

الأدوية التي تؤثر على الدم

- الأدوية المضادة للتخثر والأدوية المضادة للصفائح
Anticoagulants and Antiplatelet Agents

Katherine Vogel Anderson and Kaylie Smith

PLATELET INHIBITORS

Abciximab REOPRO
Aspirin VARIOUS
Cangrelor KENGREAL
Cilostazol GENERIC ONLY
Clopidogrel PLAVIX
Dipyridamole PERSANTINE
Eptifibatide INTEGRILIN
Prasugrel EFFIENT
Ticagrelor BRILINTA
Ticlopidine GENERIC ONLY
Tirofiban AGGRASTAT

ANTICOAGULANTS

Apixaban ELIQUIS
Argatroban GENERIC ONLY
Betrixaban BEVYXXA
Bivalirudin ANGIOMAX
Dabigatran PRADAXA
Dalteparin FRAGMIN
Desirudin IPRIVASK
Edoxaban SAVAYSA
Enoxaparin LOVENOX
Fondaparinux ARIXTRA
Heparin VARIOUS
Rivaroxaban XARELTO
Warfarin COUMADIN, JANTOVEN

THROMBOLYTIC AGENTS

Alteplase (tPA) ACTIVASE
Tenecteplase TNKASE

TREATMENT OF BLEEDING

Aminocaproic acid AMICAR
Idarucizumab PRAXBIND
Protamine sulfate GENERIC ONLY
Tranexamic acid CYKLOKAPRON, LYSTEDA
Vitamin K₁ (phytonadione) MEPHYTON

Figure 21.1 Summary of drugs used in treating dysfunctions of hemostasis.

formation, except that the triggering stimulus is a pathologic condition in the vascular system, rather than external physical trauma.

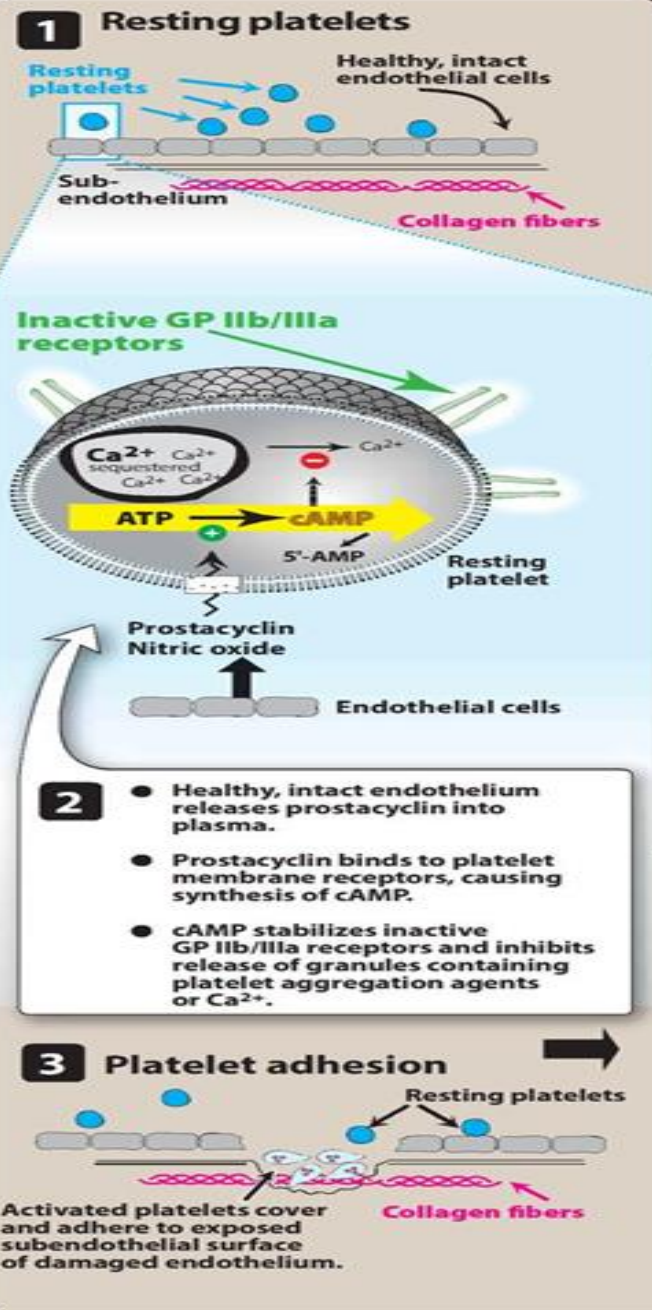
A. Resting platelets

Platelets act as vascular sentries, monitoring the integrity of the vascular endothelium. In the absence of injury, resting platelets circulate freely, because the balance of chemical signals indicates that the vascular system is not damaged (Figure 22.2).

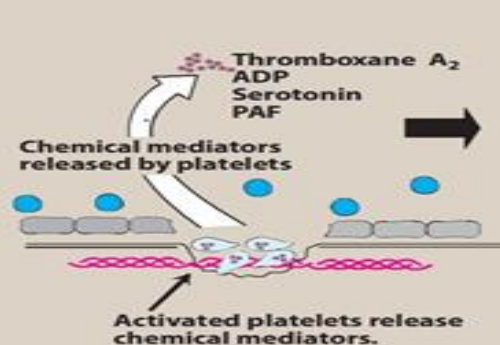
1. Chemical mediators synthesized by endothelial cells:

Chemical mediators, such as prostacyclin and nitric oxide, are synthesized by intact endothelial cells and act as inhibitors of platelet aggregation. Prostacyclin (prostaglandin I_2) acts by binding to platelet membrane receptors that are coupled to the synthesis of cyclic adenosine monophosphate (cAMP), an intracellular messenger (Figure 22.2). Elevated levels of intracellular cAMP are associated with a decrease in intracellular calcium. This prevents platelet activation and the subsequent release of platelet aggregation agents. Damaged endothelial cells synthesize less prostacyclin than healthy cells, resulting in lower prostacyclin levels. Since there is less prostacyclin to bind platelet receptors, less intracellular cAMP is synthesized, which leads to platelet aggregation.

2. Roles of thrombin, thromboxanes, and collagen: The platelet membrane also contains receptors that can bind thrombin, thromboxanes, and exposed collagen. In the intact, normal vessel, circulating levels of thrombin and thromboxane are low, and the intact endothelium covers the collagen in the subendothelial layers. The corresponding platelet receptors are, thus, unoccupied, and as a result, platelet activation and aggregation are not



4 Platelet activation



5 Platelet aggregation

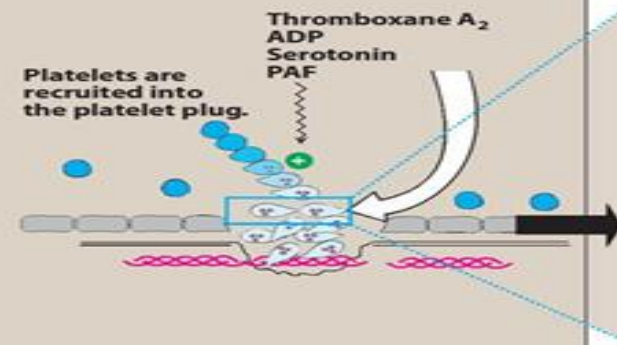


Figure 22.2

Formation of a hemostatic plug. GP = glycoprotein; ATP = adenosine triphosphate; cAMP = cyclic adenosine monophosphate;

initiated. However, when occupied, each of these receptor types triggers a series of reactions leading to the release into the circulation of intracellular granules by the platelets. This ultimately stimulates platelet aggregation.

B. Platelet adhesion

When the endothelium is injured, platelets adhere to and virtually cover the exposed collagen of the subendothelium (Figure 22.2). This triggers a complex series of chemical reactions, resulting in platelet activation.

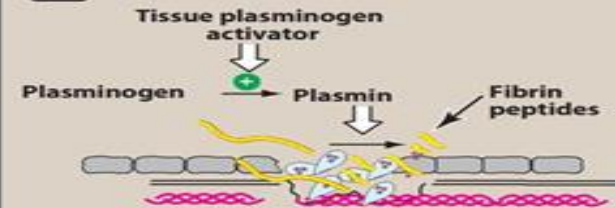
C. Platelet activation

Receptors on the surface of the adhering platelets are activated by the collagen of the underlying connective tissue. This causes morphologic changes in platelets (Figure 22.3) and the release of platelet granules containing chemical mediators, such as adenosine diphosphate (ADP), thromboxane A_2 , serotonin, platelet activation factor, and thrombin (Figure 22.2). These signaling molecules bind to receptors in the outer membrane of resting platelets circulating nearby. These receptors function as sensors that are activated by the signals sent from the adhering platelets. The previously dormant platelets become activated and start to aggregate. These actions are mediated by several messenger systems that ultimately result in elevated levels of calcium and a decreased concentration of cAMP within the platelet.

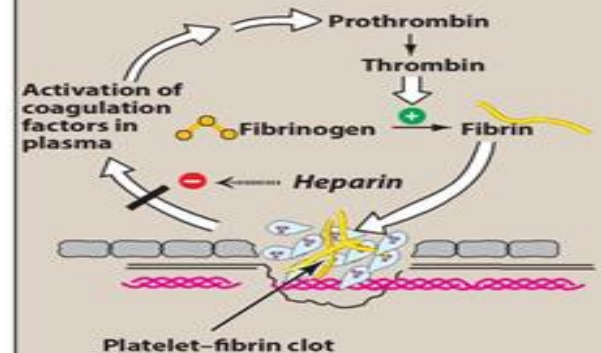
D. Platelet aggregation

The increase in cytosolic calcium accompanying activation is due to a release of sequestered stores within the platelet (Figure 22.2). This leads to 1) the release of platelet granules containing mediators,

9 Fibrinolysis



8 Formation of platelet-fibrin plug



7 Elevated Ca^{2+} causes:

- Release of platelet granules
- Activation of thromboxane A_2 synthesis
- Activation of the GP IIb/IIIa receptors

6 Thrombin, thromboxane A_2 , ADP, and other mediators released from activated platelets bound to collagen from the sub-endothelium cause an increase in Ca^{2+} levels.

