



گزیده‌های منهای بیست

گزیده مطالب رازی، بیست سال پیش از این در همین ماه

گردآوری و تدوین: دکتر مجتبی سرکندی

مقدمه

زیر عنوان بالا مطالبی از رازی ۲۰ سال پیش در همین ماه ارایه می‌شود. گذشت ۲۸ سال و خرده‌ای از انتشار اولین شماره رازی، نامه اعمالمان را آن قدر قطور و سنگین کرده است که بشود گاه که دلمان تنگ آن روزها می‌شود، به شماره سنگین و وزین صحافی شده هر سال نگاهی بیاندازیم، تورقی بکنیم صفحاتی چند از آن‌ها را بخوانیم و... حالمان خوب شود. آن قدر انرژی بگیریم که هم‌چون مدیرمسئول محترم و سردبیر نازنین پا بر زمین محکم کنیم که: «به هر حال ما ادامه خواهیم داد». این سر زدن‌ها به شماره‌های پیشین ایده‌ای را در ذهن نشانده که گزیده‌هایی از همان شماره و صفحات مشابه ماه انتشاراتی فعلی مان گزین کنیم و شما را نیز در این «دل‌شدگی» با خودمان شریک نماییم. خواننده‌های قدیمی آن روزها برایشان زنده می‌شود و تازه خواننده‌های رازی هم پی می‌برند که بیست سال پیش رازی در مورد عرصه دارو در ایران و جهان چه نوشت. به هر حال، به جستجوی زمان از دست رفته برآمدیم که با قدری اغراق و اغماض و با استعاره‌ای ادبی «بهشت گمشده» دست به قلم‌های رازی بوده است، بهشت گمشده‌ای که گفته‌اند: «بهشت گمشده» همان گذشته‌ای است که برای همیشه از دست داده‌ایم، ولی ما قطعاتی از آن گذشته را درجلدهای صحافی شده از تعرض زمانه مصون داشته‌ایم.

مطالب این شماره گزیده‌ها به شرح زیر است:

- ۱ - فهرست مطالب در شماره مرداد ماه ۱۳۷۶ / به کوشش دکتر مجتبی سرکندی
- ۲ - نگرشی کوتاه به پیشرفت‌های خون‌شناسی / دکتر عباس پوستی
- ۳ - داروهای ضدپلاکت / دکتر فرشاد روشن‌ضمیر
- ۴ - داروهای بندآوردن خون / دکتر سیدمحمد صدر
- ۵ - تازه‌هایی درباره هیپارین و هیپارین زنجیره سبک / دکتر فریدون سیامک‌نژاد



فهرست مقالات مرداد ماه ۱۳۷۶

تهیه و تنظیم: دکتر مجتبی سرکندی

عنوان	
نگرشی کوتاه به پیشرفت‌های خون‌شناسی / دکتر عباس پوستی	۳۹
فیزیولوژی خون / دکتر فرخ شادان	۴۱
فارماکولوژی آهن و کلاتوره‌های آن / دکتر مرتضی ثمینی	
ویتامین B12 و اسیدفولیک / دکتر عباس پوستی	
داروهای ضد پلاکت / دکتر فرشاد روشن ضمیر	
گزارش‌های دارویی / دکتر محمدحسین پورغلامی	
داروهای بندآوردن خون / دکتر سیدمحمد صدر	
تازه‌هایی درباره هپارین و هپارین زنجیره سبک / دکتر فریدون سیامک‌نژاد	
نقش ساستوکین‌ها در تشکیل سلول‌های خونی / دکتر مجتبی سرکندی	
داروهای ترومبولیتیک / دکتر معصومه ثابت‌کسایی	
جدول علمی رازی	
فرصت‌های شغلی	



سرمقاله

حدود ۸ تا ۱۴ درصد می‌باشد. این گزارش تنها مربوط به یکی از مجلات خون‌شناسی است که در زمینه بیماری‌های خونی مطالبی را ارائه می‌دهد، در حالی که چندین مجله دیگر نیز در این رابطه فعالیت دارند. به هر حال، پیشرفت‌های قابل توجه و گاهی اعجاب‌انگیزی در مورد بیماری‌های خون به‌خصوص سرطان‌های خونی به چشم می‌خورد که خواننده را مجذوب می‌سازد و در این جا به ذکر یکی دو مورد اشاره می‌شود.

با توجه به اهمیت خون و بیماری‌های مربوط به آن، مطالعات و تحقیقات در این زمینه روزبه‌روز توسعه می‌یابد. مثلاً طبق گزارش سردبیر مجله معروف «خون (Blood)» تنها در سال ۱۹۹۵ حدود ۲۴۰۰ مقاله برای این مجله ارسال شده که از بین آن‌ها حدود ۹۸۰ مقاله در ۲۴ جلد به چاپ رسیده است. این مجله به‌طور متوسط در هر شماره ۴۰ مقاله را در ۳۵۰ صفحه به چاپ می‌رساند و افزایش میزان سالیانه این مقالات



۱- ماشین حرکتی و علایم خبردهنده فعالیت لوکوسیت‌ها توسط مواد شیمیایی جالب

نوتروفیل‌ها نقطه شروع بسیار عالی برای آنالیز مسیری است که سلول‌های خونی چه‌طور حرکت می‌کنند (می‌خزند)، زیرا نوتروفیل‌ها خزنه‌ترین سلول‌های بدن هستند. هر روز در بدن یک فرد به‌طور متوسط بیش از صد میلیارد نوتروفیل بالغ تولید می‌شود که این سلول‌ها به طرف خارج از مغز استخوان رهسپار گشته و پس از طی راه کوتاهی وارد جریان خون می‌شوند، سپس مجدداً به‌صورت خزیدن پس از پیمودن مسافت چند میلی‌متری به خارج عروق عزیمت نموده و به سوی میکروارگانیسم‌ها و نسوج نکروتیک جلب می‌گردند. یک صد میلیارد موجود زنده به صورت دسته‌جمعی، در حال حرکت آن فاصله هستند که این حدود معادل ۲ برابر محیط کره زمین می‌باشد. نوتروفیل‌ها از نظر حرکت سریع‌ترین سلول‌ها در بدن انسان می‌باشند. سرعت حرکت آن‌ها حدود ۳۰ میکرومتر در دقیقه است که این عمل سریع‌تر از میزان خزیدن سلول‌هایی است که برای توسعه و رشد جنین، بهبود زخم و تومورهای مهاجم فعالیت دارند. نوتروفیل‌ها و لوکوسیت‌های فاگوسیتیک وابسته، نقش مهمی در تصفیه و پاک کردن خون از میکروارگانیسم‌های مهاجم خطرناک و بقایای التهاب بازی می‌کنند. این سلول‌ها هم‌چنین می‌توانند در جلوگیری از تولید یا تشدید التهاب حاد یا مزمن دخالت نمایند. هر دو فعالیت آن‌ها می‌تواند نتیجه سیستم‌های قوی

موجود در این سلول‌ها بوده که سرانجام منجر به مرگ میکروب‌ها شود. نوتروفیل‌ها از راه تولید مواد شیمیایی جالبی مانند لوکوترین B₄، انترلوکین 8، $CS\alpha$ و چند ماده دیگر به طرف محل التهاب یا عفونت کشیده شده و این مواد به گیرنده‌های سطح سلول در روی لوکوسیت‌ها متصل می‌شوند و از راه تحریک نوتروفیل‌ها و به حرکت درآوردن آن‌ها باعث فاگوسیتوز میکروارگانیسم‌های عفونی می‌گردند و اگر این فعالیت‌ها ناکافی باشد، مراحل بیماری ادامه یافته و منجر به عود عفونت‌های شدید در فرد مبتلا می‌شود.

