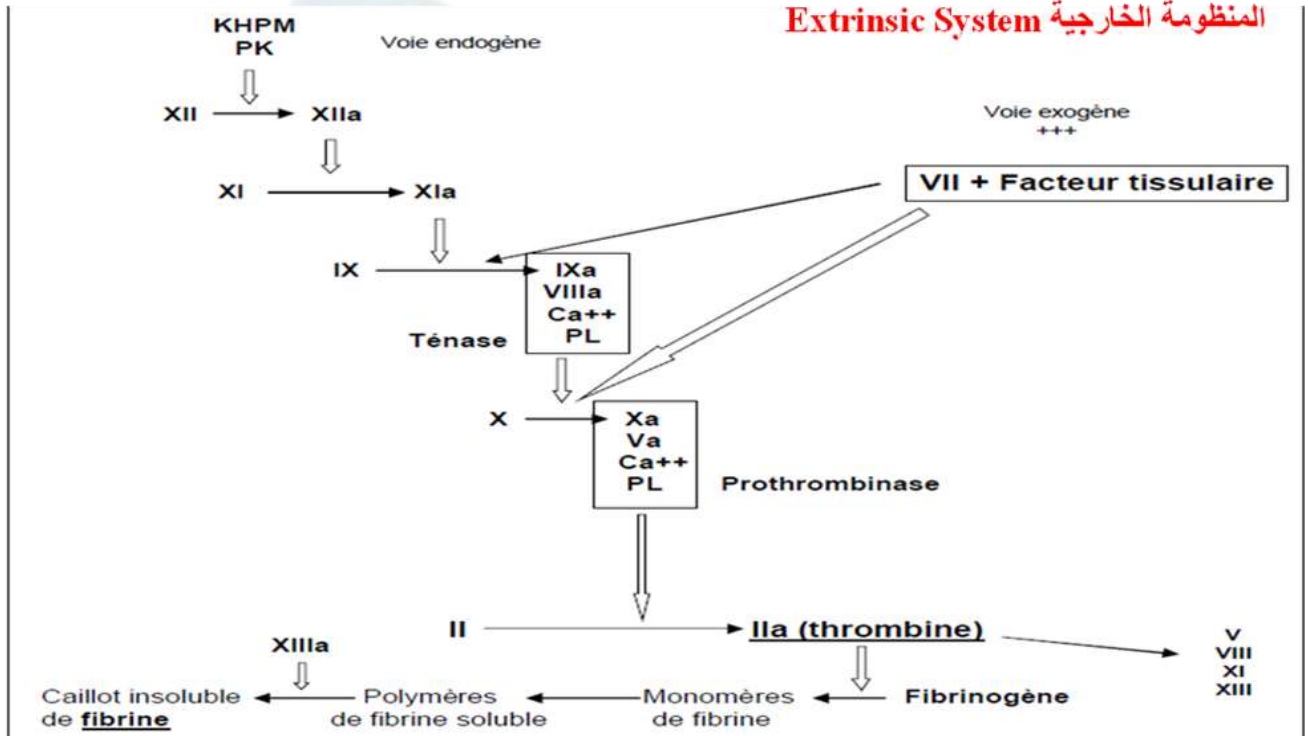
وسائط التهابية تفرزها الكريات البيض

## منظومة التخثر

تتكون منظومة التخثر من جملتين داخلية وخارجية وهناك أماكن تقاطع بين الجملتين

### المنظومة الداخلية: Intrinsic System

### المنظومة الخارجية: Extrinsic System



### النظام الفيزيولوجي المضاد للتخثر: نميز بين

مضادات التخثر: توقف شلال التخثر وتمنع تشكل الخثرة

حالات الخثرة: تقوم بحل الخثرة بعد تشكلها

مضادات التخثر الداخلية: Endogenous anticoagulants:

1- أنتي ترومبين III (Anti thrombin III): يثبط تأثير العامل العاشر المفعول والعامل الثاني المفعول (Thrombin)....

2- ترومبوموديولين (TM) Thrombomodulin: يفعل البروتين C

3- البروتين C (Protein C): يتحول بواسطة الـ (TM) إلى البروتين C الفعال (PCa) الذي يثبط فعالية العامل الثامن المفعول و العامل الخامس المفعول

4- البروتين S: يؤثر على الـ PCa (عامل مساعد له)

حالات الخثرة الداخلية:

البلاسمين: يتواجد في الدوران على شكل بلاسمينوجين (الشكل غير الفعال للبلاسمين) والذي يتحول إلى بلاسمين بواسطة العامل

النسيجي المفعول للبلاسمين tPA (Tissue Plasminogen Activator) الذي يفرز من البطانة الوعائية، ويقوم بتفتيت الخثرة