Active GP IIb/IIIa receptors

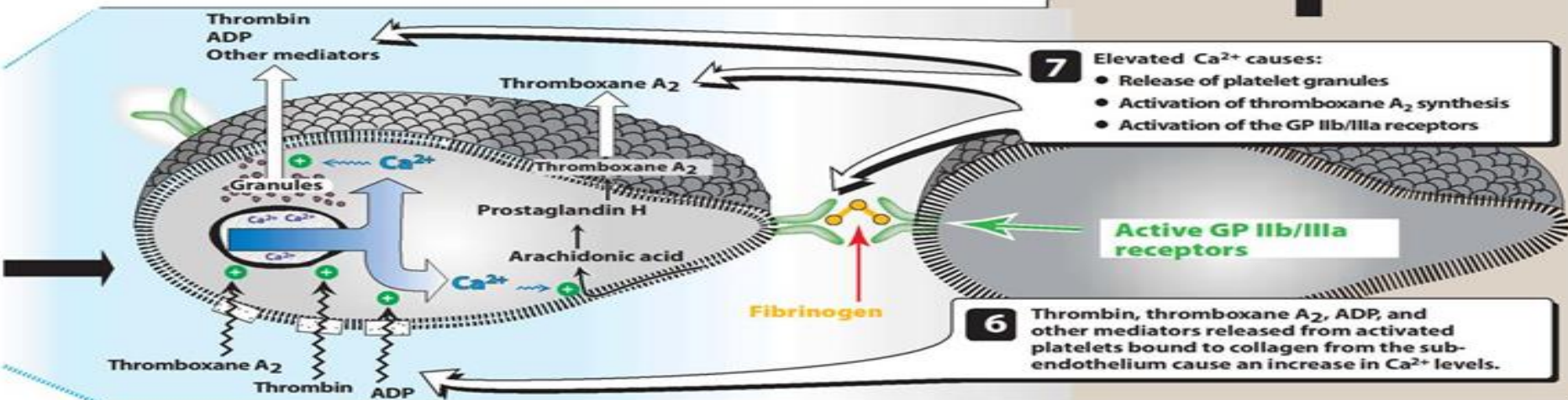


Figure 22.2 (continued)

ADP = adenosine diphosphate; PAF = platelet activation factor.

تتكون عملية الإرقاء (Hemostasis) من ثلاثة أطوار : **الوعائي (Vascular)** ، و **الصفيحي (Platelet)** ، و **التخثر (Coagulation)** (الشكل 15 – 1) . إن الطور الحالّ للفيرين (Fibrinolytic phase) الذي يلي هذه الأطوار يمنع عملية التجلّط (Clotting) من الانتشار دون التحكم بعيداً عن مقر الإصابة (Injury) .

تستجيب الصفيحات لإصابة النسيج بالالتصاق بمقر الإصابة ؛ ومن ثم تُطلق حبيبات تحوي وسائط كيميائية تعزز التكدّس (Aggregation) . تسبب العوامل المُطلقة من الصفيحات والنسيج المصاب تفعيل شلال التخثر . وهذا يُنتج الثرومبين (Thrombin) ، الذي يحوّل بدوره الفبرينوجين (Fibrinogen) إلى فبرين (Fibrin) . تُثبّت الروابط المتصالبة اللاحقة لطيقان الفبرين (Fibrin strands) الجُلطة (Clot) .



(الشكل 1-15): يتكون الإرقاء (Hemostasis) من ثلاثة أطوار: الوعائي، والصفّيحي، والتخثر. والنتيجة النهائية لهذه الأطوار هي تشكيل الفبرين.

العوامل المضادة للصفائح (Antiplatelet agents)

تنقص مُثَبِّطات تكُدُّس الصفائح تشكيل الإشارات الكيميائية التي تُعزز تكُدُّس الصفائح . وتعطى الأدوية التي تُثَبِّط وظيفة الصفائح للوقاية النوعية نسبياً من الخُثار (Thrombosis) الشرياني أثناء تدبير النوبات القلبية [احتشاء عضلة القلب (Myocardial infarction)] وبُعَيْد التنبيه ، تقوم الصفائح بتصنيع الثرومبوكسان $(\text{TXA}_2)\text{A}_2$ (Thromboxane A_2) ويعتبر الـ (TXA_2) منبهاً نوعياً للتكدُّس .

تثَبِّط مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAID_s) ، بما في ذلك الأسبرين ، تكُدُّس الصفائح وتطيل زمن النزف (Bleeding time).

هذه العوامل تُثَبِّط السيكلوأكسجيناز (Cyclooxygenase) . وهذا يثبط تكوين الثرومبوكسان $(\text{TXA}_2)\text{A}_2$ في الصفائح .

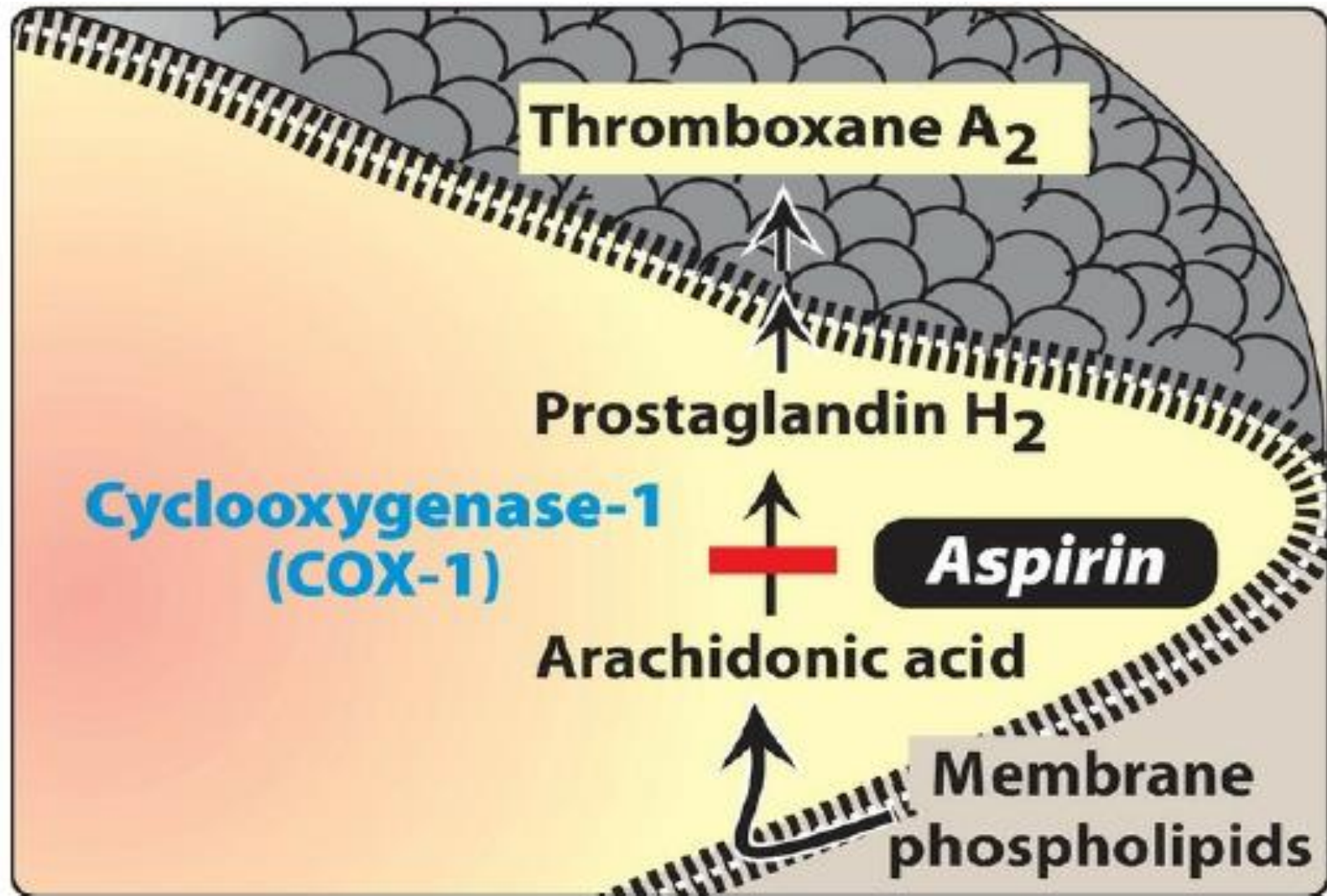


Figure 21.6 *Aspirin* irreversibly inhibits platelet cyclooxygenase-1.

Dipyridamole [dye-peer-ID-a-mole], a coronary vasodilator, increases intracellular levels of cAMP by inhibiting phosphodiesterase, thereby resulting in decreased thromboxane A₂ synthesis. The drug may potentiate the effect of prostacyclin and, therefore, decrease platelet adhesion to thrombogenic surfaces (Figure 22.2). Dipyridamole is used for stroke prevention and is usually given in combination with aspirin.

الديبيريدامول Dipyridamol موسع للوعاء التاجي يزيد مستويات الـ cAMP داخل الخلية بتنشيطه الـ Phosphodiesterase مما ينقص تصنيع الثرومبوكسان—أ₂ (TXA₂). قد يؤيد تأثير البروستاسيكلين فينقص التصاق الصفائح بالسطوح المولدة للخرثرة . يستعمل الديبيريدامول في الوقاية من السكتة ويعطى عادةً بالتوليف مع الأسبرين .

- **B. Ticlopidine, clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor**
Ticlopidine, clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor are P2Y12 ADP receptor inhibitors that also block platelet aggregation.
- **1. Mechanism of action:** These drugs inhibit the binding of ADP to its receptors on platelets and, thereby, inhibit the activation of the GP IIb/IIIa receptors required for platelets to bind to fibrinogen and to each other (Figure 22.8). *Ticagrelor binds to the P2Y12 ADP receptor in a reversible manner. The other agents bind irreversibly. The maximum inhibition of platelet aggregation is achieved in 1 to 3 hours with ticagrelor, 2 to 4 hours with prasugrel, 3 to 4 days with ticlopidine, and 3 to 5 days with clopidogrel. When treatment is suspended, the platelet system requires time to recover.*

التيكلوبيدين Ticlopidine والكلوبيدوغريل clopidogrel والبراسوغريل prasugrel والتيكاغريلور ticagrelor و cangrelor : فموية باستثناء الأخير حقني .