۲- برخورد ژنتیکی جدید در بیماری‌های خونی

در چند سال گذشته معرفی روش فوق‌العاده جالب DNA نوترکیبی اجازه داده است که ژن‌ها را در شکل خالص جداسازی کرده و مشخصات دقیق آن‌ها را معلوم سازند. مثلاً سندروم تالاسمی را که حدود ۳۰ سال فکر می‌کردند مربوط به عدم تعادل در سنتز زنجیره‌های گلوبین است، اکنون اجازه می‌دهد که ژن‌های گلوبین از بیماران مبتلا جدا شده و تواتر نوکلئوتید آن‌ها متمایز گردد و بیان و حالت ژن‌های کلون شده در داخل سلول‌ها مجدداً معرفی گردد و بدین ترتیب فناوری نوترکیب در چند ناحیه با هماتولوژی بالینی برخورد پیدا می‌کند.

الف - مشخص کردن موتاسیون‌های ژن‌های مخصوص مربوط به سندروم تالاسمی که منجر به تشخیص بیماری قبل از تولد نوزاد می‌گردد، و



این موضوع در مناطقی که بیماری شیوع دارد مانند کشور ما ایران از اهمیت خاصی برخوردار است، زیرا تشخیص قبل از تولد نوزاد بیمار و جدا کردن آن‌ها و توصیه‌های ژنتیکی می‌تواند از ابتلا نوزادان به ضایعه‌های جدید بکاهد که این مساله از نظر بهداشت عمومی بسیار با ارزش است.

ب - روش‌های جدید برای بررسی ناهنجاری‌های DNA اختصاصی در تعداد کمی از سلول‌ها برای تشخیص بیماری‌های بدخیم خونی توسعه یافته است که این از نظر درمانی بسیار قابل توجه و سودمند است.

ج - در دسترس قرار گرفتن فاکتورهای رشد خون‌ساز جدید از طریق ژنتیک برای کنترل بالینی برخی بیماری‌های خونی بسیار جالب است. مثلاً اریتروپوئیتین نو ترکیب یک روش جدید و مهم برای درمان کم‌خونی ناشی از بیماری‌های مزمن کلیوی است.

د - تولید فاکتورهای انعقادی توسط DNA نو ترکیبی که این نیز یک راه تازه برای نزدیک شدن به درمان هموفیلی است.

۳- درمان کم‌خونی آپلاستیک اکتسابی شدید
کم‌خونی آپلاستیک بیماری بالقوه کشنده‌ای است که تا چند سال پیش درمانی برای آن وجود نداشت، ولی خوشبختانه در سال‌های اخیر در نتیجه مطالعه‌ها و تحقیق‌های جدید پیشرفت‌های

امیدبخشی در این مورد به چشم می‌خورد. فعالیت خون‌سازی در تمام بیماران مبتلا به این بیماری کاهش می‌یابد و نارسایی مغز استخوان ممکن است نتیجه انهدام سلول‌های اصلی در اثر تابش اشعه، داروهای سیتوتوکسیک و یا بنزن باشد که وابسته به مقدار مصرف می‌باشد. از نظر اپیدمیولوژی حدود $\frac{1}{4}$ موارد کم‌خونی آپلاستیک را به داروها نسبت می‌دهد. به هر حال، درمان پیشنهادی برای این عارضه بدین قرار است:

۱ - درمان‌های خط اول

الف - پیوند مغز استخوان با شرایط وضع شده برای افراد دهنده.

ب - داروهای سرکوب‌کننده مغز استخوان مانند آنتی‌لنفوسیت گلوبولین (ATC)، سیکلوسپورین و درمان مخلوط.

۲ - درمان‌های کمکی

فاکتورهای رشد خون‌ساز مانند گرانولوسیت کولونی استیمولیتینگ فاکتور (G-CSF)، آندروژن‌ها و پیوند مغز استخوان غیروابسته.

۳ - درمان‌های آینده / تجربی

الف - فاکتورهای رشد خون‌ساز مانند فاکتورهای سلول‌های اصلی، فاکتورهای ترکیبی و ترمبوپوئیتین.

ب - آنتی‌بادی‌های منوکلونال نسبت به T-Cell.

دکتر عباس پوستی



داروهای ضد پلاکت

دکتر فرشاد روشن ضمیر

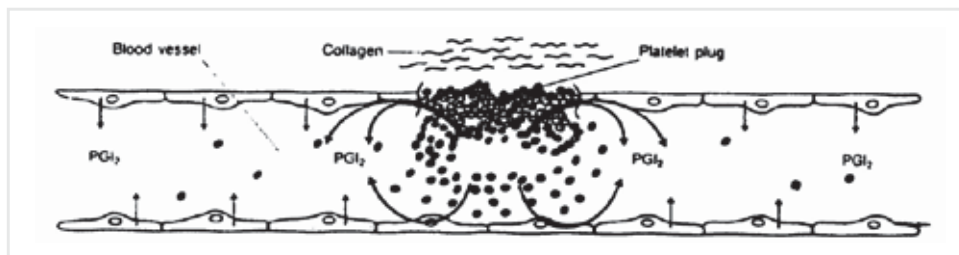
گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

■ مقدمه

سطح داخلی عروق انسان را تا ۵۰۰ مترمربع برآورد نموده‌اند. درونی‌ترین لایه عروقی یک لایه سلول اندوتلیال است که تا سالم و دست نخورده باشد، پلاکت‌ها - اولین عناصر آغازگر انعقاد - از آن می‌گریزند اما در ناحیه‌ای از رگ که به هر دلیل اندوتلیال دچار آسیب شده باشد، پلاکت‌ها به آن ناحیه متصل شده با آزاد کردن موادی که درون خود ذخیره نموده‌اند (ترومبوکسان، ADP و ...) امکان تجمع سایر پلاکت‌ها را در آن ناحیه فراهم و آن‌ها را بریکدیگر مجتمع می‌نمایند (Platelet aggregation). در میان مواد آزاد شده، ترومبوکسان (TXA_2) هم مشوق تشکیل لخته است و هم ترغیب‌کننده اسپاسم عروق ناحیه. داروهای ضدپلاکت داروهایی هستند که از این فعالیت‌های پلاکتی (که می‌تواند در جهت توقف خون‌رسانی به اندام‌های حساس باشد) جلوگیری می‌کنند.

■ داروهای ضدپلاکت

تشکیل پلاکت‌های آترواسکلروزی در دیواره عروق قلبی و مغزی در درازمدت می‌تواند زمینه را برای فعال شدن پلاکت‌ها فراهم نماید. پلاکت‌ها معمولاً در این نواحی مجتمع می‌شوند که این امر برای فرآیند «آهسته انجام» انعقاد خون امری مقدماتی و ضروری به شمار می‌آید. تشکیل لخته و انعقاد خون نیز به نوبه خود با آزاد کردن گروهی دیگر از عوامل محرک، تجمع بیشتر پلاکت‌ها و آزاد شدن مواد محتوی آن‌ها را ترغیب می‌نماید. عامل اتصال اولین لایه پلاکتی به نواحی زیر اندوتلیال فاکتور فون ویلبراند (VWF) خواهد بود که به‌طور طبیعی از سلول‌های اندوتلیال آزاد و همانند پُلی میان لایه پلاکت‌ها عمل می‌کند. حاصل چسبیدن (Adhesion) پلاکت‌ها به لایه‌های کلاژن و آزادسازی مواد ذخیره شده در این پلاکت‌ها است: آدنوزین دی فسفات (ADP)



شکل ۱- یک برش طولی از رگ پلاکت‌ها در ناحیه‌ای مجتمع می‌شوند که لایه اندوتلیال صدمه خورده و کنار رفته باشد.

