

فارماکولوژی پایه و بالینی کاتزونگ
(جلد دوم)

فهرست (جلد اول)

مقدمه	۷
پیشگفتار	۹
بخش اول	اصول پایه
فصل ۱: مقدمه: ماهیت داروها و ساخت داروها و قوانین مربوط به آن	۱۱
فصل ۲: گیرنده‌های داروها و فارماکودینامیک	۳۶
فصل ۳: فارماکو کینتیک و فارماکودینامیک: انتخاب منطقی مقدار مصرف داروها و سیر زمانی اثر دارو	۶۳
فصل ۴: بیوترانسفورماسیون داروها	۸۱
فصل ۵: فارماکوژنومیک	۱۰۴
بخش دوم	داروهای سیستم عصبی خودکار
فصل ۶: کلیات فارماکولوژی سیستم عصبی خودکار	۱۲۳
فصل ۷: داروهای محرک گیرنده‌های کولینرژیک و مهارکننده کولین استراز	۱۴۴
فصل ۸: داروهای مسدود کننده گیرنده کولینرژیک	۱۶۶
فصل ۹: داروهای محرک گیرنده‌های آدرنرژیک و داروهای مقلد سمپاتیک	۱۸۳
فصل ۱۰: داروهای آنتاگونیست گیرنده‌های آدرنرژیک	۲۰۷
بخش سوم	داروهای قلبی عروقی - کلیوی
فصل ۱۱: داروهای ضد فشارخون	۲۲۹
فصل ۱۲: گشادکننده‌های عروقی درمان آنژین صدری	۲۵۷
فصل ۱۳: داروهای مورد استفاده در نارسایی قلب	۲۸۱
فصل ۱۴: داروهای مورد استفاده در آریتمی‌های قلبی	۳۰۱
فصل ۱۵: داروهای دیورتیک	۳۳۴
بخش چهارم	داروهای با اثرات مهم بر عضله صاف
فصل ۱۶: هیستامین، سروتونین و آکالوئیدهای ارگوت	۳۶۳
فصل ۱۷: پپتیدهای مؤثر بر عروق	۳۹۱
فصل ۱۸: ایکوزانوئیدها: پروستاگلاندین‌ها، ترمبوکسان‌ها، لکوترین‌ها و ترکیبات وابسته	۴۱۶
فصل ۱۹: اکسید نیتریک	۴۳۸
فصل ۲۰: داروهای مورد مصرف در آسم	۴۴۶
بخش پنجم	داروهای مؤثر بر دستگاه عصبی مرکزی
فصل ۲۱: مقدمه‌ای بر فارماکولوژی داروهای سلسله اعصاب مرکزی	۴۷۱
فصل ۲۲: داروهای آرامبخش - خواب‌آور	۴۸۹
فصل ۲۳: الکل‌ها	۵۰۸
فصل ۲۴: داروهای ضد تشنج	۵۲۳
فصل ۲۵: بیهوش کننده‌های عمومی	۵۶۰
فصل ۲۶: داروهای بی‌حس کننده موضعی	۵۸۳
فصل ۲۷: شل کننده‌های عضلات اسکلتی	۶۰۰
فصل ۲۷: کنترل دارویی پارکینسونیسم و دیگر اختلالات حرکتی	۶۲۱
فصل ۲۹: داروهای آنتی‌سایکوتیک لیتیم	۶۴۴
فصل ۳۰: داروهای ضد افسردگی	۶۶۹
فصل ۳۱: آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های اوبیوئیدی	۶۹۴
فصل ۳۲: موارد مورد سوءاستفاده	۷۲۰
بخش ششم	داروهای مورد استفاده در درمان بیماری‌های خون، التهاب و نقرس
فصل ۳۳: داروهای مورد استفاده در سیتوپنی‌ها؛ فاکتورهای رشد خونساز	۷۳۹

فهرست (جلد دوم)

مقدمه ۷

پیشگفتار ۹

فصل ۳۴: داروهای مورد استفاده در اختلالات انعقادی ۱۱

فصل ۳۵: داروهای مورد استفاده در دیسلیپیدمی ۳۴

فصل ۳۶: داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی، داروهای ضدروماتیسمی، ضددردهای غیرمخدر و داروهای مصرفی در نقرس ۵۵

بخش هفتم داروهای غدد درون‌ریز ۸۷

فصل ۳۷: هورمونهای هیپوفیز و هیپوتالاموس ۸۷

فصل ۳۸: داروهای تیروئیدی و ضدتیروئیدی ۱۱۲

فصل ۳۹: آدرنوگورتیکواستروئیدها و آنتاگونیستهای آدرنوگورتیکال ۱۳۳

فصل ۴۰: هورمون‌های گنادی و مهارکننده‌های آنها ۱۵۴

فصل ۴۱: هورمون‌های لوزالمعده و داروهای ضددیابت ۱۸۹

فصل ۴۲: مواد مؤثر در هومئوستاز مواد معدنی استخوانی ۲۲۲

بخش هشتم داروهای سم‌شناسی ۲۴۸

فصل ۴۳: آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام و سایر آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر بر غشاء و دیواره سلولی ۲۵۰

فصل ۴۴: تتراسیکلین‌ها، ماکرولیدها، کلیندامایسین، کلرامفنیکل، استرپتوگرامین‌ها و آگزازولیدینون‌ها ۲۷۷

فصل ۴۵: آمینوگلیکوزیدها و اسیکتینومایسین ۲۹۲

فصل ۴۶: سولفونامیدها، تری‌متوپریم و کینولون‌ها ۳۰۳

فصل ۴۷: داروهای ضد مایکوباکتریایی ۳۱۳

فصل ۴۸: داروهای ضد قارچ ۳۲۷

فصل ۴۹: داروهای ضد ویروس ۳۴۰

فصل ۵۰: داروهای ضد میکروبی متفرقه؛ گندزداها؛ ضد عفونی‌کننده‌ها؛ سترون‌سازها ۳۸۳

فصل ۵۱: کاربرد بالینی داروهای ضد میکروبی ۳۹۵

فصل ۵۲: داروهای ضد تک یاخته ۴۱۲

فصل ۵۳: فارماکولوژی بالینی داروهای ضد کرم ۴۳۸

فصل ۵۴: شیمی درمانی سرطان ۴۵۰

فصل ۵۵: ایمونوفارماکولوژی ۴۸۹

بخش نهم سم‌شناسی ۵۲۲

فصل ۵۶: مقدمه سم‌شناسی: سم‌شناسی شغلی و محیطی ۵۲۲

فصل ۵۷: مسمومیت با فلزات سنگین و عوامل شلات‌کننده ۵۴۴

فصل ۵۸: معالجه بیمار دچار مسمومیت ۵۶۳

بخش دهم مباحث خاص ۵۷۹

فصل ۵۹: جنبه‌های خاص فارماکولوژی حوالی زایمان و فارماکولوژی کودکان ۵۷۹

فصل ۶۰: جنبه‌های خاص فارماکولوژی سالمندان ۵۹۳

فصل ۶۱: فارماکولوژی بیماری‌های پوستی ۶۰۶

فصل ۶۲: داروهای مورد استفاده در درمان بیماری‌های دستگاه گوارش ۶۳۲

فصل ۶۳: پتانسیل درمانی و سمی داروهای بدون نیاز به نسخه ۶۷۶

فصل ۶۴: داروهای گیاهی و مکمل‌های غذایی ۶۹۲

فصل ۶۵: تجویز منطقی داروها و نحوه نسخه‌نویسی ۷۱۲

فصل ۶۶: تداخلات دارویی مهم و مکانیسم‌های آنها ۷۲۶

ضمیمه: واکسنها، ایمونوگلوبولینها، و سایر فرآورده‌های بیولوژیک پیچیده ۷۵۰

نمایه ۷۶۱

در ادامه روال سال‌های گذشته، ترجمه چاپ چهاردهم کتاب فارماکولوژی کاتزونگ تقدیم می‌گردد. به‌همراه ناشر و مترجمین کتاب امیدواریم این خدمت فرهنگی مورد استفاده طالبان و علاقه‌مندان رشته فارماکولوژی در تمام سطوح آموزشی و بالینی قرار گیرد. در مقدمه اصل انگلیسی کتاب که ترجمه آنرا ملاحظه خواهید فرمود، آقای دکتر کاتزونگ بطور مشروح تغییرات تکمیلی چاپ جدید را شرح داده و مزایای آنرا بر شمرده‌اند که از تکرار آن خودداری می‌شود.

هدف اصلی تجدید و چاپ‌های مکرر «فارماکولوژی کاتزونگ» رسیدن به تألیف یک کتاب جامع کلاسیک رشته فارماکولوژی بوده و تجربه ۳۵ ساله نویسندگان شاهد توفیق ایشان در رسیدن به این هدف می‌باشد.

کتاب مجموعه‌ای است جامع بدین معنی که در برگرفته تمام فصول فارماکولوژی می‌باشد. در سرفصل ابتدائی و نیز در هر فصل بطور مستقل، مبانی و اصول فارماکولوژی آورده شده و سپس داروهای اصلی هر فصل و متعاقباً اطلاعات فارماکولوژی بالینی داروها شرح داده شده است. ترتیب عرضه فصول مختلف از یک روند و منطق کلاسیک تبعیت کرده ولی استقلال هر فصل حفظ شده به نحوی که احتیاجات آموزشی خواننده تک فصل‌های متفاوت بخوبی برآورده می‌شود. مزیت دیگر حفظ استقلال فصول، سهولت استفاده از مطالب مربوط به هر فصل در مورد آموزش به روش INTEGRATED می‌باشد.