آلية الفعل : التيكلوبيدين والكلوبيدوغريل والبراسوغريل والتيكاغريلور تثبط ارتباط الـ ADP بمستقبلاته P2Y12 receptor علي الصفائح ، فتثبط تنشيط الـ GP IIb/IIIa receptors المطلوب للصفائح لترتبط بالفبرينوجين و ببعضها البعض (الشكل 21.8) .
فقط الـ Ticagrelor والـ cangrelor يرتبط بالمستقبلات على نحو عكوس والباقي غير عكوس .

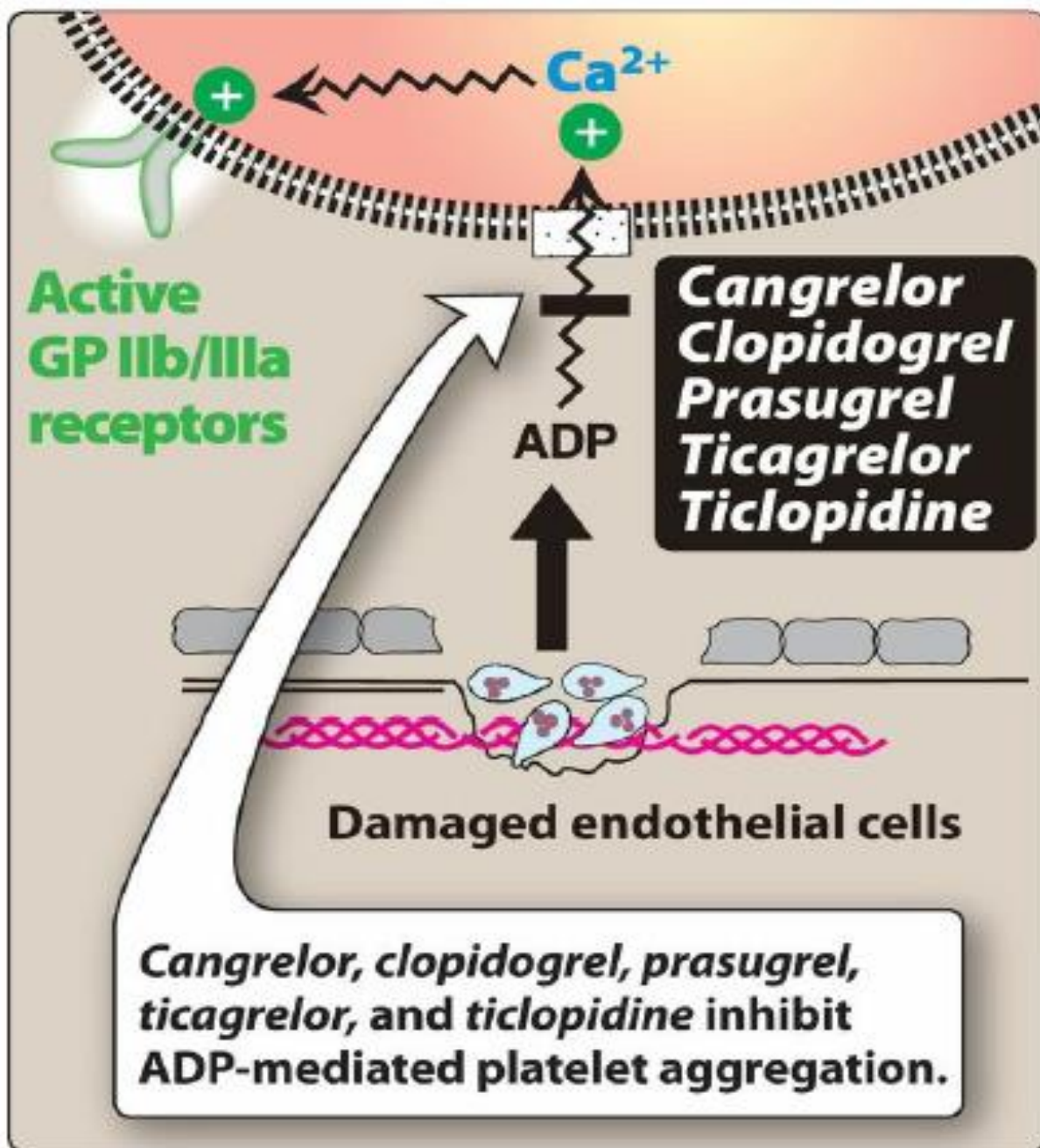


Figure 21.8 Mechanism of action of P2Y₁₂ receptor antagonists. ADP = adenine diphosphate; GP = glycoprotein.

تقي مُناهضات مُستقبلة الجليكوبروتين الصُّفِيحية (IIb/IIIa) من تكُدُّس الصفيحات بتقييد ارتباط الفبرينوجين (Fibrinogen) وعامل فون فيلبراند (Willebrand factor) (von) بمستقبلة الجليكوبروتين (IIb/IIIa) على الصفيحات .

تُعرف مُستقبلة الجليكوبروتين بمستقبلة (IIb/IIIa) ، وهي حاسمة في تكُدُّس الصفيحات . ترتبط جزيئات الفبرينوجين بهذه المستقبلات وتُشكل جسوراً بين الصُّفِيحات المتجاورة ، مما يسمح بتكدُّسها . يثبط الضد الوحيد النسيلة الخيمري **Abciximab** الـ *GP IIb/IIIa* *receptor complex* بارتباطه به ، فيحصر ارتباط الفبرينوجين و عامل فون فيلبراند فلا يحصل تكدس الصفيحات . يعمل الـ **Eptifibatide** والـ **tirofiban** على نحو مماثل للـ **Abciximab** ، بإحْصار الـ *GP IIb/IIIa receptor* . إذ أنّ الـ **Eptifibatide** ببتيد حلقي أمّا الـ **Tirofiban** فليس ببتيد ، لكنه يحصر نفس المقر مثل الـ *eptifibatide* .

تزيد جميع هذه الأدوية **اختطار النزف** .

ينبثق عامل فون فيلبراند من البطانة الوعائية لربط غليكوبروتين الصفيحة بها؛ ثمة عوز وراثي يسبب انحلال الدم عند المصابين.

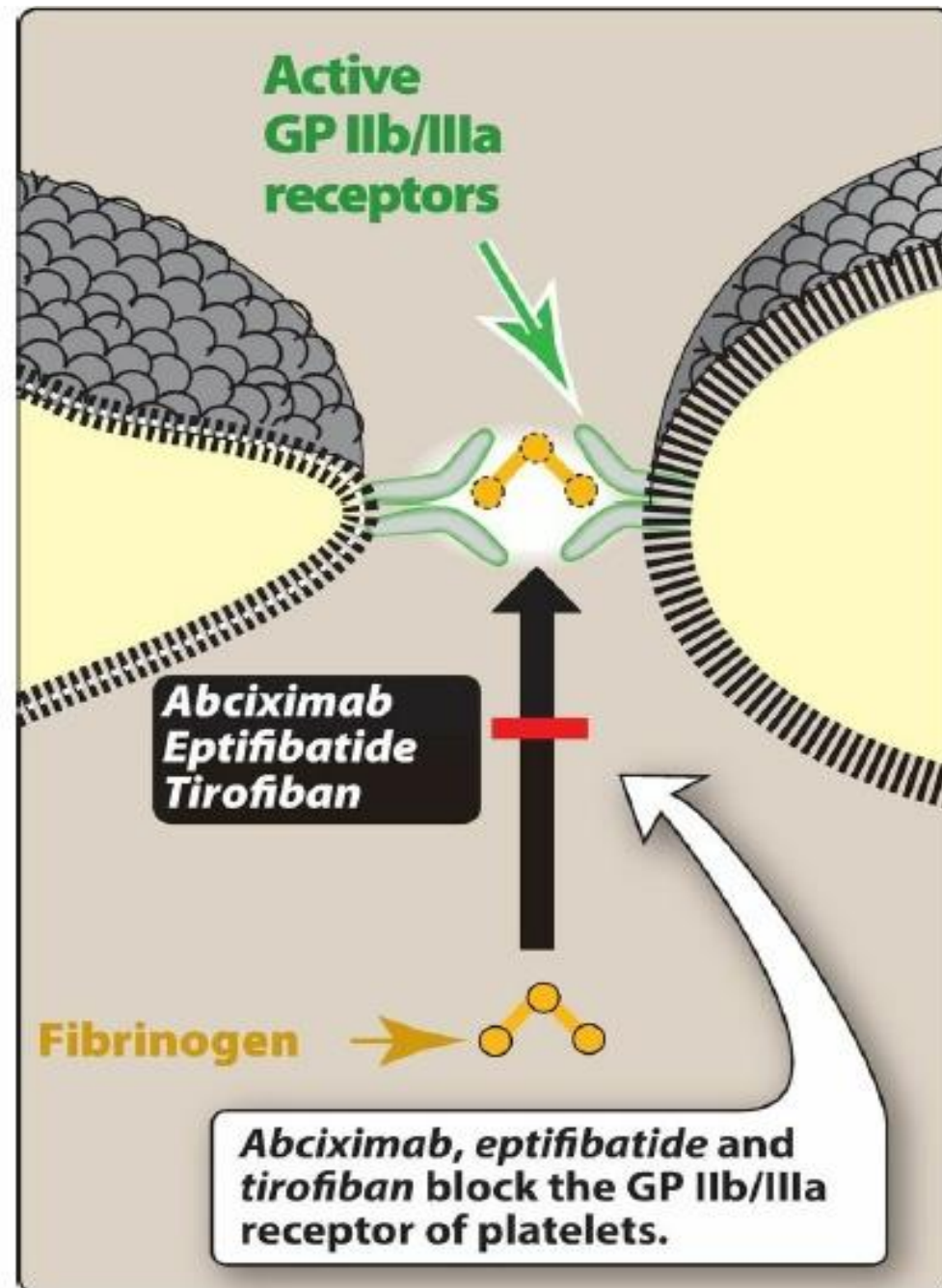


Figure 21.9 Mechanism of action of glycoprotein (GP) IIb/IIIa receptor blockers.