## الانصمام الخثاري الوريدي Venous Thromboembolism

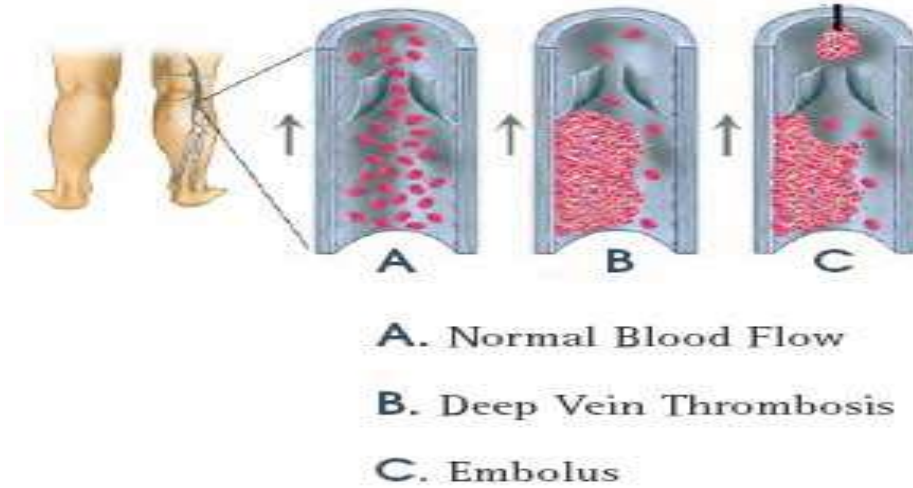
### الوبائية Epidemiology

- معدل الحدوث incidence من 2-5% مع نسبة وفيات حوالي 10% وبالتالي هو مرض خطير
  - السبب الأكثر شيوعاً للوفيات عند الأمهات أثناء الولادة
  - يزداد انتشاره بعد عمر الخمسين
- تزداد نسبة حدوث الخثار الوريدي العميق بعد الجراحة العامة لتصل إلى حوالي 24% وتصل إلى 51% بعد الجراحة العظمية

### السببية المرضية Etiology

- يحدث الخثار الوريدي العميق عند وجود واحد أو أكثر من ثلاث فيرخوف Virchow's Triad:
- 1- الركودة الدموية (تباطؤ جريان الدم) stagnation/ sluggishness of blood flow
  - 2- الأذية الوعائية vascular injury
  - 3- اضطرابات التخثر المكتسبة أو الوراثية (فرط خثورية)

تشكل الخثرات عادة في أماكن الجريان الدموي الأقل في أوردة الرجلين ولا سيما بجانب زاويتي الصمام حيث تتراكم عوامل التخثر، الصفائح، الكريات الحمر والكريات البيض ← احتمال تشكل الخثرات



### عوامل الخطورة المؤهبة للانصمام الخثاري الوريدي:

مرض متعدد العوامل:

- 1- عوامل الخطورة البيئية المكتسبة
- 2- العوامل الوراثية أو المكتسبة لفرط الميل للخثورية



❖ عوامل الخطورة البيئية المكتسبة:

- التقدم بالعمر < 40 عام
- الإصابة السابقة بـ VTE
- عدم الحركة والراحة في الفراش لفترة طويلة نتيجة كسر مثلا او عند المسنين - الركودة الوريدية نتيجة سفر طويل في وسائل النقل مثلا
- الجراحة العظمية، النسائية، البولية، العصبية والجراحة العامة، حتى بعد الخروج من المشفى (حتى 6 أسابيع تقريبا)
- القصور القلبي - الامراض العصبية (مثلا الشلل النصفي) - بعض الامراض المناعية (الذئبة Lupus)
- أمراض الأمعاء الالتهابية المزمنة: مثال داء كرون Crohn disease والتهاب الكولون القرصي Ulcerative Colitis
- المتلازمة الكلائية Nephritic syndrome
- الحمل وفترة ما بعد الولادة
- المعالجة الهرمونية الحاوية على الستيروجرين: مانعات الحمل الفموية أو المعالجة الهرمونية المعاوضة
- بعض الادوية: تاموكسيفين (محورات مستقبلات الستيروجرين الانتقائية)
- البدانة
- التدخين
- الدوالي الوريدية
- القثطرة الوريدية المركزية
- السرطانات وخاصة سرطان المبيض، البنكرياس، الكبد، والدماغ
- متلازمات (اضطرابات) التكاثر النقي myeloproliferative (disorders) syndromes

❖ عوامل الخطورة المكتسبة أو الوراثية لفرط الخثورية:

- العوامل المكتسبة لفرط الخثورة :
  - متلازمة اَضداد الفوسفوليبيد: مرض مناعي يؤدي إلى فرط تفعيل نظام التخثر
- العوامل الوراثية لفرط الخثورة:
  - 1- الطفرات mutations: عائلية نادرة مع خطورة عالية : عوز مضادات التخثر نتيجة طفرة (قاهرة):
    - عوز مضاد الترومبين III (Antithrombin III deficiency)
    - عوز البروتين C (Protein C deficiency)
    - عوز البروتين S (protein S deficiency)
  - 2- Polymorphism : متكرر الحدوث ولكن مع خطورة أقل
- Polymorphism في العامل الخامس (Factor V Leiden) يؤدي إلى مقاومة على البروتين C المفعّل
- عوامل كشفت حديثا مثل:
  - فرط الهوموسيستين Hyperhomocysteinemia
  - ارتفاع مستويات العوامل VIII، IX، XI