اجازه می‌خواهم که به دو نکته دیگر هم اشاره کنم. سرشت بشر علاقمندی به تغییر است و نهایت آن پیشرفت. تجربه پیشرفت نشان می‌دهد که سرعت آن بیش از ادوار گذشته است. نشانه‌های جذابی از پیشرفت را می‌توان در تهیه کتاب هم مشاهده کرد. دانش و فن‌آوری الکترونیک در این زمینه تغییرات شگرفی داده است. باید با این تغییرات همراه بود. در این مسیر نسخه الکترونیکی کتاب کاتزونگ هم آماده شده و در دسترس می‌باشد.

و اما نکته دوم: از حدود نیم قرن پیش صاحب‌نظران آموزش پزشکی معتقد شدند که بهتر است برای «اداره کردن هر بیماری» (MANAGEMENT)، یک روش واحد، که طبیعتاً بهترین روش است را تدوین کرده و در اختیار صاحبان حرفه قرار دهند. نتیجه عملی چنین نظری تهیه «گایدلاین»‌های متعدد گردید. عده‌ای معتقدند که مطالبه و کاربرد گایدلاین‌ها احتیاجات آموزشی را برآورده می‌کند اما اکثریت صاحب‌نظران می‌گویند پایه آموزش باید کتاب درسی اصلی و کمک عملی، استفاده از گایدلاین باشد. سخن کوتاه، به سیاق گذشته لازم می‌دانم تشکر خود را از طرف مدرسان و دانشجویان فارماکولوژی به جناب آقای دکتر ارجمند، مدیر محترم انتشارات ارجمند و نیز مترجمین گرامی و سخت کوش چاپ چهاردهم کاتزونگ تقدیم نمایم — امید است استفاده از کتاب حاضر سهمی مؤثر در ارائه خدمات مثبت بهداشتی درمانی داشته باشد.

با آرزوی توفیق و بهفروزی

دکتر بیژن جهانگیری

استاد فارماکولوژی

دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

تأکید شده است. انتخاب موضوع و ترتیب ارائه مطالب، براساس انبوه تجربیات کسب شده در تدریس این مطالب به هزاران دانشجوی رشته‌های پزشکی، داروسازی، دندان پزشکی، بیماری‌های پاه، پرستاری، و سایر دانشجویان علوم مرتبط با سلامت صورت گرفته است.

ویژگی‌های عمده‌ای که این کتاب را به ویژه در برنامه‌های درسی منسجم، کارآمد می‌سازد، عبارت‌اند از گفتارهایی که به طور اختصاصی به انتخاب بالینی و استفاده از داروها در بیماران و پایش اثرات آنها می‌پردازند؛ به عبارت دیگر، *فارماکولوژی بالینی*، بخشی جدایی‌ناپذیر از این درس‌نامه است. فهرست فرآورده‌های تجاری موجود در بازار، و از جمله نام‌های تجاری و ژنریک و فرمولاسیون‌های مربوط به مقدار مصرف، در پایان هر فصل ارائه شده‌اند تا پزشک یا دستیار مربوطه در هنگام تجویز یا نوشتن دستورات دارویی در پرونده بیمار، به سهولت بتواند بتواند به آنها رجوع کند.

بازنگری‌های مهم انجام شده در این ویراست عبارت هستند از:

- افزوده شدن فصلی در خصوص فارماکوژنومیک که در تمامی جنبه‌های فارماکولوژی حائز اهمیت است. توسعه داروها و تنظیم مقررات آنها که قبلاً در فصل ۵ بود به فصل ۱ منتقل شده است. در انتهای اکثر فصل‌ها، جدول نام ژنریک - نام تجاری ارائه شده است؛ این جدول‌ها، مرجع سریعی از اکثر داروهای مهم را فراهم می‌آورد.
- بازنگری‌های عمده در مورد فصل‌های مربوط به ایمونوفارماکولوژی، داروهای ضد صرع، ضد روان‌پریشی، ضد افسردگی، ضد دیابت، ضد التهاب، و ضد ویروسی، پروستاگلاندین‌ها، و میانجی‌های عصبی سیستم عصبی مرکزی.
- ادامه پوشش گسترده مفاهیم کلی مرتبط با ناقل‌های دارویی، سازوکارهای گیرنده‌ای، و گیرنده‌هایی که به تازگی کشف شده‌اند.
- توصیفی در داروهای جدید عرضه شده به بازار تا ماه می سال ۲۰۱۷
- تصاویر جدید پرشمار و تمام رنگی، اطلاعاتی به مراتب بیش‌تر را درباره سازوکارهای دارویی و اثرات آنها فراهم آورده، به تبیین مفاهیم مهم کمک می‌کنند.

در ویراست چهاردهم «فارماکولوژی پایه و بالینی»، همانند ویراست‌های قبلی استفاده گسترده از تصاویر تمام رنگی و پوشش کاملی بر ناقل‌ها، فارماکولوژیک، و داروهای جدید ارائه شده است. به علاوه به‌طور گسترده‌ای به داروهای با مولکول بزرگ در فارماکوپیی و تعداد زیادی آنتی‌بادی‌های مونوکلونال جدید و سایر عوامل بیولوژیکی پرداخته شده است. مطالعات موردی به چندین فصل اضافه شده و پاسخ پرسش‌های مطرح شده در مطالعات موردی، در پایان هر فصل دیده می‌شود. این کتاب همانند ویراست‌های قبلی، به گونه‌ای طراحی شده است تا یک درس‌نامه فارماکولوژی جامع، مؤثق، و خواندنی را برای دانشجویان رشته‌های مرتبط با سلامت فراهم آورد. برای همگام بودن با تغییرات سریع عرصه‌ی فارماکولوژی و درمان، بازنگری مکرر ضروری است؛ چرخه بازنگری ۲ تا ۳ ساله‌ای که برای این متن چاپ شده وجود دارد، از کوتاه‌ترین چرخه‌ها در این رشته بوده و در دسترس بودن نسخه آنلاین، روزآمد بودن آن را حتی بیش‌تر نیز کرده است. این کتاب، ویژگی‌های تخصصی نیز دارد که آن را به مرجعی مفید برای پزشکان و دستیاران تبدیل کرده است.

اطلاعات، مطابق با توالی مورد استفاده در بسیاری از دوره‌های درسی فارماکولوژی و برنامه‌های درسی منسجم، سازمان‌دهی شده است؛ اصول پایه کشف داروها، فارماکودینامیک، فارماکوکینتیک و فارماکوژنومیک؛ داروهای مؤثر بر دستگاه خودمختار؛ داروهای قلبی - عروقی - کلیوی؛ داروهای دارای اثرات مهم بر عضلات صاف؛ داروهای مؤثر بر دستگاه عصبی مرکزی؛ داروهای مورد استفاده جهت درمان التهاب، نقرس، و بیماری‌های خونی؛ داروهای مؤثر بر غدد درون‌ریز؛ داروهای شیمی‌درمانی؛ سم‌شناسی؛ و موضوعاتی اختصاصی. این توالی، اطلاعات جدیدی را بر پایه اطلاعاتی بنا می‌سازد که از قبل درک شده بودند. برای مثال، ارائه فارماکولوژی دستگاه عصبی خودمختار در ابتدای کتاب، به دانشجویان امکان می‌دهد تا اولاً مطالب فیزیولوژی و علم اعصاب که در مباحث دیگری آموخته‌اند را با مطالب فارماکولوژی که اکنون می‌آموزند، یکپارچه سازند و ثانیاً آنان را آماده می‌کند تا اثرات داروهای دیگر بر دستگاه خودمختار را درک کنند. این امر به ویژه در مورد گروه‌های دارویی قلبی - عروقی و دستگاه عصبی مرکزی مهم است. با این حال، از این فصل‌ها به خوبی می‌توان در دوره‌ها و برنامه‌های درسی که این موضوعات را با توالی متفاوتی ارائه می‌دهند نیز استفاده کرد.

در هر فصل، به جای تأکید بر ارائه جزئیاتی تکراری درباره هر یک از داروها، بر مبحث درباره گروه‌های دارویی و پروتوتیپ آنها

یک منبع آموزشی مهم و مرتبط با این کتاب، همانا «فارماکولوژی کاتزونگ و تروز: مروری بر امتحان مورد»، (تروا، ا.ج.، کاتزونگ ب.ج.، و مسترز س.ب.: انتشارات مک گراوهیل) است. این کتاب، مروری موجز را بر فارماکولوژی ارائه داده تو بیش از یک هزار پرسش و پاسخ نمونه امتحانی را در اختیار می‌گذارد؛ و به ویژه برای دانشجویانی مفید است که خود را برای شرکت در امتحانات شبیه به مورد آماده می‌کنند. یک منبع به مراتب فشرده‌تر از اطلاعات مناسب برای مرور مطالب، عبارت است از «نقشه راه USMLE: فارماکولوژی، ویراست دوم» (کاتزونگ ب.ج.، تروز ا.ج.: انتشارات مک گراوهیل، ۲۰۰۶). یک منبع بسیار مناسب و کاربردی جهت مسمومیت‌های ناشی از داروها و سایر مواد در مسمومیت ناشی از دوز زیاد داروها (اولسون ک. ر، ویراست هفتم، مک گراوهیل، ۲۰۱۷) در دسترس است.

ویراست حاضر، سی و پنجمین سالگرد انتشار «فارماکولوژی پایه و بالینی» قلمداد می‌شود. استقبال گسترده از سیزده ویراست نخست، حکایت از آن دارد که این کتاب، نیاز مهمی را برآورده

می‌سازد. ما معتقد هستیم که ویراست سیزدهم، این نیاز را حتی با موفقیتی بیش از پیش نیز برآورده خواهد ساخت. ترجمه‌های این ویراست به زبان‌های اسپانیایی، پرتغالی، ایتالیایی، فرانسه، چک، ژاپنی، کره‌ای، ترکی و اوکراینی، کرواسی، چینی، لیتوانی نیز در دسترس هستند. ترجمه به زبان‌های دیگر نیز در دست اجرا است؛ برای کسب اطلاعات بیش‌تر می‌توانید با ناشر تماس بگیرید.