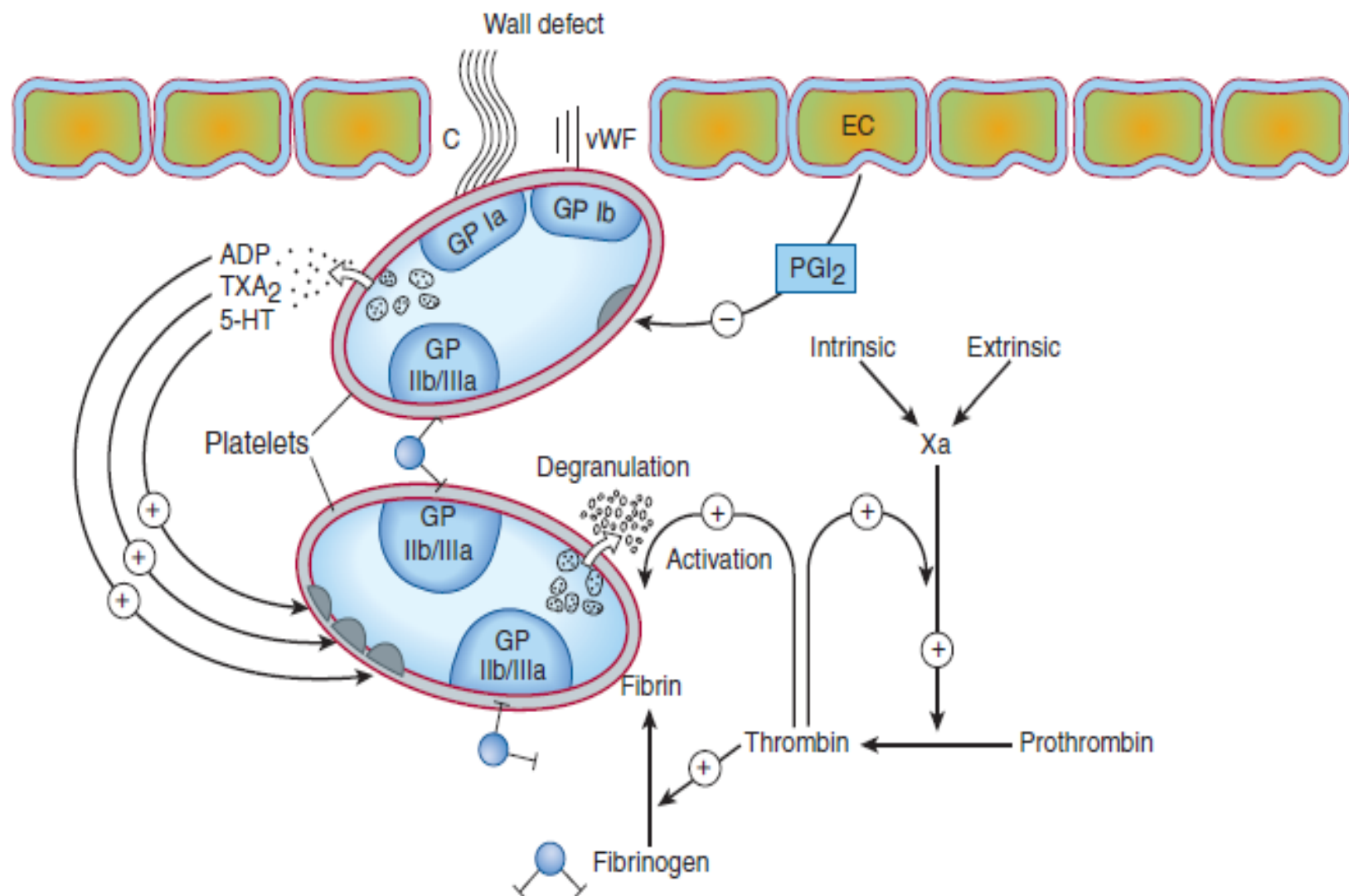
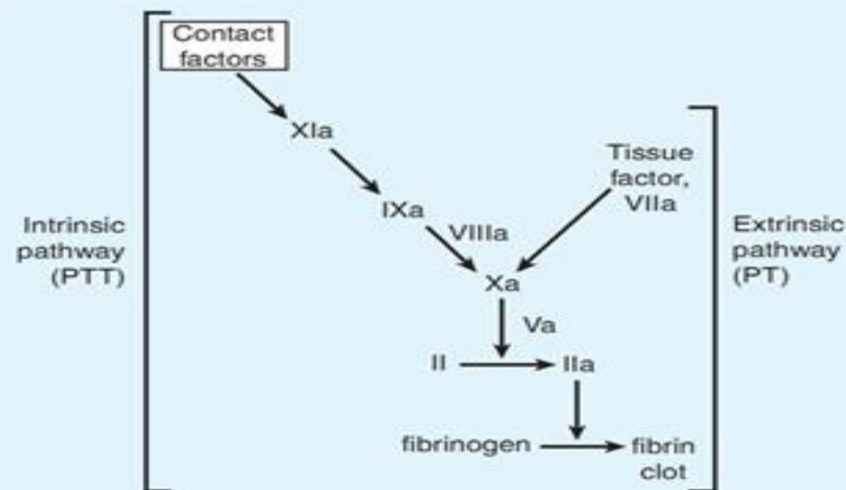


FIGURE 34-1 Thrombus formation at the site of the damaged vascular wall (EC, endothelial cell) and the role of platelets and clotting factors. Platelet membrane receptors include the glycoprotein (GP) Ia receptor, binding to collagen (C); GP Ib receptor, binding von Willebrand factor (vWF); and GP IIb/IIIa, which binds fibrinogen and other macromolecules. Antiplatelet prostacyclin (PGI₂) is released from the endothelium. Aggregating substances released from the degranulating platelet include adenosine diphosphate (ADP), thromboxane A₂ (TXA₂), and serotonin (5-HT). Production of factor Xa is detailed in Figure 34-2. (Redrawn and reproduced, with permission, from Simoons ML, Decker JW: New directions in anticoagulant and antiplatelet treatment. [Editorial.] *Br Heart J* 1995;74:337.)



Clotting in Vivo

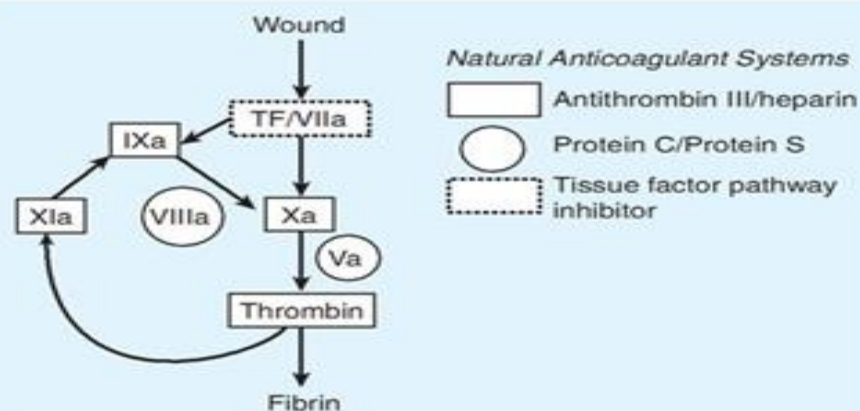


FIGURE 34-2 A model of blood coagulation. With tissue factor (TF), factor VII forms an activated complex (VIIa-TF) that catalyzes the activation of factor IX to factor IXa. Activated factor IXa also catalyzes this reaction. Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) inhibits the catalytic action of the VIIa-TF complex. The cascade proceeds as shown, resulting ultimately in the conversion of fibrinogen to fibrin, an essential component of a functional clot. The two major anticoagulant drugs, heparin and warfarin, have very different actions. Heparin, acting in the blood, directly activates anticlotting factors, specifically antithrombin, which inactivates the factors enclosed in rectangles. Warfarin, acting in the liver, inhibits the synthesis of the factors enclosed in circles. Proteins C and S exert anticlotting effects by inactivating activated factors Va and VIIIa.

TABLE 34-1 Blood clotting factors and drugs that affect them.¹

Component or Factor	Common Synonym	Target for the Action of:
I	Fibrinogen	
II	Prothrombin	Heparin (IIa); warfarin (synthesis)
III	Tissue thromboplastin	
IV	Calcium	
V	Proaccelerin	
VII	Proconvertin	Warfarin (synthesis)
VIII	Antihemophilic factor (AHF)	
IX	Christmas factor, plasma thromboplastin component (PTC)	Warfarin (synthesis)
X	Stuart-Prower factor	Heparin (Xa); warfarin (synthesis)
XI	Plasma thromboplastin antecedent (PTA)	
XII	Hageman factor	
XIII	Fibrin-stabilizing factor	
Proteins C and S		Warfarin (synthesis)
Plasminogen		Thrombolytic enzymes, aminocaproic acid

¹See Figure 34-2 and text for additional details.

inhibitor (TFPI). Thus after initial activation of factor X to Xa by TF-VIIa, further propagation of the clot is by feedback amplification of thrombin through the intrinsic pathway factors VIII and IX (this provides an explanation of why patients with deficiency of factor VIII or IX—hemophilia A and hemophilia B, respectively—have a severe bleeding disorder).

It is also important to note that the coagulation mechanism in vivo does not occur in solution, but is localized to activated *cell surfaces* expressing anionic phospholipids such as phosphatidylserine, and is mediated by Ca^{2+} bridging between the anionic phospholipids and γ -carboxyglutamic acid residues of the clotting factors. This is the basis for using calcium chelators such as ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) or citrate to prevent blood from clotting in a test tube.

Antithrombin (AT) is an endogenous anticoagulant and a

indications as aminocaproic acid and can be given intravenously or orally.

Like aminocaproic acid, tranexamic acid is excreted in the urine and dose reductions are necessary in patients with renal impairment. The FDA approved oral tranexamic acid tablets for treatment of heavy menstrual bleeding in 2009. When used for this indication, tranexamic acid usually is given at a dose of 1 g four times a day for 4 days.