## التظاهرات السريرية Clinical manifestations

❖ الخثار الوريدي العميق Deep venous thrombosis

❖ الانصمام الرئوي Pulmonary embolism

### أولاً: الخثار الوريدي العميق Deep venous thrombosis

- يحدث عند 90% من المرضى في أوردة الطرفين السفليين والحوض
- ما يقارب 50% من الحالات غير عرضية
- تشمل الاعراض السريرية المعتدلة في حال حدوثها على:
  - ألم في الربلة (بطة الرجل: Calf) والفخذ (thigh)
  - تورم swelling
  - احمرار الجلد الذي يغطي المنطقة
  - ازدياد حرارة المنطقة
- الخثار الجسيم غير المعالج يمكن أن يؤدي لحدوث الغانغرين gangrene وهنا يكون الحل الوحيد هو البتر

### ثانياً: الانصمام الرئوي Pulmonary embolism

- قد يحدث دون أي علامات سريرية
- الانسداد بصمة ضخمة: يؤدي الى انصمام رئوي حاد جسيم (acute massive PE) يتظاهر ب:
  - قصر مفاجئ في التنفس
  - ألم صدري غير واضح
  - انخفاض كبير في ضغط الدم وفشل بطيني أيمن
  - فقدان الوعي والوفاة بسبب فشل دوراني حاد
  - قد يحدث الانصمام الرئوي دون الجسيم : انسداد يقل عن 50% مسببا قصر في التنفس
- قد يحدث الاحتشاء الرئوي Pulmonary infarction مؤديا إلى سعال مدمى والتهاب الرئة
- قد يحدث انصمام خثاري معاود Recurrent thromboembolism مؤدياً إلى تفاقم انقطاع النفس وعلامات ارتفاع في ضغط الرئة وقصور تنفسي تدريجي

### التشخيص والاستقصاءات:

- العلامات السريرية والوظيفية مثل: الألم العفوي أو المحرض بالجس في ريلة الساق، تورم وارتفاع في الحرارة الموضعية
- في حال وجود علامات عامة (حرارة، تسرع قلب، قلق)، أو ألم صدري وانقطاع نفس: يجب البحث عن انصمام رئوي
- الفحوص التكميلية: من الفحوص التكميلية التي يمكن اجراؤها:
  - الايكو- دوبلر (Echo-Doppler) : الفحص المرجعي
  - التصوير الوريدي الثنائي الجانِب Bilateral Phlebography
  - معايرة الـ D-dimers (نواتج تحرب الفيبرين) بتقنية الـ ELISA: الفحص السلبي ينفي وجود الخثار الوريدي





- التصوير الشعاعي للتهوية وللتدفق الدموي ventilation-perfusion scintigraphy: خيار اول للانصمام الرئوي
- المسح الوعائي اللولبي Spiral angioscanner أو (التصوير المقطعي المحوسب computerized tomography angiography: CT angiography)
- التصوير الوعائي الرئوي Pulmonary angiography في حال استمرار وجود شك وعلى وجه الخصوص عندما يشك بوجود انصمام رئوي جسيم أو دون جسيم
- التصوير بالرنين المغناطيسي: magnetic resonance imaging
- تخطيط قلب كهربائي وتخطيط صدى القلب: Electrocardiography (ECG) and echocardiography
- الفحوصات البيولوجية المطلوبة لمرضى الانصمام الخثاري الوريدي: تقتصر عادة على المرضى الشباب (>45 سنة)، المرضى الذين لديهم نكس، وفي حال فرط الخثورية العائلية وتقوم على معايرة:

• مضاد الترومبين

• البروتين C

• البروتين S

• المقاومة للبروتين C المفعّل

• أضاد الفوسفوليبيد

• أضداد الامراض المناعية الذاتية (الذئبة الحمامية)

• الهوموسيستئين

### الوقاية Prevention

الوقاية غير الدوائية:

▪ الطرق الميكانيكية للوقاية:

• الضغط الهوائي الخارجي المتناوب external intermittent pneumatic pressure

• استخدام الجوارب الضاغطة (التي لها تدريجات وقياسات مختلفة)

• استخدام مضخات القدم الوريدية venous foot pump

### الأدوية المستعملة

▪ الهيبارين الغير مجزأ (UFH) Unfractionated heparins

▪ الهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي (LMWH) Low molecular weights heparins

▪ مضادات الفيتامين K (Antivitamines K)

▪ الأدوية الأخرى:

• دانابارونيد Danaparoid

• هيرودينات Hirudines: ومنها: لبيرودين Lepirudin ، ديزيرودين Desirudin

• فونداپارينوكس Fondaparinux

▪ الأدوية الحالة للفيبرين (لليفين) Fibrinolytic drugs

يمكن أن تستعمل هذه الأدوية للوقاية أو للعلاج:

▪ للوقاية: يهدف منع حدوث الامراض الانصمامية الخثارية الوريدية بعد العمليات الجراحية خاصة بمعاكسة تزايد خثورية الدم



■ للمعالجة: بهدف:

- إعادة الدوران الطبيعي في الأطراف
- منع حدوث أذية لصمامات الأوردة
- منع حدوث الانصمام الرئوي المرافق
- منع معاودة حدوث الخثار الوريدي أو الانصمام الرئوي بعد العارض الاول

### 1- الهيبارين غير المجزأ (UFH) Unfractionated heparins:

- بوليمير: وزنه الجزيئي يتراوح بين 3000- 300000 دالتون وذلك تبعاً لعدد الوحدات في هذا المكوثر
- مزيج من عديدات سكاكر مخاطية غير متجانسة (عائلة Glycosamineglycans)
- آلية تأثيره: مثبط للثرومبين (العامل II المفعول) ولعوامل التخثر المفعلة التاسع والعاشر والحادي عشر والثاني عشر (يرتبط مع الـ antithrombin III ويزيد فعاليته)
- يستعمل:

- للوقاية (ولكن استعماله قليل حالياً): حقن تحت الجلد (ينصح بالبطن):

في الجراحة العامة: 5000 UI مرتين/اليوم

في الجراحة العظمية: 5000 UI، 3 مرات/اليوم

- للمعالجة: حقن وريدي مستمر (سيرنغ كهربائي)، تستمر من 3-10 أيام وتتم في المشفى وتتابع بعدها بمضادات فيتامين K (حوالي 3-6 أشهر أو أكثر)

(ملاحظة: عدم توافق الهيبارين بالتسريب مع: الأنسولين، المحاليل المائلة، الألبومين، الليبيدات، مجموعة فيتامينات B)

### 2- الهيبارينات المنخفضة الوزن الجزيئي (LMWH) Low molecular weights heparins

• الوزن الجزيئي بين 4000-6000 دالتون

• هي شدف من الهيبارين تنتج بتفريق المكوثرات بطريقة أنزيمية أو كيميائية

• منها: nadroparine, enoxaparine, dalteparine, reviparine, tinzaparine

• تثبط العامل العاشر المفعول وبشكل أقل العامل الثاني المفعول (ترومبين) وتختلف الفعالية من مركب إلى آخر

• تستعمل: حقن تحت الجلد (سيرنغات مسبقة التعبئة)

- للوقاية: المعالجة المرجعية في حال التداخلات الجراحية

تختلف الجرعات حسب: عامل الخطورة عند المريض، درجة خطورة الجراحة، المركب المستعمل

بشكل عام تعطى جرعة حوالي 2 إلى 12 ساعة قبل العمل الجراحي ومن ثم جرعة/اليوم بعد العمل الجراحي لمدة 3-10 أيام

- للمعالجة: بشكل عام بمعدل جرعة أو جرعتين/اليوم لمدة عشر أيام وتتابع بعدها بمضادات فيتامين K

التأثيرات الجانبية للـ UFH والـ LMWH

• النزف Hemorrhage: وبالتالي يجب ضبط الجرعات ومراقبة المعالجة

- الـ UFH: معايرة الفعالية anti-Xa و anti-IIa أو معايرة الهيبارين (نادراً) أو بإجراء اختبار الـ KCCT

(Kaolin-cephalin clotting time) (بين 2 إلى 3 مرة زمن الشاهد: 30-40 ثانية حسب المخابر)

- الـ LMWH: معايرة الفعالية anti-Xa

• قلة الصفيحات Thrombocytopenia: وله نمطان:

- النمط أ: عابر ومعتدل الشدة، مبكر (1-4 أيام من المعالجة)، تواتر خفيف، ويتراجع بشكل عفوي دون اختلاطات، آليته:





تحريض تجمع الصفائح وهو تجمع عكوس)

- (النمط II: نقص دائم شديد)، متأخر (بعد 5-16 يوم من المعالجة)، نادر، يتراجع بعد إيقاف المعالجة بالهيبارين، وقد يؤدي إلى

حدوث خثار خطير، أليته مناعية: أضداد للصفائح)

وبالتالي يجب إجراء تعداد صفائح مرتين أسبوعياً

• تخلخل العظام: بألية غير معروفة، بعد الاستعمال لفترة طويلة (مثال: عند الحوامل)

مضادات الاستطباب للـ UFH والـ LMWH

• أهم مضادات الاستطباب:

- فرط الحساسية

- الميل للنزف

- سوابق نقص صفائح

- حوادث وعائية دماغية نازفة

- الثلث الأول من الحمل بالنسبة للـ LMWH

- القصور الكلوي الشديد بالنسبة للـ LMWH

التداخلات الدوائية للـ UFH والـ LMWH

• مشاركة غير منصح بها (زيادة خطورة النزف) مع:

- الأسبرين (تثبيط وظيفة الصفائح وأذية المخاطية الهضمية)

- مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية (تثبيط وظيفة الصفائح وأذية المخاطية الهضمية)

- دكستران 40 (تثبيط وظيفة الصفائح)

• في حال فرط الجرعة Overdose:

- إعطاء البروتامين: يعطل كلياً تأثير الهيبارين غير المجزأ بينما يعطل جزئياً تأثير الـ LMWH

3- مضادات الفيتامين K (مضادات التخثر الفموية)

• تنتهي إلى مجموعتين كيميائيتين:

- مشتقات الكومارين مثل الـ Warfarin والـ Acenocoumarol

- مشتقات الانديان-ديون مثل الـ Indan-dions مثل الـ fluindion

• تتداخل في الانقلاب الداخلي الحلقي cyclic interconversion لفيتامين K و 2,3 ايبوكسيد الفيتامين K حيث تثبط الإرجاع إلى

فيتامين K مما يؤدي إلى نفاذ الفيتامين K (عامل مساعد للـ gamma-carboxylase) وبالتالي تثبيط المرحلة الأخيرة لاصطناع

عوامل التخثر المعتمدة على الفيتامين K (منع حدوث تفاعل إضافة جزر الـ gamma-carboxyle لعوامل التخثر, IX, X)

II, VII وهذا يقود إلى إنتاج بروتينات تخثر أو عوامل تخثر معيبة ارقائياً)

• لا تؤثر على العوامل المصنعة سابقاً لذلك يتأخر ظهور تأثيرها لحوالي 48 ساعة

• نادراً ما تستعمل للوقاية في حال الجراحة (فقط في حالة جراحة الورك)

• تستعمل في المعالجة (لكن ليس في الطور الحاد): تتم مشاركتها مع الهيبارين غير المجزأ أو الهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي

لعدة أيام قبل متابعة المعالجة بها لوحدها (بعد ثبات الـ INR بين 2-3 لمدة يومين متتاليين)



• بشكل عام:

- بعد الإصابة بالخثار الوريدي العميق للمرة الأولى: أخذ الوارفارين (بعد المعالجة بالهيبارين) لمدة 6 اشهر
- بعد الإصابة بالحدث الثاني: إعطاء الوارفارين لأكثر من 6 اشهر
- الإصابة بأكثر من 3 أحداث: إعطاء الوارفارين طيلة الحياة للتقليل من خطورة المعادة

#### التأثيرات الجانبية لمضادات فيتامين K

- النزف: وهو التأثير الجانبي الرئيسي ولتجنب حدوثه يجب ضبط الجرعات ومراقبة المعالجة بحساب الـ INR
- INR = قيمة الـ PT عند المريض مقسومة على متوسط شواهد الـ PT في المخبر
- يجب أن تتراوح النتائج بين: 2 – 3 بشكل عام

- يجرى أول اختبار بعد 48 ساعة من بدء الإعطاء حتى ثباته ليومين متتاليين، ثم كل 2-4 أيام ثم تباعد تدريجي حتى الشهر أعظماً

• تفاعلات تحسسية مناعية (تنخر جلدي) تستلزم إيقاف المعالجة

• قد يكون لها تأثيراً مشوهاً للأجنة/ماسخاً teratogenic و لهذا يمنع استخدامها أثناء الحمل (ولكن الـ warfarin لا يفرز في الحليب فيمكن استخدامه في فترة الإرضاع)

#### مضادات الاستطباب لمضادات فيتامين K:

• أهم مضادات الاستطباب:

- فرط الحساسية
- القصور الكبدي الشديد
- الحمل
- استعمال غير منصوح به عند:
  - مرضى فوق 65 عام
  - سوابق حوادث وعائية دماغية
  - سوابق نزف هضبي
  - اختلافات كبيرة في الـ INR في بداية المعالجة

• في حال فرط الجرعة:

- إعطاء فيتامين K لتسريع تشكل العوامل المعتمدة عليه
- إعطاء العوامل المعتمدة على الفيتامين k (العامل الثاني والسابع والتاسع والعاشر)

#### التداخلات الدوائية لمضادات فيتامين K

- مشاركة غير مسموحة مع:
  - الأسبرين بجرعة عالية
  - فنيل بوتازون (تثبيط وظيفية الصفائح وأذية المخاطية الهضمية وإزاحة من الارتباط بالبروتينات البلاسمية)
  - ميكونازول (بالطريق العام أو جوف الفم) (زيادة الشكل الحر وتثبيط الاستقلاب الكبدي)
- مشاركة غير منصوح بها مع: (تشديد المراقبة السريرية والبيولوجية)
  - الأسبرين
  - مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (غير الفينيل بوتازون)
  - التيكلوبيدين (تثبيط تجمع الصفائح)
  - الكلورامفنكول (تثبيط الاستقلاب الكبدي)