من مراتب قدردانی خود را از تلاش‌های قبلی و کنونی نویسندگان همکار و نیز همکاری‌های ارزشمند کارکنان لینچ مدیکال پابلیکیشنز، اپلتون اند لینچ، و مک گراوهیل، و هم‌چنین زحمات ویراستاران خود در این ویراست (دونا فراستو و راشل دثانوجی هنریکوثر) اعلام می‌کنم. به علاوه از آلیس کمپ و کاترین کاتزونگ بابت نمونه‌خوانی ماهرانه‌اش از ویراست نخست کتاب سپاس‌گزارم.

پیشنهادات و اظهارنظرات درباره «فارماکولوژی پایه و بالینی» همواره مورد استقبال قرار خواهند گرفت، و می‌توانید آنها را برای من و به نشانی ناشر ارسال کنید.

دکتر برترام ج. کاتزونگ

سان‌فرانسیسکو
ژوئن سال ۲۰۱۷

داروهای مورد استفاده در اختلالات انعقادی

James L. Zehnder, MD

مطالعه موردی

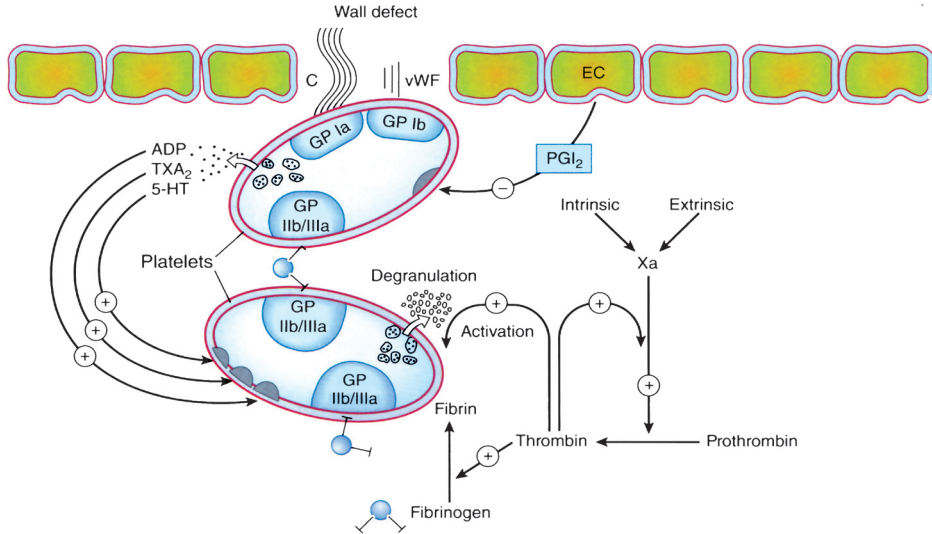
به لمس است. پالس اکسی‌متر درصد اشباع اکسیژن خون را در هوای اتاق ۸۷٪ نشان می‌دهد (طبیعی < ۹۰٪). در سونوگرافی یک ترومبوز ورید عمقی در اندام تحتانی چپ مشاهده می‌شود. CT اسکن قفسه سینه وجود آمبولی‌های ریوی را تأیید می‌کند. مطالعات آزمایشگاهی نشان‌دهنده افزایش سطح D-dimer است. کدام درمان حادندیکاسیون دارد؟ گزینه‌های درمان درازمدت کدام است؟ درمان تا چه زمانی باید ادامه یابد؟ آیا این بیماری باید داروی خوراکی ضدبارداری مصرف کند؟

یک زن ۲۵ ساله به دلیل آغاز ناگهانی تنگی نفس و درد پلورتیک به بخش اورژانس مراجعه کرده است. او تا ۲ روز پیش هیچ بیماری خاصی نداشته، تا این که در این زمان متوجه تورم و قرمزی در اندام تحتانی چپ خود می‌شود. تنها داروی مصرفی بیمار قرص جلوگیری از بارداری است. بیمار در سابقه خانوادگی خود، وجود «لخته‌های خون» را در چندین عضو از فامیل مادری خود ذکر می‌کند. معاینه فیزیکی یک زن مضطرب را با علائم حیاتی پایدار نشان می‌دهد. اندام تحتانی چپ به اریتم و ادم دچار شده و حساس

مکانیسم‌های انعقاد خون

لایه سلول‌های اندوتلیال پوشش عروق خونی ماهیت ضدانعقادی داشته و به طور طبیعی پلاکت‌های در گردش و عوامل انعقادی چندان به آن نمی‌چسبند. در صورت آسیب عروقی، لایه سلول‌های اندوتلیال به سرعت دچار یک سری تغییرات شده که منجر به ماهیت پیش‌انعقادی بیشتر می‌گردند. آسیب عروقی با نمایان ساختن پروتئین‌های ماتریکس زیراندوتلیوم، نظیر کلاژن و فاکتور فون ویلبراند باعث چسبیدن و فعال شدن پلاکت‌ها و ساخت و ترشح مولکول‌های منقبض کننده عروق و مولکول‌هایی که باعث فراخوانی و فعال کردن پلاکت‌ها می‌گردند، می‌شود. بدین ترتیب **ترومبوکسان** A_2 (TXA2) در داخل پلاکت‌ها از اسید آراشیدونیک ساخته می‌شود. مولکول مذکور یک منقبض کننده قدرتمند عروق و فعال کننده پلاکت می‌باشد. محصولات آن که از گرانول‌های پلاکت ترشح می‌شوند عبارتند از **آدنوزین دی فسفات (ADP)** که القاکننده قدرتمند تجمع پلاکت‌ها است، و

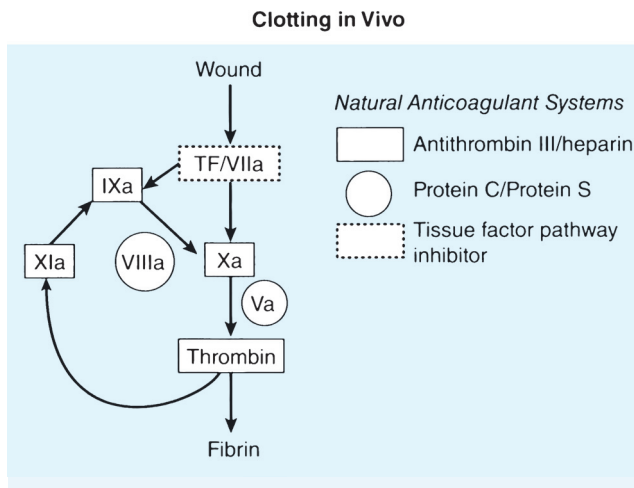
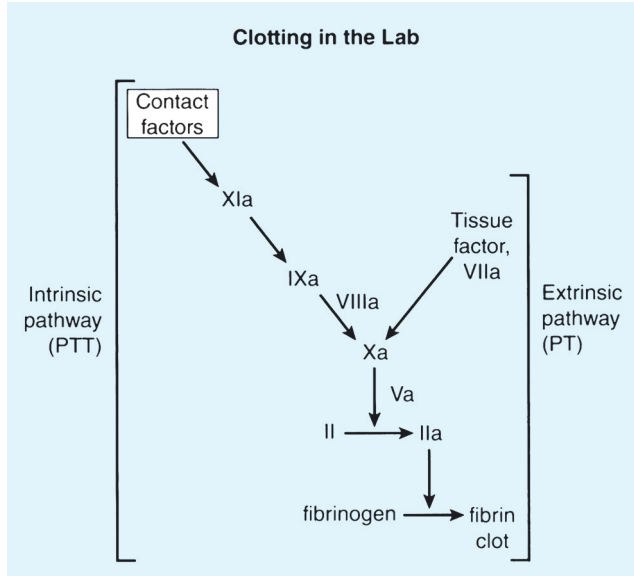
هموستاز عبارت است از تنظیم دقیق فرایندهای دینامیک مربوط به حفظ سیال بودن خون، ترمیم آسیب عروقی، محدود کردن خونریزی همزمان با پرهیز از انسداد عروقی (ترومبوز) و اختلال در خونرسانی بیش از حد یا ترومبوز نمایانگر هموستاز معیوب می‌باشند. علل شایع هموستاز معیوب عبارتند از نقایص ارثی یا اکتسابی در مکانیسم تشکیل لخته و اثرات ثانویه عفونت یا سرطان. فیبرینولیسین دهلیزی با استاز خون در دهلیزها، تشکیل لخته‌ها، و افزایش خطر وقوع سکنه ناشی از انسداد مرتبط است. با توجه به شیوع بالای فیبرینولیسین دهلیزی مزمن، به ویژه در افراد مسن، استفاده از داروهای ضدانعقاد رایج است. راهنمای استفاده از داروهای خوراکی ضدانعقادی (رفرنس January C و همکارانش، نمره‌دهی خطر VAS-CHA₂DS₂ را مطالعه کنید). براساس فاکتورهای خطر (نارسایی قلبی احتقانی، افزایش فشارخون، سن، دیابت، سابقه سکنه، بیماری‌های عروقی و جنسیت) طراحی شده است.



شکل ۱-۳۴. تشکیل لخته در ناحیه آسیب دیده دیواره رگ (EC، سلول اندوتلیال) و نقش پلاکت‌ها و عوامل انعقادی. گیرنده‌های غشای پلاکتی عبارت‌اند از گلیکوپروتئین‌های αIIbβ3 (GPIIb/IIIa) و α1bβ3 (GPIb/IX/V) به کلژن (C) متصل می‌شود. گلیکوپروتئین (GPIb) به فاکتور فون ویلبراند (vWF) متصل شده و گلیکوپروتئین (GPIIb/IIIa) به فیبرینوژن و سایر ماکرومولکول‌ها اتصال می‌یابد. پروتاسیکلین ضدپلاکتی (GP12) از اندوتلیوم آزاد می‌شود. مواد تحریک کننده تجمع پلاکتی که از گرانول‌های پلاکتی آزاد می‌شوند عبارتند از: ADP، ترومبوکسان A₂ (TXA₂) و سروتونین (5-HT). تولید عامل X_a توسط مسیرهای درونی و بیرونی با جزئیات در شکل ۲-۳۴ آمده است.