در شکل شماره (۲) تصویر فرضی یک پلاکت با گیرنده‌های غشایی و نیز مناطقی را که می‌توان با داروها در آن‌جا دستکاری‌هایی به نفع بیمار انجام داد، مشخص گردیده است. خاطرنشان می‌سازد که عمده‌ترین مسیرها، مسیر سیکلواکسیژناز است که مهار آن توسط آسپیرین می‌تواند واجد مزایایی باشد و نیز بالا بردن میزان cAMP و در مواردی cGMP، داخل پلاکتی با مکانیسم‌های مختلف به دلیل ممانعت از فعال شدن پلاکت و رها شدن ذخایر آن، دارای ارزش‌های بالینی قابل توجهی خواهند بود (۲).

■ آسپیرین

از داروهای قدیمی، با سابقه‌ای نزدیک به یک صد سال که به‌عنوان ضد درد، ضد تب، ضد التهاب و بالاخره ضد پلاکت تجویز می‌شود. اخیراً نیز گزارش شده که مصرف منظم آن احتمال بروز سرطان کولو - رکتال را کاهش می‌دهد.

بیش از ۲۰ سال است که خاصیت آسپیرین در جلوگیری از تجمع پلاکت‌ها تأیید گردیده، این

ترومبوکسان (TXA_2)

سروتونین (5-HT) و ...

مواد آزاد شده بالا به گیرنده‌های غشایی سایر پلاکت‌های خون متصل و با تحریک آن‌ها، اجتماع پلاکت‌ها را در ناحیه آسیب دیده موجب می‌شوند و به این ترتیب پلاگ پلاکتی درون رگ شکل می‌گیرد (شکل ۱).

از میان مواد آزاد شده از پلاکت‌های فعال، TXA_2 یک عامل قدرتمند تنگ‌کننده عروق به‌شمار می‌آید (۱). از آن‌جا که وقوع این حوادث در بیمارانی که گرفتار مشکلات عروق قلبی و یا مغزی هستند به زبان بیمار می‌باشد، می‌توان با استفاده از داروهای «ضد پلاکت» تا حدودی مانع بروز آن اتفاقاتی ناگوار گردید. مهم‌ترین داروهایی که در این زمینه قابلیت استفاده دارند عبارت هستند از:

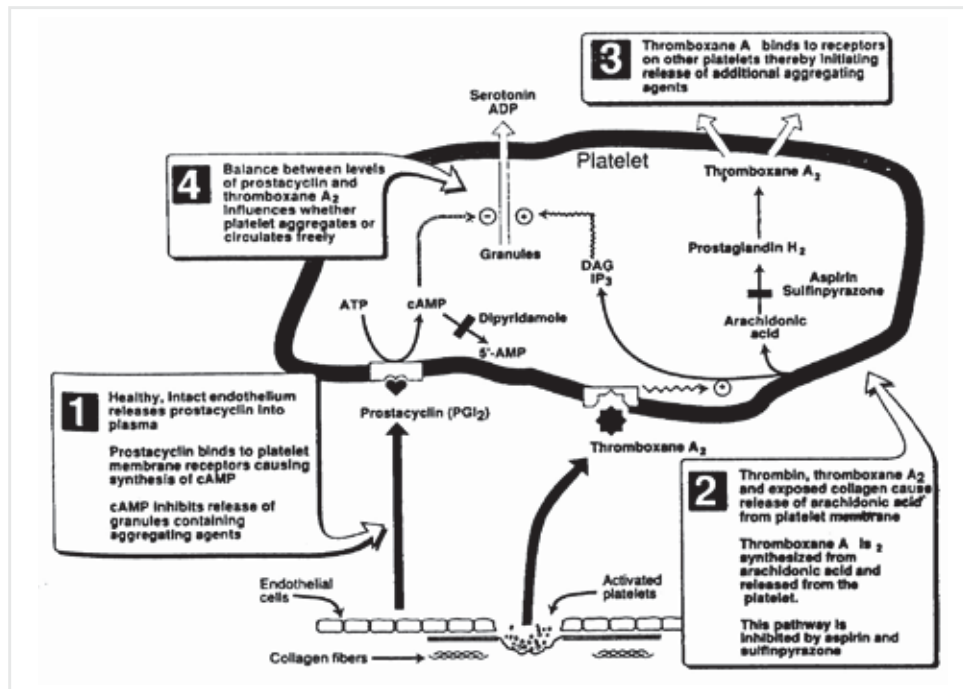
۱ - آسپیرین

۲ - دی‌پیریدامول

۳ - Ticlopidine

۴ - پروستاگلاندین‌ها (PGE_1 و PGI_2) و ...

۵ - داروهای جدید



شکل ۲

- ۱- از آندوتلیوم سالم PGI_2 آزاد می‌شود که پس از اتصال به گیرنده‌اش در غشای پلاکت، موجب بالا رفتن cAMP درون پلاکتی می‌شود.
- ۲- با صدمه دیدن اندوتلیال، پلاکت‌ها در آن ناحیه مجتمع شده TXA_2 آزاد می‌کنند که این ماده نیز با تحریک گیرنده‌اش در غشای پلاکت موجب ریلیز محتویات پلاکت می‌شود.
- ۳- اتصال TXA_2 به گیرنده‌های پلاکتی موجب آزاد شدن بیشتر TXA_2 و سایر مواد مجتمع‌کننده پلاکت‌ها می‌گردد.
- ۴- تعادل میان TXA_2 و PGI_2 تعیین‌کننده فعالیت پلاکت خواهد بود.

(AA) را از فسفولیپیدهای غشایی خواهد افزود، این پیش‌ساز با اهمیت تحت تأثیر آنزیم COX در مراحل میانی موجب تولید پروستاگلاندین‌های اندوپراکساید (Edo - Per Oxide) یا EPO و در نهایت TXA_2 در پلاکت‌های فعال شده خواهد گردید. در شکل (۳) چگونگی ساخت، آزاد شدن و تأثیرگذاری TXA_2 بر

خاصیت را به توانایی آسپیرین در مهار غیرقابل برگشت آنزیم سیکلواکسیژناز یا $COX-1$ (پلاکت‌ها) (در اثر استیله شدن گروه هیدروکسیلی سرین آنزیم) نسبت داده‌اند فعالیت سیکلواکسیژناز در پلاکت موجب تولید موادی بینابینی از اسید آراشیدونیک (AA) می‌شود. پلاکت در اثر فعال شدن، آزادسازی



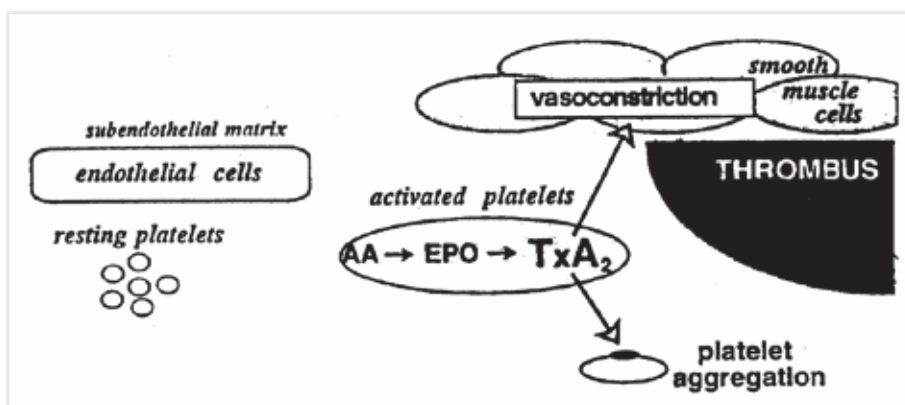
عضلات صاف عروق نیز عکس اثر ترومبوکسان بوده موجب اتساع عضلات صاف عروقی می‌گردد. بنابراین، اثر پروستاگلندین یک اثر ضدترومبوزی به شمار می‌آید.