#### 4- دانابارويد: Danaparoid

- مزيج من عديدات سكاكر منخفضة الوزن الجزيئي
- يثبط العامل العاشر المفعول وبشكل اقل بكثير العامل الثاني المفعول (rapport anti-Xa/anti-IIa = 20)
- يستعمل عند المرضى الذين لديهم/أو ذوي خطورة لنقص صفيحات محرض بالهيبارين:
  - للوقاية في حالة جراحة الأورام والجراحة العظمية
  - للمعالجة من التظاهرات الانصمامية الخثارية
  - يعطى حقناً؛ - تحت الجلد (في جدار البطن)
- وريدي مباشر ثم تسريب (يتوافق مع السيروم الملحي (0,9 % NaCl) والسكري (غلوكوز 5%) لكن يجب عدم إضافة أي دواء اخر
- مراقبة الفعالية ال anti-Xa غير ضرورية غالباً

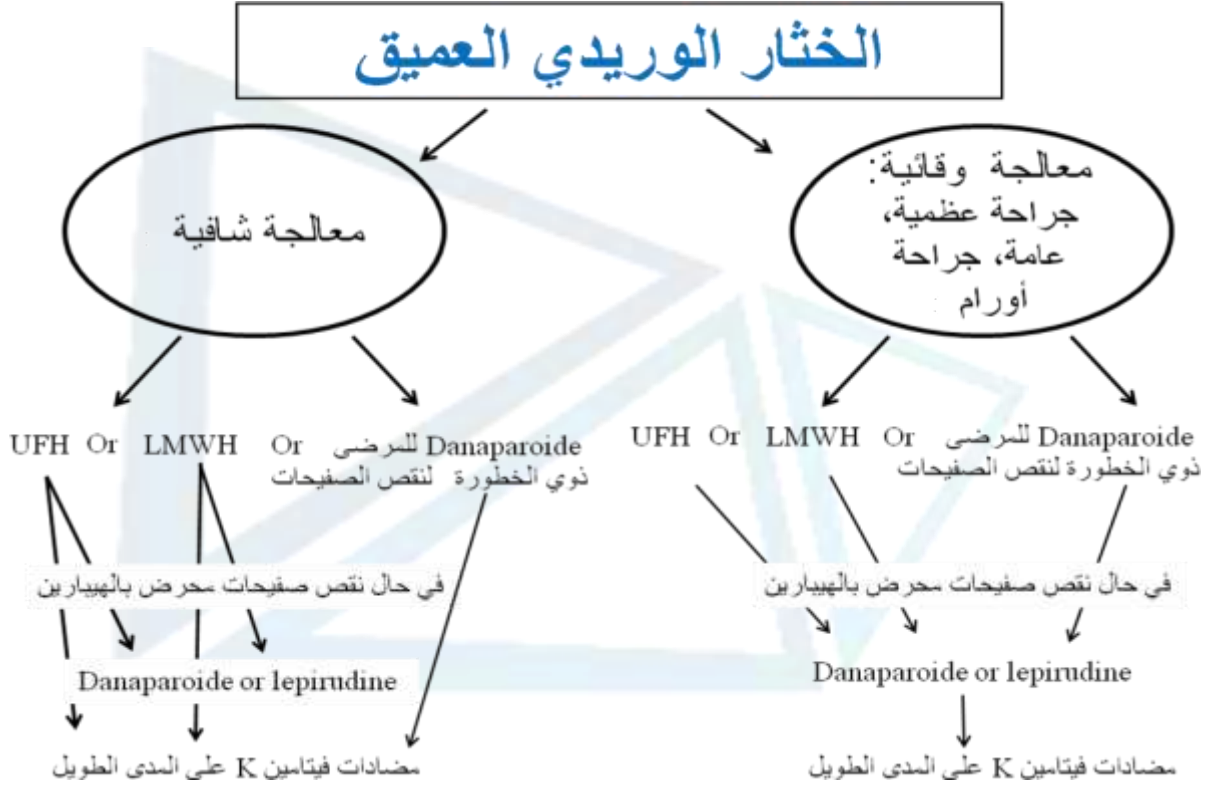
#### 5- الهيرودينات Hirudines

- يوجد منها مركبان: ديزيرودين، لبييرودين:
- بروتينات مؤشبة (recombinants proteines) (65 حمض أميني)، مشابهات للهيرودين الطبيعي المستخلص من الغدد اللعابية لديدان العلق (الماصة للدماء)
- مثبطة للثرومبين (وبالتالي تمنع تحول الفيبرينوجين الى فيبرين وتمنع أيضا تفعيل الصفيحات بواسطة الترومبين (ليس لها تأثير على العامل العاشر المفعول)
- ديزيرودين: (حقن تحت الجلد بمستوى البطن)
- للوقاية في حالة الجراحة العظمية (المفاصل الاصطناعية للورك والركبة)
- يفضل اقتصار استعماله على المرضى اللذين لديهم نقص صفيحات محرض بالهيبارين
- لبييرودين: (تسريب وريدي مسبقا ب Bolus)
- يستعمل للوقاية والمعالجة فقط عند المرضى الذين لديهم نقص صفيحات محرض بالهيبارين
- هذه الأدوية عالية الثمن ويقتصر استعمالها على المشافي
- نبغي مراقبة المعالجة باختبار KCCT (يسمى احيانا زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعول activated partial thromboplastin time aPTT)