شریان‌های که فشار بالا است، تشکیل می‌شوند. لخته‌های مسدودکننده شریان با ایجاد ایسکمی در اندام‌ها یا ارگان‌های حیاتی سبب ایجاد بیماری‌های جدی شده و می‌توانند باعث قطع عضو یا نارسایی ارگان‌ها شوند. لخته‌های تشکیل شده در وریدها که از نظر پاتولوژی به نام **لخته‌های قرمز** شناخته می‌شوند، فبرین بیشتری دارند و حاوی تعداد زیادی گلبول‌های هستند که در دام لخته گیر افتاده‌اند. لخته‌های وریدی عمقی (DVT) باعث درد و تورم شدیدی می‌شوند، اما هراسناک‌ترین عارضه آنها، آمبولی ریه (PE) است. آمبولی ریه زمانی اتفاق می‌افتد که همه یا قسمتی از لخته از محل خود در سیستم وریدهای عمقی کنده شده و به صورت آمبولی از طریق سمت راست قلب وارد گردش خون شریان ریوی شود. انسداد یک شریان بزرگ ریه توسط لخته کنده شده باعث نارسایی سمت راست قلب و مرگ ناگهانی می‌شود. علاوه بر این ایسکمی یا انفارکتوس ریه در قسمت دیستال انسداد روی می‌دهد. آمبولی‌های مذکور معمولاً از قسمت‌های بالای وریدهای عمقی اندام‌های تحتانی یا لگن سرچشمه می‌گیرند. اگرچه تمام لخته‌ها مخلوط هستند، هسته پلاکتی، قسمت عمده لخته شریانی و دنباله فیبرینی، قسمت عمده لخته وریدی را تشکیل می‌دهند.

سروتونین (5-HT) که سبب تحریک تجمع پلاکت‌ها است و انقباض عروق می‌شود. فعال شدن پلاکت‌ها با ایجاد تغییر شکل در گیرنده α_{1b}β₃ اینترگرین (IIb/IIIa) و اتصال آن به فیبرینوژن و در نتیجه اتصال متقاطع پلاکت‌های مجاور، باعث تجمع پلاکت‌ها و تشکیل لخته پلاکتی می‌شود (شکل ۱-۳۴). همزمان با این وقایع، آبشار سیستم انعقادی فعال شده و با تشکیل ترومبین و لخته فیبرینی، لخته پلاکتی پایدار می‌گردد (ادامه‌ی متن را ببینید). آگاهی از مکانیسم هموستاز از نظر تشخیص اختلالات خونریزی دهنده اهمیت دارد. بیماران مبتلا به اختلال در تشکیل لخته پلاکتی اولیه (نقص در هموستاز اولیه، نظیر نقص عملکرد پلاکت، بیماری فون ویلبراند)، معمولاً به دنبال آسیب مخاطی دچار خونریزی از مخاط (لثه، پوست، قاعدگی‌های شدید) می‌شوند. برعکس، بیماران مبتلا به اختلال در مکانیسم انعقاد خون (هموستاز ثانویه، نظیر هموفیلی A) تمایل به خونریزی از بافت‌های عمقی (مفاصل، عضله، خلف پریتون)، اغلب بدون آسیب آشکار دارند و ممکن است خونریزی به صورت پیش‌بینی نشده عود کند. پلاکت در هموستاز طبیعی و بیماری‌های ترومبوآمبولیک نقش محوری داشته و هدف بسیاری از درمان‌های ارائه شده در این فصل است. لخته‌های غنی از پلاکت (**لخته‌های سفید**) در



شکل ۲-۳۴. مدلی از انعقاد خون. در حضور فاکتور بافتی (TF)، فاکتور VII تشکیل یک کمپلکس فعال داده (TF-VIIa) که این کمپلکس، فعال شدن فاکتور IX (IXa) را تسریع می‌کند. فاکتور XI فعال شده (XIa) نیز باعث تسریع این واکنش می‌شود. مهارکننده مسیر فاکتور بافتی (TFPI) اثر کاتالیتیک کمپلکس VIIIa-TF را مهار می‌کند. این آبشار، همان طور که مشهود است، در نهایت به تبدیل فیبرینوژن به فیبرین می‌انجامد. فیبرین ترکیب ضروری یک لخته کارآمد (functional) می‌باشد. دو داروی ضدانعقادی، یعنی هپارین و وارفارین (یک ضدانعقاد خوراکی)، اثرات مختلف بسیار دارند. هپارین در خون، مستقیماً فاکتورهای ضدلخته مخصوصاً آنتی ترومبین را فعال می‌کند. آنتی ترومبین فاکتورهایی را که در مستطیل‌ها قرار دارند غیرفعال می‌کند. وارفارین در کبد سنتز و فاکتورهای موجود در دایره‌ها را مهار می‌کند. پروتئین C و S اثرات ضدلخته‌ای خود را با غیرفعال کردن فاکتورهای Va و VIIIa اعمال می‌کنند.

آبشار انعقاد خون

چندین پروتئین موجود در گردش خون، در یک سری واکنش‌های محدود پروتئولیتیک که به صورت آبشاری انجام می‌شوند، شرکت می‌کنند (شکل ۲-۳۴). در هر مرحله، یک زیموژن فاکتور انعقادی،

خون با تغییر شکل فیبرینوژن محلول به فیبرین نامحلول، منعقد می‌شود. این تغییر شکل توسط آنزیم ترومبین انجام می‌شود.

جدول ۱-۳۴. فاکتورهای انعقادی خون و داروهای مؤثر بر آنها^۱

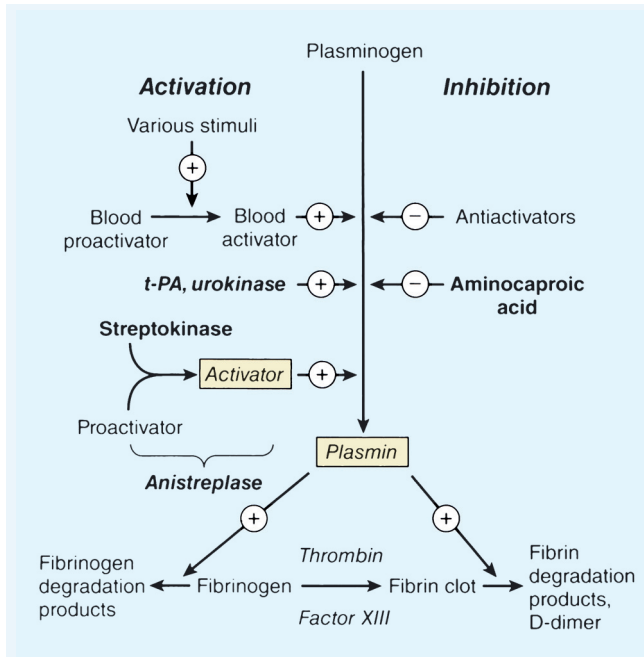
محل اثر	واژه معادل	جزء یا فاکتور انعقادی
	فیبرینوژن	I
هپارین، دایکاتران (II _a)؛ وارفارین (سنتز)	پروترومبین	II
	ترومبوپلاستین	III
	کلسیم	IV
	پرواکسیرین	V
وارفارین (سنتز)	پروکانورتین	VII
	آنتی هموفیلیک فاکتور (AHF)	VIII
وارفارین (سنتز)	فاکتور کریسمس، ترومبوپلاستین پلاسمایی (PTC)	LX
هپارین، ریواروکسیبان، اپیکسابان، ادوکسابان (Xa)؛ وارفارین (سنتز)	فاکتور Stuart-Prower	X
	جزء مقدم ترومبوپلاستین پلاسمایی (PTA)	XI
	فاکتور هاگمن	XII
	فاکتور تثبیت کننده فیبرین	XIII
وارفارین (سنتز)		پروتئین های C و S
آنزیم های ترومبولیتیک، آمینوکاپروئیک اسید		پلاسمینوژن

۱. برای جزئیات بیشتر به شکل ۲-۳۴ و متن مراجعه کنید.

شروع انعقاد خون: کمپلکس فاکتور بافتی - VIIa

آغاز کننده اصلی انعقاد خون در داخل بدن، مسیر فاکتور بافتی (TF) / فاکتور VIIa می باشد (شکل ۲-۳۴). فاکتور بافتی یک پروتئین سرتاسر غشایی است که به طور گسترده در خارج از عروق بیان می شود، اما در حالت طبیعی به شکل فعال در داخل عروق بیان نمی شود. نمایان شدن TF در سطح اندوتلیوم صدمه دیده یا در داخل خونی که به خارج از رگ و به داخل بافت تراوش یافته است سبب اتصال TF به فاکتور VIIa می شود. کمپلکس TF-VIIa به نوبه خود فاکتورهای IX و X را فعال می کند. فاکتور Xa همراه با فاکتور Va، کمپلکس پروترومبیناز را بر روی سطح سلول های فعال تشکیل می دهند، کمپلکس مذکور تبدیل پروترومبین (فاکتور II) به ترومبین (فاکتور IIa) را تسریع می کند. ترومبین نیز به نوبه خود با فعال کردن فاکتورهای انعقادی، عمدتاً فاکتورهای V، VIII و XI، باعث تقویت تشکیل ترومبین می شود. تسریع فعالیت فاکتور Xa به وسیله کمپلکس TF-VIIa، توسط مهارکننده مسیر فاکتور بافتی (TFPI) تنظیم می گردد. بدین ترتیب پس از فعال سازی اولیه فاکتور X به Xa توسط TF-VIIa، گسترش بیشتر لخته توسط مکانیسم تقویت فیدبکی ترومبین و از طریق فاکتورهای VIII و IX صورت می گیرد (به همین دلیل است که بیماران مبتلا به کمبود فاکتور VIII یا IX- به ترتیب، هموفیلی A، هموفیلی B - دچار خونریزی شدید می شوند).