ANTIPLATELET DRUGS

Platelets provide the initial hemostatic plug at sites of vascular injury. They also participate in pathological thromboses that lead to myocardial infarction, stroke, and peripheral vascular thromboses. Potent inhibitors of platelet function have been developed in recent years. These drugs act by discrete mechanisms; thus, in combination, their effects are additive or even synergistic. Their availability has led to a revolution in cardiovascular medicine, whereby angioplasty and vascular stenting of lesions now are feasible with low rates of restenosis and thrombosis when effective platelet inhibition is employed. The sites of pharmacological intervention by the various antiplatelet drugs are highlighted in Figure 30–8.

Aspirin. Processes including thrombosis, inflammation, wound healing, and allergy are modulated by oxygenated metabolites of arachidonate and related polyunsaturated fatty acids that are collectively termed *eicosanoids*. Interference with the synthesis of eicosanoids is the basis for the effects of many therapeutic agents, including analgesics, anti-inflammatory drugs, and anti-thrombotic agents (see Chapters 33 and 34).

In platelets, the major cyclooxygenase product is

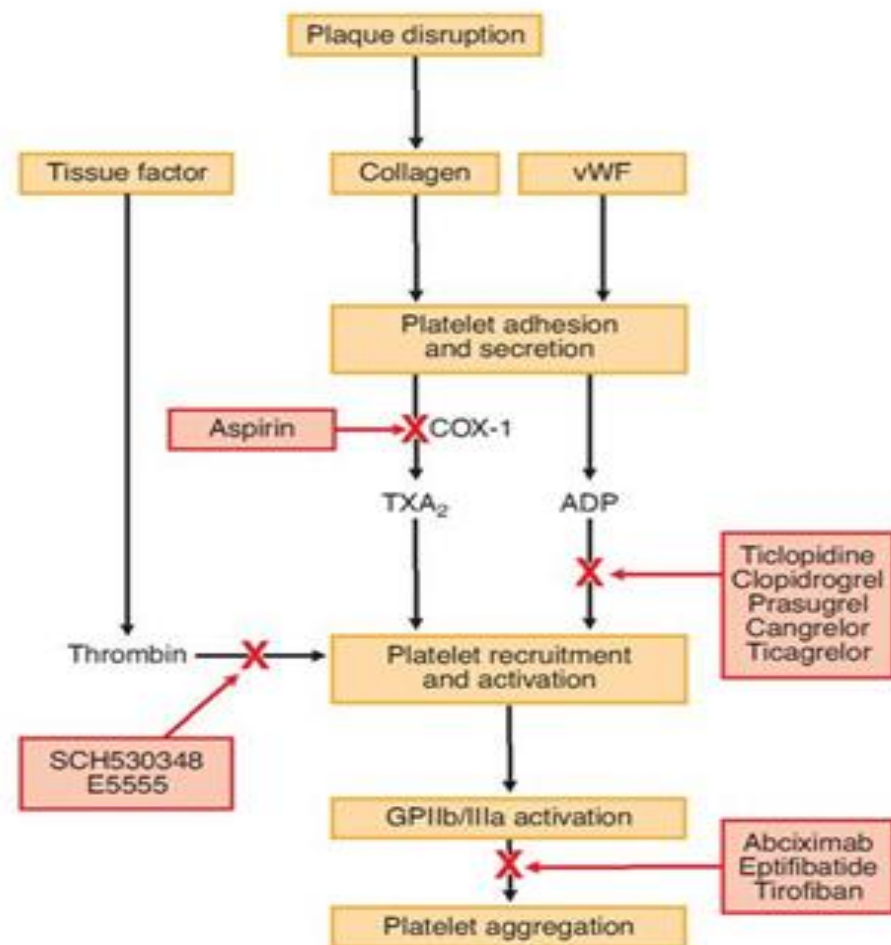


Figure 30–8. Sites of action of antiplatelet drugs. Aspirin inhibits thromboxane A_2 (TxA_2) synthesis by irreversibly acetylating cyclooxygenase-1 (COX-1). Reduced TxA_2 release attenuates platelet activation and recruitment to the site of vascular injury. Ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel irreversibly block $P2Y_{12}$, a key ADP receptor on the platelet surface; cangrelor and ticagrelor are reversible inhibitors of $P2Y_{12}$. Abciximab, eptifibatide, and tirofiban inhibit the final common pathway of platelet aggregation by blocking fibrinogen and von Willebrand factor (vWF) from binding to activated glycoprotein (GP) IIb/IIIa. SCH530348 and E5555 inhibit thrombin-mediated platelet activation by targeting protease-activated receptor-1 (PAR-1), the major thrombin receptor on platelets.

مضادات التخثر (Anticoagulants)

تُثبِّط الأدوية المضادة للتخثر تطور وتضخم (Enlargement) الجلطات (Clots). هذه الأدوية تعمل بالتداخل مع طور التخثر في الإرقاء . وتقسم هذه الأدوية بشكل طبيعي إلى مجموعتين : **الهيبارين** وأدوية أخرى فعالة فمويًا تتضمن **الوارفارين** والديكومارول .

توفر المعالجة بمضادات التخثر **وقاية** (Prophylaxis) من الخُثار (Thrombosis) الوريدي والشريري . ولاستطيع هذه الأدوية إذابة الجلطات المتكونة سابقاً ، ولكن قد تقي أو تبطئ امتداد الجلطة الموجودة وهي مفيدة للوقاية من خُثار الوريد العميق والانصمام الرئوي (Plumonary) . تُنقِص المعالجة بمضادات التخثر عند مرضى الرجفان الأذيني اختطار الانصمام المجموعي والسكتة (Stroke) .

إن الأثر الجانبي الرئيس لجميع مضادات التخثر هو **النزف** (Hemorrhage) .

أن الأدوية المضادة للتخثر غير فعالة تجاه الجلطات المتكونة سابقاً .

يتداخل الهيبارين (Heparin) مع تفعيل عامل التجلط في كلا المسلكين الداخلي المنشأ والخارجي المنشأ .

تنتج الأفعال المضادة للتخثر للهيبارين من ارتباطه بمضاد الثرومبين III (Antithrombin III) . كما أن الهيبارين أيضاً يُعطل فعالية العوامل (IIa, و IXa, و Xa, و XIa, و XIIa, و XIIIa) ويستعدّل الثرومبوبلاستين النسيجي (Tissue thromboplastin) العامل (III) . إن الهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي هي قليلة السكاريد (Oligosaccharides) مستخلصة من الهيبارين . للهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي (Low – molecular – weight heparins) مثل Dalteparin و Enoxaparin توافراً بيولوجياً (Bioavailability) أكبر بعد حقنها تحت الجلد ولها نصف عمر أطول من الهيبارين وأقل إحداثاً لتخلخل العظام مع طول الاستعمال .

البروتامين (Protamine) هو مُناهض نوعي للهيبارين يمكن استعماله لمعالجة النزف المُحرّض بالهيبارين (Heparin – induced hemorrhage)

إن البروتامين هو من البروتينات القاعدية ذات الألفة العالية للهيبارين المشحون سلبياً . وإن ارتباط البروتامين والهيبارين فوري ويُنتج مركباً خاملاً .

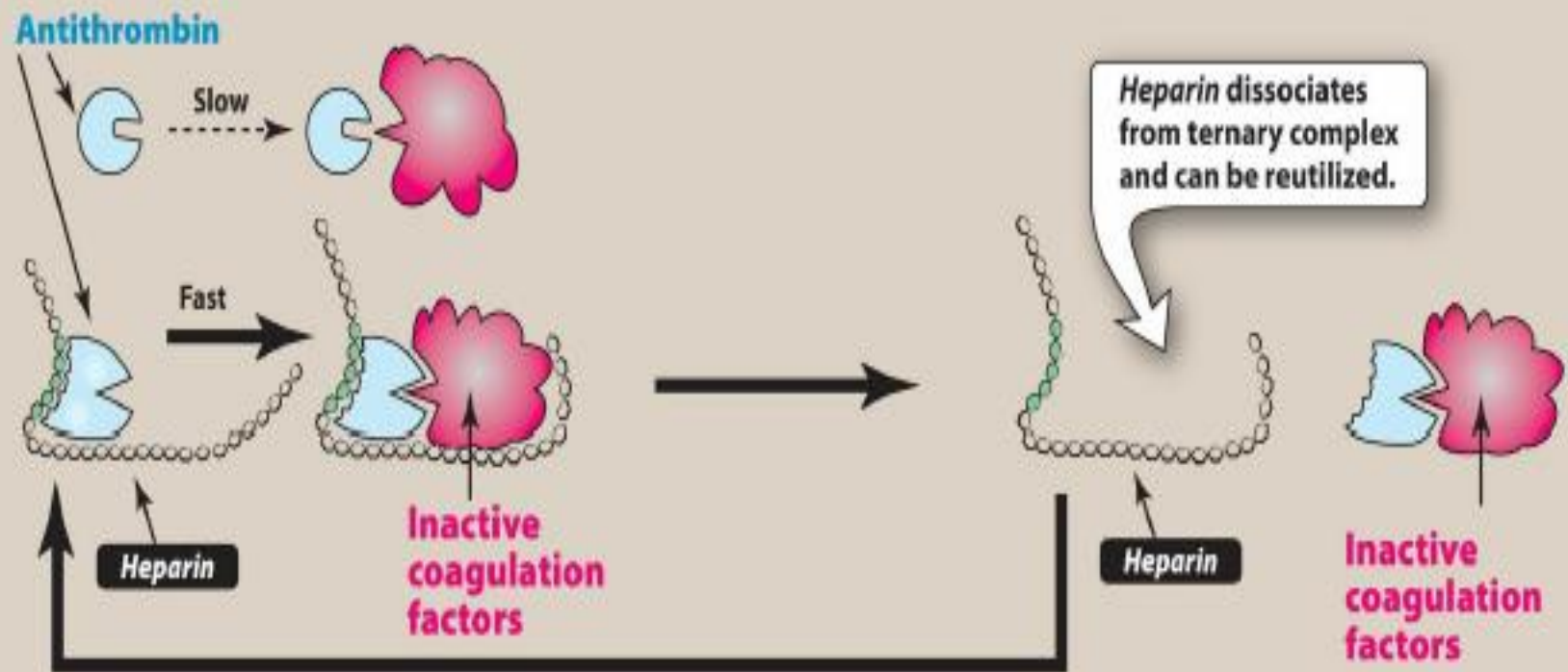


Figure 21.11 *Heparin* accelerates inactivation of coagulation factors by antithrombin.