پاسخ اندوتلیال به محرک‌هایی چون ADP، ترومبین و برادی کینین نیز سنتز پروستاگلندین خواهد بود (۲).

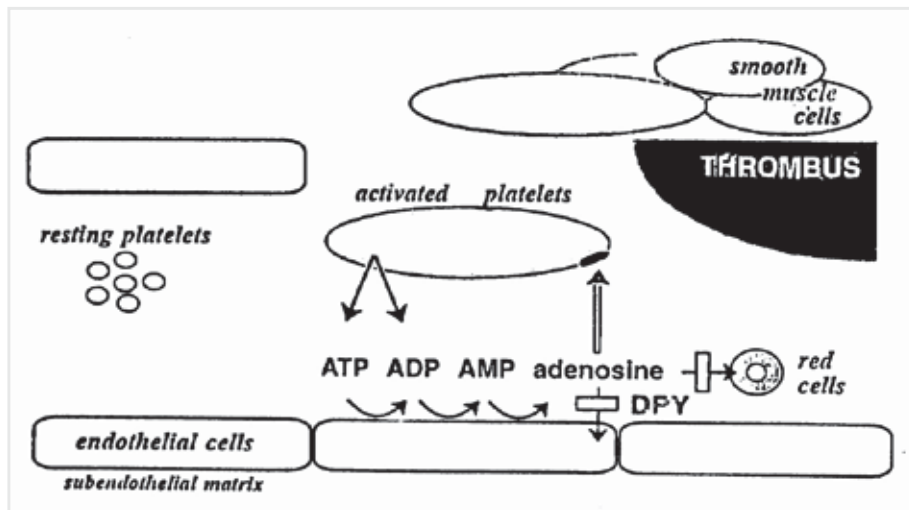
حال با توجه به مهار COX توسط آسپرین در پلاکت‌ها و نیز در سلول‌های اندوتلیال با دو اثر متضاد روبه‌رو خواهیم شد. البته، از یک تفاوت عمده میان دو عامل تأثیرپذیر یعنی پلاکت و سلول اندوتلیال نمی‌توان چشم‌پوشی کرد. پلاکت سلول کامل نیست، هسته ندارد و بنابراین، قادر به سنتز COX تازه نخواهد بود در حالی که اندوتلیال یک سلول کامل بوده بعد از مهار COX، به تولید آنزیم‌های تازه و مهار نشده با آسپرین

سایر پلاکت‌ها و نیز بر عضله صاف عروقی نشان داده است:

همان‌گونه که در شکل (۲) مشخص شده در غشای پلاکت‌ها گیرنده‌های TXA_2 مستقر می‌باشند که با اتصال ترومبوکسان، آن پلاکت‌ها فعال شده با ایجاد تغییر شکل، آن‌ها را به عرصه فعالیت برای مجتمع شدن بر یکدیگر فرا می‌خواند، اتصال ترومبوکسان به گیرنده مستقر در غشای عضله صاف عروق آن‌ها را به انقباض وامی‌دارد. باید خاطر نشان کرد که فعالیت آنزیم COX در سلول‌های اندوتلیال عروق ضمن گذر از مرحله تولید EPO محصول نهایی متفاوتی تولید می‌کند؛ پروستاگلندین یا PGI_2 ، که اثر این ماده بر پلاکت‌ها، تحریک تولید cAMP در آن‌ها خواهد بود این امر مانع فعال شدن پلاکت‌ها و نیز بر هم مجتمع شدن آن‌ها خواهد شد. اثر PGI_2 بر



شکل ۳ - چگونگی سنتز TXA_2 از اسیدآراشیدونیک (AA) در پلاکت فعال شده، ریلیز آن و تأثیرش بر سایر پلاکت‌ها و عضلات صاف دیوار عروق.



شکل ۴ - دی‌پیریدامول غلظت موضعی آدنوزین را با جلوگیری از برداشت آن توسط گلبول‌های قرمز و نیز سلول‌های اندوتلیال بالا می‌برد. آدنوزین با اتصال به گیرنده خود در غشای پلاکت cAMP درون پلاکتی را بالا می‌برد.

وابسته به ویتامین K یعنی II، VII، IX و X خواهد شد که می‌تواند به ایجاد اختلال در فرآیند انعقاد بیانجامد. البته، چنین به نظر می‌رسد که آسپیرین تنها با مقادیر بالا قادر به ایجاد این اثر شبه‌وارفارینی می‌باشد.

نقش آسپیرین در فرآیند فیبرینولیز نیز بررسی شده است، حاصل بررسی آن که فعالیت فیبرینولیتیکی تا ۴ ساعت بعد از خوردن آسپیرین افزایش پیدا می‌کند. این مشاهده می‌تواند صرفاً اثر آسپیرین بر پلاکت‌ها را بازتاب دهد.

در یک کارآزمایی بالینی جدید کارایی آنتی‌ترومبوتیک مقادیر مصرف مختلف آسپیرین در پیشگیری از تکرار حوادث قلبی - عروقی

اقدام خواهد نمود.

از دیگر مکانیسم‌های آنتی‌ترومبوتیک منتسب به آسپیرین که براساس معیارهای «زمان خون روی» احتمال آن داده می‌شود. مهار رقابتی آنزیم استیل کولین استراز توسط آسپیرین می‌باشد. این امر موجب افزایش موضعی غلظت استیل کولین خواهد شد که پیامد آن آزاد شدن فاکتور شل‌کننده حاصل از آندوتلیوم (EDRF) خواهد بود که القاگر شل شدن عضلات صاف عروق است. این عامل را یک عنصر قدرتمند رگ‌گشا به حساب می‌آورند. علاوه بر این‌ها، متابولیت آسپیرین سالیسیلات به‌گونه‌های وابسته به مقدار مصرف موجب بروز اختلال در کربوکسیلاسیون فاکتورهای انعقادی



سریعاً ATP و ADP آزاد شده از پلاکت‌های فعال را به آدنوزین تبدیل می‌کند. دی‌پیریدامول موجب کاهش: چسبندگی پلاکت‌ها، تجمع آن‌ها و در دسترس قرار گرفتن فاکتور IV پلاکتی می‌شود (یک عامل خنثی‌کننده اثرات هپارین). تبدیل ADP آزاد شده از پلاکت‌های فعال شده به آدنوزین که ماهیت ضدانعقادی و رگ‌گشایی دارد یک مکانیسم پس‌نورد برای تنظیم و تعدیل تشکیل ترومبوز است. دی‌پیریدامول به تنهایی در بیمارانی که دریچه قلب‌شان مصنوعی است، مانع تشکیل لخته می‌شود (۲).

از میان مهم‌ترین فعالیت‌های ضدتشکیل لخته، تولید نیتریک اکسید (NO) توسط سلول‌های آندوتلیال است که در گذشته آن را «عامل شل‌کننده حاصل از آندوتلیال» یا EDRF می‌نامیدند. موادی مانند استیل کولین، برادی کینین و ATP با مکانیسمی وابسته به آندوتلیوم موجب شل شدن عروق می‌گردند (شکل ۵). فعال شدن گیرنده‌های غشایی عوامل بالا موجب تولید NO از پیش‌سازان «آل - آرژنین» در یک مسیر وابسته به کلسیم می‌گردد (۴).