تحت پروتئولیز محدود قرار گرفته و به یک پروتئاز فعال تبدیل می شود (مثلاً فاکتور VII به فاکتور VIIa تبدیل می شود). هر فاکتور پروتئاز، فاکتور انعقادی بعدی را فعال می نماید، تا این که بالاخره ترومبین (فاکتور IIa) تشکیل می شود. چندین مورد از این فاکتورها هدف درمانی دارویی می باشند (جدول ۱-۳۴). ترومبین در هموستاز نقش محوری داشته و وظایف زیادی به عهده درد. در انعقاد خون، ترومبین با شکستن پپتیدهای کوچکی از فیبرینوژن، امکان پلیمریزه شدن فیبرینوژن و تشکیل لخته فیبرینی را فراهم می نماید. ضمناً ترومبین با فعال کردن بسیاری از فاکتورهای انعقادی باعث تولید ترومبین بیشتر و فعال کردن فاکتور XIII می شود؛ فاکتور XIII ترانس آمینازی است که با ایجاد اتصال متقاطع بین پلیمرهای فیبرین باعث پایداری لخته می شود. ترومبین یک فعال کننده قوی پلاکت بوده و میتوز است. ترومبین همچنین با فعال کردن مسیر پروتئین C باعث اعمال اثرات ضدانعقادی و تضعیف پاسخ انعقادی می گردد (شکل ۲-۳۴). بنابراین بدیهی است که پاسخ به آسیب عروقی پدیده پیچیده ای بوده و به دقت تنظیم می گردد تا این اطمینان را ایجاد نماید که در شرایط طبیعی، ترمیم آسیب عروقی بدون ترومبوز و ایسکمی صورت می گیرد؛ به عبارت دیگر، پاسخ، متناسب با آسیب بوده و قابل برگشت است. در نهایت، بازسازی و ترمیم عروق با برگشت به حالت ضدانعقادی سلول اندوتلیال در حالت استراحت می باشد.



شکل ۳-۳۴. نمای شماتیک سیستم فیبرینولیتیک. پلاسمین آنزیم فعال فیبرینولیتیک می‌باشد. چندین فعال کننده در سمت چپ به صورت پررنگ نشان داده شده‌اند. این فعال کننده‌ها مصارف مفید بالینی دارند. آنیسترپلاز ترکیبی است از استریوکیناز و پیش فعال کننده پلاسمینوژن. آمینو کاپروئیک اسید (سمت راست) تبدیل پلاسمینوژن را به پلاسمین مهار کرده و در برخی اختلالات خونریزی دهنده مفید می‌باشد (t-PA، فعال کننده پلاسمینوژن بافتی).

همچنین توجه به این نکته مهم است که مکانیسم انعقاد در داخل بدن به حالت محلول نمی‌باشد، بلکه محدود به سطوح سلول فعالی است که فسفولیپیدهای آنیونی نظیر فسفاتیدیل سرین را بیان می‌کنند. کلسیم با ایجاد ارتباط بین فسفولیپیدهای آنیونی و ریشه گاما - کربوکسی گلوتامیک اسید فاکتورهای انعقادی این امر را میانجی‌گری می‌کند. همین موضوع پایه و اساس استفاده از شلاته کننده‌های کلسیم نظیر اتیلن‌دی‌آمین‌تتراسیتیک اسید (EDTA) یا سیترات به منظور جلوگیری از انعقاد خون در لوله‌های آزمایش است.

فیبرینولیز

همچنین توجه به این نکته مهم است که مکانیسم انعقاد در داخل بدن به حالت محلول نمی‌باشد، بلکه محدود به سطوح سلول فعالی است که فسفولیپیدهای آنیونی نظیر فسفاتیدیل سرین را بیان می‌کنند. کلسیم با ایجاد ارتباط بین فسفولیپیدهای آنیونی و ریشه گاما - کربوکسی گلوتامیک اسید فاکتورهای انعقادی این امر را میانجی‌گری می‌کند. همین موضوع پایه و اساس استفاده از شلاته کننده‌های کلسیم نظیر اتیلن‌دی‌آمین‌تتراسیتیک اسید (EDTA) یا سیترات به منظور جلوگیری از انعقاد خون در لوله‌های آزمایش است.

آنتی ترومبین (AT) یک مولکول ضدانعقادی درون‌زاد و یکی از اعضای خانواده مهارکننده سرین پروتئاز (سرپین) است؛ آنتی‌ترومبین، سرین پروتئازهای IIa, IXa, Xa, XIa و XIIa را غیرفعال می‌کند. پروتئین‌های ضدانعقادی درون‌زاد C و S با پروتئولیز دو کوفاکتور Va و VIIIa، آبشار انعقادی را تضعیف می‌کنند. از نقطه نظر تکاملی، جالب است که فاکتورهای V و VIII ساختمان مشابه و همولوژی قابل ملاحظه‌ای دارند که مطابق با یک ژن اجدادی مشترک می‌باشد؛ به همین ترتیب سرین پروتئازها دارای یک جد مشترک شبهه تریپسین هستند. بدین ترتیب، کمپلکس آغازگر TF-VIIa، سرین پروتئاز، و کوفاکتورها هر یک

مکانیسم تضعیف‌کنندگی اختصاصی خود را دارند (شکل ۲-۳۴). نقایض ضدانعقادی طبیعی منجر به افزایش خطر ترومبوز وریدی می‌شود. شایع‌ترین نقص در سیستم ضدانعقاد طبیعی عبارت است از جهش فاکتور V (فاکتور V لیدین)، که باعث مقاومت در برابر غیرفعال‌سازی توسط پروتئین‌های C و S می‌شود.

فیبرینولیز عبارت است از فرایند هضم فیبرین توسط پروتئاز اختصاصی فیبرین، یعنی پلاسمین. سیستم فیبرینولیتیک از این نظر که در آن، شکل پیش‌ساز سرین پروتئاز پلاسمین، در جریان خون به شکل غیرفعال پلاسمینوژن گردش می‌کند، مشابه سیستم انعقادی است. سلول‌های اندوتلیال در پاسخ به آسیب، فعال کننده پلاسمینوژن بافتی (t-PA) را ساخته و آزاد می‌کنند؛ t-PA، پلاسمینوژن را به پلاسمین تبدیل می‌کند (شکل ۳-۳۴). پلاسمین از طریق هضم پروتئولیتیک فیبرین، لخته خون را بازسازی نموده و گسترش آن را محدود می‌کند.

هم پلاسمینوژن و هم پلاسمین، حوزه‌های پروتئینی تخصص یافته‌ای (kringles) دارند که به لیزین‌های نمایان شده بر روی لخته فیبرینی متصل می‌شوند و باعث تخصصی شدن لخته

فیبرینولیتیک با افزایش خطر خونریزی به عنوان عارضه اصلی سمیت خود، همراه هستند.

مهارکننده‌های غیرمستقیم ترومبین

مهارکننده‌های غیرمستقیم ترومبین به آن علت چنین نامیده شده‌اند که اثر آنتی ترومبوتیک آنها از طریق تعامل آنها با یک پروتئین مجزا به نام آنتی ترومبین اعمال می‌شود. **هیپارین شکسته نشده (UFH)**، که **هیپارین دارای وزن مولکولی بالا (HMW)** و **هیپارین دارای وزن مولکولی پایین (LMW)** نیز نامیده می‌شوند و همچنین پنتاساکارید صناعی **فونداپارینوکس**، به آنتی ترومبین متصل شده و غیرفعال کردن فاکتور Xa توسط آن را افزایش می‌دهند (شکل ۴-۳۴). UFH و به میزان کمتری LMWH نیز غیرفعال‌سازی ترومبین (IIa) توسط آنتی ترومبین را افزایش می‌دهد.

هیپارین

ساختار شیمیایی و مکانیسم عمل

هیپارین یک مخلوط ناهمگن از موکوپلی ساکاریدهای سولفات است که به سطوح اندوتلیال و انواعی از پروتئین‌های پلازما می‌چسبند. فعالیت بیولوژیک هیپارین متکی به یک مهارکننده پروتئازاندوزن به نام **آنتی ترومبین** می‌باشد. آنتی ترومبین پروتئازهای فاکتور انعقادی و بخصوص ترومبین (IIa)، IXa و Xa را از طریق تشکیل کمپلکس‌های پایدار با نسبت مولی برابر با آنها مهار می‌کند. در غیاب هیپارین، این واکنش‌ها کند هستند و در حضور آن ۱۰۰۰ برابر تسریع می‌گردند. در فرآورده‌های تجاری هیپارین، تنها یک سوم مولکول‌ها اثر تسریع کننده و در نتیجه ضدانعقادی دارند، زیرا مابقی فاقد پنتاساکارید منحصراً به فرد مورد نیاز برای اتصال قوی به آنتی ترومبین هستند. مولکول‌های فعال هیپارین محکم به آنتی ترومبین چسبیده و باعث تغییر ساختاری در این مهارکننده می‌شوند. این تغییر ساختاری موجب می‌شود که موضع فعال آنتی ترومبین نمایان شده و به راحتی با پروتئازها که اشکال فعال فاکتورهای انعقادی هستند، وارد واکنش شود. هیپارین بدون آن که مصرف شود، واکنش آنتی ترومبین پروتئاز را کاتالیز می‌کند. هنگامی که کمپلکس آنتی ترومبین - پروتئاز تشکیل شد، هیپارین بدون تغییر برای اتصال به آنتی ترومبین جدید آزاد می‌شود.