These factors are inactivated by *heparin-antithrombin* complex.

Synthesis of these factors is inhibited by *coumarins*.

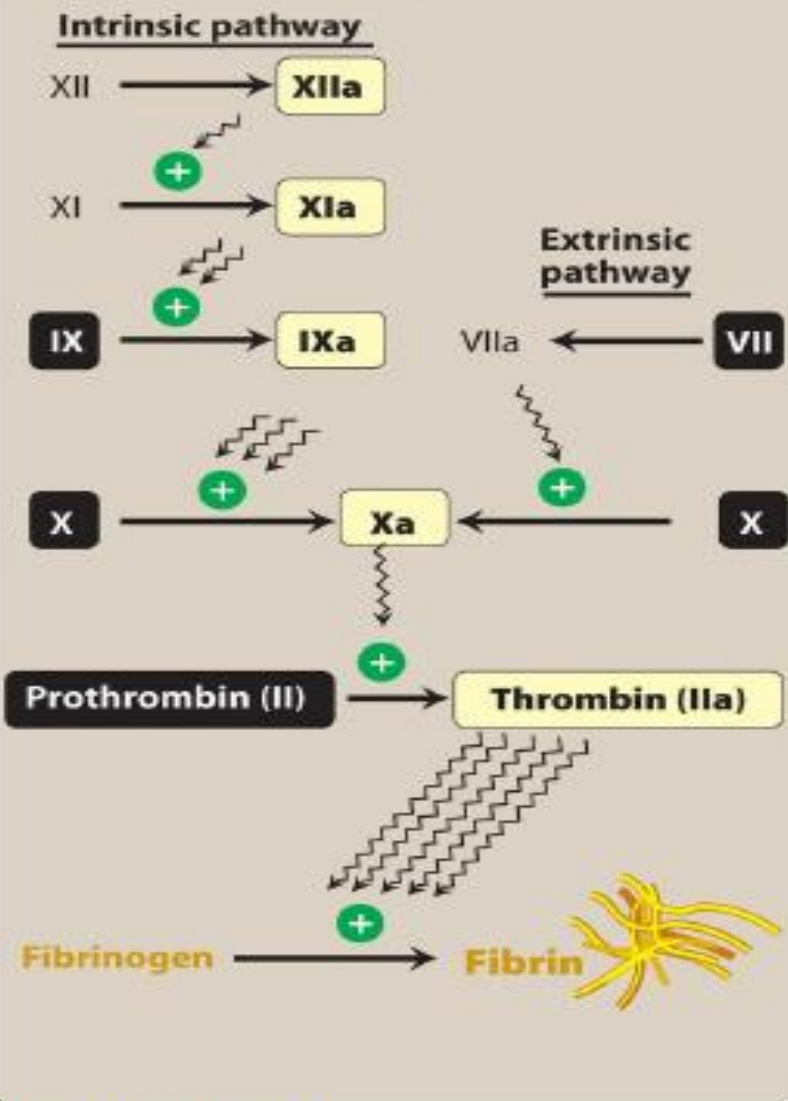


Figure 21.10 Formation of a fibrin clot.

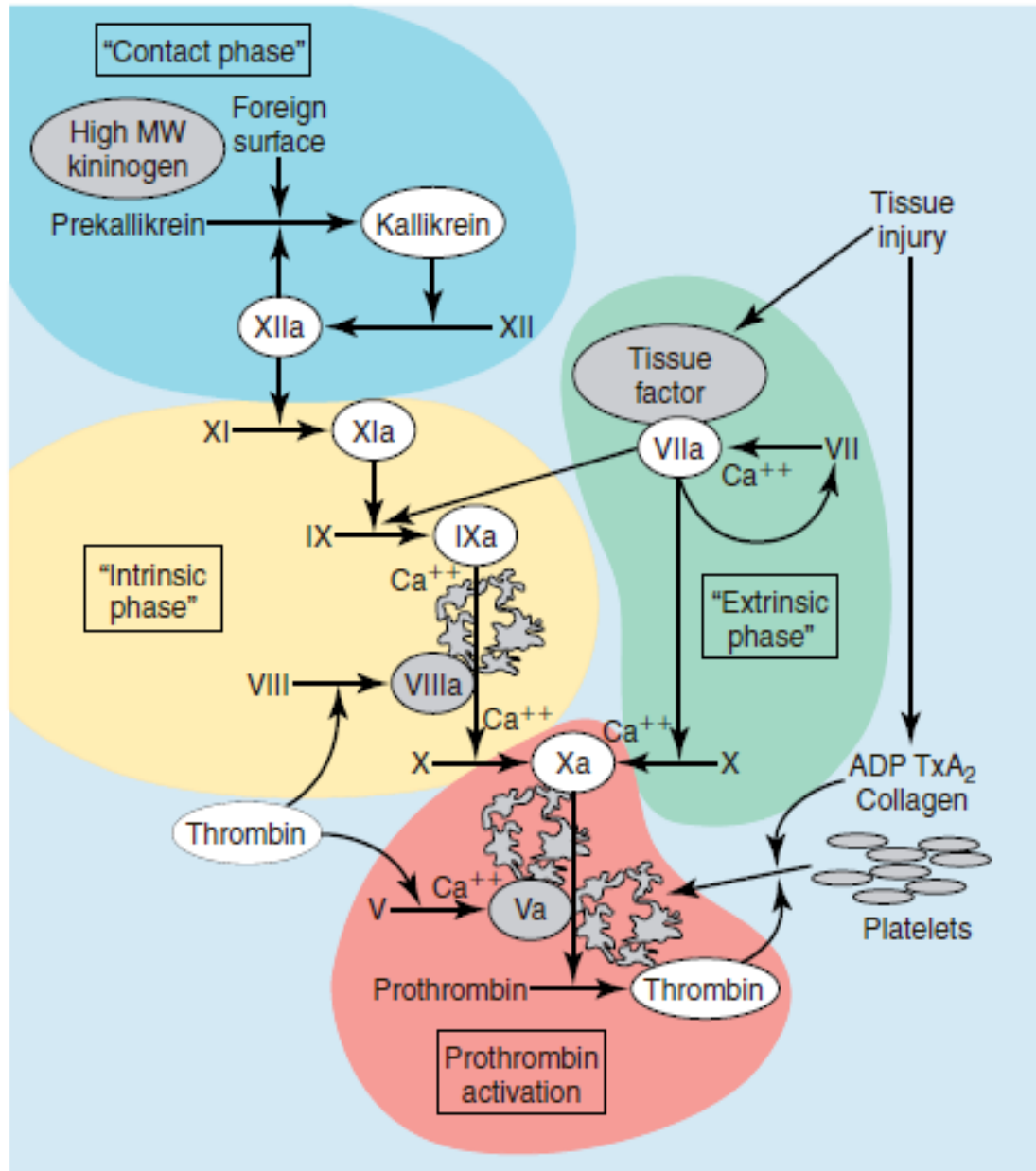
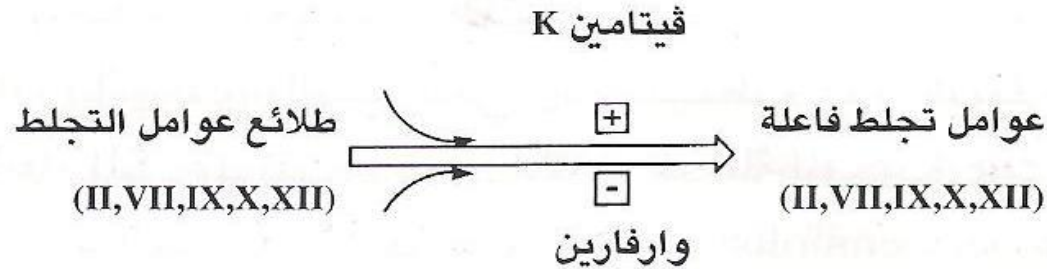


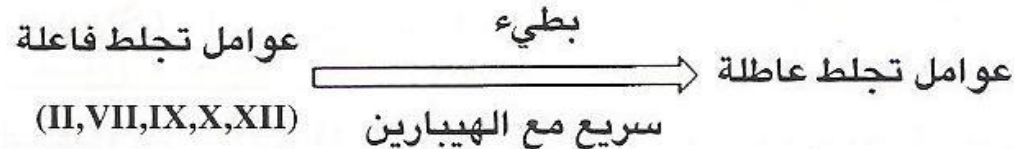
FIGURE 26-2 A simplified model of thrombin generation. Reactions fall into four phases, which occur preferentially on surfaces. Activated platelets provide the surface for two phases; the vascular subendothelium or nonvascular tissue provides the surface for the extrinsic phase, and foreign surfaces, such as glass and collagen, activate the contact phase. In each, a multicomponent complex is assembled, comprising an enzyme, its substrate (a proenzyme), and a cofactor. This complex affects conversion of proenzyme to its active form at a rate thousands of times faster than that of the enzyme alone.

الوارفارين (Warfarin) ، وهو مُناهض للفيتامين K ، يعد الدواء المختار كمضاد تخثر فموي .