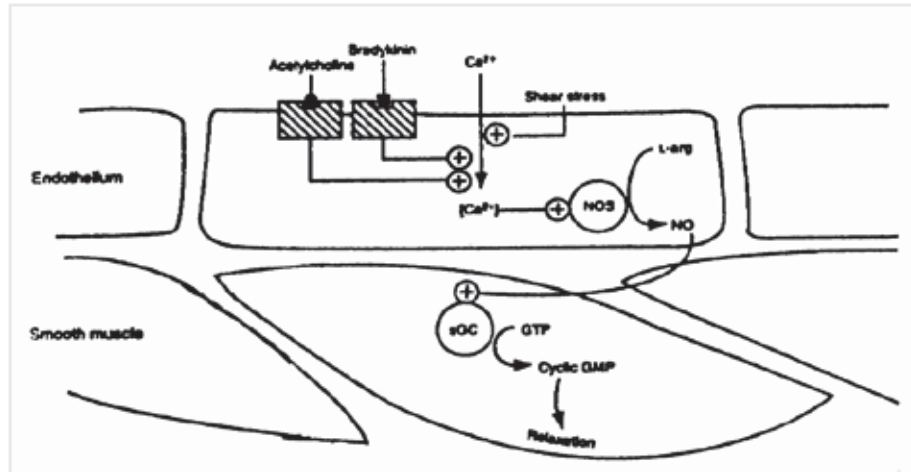
شل شدن عضله صاف مجاور با تحریک گوانیلات سیکلاز توسط NO و تولید cGMP صورت می‌گیرد، (شکل ۵). NO یک بازدارنده قدرتمند تجمع پلاکت‌ها است که این امر نیز مستلزم تحریک گوانیلات سیکلاز در پلاکت‌ها است، بنابراین، از طریق اتساع رگ‌ها و جلوگیری از تجمع پلاکت‌ها این امر به انجام می‌رسد (۲).

(MI) بررسی شد. حاصل بررسی نشان داد که اثر مقدار مصرف ۳۰ میلی گرمی آسپیرین (در هر روز) با مقدار مصرف ۲۳۰ میلی گرمی همانند بوده است و موید این فرضیه که مکانیسم مقدماتی اثر آنتی ترومبوتیک آسپیرین، مهار فعالیت آنزیم سیکلواکسیژناز است.

البته، برای حصول اثر بازدارنده آسپیرین از رشد پلاک آترواسکلروتیک صرفاً مقدار مصرف ۹۰۰ میلی گرم در روز آن مؤثر است و نه مقادیر مصرف اندک (روزانه ۵۰ میلی گرم).

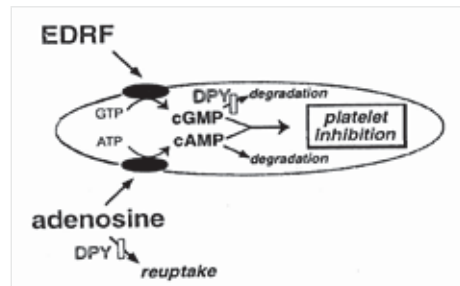
■ دی‌پیریدامول

این دارو از جهات بسیار شبیه پاپاورین است و یک وازودیلاتور و بازدارنده عملکرد پلاکت‌ها محسوب می‌شود (۳) این دارو با مهار آنزیم فسفودی استراز (PDE) پلاکتی مانع تجزیه cAMP شده، دوام آن را در پلاکت بالا می‌برد و از سوی دیگر، با ممانعت از آپ‌تیک آدنوزین (که از سلول‌های ایسکمیک میوکارد آزاد شده دارای اثر وازودیلاتوری است) توسط گلوبول‌های قرمز و نیز سلول‌های آندوتلیال (شکل ۴)، اثر آن را بر عروق نواحی ایسکمیک تقویت می‌نماید. آدنوزینی که در شرایط بالا آزاد می‌شود عامل مهمی در خود تنظیمی عروق به شمار می‌آید. گذشته از این‌ها دی‌پیریدامول در غلظت‌های بالا به صورت *in vitro* سنتز پروستاگلین را تحریک می‌کند (۳). به‌طوری که در شکل (۴) نشان داده شده «اکتو - نوکلئوتیداز» مستقر در سطح سلول‌های آندوتلیال



شکل ۵ - چگونگی تولید و آزاد شدن NO از سلول‌های اندوتلیال تحت اثر محرک‌های مختلف و تأثیر NO آزاد شده بر عضلات صاف نواحی مجاور.

دی‌پیریدامول به خوبی تحمل می‌شود، مقادیر مصرف درمانی آن (روزانه ۳۰۰ تا ۶۰۰ میلی‌گرم)



شکل ۶ - دی‌پیریدامول مهار پلاکت‌ها توسط EDRF را تقویت می‌کند. سطوح درمانی دی‌پیریدامول به نحو مؤثری مانع تجزیه cGMP می‌شود. آزاد شدن EDRF از سلول‌های اندوتلیال و در پاسخ به تحریکات Prothrombotic صورت می‌گیرد. افزایش هم‌زمان cGMP درون پلاکتی (به علت تولید آدنوزین) با افزایش cGMP به نحو مؤثری پلاکت‌ها را از تجمع و فعالیت در محل صدمه عروقی باز می‌دارد.

دی‌پیریدامول نشان داده که همانند NO هم عضلات صاف را شل می‌کند و هم موجب مهار عملکرد پلاکت‌ها می‌شود (شکل ۶). هنگامی که دی‌پیریدامول با NO تجویز شود، تجمع پلاکت‌ها به نحو چشمگیری کاهش پیدا می‌کند. متأسفانه به دلیل نیمه عمر بسیار کوتاه NO (۳-۵ ثانیه)، نشان دادن مکانیسم فوق با اندازه‌گیری مستقیم NO امکان‌پذیر نیست. NO بعد از اکسیده شدن به صورت نیتريت یا نیترات در می‌آید و غیرفعال می‌شود. البته، وازودیلاتورهای حاوی نیترو- و -نیتروزو همگی به صورت NO درآمده موجب اتساع عروق می‌شوند. بنابراین، دی‌پیریدامول با مهار PDE ویژه تجزیه cGMP اثرات وازودیلاتوری و ضدپلاکتی وازودیلاتورهای نیترو- و -نیتروزو را تقویت می‌کند (۲).



درصد با دی‌پیریدامول و ۳۷ درصد با مجموعه آن‌ها در مقایسه با دارونما)

۳- مصرف این مقدار مصرف اندک آسپیرین، تأثیری در حذف تمایل به خونریزی نداشت (۵). کاربردهای بالینی عمده دی‌پیریدامول، تعدیل عملکرد پلاکتی (در مواردی که جلوگیری نسبی از فعالیت پلاکت‌ها برای بیمار لازم باشد) و نیز به‌عنوان گشادکننده عروق کرونر در جریان آزمون ورزش و بالاخره مصرف هم‌زمان با وارفارین برای بیمارانی که در قلبشان دریچه مصنوعی کار گذاشته شده است (۲).

■ تیکلوپیدین (Ticlopidin)

این دارو با گیرنده‌های گلیکوپروتئین II b / III a پلاکتی برخورد نموده مانع اتصال فیبرینوژن به پلاکت‌های فعال می‌شود (شکل ۷). احتمال دارد که این دارو مانع تبدیل کمپلکس گلیکوپروتئینی II b / III a به یک گیرنده فیبرینوژنی بشود.

گلیکوپروتئین فوق یک گیرنده فیبرینوژن است که با اتصال به فیبرینوژن، چسبیدن پلاکت‌ها را به یکدیگر (تجمع پلاکتی) تسهیل می‌کند این عمل فشرده شدن لخته را موجب می‌شود.