محل اتصال هیپارین شکسته نشده تجاری به آنتی ترومبین، شامل واحدهای تکرارشونده دی ساکارید سولفات شامل D - گلوکوزامین - L - ایودورونیک اسید و D - گلوکوزامین - D - گلوکورونیک اسید است. قطعات با وزن مولکولی بالای هیپارین (HMW) با قابلیت ترکیب زیاد برای آنتی ترومبین، به طور بازاری

فیبرینی متصل می‌شوند و باعث تخصصی شدن لخته در فرآیند فیبرینولیز می‌شوند. باید توجه نمود که این موضوع فقط در سطوح فیبرینولیزیک t-PA مشاهده می‌شود. اختصاصی بودن لخته در سطوح فارماکولوژیک t-PA که از آن در درمان ترومبولیتیک استفاده می‌شود، وجود ندارد و یک حالت لیتیک سیستمیک همراه با افزایش خطر خونریزی به وجود می‌آید. همانند آبشار انعقادی، تنظیم کننده‌های منفی فیبرینولیز وجود دارند: سلول‌های اندوتلیال، مهارکننده فعال کننده پلازمینوژن (PAI) را ساخته و آزاد می‌کنند؛ PAI، t-PA را مهار می‌کند؛ علاوه بر این α_2 آنتی پلازمین با غلظت بالایی در گردش خون وجود دارد و تحت شرایط فیزیولوژیک به سرعت هرگونه پلازمینی را که متصل به لخته نباشد غیرفعال می‌کند. اما، این سیستم تنظیم کننده، مغلوب دوزهای درمانی فعال کننده‌های پلازمینوژن می‌شود.

اگر سیستم‌های انعقاد و فیبرینولیزیک به صورت پاتولوژیک فعال شوند، ممکن است سیستم هموستاتیک از کنترل خارج شده و انعقاد منتشر داخل عروقی و خونریزی ایجاد شود. این فرآیند که **انعقاد منتشر داخل عروقی (DIC)** نامیده می‌شود ممکن است به دنبال آسیب‌های بافتی شدید، سرطان‌های پیشرفته، اورژانس - های بارداری نظیر جفت سرراهی یا باقی ماندن محصولات حاصل از لقاح، یا سپسیس باکتریایی ایجاد شود. درمان DIC عبارت است از کنترل بیماری زمینه‌ای که در صورت عدم امکان کنترل، اغلب کشنده است.

تنظیم سیستم فیبرینولیتیک از نظر درمانی مفید است. افزایش فیبرینولیز درمان مؤثری در بیماری ترومبوتیک است. **فعال کننده پلازمینوژن بافتی، اوروکیناز و استرپتوکیناز** همگی سیستم فیبرینولیتیک را فعال می‌کنند (شکل ۳-۳۴). برعکس، کاهش فیبرینولیز از لخته در برابر لیز محافظت نموده و خونریزی ناشی از نارسایی هموستاتیک را کاهش می‌دهد. **آمینوکاپروپیک اسید** یک مهارکننده بالینی مفید در مهار فیبرینولیز است. هیپارین و داروهای ضدانعقادی خوراکی تأثیری بر مکانیسم فیبرینولیز ندارند.

■ فارماکولوژی پایه داروهای ضدانعقاد

داروی ضدانعقاد ایده‌آل، دارویی است که از ایجاد لخته پاتولوژیک جلوگیری نموده و آسیب ناشی از خون‌رسانی مجدد را محدود کند، داروی مذکور امکان پاسخ طبیعی به آسیب عروقی را فراهم نموده و خونریزی را محدود می‌نماید. از نظر تئوریک، این امر با حفظ مرحله شروع مکانیسم لخته توسط TF-VIIa و تضعیف مرحله ثانویه گسترش لخته توسط مسیر داخلی محقق می‌گردد. تاکنون چنین دارویی ساخته نشده است؛ تمام داروهای ضدانعقادی و

و بیماران مبتلا به نارسای کلیه استعداد بیشتری برای خونریزی دارند. هپارین منشأ حیوانی داشته و در مبتلایان به آلرژی باید با دقت مصرف گردد. افزایش ریزش مو و طاسی برگشت‌پذیر در مصرف هپارین گزارش شده است. درمان طولانی مدت با هپارین همراه با استئوپوروز و شکستگی خود به خود است. هپارین با تأثیر روی آزادسازی لیپوپروتئین لیپار از بافتها، باعث تسریع پاک شدن چربی خون پس از صرف غذا می‌شود. درمان درازمدت موجب کمبود مینرالوکورتیکوئیدها می‌گردد.

ب) ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین

ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT) یک وضعیت پیش‌انعقادی سیستمیک است که در ۱-۴٪ افرادی که حداقل به مدت ۷ روز تحت درمان با UFH بوده‌اند، رخ می‌دهد. بیمارانی که جراحی شده‌اند، در معرض بیشتری خطر قرار دارند. میزان بروز HIT در اطفال بستری در بخش‌های غیر از بخش مراقبت‌های ویژه، کمتر و در زنان باردار نسبتاً نادر است. خطر HIT ممکن است در افراد تحت درمان با UFH با منشاء گاوی در مقایسه با هپارین خوکی، بیشتر و در افرادی که فقط تحت درمان با LMWH هستند، کمتر باشد.

میزان مرگ و میر عوارض در HIT مربوط است به وقایع ترومبوتیک، ترومبوز وریدی بیشترین شیوع را داشته ولی انسداد شریان‌های محیطی و مرکزی ناشیاب نمی‌باشند. در صورت وجود کاتتر جاگذاری شده، خطر ترومبوز در آن‌اندام افزایش می‌یابد. نکروز پوستی گزارش شده است، به ویژه در افراد تحت درمان با وارفرین و در غیاب مهارکننده مستقیم ترومبین، که دلیل آن احتمالاً تخلیه پروتئین C (فاکتور ضدانعقادی وابسته به ویتامین K) می‌باشد که در حضور مقادیر زیاد پروتئین‌های پیش‌انعقادی و وضعیت بیش‌انعقادی فعال رخ می‌دهد.

نکات زیر را باید در تمام بیمارانی که هپارین دریافت می‌کنند مدنظر قرار داد: شمارش پلاکتی باید به طور مکرر انجام شود؛ وقوع ترومبوسیتوپنی در فاصله زمانی مطابق با ایجاد پاسخ ایمنی به هپارین را باید مشکوک به HIT در نظر گرفت؛ وقوع هرگونه لخته جدید در بیماری که تحت درمان با هپارین است باید شک به HIT را برانگیزد. بیمارانی که دچار HIT می‌شوند با قطع مصرف هپارین و تجویز یک مهارکننده مستقیم ترومبین درمان می‌شوند.

موارد منع مصرف

هپارین در بیماران دچار HIT، بیماران مبتلا به حساسیت دارویی، خونریزی فعال، هموفیلی، ترومبوسیتوپنی شدید، پورپورا، فشارخون شدید، خونریزی داخل جمجمه‌اندوکاردیت عفونی، سل فعال، ضایعه زخم کننده لوله گوارشی، تهدید به سقط، کارسینوم احشایی

انعقاد خون را از طریق مهار هر ۳ فاکتور و بخصوص ترومبین و فاکتور Xa مهار می‌کند. هپارین شکسته نشده وزن مولکولی در محدوده ۵۰۰۰۰ - ۳۰۰۰۰ دارد. در مقابل، قطعات دارای وزن مولکولی پایین با زنجیره کوتاه‌تر هپارین فاکتور X فعال شده را مهار می‌کنند اما نسبت به HMW بر روی ترومبین تأثیر کمتری دارند. با این وجود، مطالعات متعددی نشان داده‌اند که هپارین‌های دارای وزن مولکولی پایین از قبیل **انوکساپارین، دالتپارین**، و **تینزاپارین** در چندین وضعیت ترومبومبولیک مؤثرند. هپارین‌های LMW (در مقایسه با UFH) تأثیرگذاری یکسانی دارند، و وقتی که به صورت زیرجلدی تزریق شوند، فراهم‌زیستی بالاتری دارند؛ همچنین نیاز به تکرار دوز در هپارین‌های LMW کمتر بوده و یک یا دو بار در روز کافی خواهد بود.

USP هپارین با واحد دوز استاندارد بین‌المللی WHO (IS) متعادل شده است. انوکساپارین نیز از همان منابع هپارین معمولی به دست می‌آید ولی دوز آن برحسب میلی‌گرم می‌باشد. دوز فونداپارینکوس نیز برحسب میلی‌گرم است. از طرف دیگر دالتپارین، تینزاپارین، و داناپارونید (یک هپارونوئید (یک حاوی هپاران سولفات، درمانات سولفات و کندروئیتین سولفات) برحسب تعداد واحد آنتی فاکتور Xa محاسبه می‌شوند.

کنترل اثرات هپارین

کنترل دقیق aPTT^۱ یا PTT در بیماران تحت درمان با هپارین شکسته نشده (UFH) ضروری است. سطوح UFH برحسب تیراسایون پروتامین (طیف درمانی ۰/۴ - ۰/۲ واحد در میلی‌لیتر) یا آنتی Xa (طیف درمانی ۰/۷ - ۰/۳ واحد در میلی‌لیتر) محاسبه می‌شوند. در صورتی که کارکرد کلیه‌ها طبیعی باشد، با تجویز دوز هپارین‌های LMW براساس وزن، می‌توان فارماکوکینتیک و سطوح پلاسمايي دارو را پیش‌بینی کرد. لذا عموماً نیازی به تعیین سطح هپارین LMW نخواهد بود، مگر در نارسای کلیه، چاقی و بارداری. سطح هپارین LMW برحسب واحد آنتی Xa سنجیده شده و حداکثر سطح درمانی جهت تجویز دوبار در روز، انوکساپارین، ۰/۵-۱ واحد در میلی‌لیتر است که ۴ ساعت پس از تجویز اندازه‌گیری می‌شوند. سطوح درمانی برای تجویز یک بار در روز تقریباً ۱/۵ واحد در میلی‌لیتر می‌باشند.