#### 6- فوندابارينوكس Fondaparinux

- سكاريد خماسي
- مثبط انتقائي للعامل العاشر المفعول
- يستعمل: (حقنا تحت الجلد في مستوى البطن)
- للوقاية :- الجراحة العظمية الكبرى للأطراف السفلى (كسر الورك، ورك اصطناعي، ركبة اصطناعية)
- جراحة البطن ذو خطورة عالية
- وعند مريض في حالة استلقاء بالسرير وذو خطورة عالية بسبب مرض حاد
- لمعالجة الخثار الوريدي العميق والانصمام الرئوي غير الشديد
- دواء غالي الثمن ويستعمل في المشفى فقط
- لا يحتاج مراقبة بيولوجية

تلخيص للخطة الوقائية والعلاجية للختار الوريدي العميق باستخدام مضادات التخثر



### 7- الادوية الحادة للثخثر/ حالة الليفين (الفيبرين) Thrombolytic drugs/ Fibrinolytic

- تستعمل في الانصمام الرئوي الجسم الحاد المهدد للحياة وبعض حالات الخثار العميق المترافق مع كمية كبيرة من الخثرات تستلزم ضرورة استعمال حالات الليفين
- من هذه الأدوية:

أولاً- الستربتوكيناز: streptokinase :

- يفعل البلاسمينوجين وبالتالي يحرض على تدرك خيوط الليفين
- العمر النصفى 30 دقيقة وبالتالي يمكن استخدامه قبل الجراحة التي ستتم في اليوم التالي أو بعد 12 ساعة
- الآثار الجانبية الخطيرة
- النزف Hemorrhage
- رد فعل مناعي ضد الستربتوكيناز قد يؤدي إلى صدمة تأقية كما أن الاضداد التي تتشكل ضد الستربتوكيناز تثبط فعالية هذا الدواء
- انخفاض الضغط أثناء الإعطاء
- يمنع استخدامه بعد جراحة كبرى

ثانياً- Alteplase:

- recombinant tissue plasminogen activator rt-PA : بروتين مؤشب
- أكثر أمناً من الستربتوكيناز ولكنه أكثر غلاءً ولذلك لا يستخدم كخيار أول



ثالثا - Reteplase and Tenecteplase (r-PA)

• الاستخدام الأكثر شيوعا في احتشاء العضلة القلبية (MI) myocardial infarction

أدوية حديثة للخثار:

❖ **Rivaroxaban (tablet: 2.5, 10, 15, 20 mg)**

- Factor Xa inhibitor that inhibits platelet activation by selectively blocking the active site of factor Xa without requiring a cofactor (eg, antithrombin III) for activity
- Approved by the FDA in November 2012 for treatment of DVT or PE and for reduction of the risk of recurrent DVT and PE after initial treatment

❖ **Apixaban: (tablet: 2.5, 5 mg)**

- Factor Xa inhibitor that inhibits platelet activation by selectively and reversibly blocking the active site of factor Xa without requiring a cofactor (eg, antithrombin III) for activity
- Inhibits free and clot-bound factor Xa, and prothrombinase activity; no direct effect on platelet aggregation
- Apixaban was originally approved by the FDA in December 2012 for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAf).
- In March 2014, the FDA approved apixaban for the additional indication of prophylaxis of DVT and PE in adults who have undergone hip- or knee-replacement surgery

In August 2014, apixaban was approved for treatment of DVT a

❖ **Betrixaban: (capsule: 40, 80 mg)**

- Oral factor Xa (FXa) inhibitor that selectively blocks the active site of FXa and does not require a cofactor (eg, antithrombin III) for activity
- Inhibits free FXa and prothrombinase activity
- It Has no direct effect on platelet aggregation



Betrixaban was approved by the FDA in June 2017. It is indicated for the prophylaxis of VTE in adults hospitalized for acute medical illness who are at risk for thromboembolic complications owing to moderate or severe restricted mobility and other risk factors that may cause VTE

❖ *Edoxaban: (tablet: 15, 30, 60 mg)*

- Factor Xa (FXa) inhibitor; inhibits platelet activation by selectively and reversibly blocking the active site of FXa without requiring a cofactor (eg, antithrombin III) for activity
- Inhibits free FXa, prothrombinase activity, and thrombin-induced platelet aggregation
- *Edoxaban was approved by the FDA in January 2015 for treatment of DVT and PE in patients who have been initially treated with a parenteral anticoagulant for 5-10 days.*

❖ *Dabigatran: (capsule: 75, 150)*

- Prevents thrombus development through direct, competitive inhibition of thrombin
- Inhibits free and clot-bound thrombin and thrombin-induced platelet aggregation
- In April 2014, the FDA approved it for the treatment of DVT and PE in patients who have been treated with a parenteral anticoagulant for 5-10 days.
- it was approved to reduce the risk of DVT and PE recurrence in patients who have been previously treated.