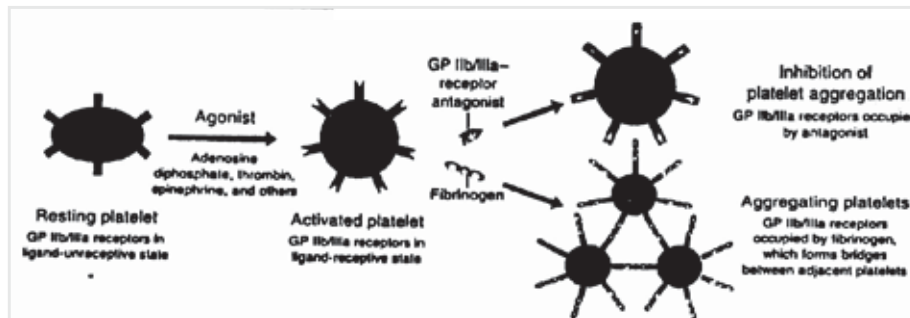
این دارو اخیراً برای مصرف در بعضی از کشورهای صنعتی غرب مورد تأیید قرار گرفت. با توجه به این که اثرات دارو چند روز بعد از آغاز درمان ظاهر می‌شود، به نظر می‌رسد که یک یا چند متابولیت دارو، مسؤول بروز آثار فارماکولوژیک

تنها موجب تغییراتی جزئی در فشارخون عمومی یا جریان خون محیطی می‌شود. دی‌پیریدامول تا حدودی جریان خون کرونری را (از طریق کاهش مقاومت عروق مذکور) افزایش می‌دهد. این دارو را همراه با وارفارین برای مهار تشکیل ترومبوز در بیمارانی که دریچه قلبشان مصنوعی است به کار می‌برند.

تلفیق دی‌پیریدامول و آسپیرین برای بیمارانی که تحت عمل جراحی تعویض کرونر (bypass) قرار گرفته‌اند، توصیه شده است. این مجموعه خطر انسداد رگ پیوند شده را کاهش می‌دهد (۳). در مقاله‌ای که اخیراً توسط Diener و همکارانش منتشر شد نتیجه بررسی اثرات آسپیرین و دی‌پیریدامول به تنهایی و به‌صورت تلفیقی در بیمارانی که سابقه سکته مغزی یا حملات ایسکمیک گذرا داشتند (تعداد بیماران ۶۶۰۲ نفر بود)، در یک پیگیری دو ساله بعد از وقوع اولین حادثه عروقی، به شرح زیر اعلام شد:

۱- مصرف ۲۵ میلی‌گرم آسپیرین، دو بار در روز و یا ۲۰۰ میلی‌گرم دی‌پیریدامول ۲ بار در روز به اندازه هم در جلوگیری از سکته مغزی یا حادثه عروقی مجدد مؤثر بودند (آسپیرین به تنهایی ۱۸ درصد و دی‌پیریدامول به تنهایی ۱۶ درصد در مقایسه با دارونما، موجب کاهش حوادث فوق شدند).

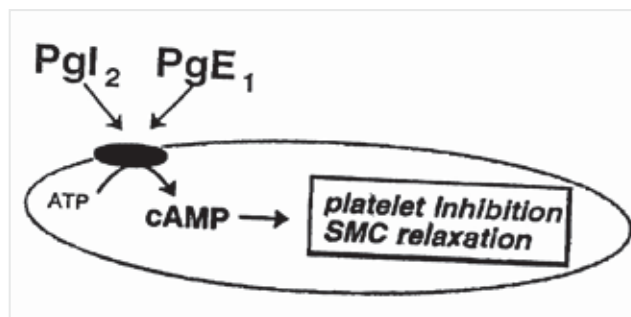
۲- تجویز هم‌زمان دو دارو، اثر فزاینده‌ای نشان داد و مجموعه آن‌ها از تک‌تک داروها مؤثرتر بود (۱۸ درصد کاهش سکته مجدد با آسپیرین، ۱۶



شکل ۷- در قسمت چپ تصویر پلاکت در حال استراحت و گیرنده‌های غشایی GP II b / III a در قسمت میانی تصویر، محرک‌هایی مثل ADP، ترومبین و اپی‌نفرین موجب فعال شدن پلاکت و تغییر شکل گیرنده‌های غشایی آن گردیده است. اتصال فیبرینوژن به این گیرنده‌ها موجب اتصال پلاکت‌ها به یکدیگر و ایجاد تجمع پلاکتی می‌شود. با استفاده از آنتاگونیست‌های گیرنده GP II b / III a می‌توان از این کار جلوگیری کرد.

(در ۱۰ تا ۲۰ درصد بیماران) و نوتروپنی شدید (در یک درصد بیماران) می‌باشد. مصرف این دارو را برای بیمارانی توصیه می‌کنند که قادر به تحمل آسپیرین نباشند (۶).

مورد نظر باشند. اثرات دارو بر پلاکت‌ها تا چند روز پس از قطع مصرف دارو نیز ادامه پیدا می‌کند. تیکلوپیدین اثری بر میزان فیبرینوژن پلاسما ندارد (حداقل در پاسخ به ترومای حادی مثل جراحی). عوارض قابل ذکر دارو: خون‌ریزی، تهوع، اسهال



شکل ۸ - PGs از طریق بالابردن cAMP درون پلاکتی، مانع فعال شدن پلاکت‌ها می‌شوند. تحریک گیرنده‌های خاص این نوع PGs در غشای عضلات صاف عروق نیز با همان مکانیسم بالا موجب شل شدن سلول‌های عضله صاف (SMC) عروق می‌گردند.



■ پروستاگلاندین‌ها

پروستاسیکلین (PGI_2)، پروستاگلاندین E_1 و D_2 بازدارنده‌های قدرتمند تجمع پلاکت‌ها بوده به نحو مؤثری گشادکننده رگ‌ها می‌باشند. این عوامل به گیرنده‌های غشایی پلاکت‌ها متصل شده با فعال کردن آدنیلیل (آدنیلات) سیکلاز موجب افزایش cAMP درون پلاکتی می‌شوند.

بالا رفتن cAMP مانع آزاد شدن محتویات پلاکتی و نیز اتصال آن‌ها به یکدیگر می‌شود. اشکال استفاده از این ترکیبات در بالین بیمار، هیدرولیز سریع آنان در خون است (نیمه عمر PGI_2 حدود ۳ دقیقه است). برای رفع این اشکال ساخت آنالوگ‌های پروستاسیکلین مثل Cisaprost، Iloprost و ... موجب غلبه بر این مشکل شده است. اشکال دیگر - اما - به غیر حساس شدن گیرنده‌های پلاکتی در اثر مواجه طولانی با این مواد برمی‌گردد. ضمن آن که در بیماران گرفتار مشکلات کرونری تراکم گیرنده‌های پروستاسیکلین در غشای پلاکت‌ها کاهش پیدا می‌کند و بالاخره مقادیر مصرف حتی اندک این ترکیب‌ها موجب عوارضی چون برافروختگی چهره، سقوط فشارخون و تاکیکاردی جبرانی می‌شوند که مجموعه این عوارض به نحو معنی‌داری مقادیر مصرف قابل تحمل برای بیماران را کاهش می‌دهد. البته، در بیمارانی که گرفتار ایسکمی عروق محیطی بوده، اتساع اضافی عروق و کاهش درد ایسکمیک برای آن‌ها سودمند باشد، از این ترکیب‌ها استفاده می‌شود. ضمناً فعالیت‌های

فیبرینولیتیکی PGI_2 و PGE_1 و مهار فعال شدن نوتروفیل‌ها را نیز باید به مزایای درمانی آن‌ها اضافه کرد (۲).

■ داروهای جدید

استفاده از مهارکننده‌های سنتز ترومبوکسان A_2 ،* (TSIs) مثل Picotamide و Dazoxi-ben، آنتاگونیست گیرنده TXA_2 (TRA**) مثل Picotamide و بازدارنده‌های گیرنده گلیکوپروتئین II b / III a مثل Tirofiban، Iamifiban که در آینده نزدیک به فهرست داروهای ضدپلاکتی افزوده خواهند شد، شانس انتخاب داروی مناسب‌تری را برای بیماران افزایش خواهند داد (۲).