سمیت

الف) خونریزی و عوارض متفرقه

عارضه اصلی هپارین خونریزی است. این عارضه با انتخاب دقیق بیمار و کنترل دقیق میزان هپارین قابل پیشگیری است. زنان مسن

1. Activated partial thromboplastin time

شود، aPTT یا فعالیت ضد Xa باید ۶ ساعت بعد از تجویز اندازه گیری شود تا aPTT به ۲ تا ۲/۵ برابر مقدار پایه برسد. با این حال، درمان با هپارین LMW در چنین موردی ترجیح داده می‌شود، زیرا در اکثر بیماران به پیش نیاز ندارد.

تجویز ممتد داخل وریدی هپارین از طریق پمپ انفوزیون انجام می‌گیرد. پس از تزریق یک جای U/kg ۱۰۰-۸۰ انفوزیون ممتد حدود $U/kg/h$ ۱۵-۲۲ برای نگه داشتن فعالیت ضد Xa در حدود $U/kg/h$ ۰/۳-۰/۷ واحد در میلی‌لیتر لازم است. تجویز زیرجلدی هپارین به عنوان یک روش پیشگیری با دوز پایین، به وسیله تزریق U/kg ۵۰۰ واحد هر ۸ تا ۱۲ ساعت انجام می‌شود. هرگز نباید هپارین را داخل عضلانی تجویز نمود، زیرا خطر تشکیل هماتوم در محل تزریق وجود دارد.

انوکسپارین با دوز mg ۳۰ دوبر در روز یا mg ۴۰ یک بار در روز جهت پیشگیری تجویز می‌شود. دوز تام درمان با انوکسپارین mg/kg ۱ هر ۱۲ ساعت از راه زیرجلدی است. این میزان معادل با U/kg ۰/۵-۱ واحد بر میلی‌لیتر برحسب آنتی Xa می‌باشد. بیماران انتخاب شده ممکن است با mg/kg ۱/۵ انوکسپارین یک بار در روز از آنتی Xa درمان شوند؛ در این بیماران، هدف رساندن سطح آنتی Xa به U/kg ۱/۵ واحد بر میلی‌لیتر است. دوز پیشگیری کننده دالتپارین U/kg ۵۰۰ واحد زیرجلدی یک بار در روز است؛ دوز درمانی آن برای بیماری وریدی $units/kg$ ۲۰۰ یک بار در روز و برای سندرم کرونری حاد $units/kg$ ۱۲۰ هر ۱۲ ساعت می‌باشد. مصرف هپارین‌های LMW در مبتلایان به نارسای کلیه یا افرادی با وزن بیش از kg ۱۵۰ کیلوگرم باید با احتیاط صورت گیرد. اندازه‌گیری سطح آنتی Xa به عنوان راهنمای دوز در این افراد مفید است.

مولکول پنتاساکارید صناعی **فونداپارینوکس** با میل ترکیبی بالایی به همراه فعالیت بسیار اختصاصی به آنتی‌ترومبین متصل می‌شود و موجب غیرفعال شدن مؤثر فاکتور Xa می‌گردد. نیمه‌ی عمر فونداپارینوکس طولانی بوده و ۱۵ ساعت است که تجویز آن به صورت یک بار در روز و از طریق زیرجلدی را امکان‌پذیر می‌سازد. فونداپارینوکس در پیشگیری و درمان ترومبوآمبولی وریدی مؤثر است و به نظر می‌رسد در اکثر افراد با آنتی‌بادی‌های پاتولوژیک ضد HIT واکنش متقاطع نداشته باشد.

خنثی سازی اثر هپارین

فعالیت ضدانعقادی بیش از حد هپارین با قطع مصرف آن درمان می‌شود. اگر خونریزی اتفاق افتد، تجویز آنتاگونیست اختصاصی نظیر **پروتامین سولفات** لازم است. پروتامین یک پپتید بازی قوی با بار مثبت است که به عنوان یک جفت یونی به هپارین که دارای بار منفی است، متصل شده و کمپلکس پایدار تشکیل می‌دهد که فاقد فعالیت ضدانعقادی است. برای هر U/kg ۱۰۰ واحد هپارین

یا بیماری پیشرفته کبدی یا کلیوی ممنوع است. هپارین نباید در بیماران که به تازگی عمل جراحی مغز، نخاع یا چشم داشته‌اند، مصرف شود؛ همچنین مصرف هپارین در بیماران که تحت پونکسیون مابع نخاعی و بی‌حسی منطقه‌ای قرار می‌گیرند، ممنوع است. هپارین در زنان حامله علی‌رغم عدم عبور از جفت تنها باید هنگامی مصرف شود که به وضوح نیاز به آن وجود داشته باشد.

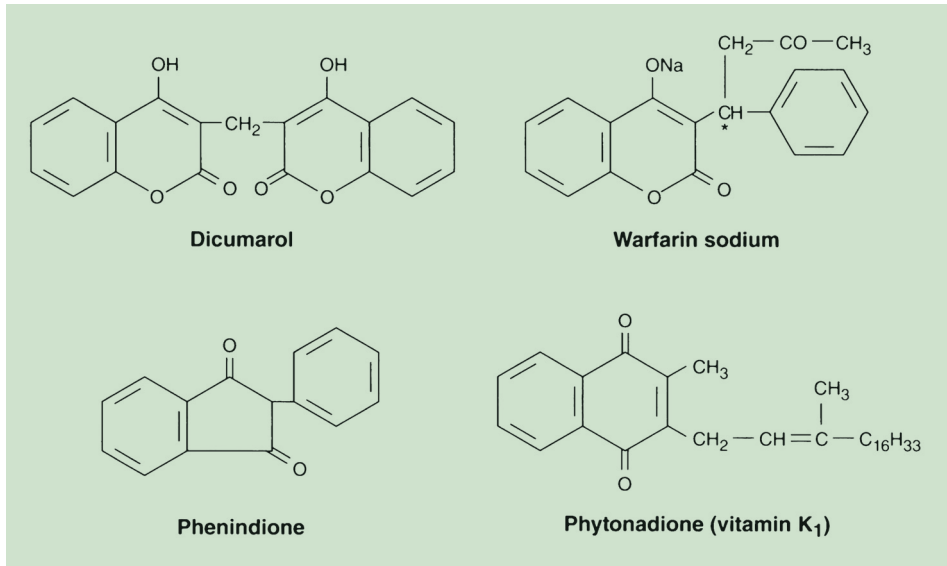
تجویز و مقدار مصرف

اندیسکاسیون‌های مصرف هپارین در بخش فارماکولوژی بالینی شرح داده شده است. از غلظت‌های پلاسمایی U/L ۰/۳ تا U/L ۰/۴ واحد در میلی‌لیتر (برحسب تیتراسیون پروتامین) یا U/L ۰/۳ تا U/L ۰/۷ واحد در میلی‌لیتر (برحسب واحد آنتی Xa) برای درمان ترومبوآمبولی وریدی استفاده می‌شود. این غلظت معمولاً PTT را به U/L ۱/۵ تا U/L ۲/۵ برابر سطح پایه می‌رساند. با این حال، استفاده از PTT برای پیش هپارین مشکل‌ساز است. در زمان پیش هپارین هیچ معیاری برای استانداردسازی PTT در دسترس نیست (برخلاف PT و INR). به ازای هر مقدار مشخص از هپارین، در صورتی که از معرف / دستگاه متفاوتی استفاده شود، PTT به دست آمده که به ثابته بیان می‌شود متفاوت خواهد بود. لذا اگر PTT برای پیش به کار رود، آزمایشگاه باید CT^۱ را گزارش کند که مرتبط با طیف درمانی تیترا پروتامین یا فعالیت ضد Xa است.

به علاوه، برخی بیماران به یکی از دلایل زیر PTT پایه طولانی دارند: کمبود یا مهارکننده‌های فاکتور (که می‌تواند خطر خونریزی را افزایش دهد) یا ماده ضدانعقاد لوبوسی (که با خطر خونریزی همراه نیست، بلکه ممکن است خطر ترومبوز را افزایش دهد). استفاده از PTT برای ارزیابی تأثیر هپارین در چنین بیماران بسیار دشوار است. یک روش دیگر، استفاده از فعالیت ضد Xa برای ارزیابی غلظت هپارین است که امروز به طور گسترده در دستگاه‌های اتوماتیک اندازه‌گیری انعقاد در دسترس می‌باشد. این روشی دقیق‌تر برای اندازه‌گیری غلظت هپارین است؛ با این حال، این روش (برخلاف PTT) نمی‌تواند برای ارزیابی کلی مسیر داخلی به کار رود.

راهبرد زیر پیشنهاد می‌شود: قبل از آغاز هر نوع درمان ضدانعقاد، سلامت دستگاه انعقادی بیمار باید با استفاده از یک شرح حال دقیق درباره سابقه حوادث خونریزی دهنده و اندازه‌گیری PT و PTT پایه ارزیابی شود. اگر CT طولانی وجود داشته باشد، علت آن (کمبود یا مهارکننده) باید قبل از آغاز درمان مشخص گردد و اهداف درمان براساس ارزیابی خطر - فایده تعیین شود. در بیماران پرخطر، اندازه‌گیری همزمان PTT و فعالیت ضد Xa ممکن است مفید است. اگر قرار است از تجویز هپارین به روش متناوب استفاده

1. Clotting time



شکل ۵-۳۴. ساختمان فرمولی چند داروی ضدانعقادی خوراکی و همچنین ویتامین K، ام کربن وارفارین که با ستاره نشانه گذاری شده است یک مرکز غیرقرینه می باشد.

انسان معرفی شد. وارفارین یکی از شایع ترین داروهای تجویز شده است.