### نصائح للمريض

- بشكل عام: مع مختلف الأدوية
- تجنب أخذ أدوية جديدة بدون استشارة الطبيب (خطورة التداخلات الدوائية)
- إخبار الطبيب عن أي نزف غير طبيعي (أنف، لثة، دم في البول، دورة شهرية غزيرة)
- الالتزام بفحوص المراقبة المطلوبة للمعالجة





- بشكل خاص مع مضادات فيتامين K:
  - أخذ الدواء يوميا بالتوقيت نفسه (لتجنب الـ Floctuation بتراكيز الدواء)
  - عدم إيقاف الدواء بدون استشارة طبية
  - إجراء فحوص المراقبة المطلوبة من قبل الطبيب (INR) في المخبر نفسه دائما إذا كان ممكنا
  - تسجيل نتائج الفحص بشكل دائم في دفتر المراقبة
  - إتباع نظام غذائي منتظم مع تجنب زيادة الكحول والمواد الدسمة
  - تجنب تناول الأطعمة الغنية بفيتامين ك ( الملفوف، الكرنب، السبانخ، الجزر، البندورة، أحشاء وجلد الحيوان، الكبد)
  - مراجعة الطبيب في حال أخذ أدوية أخرى وذلك بسبب وجود تداخلات دوائية كثيرة (خاصة مع الاسبرين ومضادات الالتهاب اللاستيرويدية (زيادة خطورة النزف)
  - مراجعة الطبيب في حال الإصابة بأمراض أخرى قد تغير فعالية الدواء (مثلا ظهور أعراض مثل الحرارة، الاسهال، الشحوب أو الاصفرار التي قد تدل على إصابة كبدية)
  - في حال السفر إلى بلد آخر، أخذ كمية كافية من الدواء
  - عدم اخذ جرعة مضاعفة في حال نسيان اخذ الدواء
  - يجب دائما إعلام الكادر الطبي بالمعالجة التي يأخذها في حال دخول المشفى أو زيارة طبيب آخر

## الانصمام الشرياني

### Arterial thromboembolism

#### السبببات Etiology

- الأذية الوعائية والتي يكون سببها غالبا العصيدة الدموية والتكدس الصفحي
- فرط الخثورية Hypercoagulability
- تناول الاستروجينات Estrogen intake
- فرط شحوم الدم Hyperlipidaemia

#### التظاهرات السريرية: Clinical manifestation:

- معظم الحالات تتطور الى احتشاء عضلة قلبية Acute myocardial infarction
- هجمات إقفارية مؤقتة (TIA: Transient ischemic attacks) لمدة تقل عن 24 ساعة مع تراجع كامل والتي تتظاهر بضعف في الاطراف بسبب نقص التروية الدموية، اضطرابات الرؤية ، الغثيان، الإقياء، الدوخة ،
- السكتة stroke وقد تدوم أكثر من 24 ساعة
- الانصمام الخثاري الشرياني في الطرفين السفليين تتظاهر بألم حاد مع نقص النبض المحيطي والبرودة

#### الاستقصاءات Investigation :

- ECG ، Echocardiography
- Echo-Doppler : للشريان السباتي (Carotide artery)
- التصوير الطبقي المحوري: في حال الشك باحتشاء دماغي computerized axial tomography (CT) scanner



• الاختبارات الدموية: - فرط الخثورية Hypercoagulability

- مستويات الشحوم lipid levels

- الغلوكوز (مرضى السكري)

#### المعالجة Therapy

• الهجمات الإقفارية المؤقتة (TIAs): تحل بصورة تلقائية

• الأسبرين 300 ملغ يعطى مباشرة عندما يحدث الاحتشاء الدماغي cerebral infarction

• التيبلاز Alteplase وريدياً يمكن أن يعطى خلال 3 ساعات

• Ticlodipine /Clopidogrel : حجب مستقبلات الـ ADP على الصفائح

• Dipyridamol: تثبيط أنزيم الفوسفودي استراز (تراكم الـ cAMP ونقص استجابة الصفائح للـ ADP)

• Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: Abciximab/Eptifibatide: منع ارتباط الفيبرينوجين إلى مستقبلاته على الصفائح

#### الوقاية: Prevention

• تجنب عوامل الخطورة مثل التدخين، السكري، ارتفاع الضغط، ارتفاع شحوم الدم

• استخدام الاسبرين أو عوامل مضاد لتجمع للصفائح (Clopidogrel ، Ticlodipine) يفيد في الوقاية من هجمات إقفارية جديدة