وارفارين



هيبارين



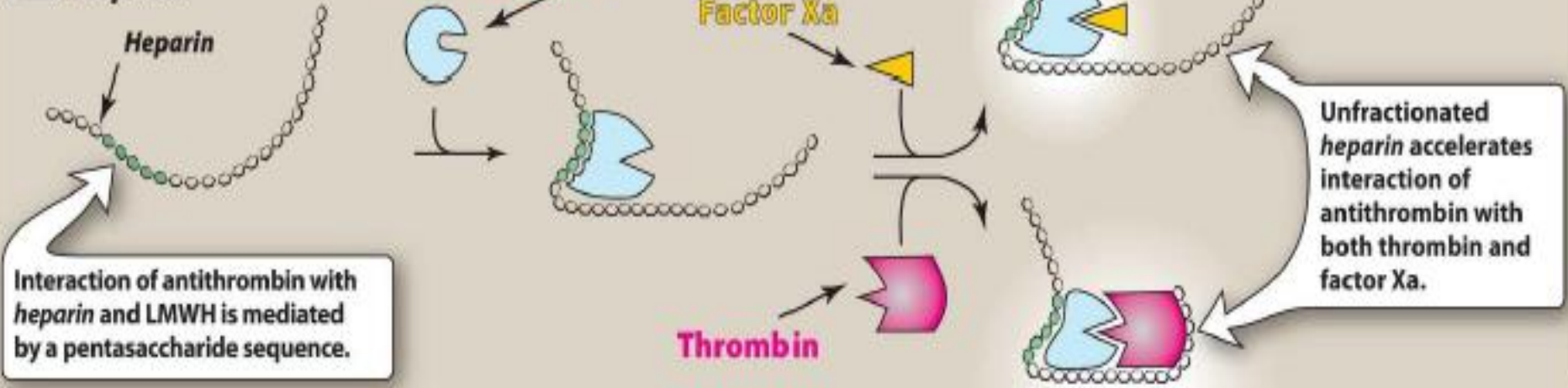
(الشكل 15-2): كذاكرة بصرية، يخطط هذا الشكل العمليات التي من خلالها يُحصَر الوارفارين تنشيط عوامل التجلط وإسراع الهيبارين لتعطيل عوامل التجلط.

تتطلب عدة عوامل تخثر بروتينية الفيتامين (K) لتنشيطها قبل أن تشترك في عملية التجلط . وتتداخل مضادات التخثر الفموية مع فعل الفيتامين K . لذلك ، تُؤخّر مُضادات التخثر الفموية تنشيط عوامل تخثر جديدة (الشكل 15 - 2) . وهي لا تؤثر على العوامل المُنشّطة مسبقاً . وهذا يعني وجود تأخير في بدء فعل مضادات التخثر الفموية . وتستعمل مضادات التخثر عندما تطلب المعالجة طويلة الأمد (Long term therapy)

يستطيع **الفيتامين (K)** التغلب على التأثيرات مضادة التخثر للعوامل الفموية ، ولكن التأثير يستغرق حوالي 24 ساعة .

يرتبط الوقت الذي يتطلبه الفيتامين (K) للتغلب على التأثيرات المضادة للتخثر للعوامل الفموية مباشرةً بآلية الفعل أيضاً . و يستغرق صنع عوامل جديدة مضادة للتخثر فترة من الزمن .

A Unfractionated heparin



B LMWH



Figure 21.12 Heparin-mediated and low molecular weight heparin (LMWH)-mediated inactivation of thrombin or factor Xa.

الأدوية الحالة للخرثرة (Thrombolytic drugs)

تعطى الأدوية المضادة للتخثر والأدوية المضادة للصفائح للوقاية من تشكيل أو امتداد الجلطات (Clots) . وتستعمل الأدوية الحالة للخرثرة لحلّ (Lyse) الجلطات المتشكلة مسبقاً .

وهذا التمييز هام للاستعمال الإكلينيكي لهذه الأدوية . إن حل الفبرين (Fibrinolysis) هو عملية تحطيم الفبرين الذي يُبقى الجلطة متجمعة . ويبدأ حلّ الفبرين بتنشيط مُولّد البلازمين (Plasminogen) إلى بلازمين (Plasmin) . ثم يُحفّز البلازمين تدرُّك الفبرين . إن تنشيط مولد البلازمين يبدأ طبيعياً بمنشط مولد البلازمين (Plasminogen activator)

إن الأدوية الحالة للخرثرة هي مُنشّطات مولد البلازمين .

يوجد حالياً جيلين إثنين من مُنشّطات مولد البلازمين (Plasminogen) . تُحوّل أدوية الجيل الأول مولد البلازمين إلى بلازمين في البلازما (Plasma) وتتضمن الستروبتوكيناز (**Streptokinase**) واليوروكيناز (**Urokinase**) . أما أدوية الجيل الثاني (وتتضمن مُنشّط مولّد البلازمين النسيجي Tissue plasminogen activator ، أو (**t-PA**)) فتنشّط انتقائياً مولّد البلازمين الذي يرتبط بالفبرين . وهذا يفترض إنقاص التأثيرات الجانبية للدواء من خلال استهداف مقر الفعل .

إن حلّ الجلطة وإعادة الإرواء (Reperfusion) هي المفضلة إذا بدأت المعالجة مبكرة بعد تكوين الجلطة . وتصبح الجلطات أصعب بكثير على الانحلال مع الزمن .

أظهرت الأدوية الحالة للخثرة أنها تحلّ الخثرات في الشرايين والأوردة وتُعيد إرواء النسيج . وتستعمل في تدبير الانصمام الرئوي (Pulmonary embolism) والخُثار الوريدي العميق (Deep vein thrombosis) ، والانصمام الخُثاري الشرياني (Arterial thromboembolism) . وقد أثبتت أنها مفيدة خاصة في نوبات القلب الحادة المسبّبة بخثرة الشريان التاجي .

إن الأثر الجانبي الرئيسي للأدوية الحالة للخرثرة هو **النزف (Bleeding)**

إن الستربتوكيناز (**Streptokinase**) بروتين غريب ومُستضدي (Antigenic) ،
أما مُنشِط مَوَلَد البلازمين النسيجي (**t-PA**) فغير مُستضدي .

أن مُستضدية (Antigenicity) الستربتوكيناز (نتيجة لمنشأة البكتيري) تسبب أحد التأثيرات الجانبية لهذا الدواء : التفاعل التآقي – الأرجي (Allergic – anaphylactic reaction) وقد يُطوّر المرضى أضداداً (Antibodies) للستربتوكيناز فتعطلّ فعاليته . وهذه التفاعلات أقل ميلاً للحدوث بعد إعطاء مُنشِط مَوَلَد البلازمين النسيجي (t-PA) ، لأن الـ (t-PA) من منشأ بشري (يُنْتَج بتقنية الدنا المأشوب) (Recombinant DNA technology)

B. Alteplase, reteplase, and tenecteplase. *Alteplase (formerly known as tPA) is a serine protease originally derived from cultured human melanoma cells. It is now obtained as a product of recombinant DNA technology.*

Reteplase is a genetically engineered, smaller derivative of recombinant tPA.

Tenecteplase is another recombinant tPA with a longer half-life and greater binding affinity for fibrin than alteplase.

Alteplase has a low affinity for free plasminogen in the plasma, but it rapidly activates plasminogen that is bound to fibrin in a thrombus or a hemostatic plug. Thus, alteplase is said to be “fibrin selective” at low doses. Alteplase is approved for the treatment of MI, massive PE, and acute ischemic stroke. Reteplase and tenecteplase are approved only for use in acute MI, although reteplase may be used off-label in DVT and massive PE.

وتتوافر الآن أشكال مأشوبة من مُنشِط مَوَلِّد البلازمين النسيجي (t-PA) ، تتضمن ريتيبلاز (**Reteplase**) ، وألتيبلاز (**Alteplase**) ، ولانوتيبلاز (**Lanoteplase**) ، وهي مثبطات متوافرة الآن . وهي تختلف عن مُنشِط مَوَلِّد البلازمين النسيجي (t-PA) في زمن الفعل ومدته .

Cilostazol [sill-AH-sta-zole] is an oral antiplatelet agent that also has vasodilating activity. Cilostazol and its active metabolites inhibit phosphodiesterase type III, which prevents the degradation of cAMP, thereby increasing levels of cAMP in platelets and vascular tissues. The increase in cAMP prevents platelet aggregation and promotes vasodilation of blood vessels, respectively. *Cilostazol is approved to reduce the symptoms of intermittent claudication.*

مثبطات الفوسفوديستراز (Phosphodiesterase inhibitors)

السيلاستازول مضاد للصفائح فموي ويوسع الأوعية بتثبيطه هو ومستقلبه

للفسفوديإيستيراز—٣ فيمنع تدرُّك الـ cAMP مما يزيد مستوياته في الصفائح والأنسجة الوعائية . زيادة الـ cAMP تمنع تكس الصفائح وتعزز توسع الأوعية الدموية على التوالي . السيلاستازول مصدوق الاستعمال في إنقاص أعراض العرج المتقطع (ألم موهن Debiliatating Pain ، وأوجاع Aches، وتشنجات في الرجلين مما يُنقص قابلية الشخص على المشي) .

الأدوية المستعملة في معالجة فقر الدم (Drugs used in treatment of anemia)

يُعرّف فقر الدم بأنه انخفاض مستوى هيموجلوبين (Hb) البلازما (Plasma hemoglobin) تحت الطبيعي . ويمكن أن يعكس ذلك نقص عدد الخلايا الدم الحمراء أو وجود انخفاض شاذ في محتوى الهيموجلوبين . وهناك أسباب كثيرة لفقر الدم . ونحتاج أن نعيّن السبب ، قبل المعالجة .

الأدوية المستعملة في معالجة فقر الدم
(Drugs used in the treatment of anemia)

إريثروبويتين (*Erythropoietin*)
الحديد (*Iron*)

سيانوكوبالامين (فيتامين B_{12}) (Cyanocobalamin)
إبوتين ألفا (Epoetin alpha)
حمض الفوليك (Folic acid)

تُستعمل أملاح الحديد (Iron salts)، مثل سلفات الحديدوز (Ferrous sulphate) كإمدادات حديد (Iron supplements) لمعالجة فقر الدم بعوز الحديد (Iron deficiency anemia).

يستعمل **حمض الفوليك والفيتامين B₁₂** لمعالجة حالات فقر الدم الحادة بسبب أعواز هذه الفيتامينات .

يصنع الإريثروبويتين (**Erythropoietin**) في الكلية استجابة لنقص التأكسج (Hypoxia) أو فقر الدم . ومن ثم يُنَبَّه تكوُّن الكريات الحمر (Erythropoiesis) [تكاثر الكريات الحمراء (Red cell proliferation)].

الإبوتين ألفا (**Epoetin alpha**) هو إريثروبويتين بشري مأشوب (Human recombinant erythropoietin) .