وارفارین عموماً به صورت نمک سدیم مصرف می شود و در صورت مصرف خوراکی فراهم زیستی آن ۱۰۰٪ است. بیش از ۹۹٪ وارفارین راسمیک به آلبومین پلاسما متصل می گردد؛ همین مسئله می تواند علت حجم توزیع کم دارو (فضای آلبومینی)، نیمه عمر پلاسمایی طولانی (۳۶ ساعت) و عدم ترشح داروی تغییر نکرده از ادرار باشد. وارفارینی که مورد استفاده بالینی قرار می گیرد، یک مخلوط راسمیک با مقادیر مساوی از دو ایزومر نوری می باشد. وارفارین S چپ گرد چهار بار قوی تر از وارفارین R راست گرد است. این موضوع به درک ماهیت انتخابی ایزومر فضایی تداخل های دارویی مختلف وارفارین، کمک می کند.

مکانیسم عمل

ضدانعقادهای کومارینی، گاما - کربوکسیلاسیون چندین ریشه گلوتامات در پروترومبین و فاکتورهای VII، IX، X و همچنین پروتئین C و S (ضدانعقادهای اندوزن) را مهار می کنند (شکل ۲-۳۴ و جدول ۱-۳۴). این مهار منجر به تشکیل مولکول های ناکاملی می شود که از نظر انعقادی فعال نیستند. این کربوکسیلاسیون پروتئینی با اکسیداسیون ویتامین K همراه است. ویتامین K برای فعال شدن دوباره باید احیا شود. وارفارین مانع احیاء اپوکسید ویتامین K به فرم فعال هیدروکینونی آن می شوند (شکل ۶-۳۴).

باقیمانده در بدن بیمار، ۱mg پروتامین سولفات به صورت داخل وریدی لازم است. مقدار انفوزیون نباید از ۵۰mg در هر ۱۰ دقیقه تجاوز نماید. پروتامین نباید بیش از اندازه تجویز شود، زیرا خودش اثرات ضدانعقادی دارد. خنثی سازی هیپارین LMW به وسیله پروتامین، ناکامل است. مطالعات معدودی نشان داده اند که ۱mg پروتامین سولفات می تواند ۱mg انوکسپارین را به طور نسبی خنثی کند. پروتامین فعالیت فونداپارینوگس را خنثی نمی نماید. مقدار اضافی داناپروئید را می توان با پلاسمافرز خنثی کرد.

وارفارین و دیگر ضدانعقادهای کومارینی ساختمان شیمیایی و فارماکوکینتیک

استفاده بالینی ضدانعقادی های کومارینی را می توان به کشف یک ماده ی ضدانعقادی در شیدر شیرین فاسد شده مربوط دانست که موجب یک بیماری خونریزی دهنده در گاوها می شد. به درخواست دامداران محلی، یک شیمی دان در دانشگاه ویسکانسین ماده ی سمی این علوفه ها با نام بیس هیدروکسی کومارین را شناسایی کرد. یکی از مشتقات صناعی این ماده به نام دیکومارول و داروهای مشابه آن که وارفارین^۱ شناخته شده ترین آنهاست (شکل ۵-۳۴)، در ابتدا به عنوان جوندگش به کار می رفتند. در دهه ی ۵۰ میلادی وارفارین یا نام تجاری کومادین به عنوان یک ماده ضدانعقادی در

1. Wisconsin Alumni Research Foundation with "arine" from coumarine added

نشان دهنده ۲۵٪ فعالیت انعقادی طبیعی باشد و برای درمان طولانی مدت در همین حد حفظ شود. اگر فعالیت انعقادی طبیعی باشد و برای درمان طولانی مدت در همین حد حفظ شود. اگر فعالیت انعقادی کمتر از ۲۰٪ باشد، مقدار وارفارین را می‌بایست کاهش داده یا آن را قطع کرد تا فعالیت به بالای ۲۰٪ برسد. پلی-مورفیسم ارثی در *2CYP2C9* و *VKORC1* تأثیر قابل توجهی بر دوز وارفارین دارد. با این حال در دو مورد از سه کارآزمایی تصادفی شده، به کارگیری الگوریتم‌هایی که اطلاعات ژنتیکی برای تعیین دوز وارفارین بهره می‌برند، مزیتی بر استفاده از الگوریتم‌های بالینی استاندارد نداشته است (فصل ۵ را ببینید).

طیف درمانی داروهای ضدانعقادی خوراکی بر حسب نسبت طبیعی شده بین‌المللی (INR) تعریف می‌شود. INR عبارت است از نسبت زمان پروترومبین (زمان پروترومبین بیمار تقسیم بر متوسط زمان پروترومبین طبیعی در آزمایشگاه)، در حالی که ISI به شاخص حساسیت بین‌المللی اشاره می‌کند و به معرف‌ها و تجهیزات اختصاصی استفاده شده بستگی دارد. ISI، زمان پروترومبین‌اندازه-گیری شده را به ترومبوپلاستین استاندارد مرجع WHO مرتبط می‌کند؛ بدین ترتیب زمان‌های پروترومبینی که در تجهیزات کالیبره متفاوت با معرف‌های ترومبوپلاستین گوناگون انجام شده‌اند باید INR یکسانی را برای نمونه آزمایش شده ارائه دهند. برای اکثر معرف‌ها و تجهیزاتی که در حال حاضر از آنها استفاده می‌شود، مقدار ISI تقریباً ۱ می‌باشد که INR را به نسبت PT بیمار به میانگین PT طبیعی متوسط تبدیل می‌کند. INR توصیه شده برای پیشگیری و درمان بیماری ترومبوتیک ۲-۳ است. INR توصیه شده در بیماران با برخی انواع دریچه‌های مصنوعی قلب (مثل دیسک‌های tilting) یا سایر بیماری‌های طبی که خطر وقایع ترومبوتیک را افزایش می‌دهند، ۲/۵-۳/۵ است. در حالی که در بیماری‌های کبدی و سایر اختلالات، از طریق طولانی شدن INR به طور گسترده به عنوان شاخصی از سلامت مستقیم انعقادی استفاده می‌شود، اما استفاده از این شاخص تنها در بیمارانی که وضعیت پایداری داشته و تحت درمان طولانی مدت با وارفارین قرار دارند، تأیید شده است.

گاهی اوقات بیماران به وارفارین مقاومت نشان می‌دهند که به صورت پیشرفت یا عود ترومبوز هم‌زمان با مصرف دوزهای درمانی وارفارین تعریف می‌شود. در این افراد ممکن است مقدار INR هدف افزایش یابد (که با خطر خونریزی همراه است) یا از اشکال جایگزین داروهای ضدانعقادی استفاده شود (مثلاً تزریق روزانه LMWH با مصرف یکی از ضدانعقادهای خوراکی جدید) مقاومت به وارفارین بیشتر از همه در افراد مبتلا به سرطان‌های پیشرفته، معمولاً با منشاء گوارشی (سندرم تروسو) مشاهده می‌شود. مطالعه

چشم در ژن‌های آنزیم ویتامین K اپوکسید ردوکتاز (*VKORC1*)، ممکن است منجر به مقاومت ژنتیکی به وارفارین در انسان و جوندگان شود.

در شروع اثر وارفارین ۸ تا ۱۲ ساعت تأخیر وجود دارد. اثر ضدانعقادی آن حاصل تعادل بین مهار نسبی سنتز و عدم تغییر در تخریب چهار عامل انعقادی وابسته به ویتامین K است. مهار انعقاد توسط وارفارین به سرعت تخریب فاکتورها در گردش خون بستگی دارد. نیمه عمر فاکتورهای VII، IX، X و II به ترتیب عبارتند از ۶۰، ۴۰ و ۶۰ ساعت است. نیمه عمر پروتئین C همانند فاکتور VIIa کوتاه است. بنابراین تأثیر فوری وارفارین تخلیه‌ی فاکتور VII و پروتئین C که به ترتیب نقش انعقادی و ضدانعقادی دارند، است؛ این موضوع سبب بروز یک وضعیت گذرای افزایش انعقادی که نیمه عمر طولانی‌تری دارند تا حدودی باقی می‌ماند در حالی که پروتئین C تخلیه شده است (ادامه مطلب را ببینید). به همین دلیل در کسانی که حالت افزایش انعقاد فعال دارند مانند موارد DVT حاد، یا PE، UFH یا LMW همیشه برای دستیابی فوری به حالت ضدانعقادی از هپارین استفاده می‌شود؛ استفاده از هپارین تا زمانی که وارفارین موجب تخلیه‌ی عوامل انعقادی لخته‌ساز شود، ادامه می‌یابد. معمولاً مدت زمان استفاده‌ی هم‌زمان این دو دارو ۵-۷ روز است.

سمیت

وارفارین از جفت به راحتی عبور کرده و قادر است باعث اختلالات خونریزی دهنده در جنین گردد. از طرفی، پروتئین‌های جنینی حاوی ریشه‌های گاما کربوکسی گلوتامات که در استخوان و خون یافت می‌شوند، تحت تأثیر وارفارین قرار می‌گیرند. این دارو می‌تواند موجب ناهنجاری شدید مادرزادی به صورت تشکیل غیرطبیعی استخوان در جنین شود. لذا در طی حاملگی نباید هرگز از وارفارین استفاده نمود. نکرور جلدی با کاهش فعالیت پروتئین C گاهی در طی اولین هفته درمان در مبتلایان به کمبود ارثی پروتئین C اتفاق می‌افتد. به ندرت همین فرایند باعث انفارکتوس پستان، بافت چربی، روده و اندام‌ها می‌شود. ضایعه‌ی پاتولوژیک همراه با انفارکتوس خونریزی دهنده، ترومبوز وریدی است که مطابق با حالت افزایش انعقادی ناشی از تخلیه‌ی ویتامین C توسط وارفارین می‌باشد.

نحوه تجویز و مقدار مصرف دارو

درمان با وارفارین باید با دوزهای کم روزانه ۵-۱۰ mg شروع شود. تنظیم ابتدایی زمان پروترومبین حدود ۱ هفته به طول می‌انجامد که معمولاً براساس آن دوز نگهدارنده ۵-۷ mg در روز تجویز می‌گردد. زمان پروترومبین (PT) باید آن قدر طولانی شود که