زیرنویس

* Vane 1994 Nature

منابع

1. Vander AJ, Sherman JH, Luciano DS. Human physiology 5th ed. McGraw - Hill 1990. pp: 689 - 691.
2. Muller TH, Binder K, Guth D. pharmacology of current or future antithrombotic therapy cardiology clinics 1994. 12(3): 411 - 421.
3. Dollery C. Therapeutics drugs. Churchill livingstone first Ed. 1991. pp: 375 - 378.
4. Moncada S, Higgs A. Mechanisms of disease: the L - Arginine - nitric oxide pathway N Engl J Med 1003; 392: 2002 - 2005.
5. Diener HC, Cunha L, Forbes C. European stroke prevention study 2. Dipyridamole and ASA in the secondary prevention of stroke. J Neurolog Sci. 1996; 143: 1 - 9.
6. Majerus PW, Broze GJ, Miletich JP. Anticoagulant, thrombolytic & antiplatelet Drugs. in: Goodman. & Gilman's the pharmacological Basis of therapeutics 9th Ed McGraw - Hill 1996; pp: 1354.



داروهای بند آورنده خون

دکتر سید محمد صدر

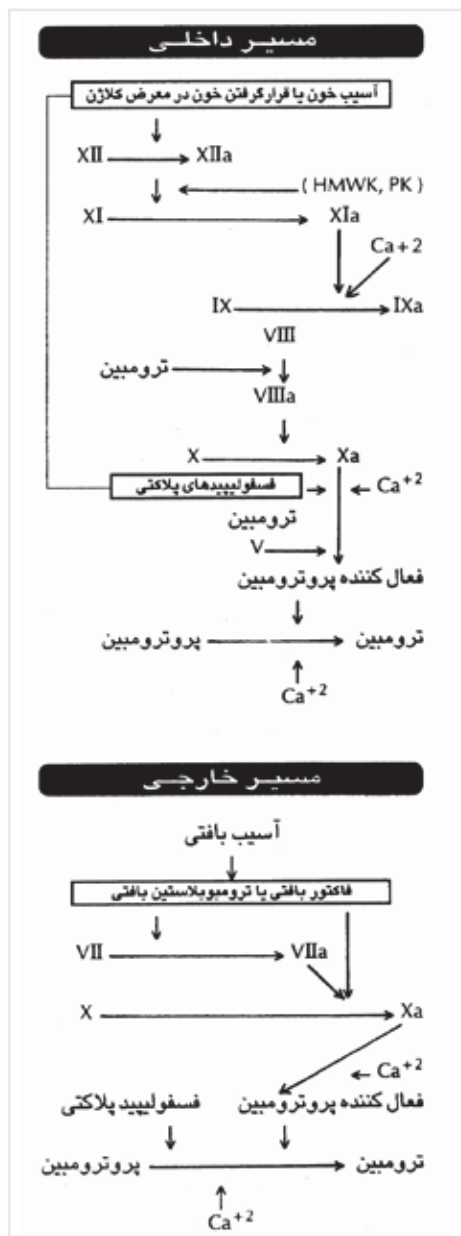
مکانیسم خارجی برای شروع تشکیل فعال کننده با یک جدار آسیب دیده رگ یا بافت‌های خارج رگی شروع می‌شود. بافت آسیب‌دیده مجموعه‌ای از چند فاکتور موسوم به فاکتور بافتی یا ترومبوپلاستین بافتی را آزاد می‌کند. این مجموعه به‌ویژه از فسفولیپید حاصل از غشاهای بافتی و یک مجموعه لیپوپروتئینی محتوی یک آنزیم پروتئولیتیک مهم تشکیل شده است. مجموعه لیپوپروتئینی فاکتور بافتی با فاکتور VII موجود در خون مجتمع شده و این مجموعه در حضور یون‌های کلسیم به روش آنزیمی بر روی فاکتور X عمل کرده و فاکتور X فعال شده (Xa) را تشکیل می‌دهد، فاکتور Xa بلافاصله با فسفولیپیدهای بافتی که بخشی از فاکتور بافتی هستند یا با فسفولیپیدهای اضافی که از پلاکت‌ها آزاد می‌شوند و همچنین با فاکتور V ترکیب شده و مجموعه‌ای موسوم به فعال کننده پروترومبین تشکیل می‌دهد. این مجموعه در عرض چند ثانیه پروترومبین را به ترومبین تبدیل می‌کند. مکانیسم دوم برای شروع تشکیل فعال کننده پروترومبین و بنابراین، شروع لخته شدن، با آسیب خود خون یا قرار گرفتن خون در معرض کلاژن در جدار رگ آسیب دیده شروع شده به وسیله سری واکنش‌های متوالی و افزایش یابنده ادامه می‌یابد.

بیش از ۵۰ ماده مختلف که در انعقاد خون تأثیر دارند، در خون و بافت‌ها پیدا شده‌اند که بعضی از آن‌ها موسوم به مواد انعقادی موجب پیشبرد انعقاد و بعضی از آن‌ها موسوم به مواد ضدانعقادی موجب مهار انعقاد می‌گردند. منعقد شدن یا نشدن خون بستگی به تعادل بین این دو گروه ماده دارد. در حال طبیعی، مواد ضدانعقادی برتری داشته و خون منعقد نمی‌گردد، اما هنگامی که رگی پاره می‌شود مواد انعقادی در ناحیه آسیب فعال شده و مواد ضدانعقادی را تحت الشعاع قرار می‌دهند و سپس یک لخته خون تشکیل می‌گردد. تقریباً تمام محققان هم صدا می‌باشند که انعقاد خون در سه مرحله اساسی انجام می‌شود:

۱- در پاسخ به پاره شدن رگ یا آسیب خود خون مجموعه پیچیده‌ای از واکنش‌های شیمیایی پشت سر هم در خون انجام می‌گیرد. نتیجه خالص، تشکیل مجموعه‌ای از مواد فعال شده است که روی هم فعال کننده پروترومبین نامیده می‌شوند.

۲- ماده فعال کننده پروترومبین، تبدیل پروترومبین به ترومبین را کاتالیز می‌کند.

۳- ترومبین به عنوان یک آنزیم عمل کرده و فیبرینوژن را به رشته‌های فیبرین تبدیل می‌کند که پلاکت‌ها، گلبول‌های سرخ و پلاسما را بین خود به دام انداخته و لخته را تشکیل می‌دهند.

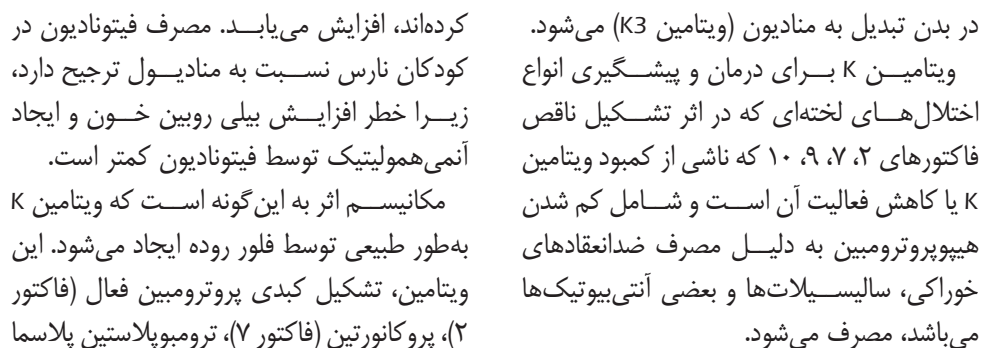


آسیب خون یا قرار گرفتن خون در معرض کلاژن جدار رگ، دو عامل انعقادی مهم در خون را تغییر می‌دهد؛ فاکتور XII و پلاکت‌ها.