يستعمل الإريثروبويتين البشري في معالجة فقر الدم المترافق مع المرحلة النهائية من الفشل الكلوي (End-stage renal failure)

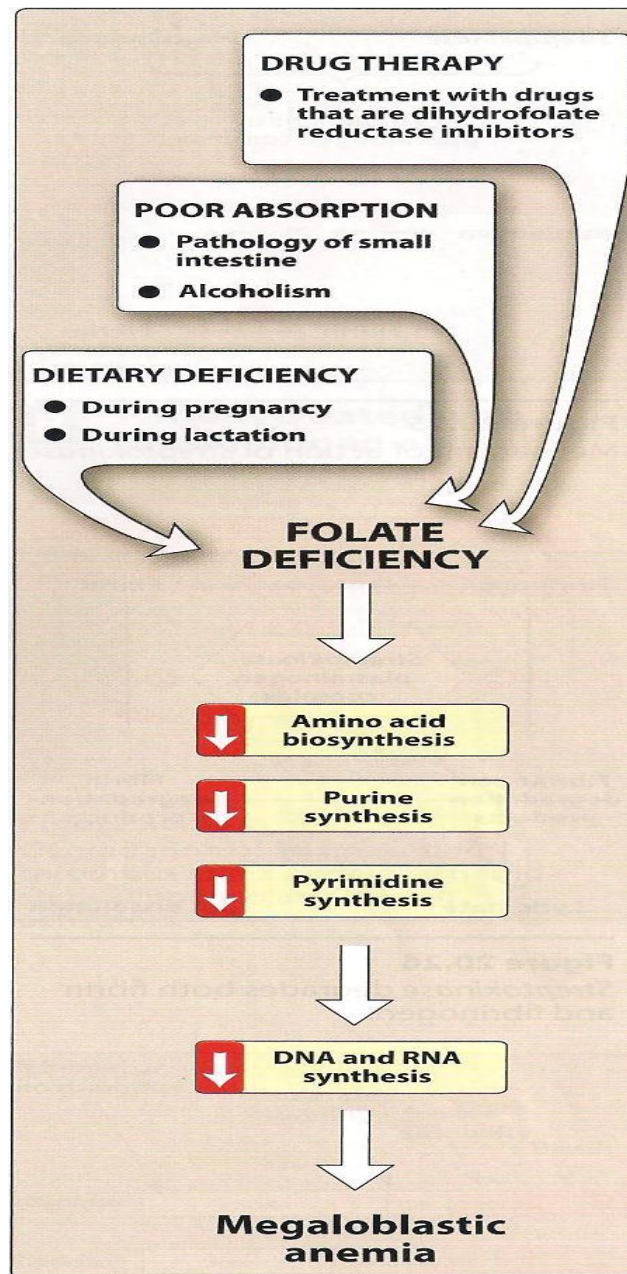


Figure 20.27
Causes and consequences of folic acid depletion.

C. Abciximab, eptifibatide, and tirofiban

1. Mechanism of action: The GP IIb/IIIa receptor plays a key role in stimulating platelet aggregation. A chimeric monoclonal antibody, *abciximab* [ab-SIKS-eh-mab], inhibits the GP IIb/IIIa receptor complex. By binding to GP IIb/IIIa, *abciximab* blocks the binding of fibrinogen and von Willebrand factor and, consequently, aggregation does not occur (Figure 22.9). *Eptifibatide* [ep-ti-FIB-ih-tide] and *tirofiban* [tye-roe-FYE-ban] act similarly to *abciximab*, by blocking the GP IIb/IIIa receptor. *Eptifibatide* is a cyclic peptide that binds to GP IIb/IIIa at the site that interacts with the arginine–glycine– aspartic acid sequence of fibrinogen. *Tirofiban* is not a peptide, but it blocks the same site as *eptifibatide*.

آلية الفعل : يثبط الضد الوحيد النسيلة الخيمري **Abciximab** الـ GP IIb/IIIa

receptor complex بارتباطه به ، فيحصر ارتباط الفيبرينوجين و عامل فون فيليبيراند فلا يحصل تكدس الصفائح (الشكل ٢٢ . ٩) . يعمل الـ **Eptifibatide** والـ

tirofiban على نحو مماثل للـ **Abciximab** ، بإحصار الـ GP IIb/IIIa receptor . إذ

الـ **Eptifibatide** ببثيد حلقي يرتبط بمقر المستقبلة الذي يرتبط بمتواليه الحمض

arginine—glycine—aspartic acid للفيبرينوجين . أمّا الـ **Tirofiban** فليس ببثيد ،

لكنه يحصر نفس المقر مثل الـ *eptifibatide* .

اطلاع

- **B. Alteplase, reteplase, and tenecteplase**

Alteplase (formerly known as tPA) is a serine protease originally derived from cultured human melanoma cells. It is now obtained as a product of recombinant DNA technology.

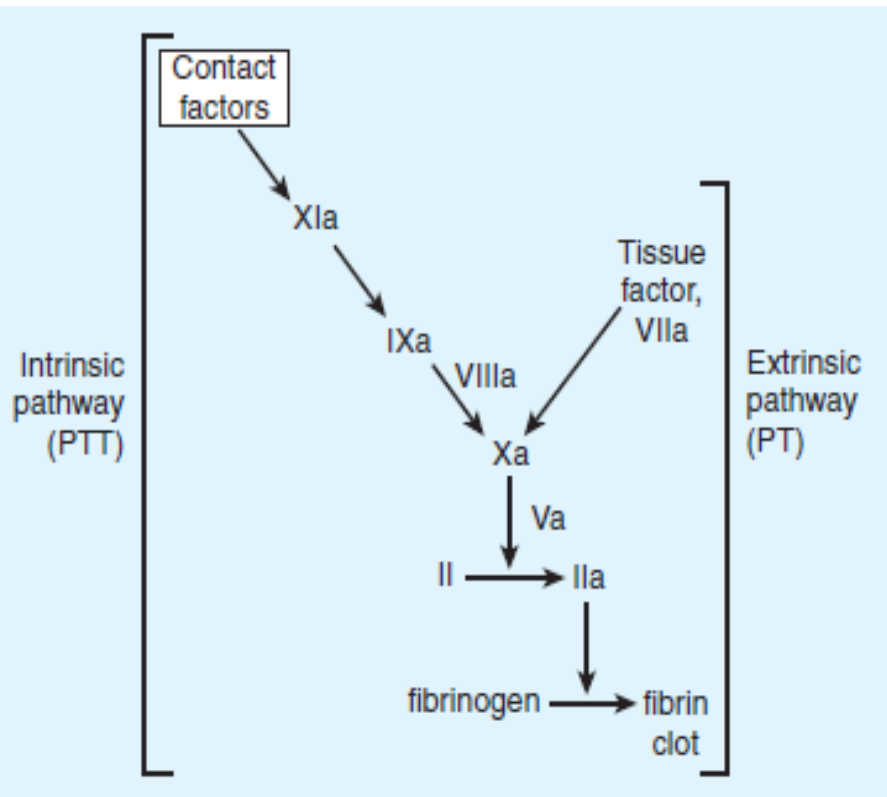
Reteplase is a genetically engineered, smaller derivative of recombinant tPA.

Tenecteplase is another recombinant tPA with a longer half-life and greater binding affinity for fibrin than *alteplase*.

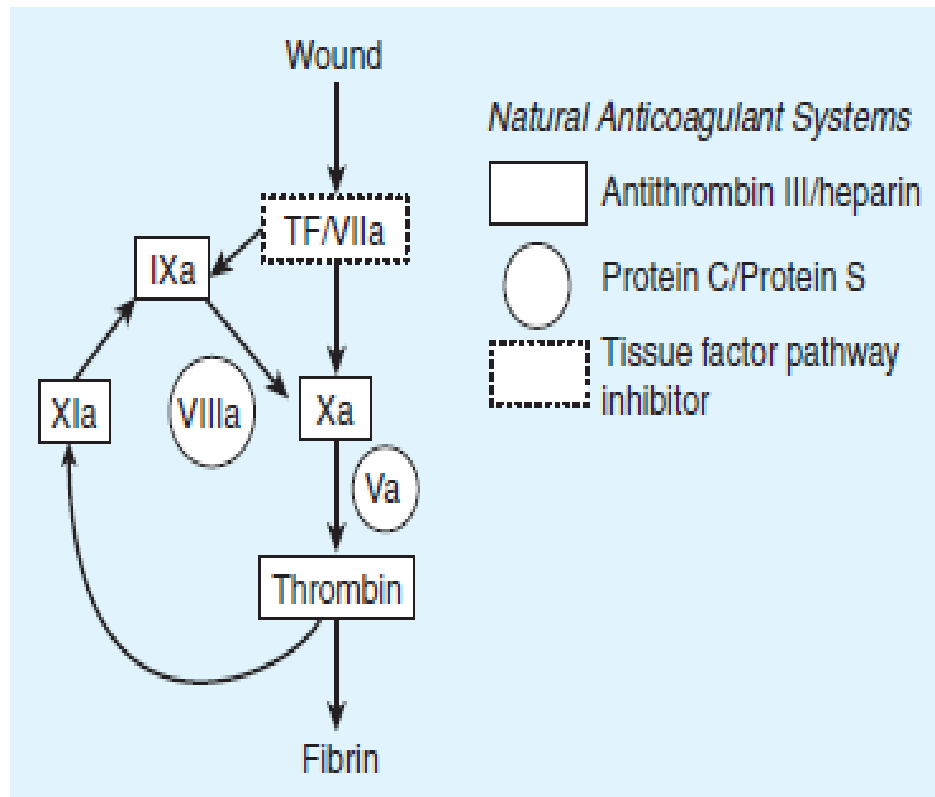
Alteplase has a low affinity for free plasminogen in the plasma, but it rapidly activates plasminogen that is bound to fibrin in a thrombus or a hemostatic plug. Thus, *alteplase* is said to be “fibrin selective” at low doses. *Alteplase* is approved for the treatment of MI, massive PE, and acute ischemic stroke. *Reteplase* and *tenecteplase* are approved only for use in acute MI, although *reteplase* may be used off-label in DVT and massive PE.

Factor VIII deficiency (**classic hemophilia, or hemophilia A**) and factor IX deficiency (**Christmas disease, or hemophilia B**) account for most of the heritable coagulation defects.

Clotting in the Lab



Clotting in Vivo



Abciximab. Abciximab (REOPRO) is the Fab fragment of a humanized monoclonal antibody directed against the $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ receptor. It also binds to the vitronectin receptor on platelets, vascular endothelial cells, and smooth muscle cells.