هنگامی که فاکتور XII بر اثر تماس پیدا کردن با کلاژن یا یک سطح ترشونده از قبیل شیشه تکان می‌خورد یک شکل جدید به خود می‌گیرد که آن را به یک آنزیم پروتئولیتیک موسوم به XIIa تبدیل می‌کند. هم‌زمان با آن، آسیب وارده به خون، باعث آسیب به پلاکت‌ها به علت چسبیدن به کلاژن یا به سطح ترشونده می‌گردند و این موضوع فسفولیپید پلاکتی را آزاد می‌کند. فاکتور XIIa به روش آنزیمی روی فاکتور XI عمل کرده و آن را نیز فعال می‌کند و این عمل مرحله دوم در مسیر داخلی را تشکیل می‌دهد. این واکنش نیاز به کینینوژن با وزن مولکولی زیاد (HMWK) دارد و توسط پرکالیکرین (pk) فعال می‌گردد. فاکتور XIa به روش آنزیمی روی فاکتور IX عمل کرده و این فاکتور را نیز فعال می‌سازد. فاکتور IXa با همکاری فاکتور VIII و فسفولیپیدهای پلاکتی، فاکتور X را فعال می‌کند. در این مرحله مانند مسیر خارجی می‌باشد و باعث فعال شدن پروترومبین می‌گردد (۱). اکنون پس از بررسی مکانیسم انعقاد خون به شرح مختصر چهار داروی ضدخونریزی می‌پردازیم.

■ ویتامین K

ویتامین K یک ویتامین محلول در چربی است. فیتونادیون (ویتامین 1K) فرم سنتتیک محلول در چربی ویتامین K است. منادیول سدیم دی‌فسفات (ویتامین K4) یک مشتق محلول در آب است که



آکادمی متخصصان کودکان آمریکا به منظور جلوگیری از بیماری خونریزی در نوزاد مصرف فیتونادپون را در زمان تولد توصیه می‌کند، زیرا ویتامین K مربوط به مادر به دلیل عبور کم از جفت در حد مناسب نیست و باکتری‌های روده‌ای مسؤول سنتز طبیعی ویتامین K، تا ۵ تا ۸ روز بعد از تولد حضور ندارند. علاوه بر این خطر بیماری خونریزی در نوزادانی که مادرانشان در دوران حاملگی داروهای ضد تشنج (مثل فنوباریتال، فنی‌توین) دریافت

صورت، ورم، درد و قرمزی در محل تزریق و ذایقه غیر عادی می‌باشد.

هیچ دستور غذایی توصیه شده‌ای برای ویتامین K وجود ندارد، زیرا رژیم غذایی معمولی و سنتز باکتری‌هایی روده‌ای ویتامین K مورد نیاز بدن و حتی بیش از آن را تأمین می‌کند. حداقل نیاز روزانه ویتامین K برای بزرگسالان ۰/۳ میکروگرم برای هر کیلوگرم از وزن بدن و برای خردسالان ۱ تا ۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن می‌باشد.



میلی گرم و به صورت ۱ تا ۲ بار در روز است. فیتونادبون خوراکی به عنوان آنتی دوت در هیپوپروترومبین خون ناشی از دارو و در مقابل القاکننده‌های ضدانعقادی در بزرگسالان به مقدار ۱۰ - ۲/۵ میلی گرم (تا ۲۵ میلی گرم) در روز مصرف می شود و ممکن است در صورت نیاز بعد از ۱۲ تا ۴۸ ساعت تکرار شود. این مقدار برای خردسالان ۵ تا ۱۰ میلی گرم در روز است.

فیتونادبون تزریقی به عنوان آنتی دوت در کاهش پروترومبین خون و در مقابل القاکننده‌های ضدانعقادی (به جز نوع هپارین) در بزرگسالان به صورت داخل عضلانی و زیرجلدی و به مقدار ۱۰ - ۲/۵ میلی گرم (تا ۲۵ میلی گرم) مصرف می شود و در صورت نیاز بعد از ۸ - ۶ ساعت تکرار می گردد. این مقدار در کودکان ۱ تا ۲ میلی گرم و در خردسالان ۵ تا ۱۰ میلی گرم است.

جهت جلوگیری از بیماری خونریزی در نوزادان مقدار ۱ - ۰/۵ میلی گرم فیتونادبون به صورت داخل عضلانی یا زیرجلدی به سرعت بعد از زایمان تزریق می شود. در صورت نیاز (اگر مادر در دوران حاملگی داروهای ضدتشنج دریافت کرده باشد) این تزریق بعد از ۸ - ۶ ساعت تکرار می شود (۲).

■ آپروتینین

آپروتینین، مهارکننده پروتئیناز است که دارای اثر ضدخونریزی و ضدحل کنندگی فیبرین است. این دارو در موقع عمل جراحی پیوند شریان کرونر و به منظور جلوگیری از خونریزی مصرف می شود. آپروتینین به

بهترین منابع تأمین ویتامین K شامل سبزیجات برگ دار، انواع گوشت و لبنیات می باشد. مقدار کمی از ویتامین K در اثر پختن غذا از بین می رود. تعیین مقدار مصرف ویتامین K باید بر مبنای آزمایش های عملکرد لخته باشد. ویتامین K دریافتی از رژیم غذایی و دیگر منابع باید در تعیین مقدار مصرف درمانی مورد ارزیابی قرار گیرد.

در زمان خونریزی شدید مصرف خون یا پلاسما تازه به دلیل تأخیر در فعالیت مقدار مصرف اولیه ویتامین K ضروری است.

هر زمان که تزریق ویتامین K امکان پذیر باشد بر روش های دیگر مصرف ترجیح دارد، به ویژه در هنگامی که به دلیل مشکلات جذب، مصرف خوراکی ممکن نیست. به دلیل خطر ایجاد واکنش های شبیه حساسیت، تزریق وریدی ویتامین K توصیه نمی شود. مقدار مصرف منادیول خوراکی در بزرگسالان در بیماری هیپوپروترومبین ثانویه خون ناشی از شریان انسدادی و فیستول صفراوی، ۵ میلی گرم در روز می باشد. منادیول خوراکی به عنوان آنتی دوت داروهای ایجادکننده هیپوپروترومبین ثانویه خون مثل ضدباکتری های و سالیسیلات ها به مقدار ۵ تا ۱۰ میلی گرم در روز در بزرگسالان و نوجوانان مصرف می شود.

منادیول تزریقی به مقدار ۵ تا ۱۵ میلی گرم، ۱ تا ۲ بار در روز و به صورت تزریق داخل عضلانی و یا زیرپوستی و به عنوان آنتی دوت داروهای ایجادکننده هیپوپروترومبین خون در بزرگسالان مصرف می شود. این مقدار در خردسالان ۵ تا ۱۰



منظور کاهش خونریزی قبل از عمل جراحی و از بین بردن نیاز به تزریق خون در بیماران تحت عمل جراحی بای پس قلبی تنفسی که در مرحله تکرار عمل جراحی پیوند شریان کرونر (CABG*) می باشند، مصرف می شود. این دارو هم چنین در CABG به ویژه در زمان افزایش خطر خونریزی (نقص بند آمدن خون به دلیل مصرف مهار کننده چسبندگی پلاکت ها یا بیماری های لخته ای دیگر) و یا زمانی که خون برای تزریق وجود ندارد و یا تزریق آن قابل قبول نیست، به کار می رود. مصرف آپروتینین در اعمال جراحی دیگر و به منظور کاهش خونریزی و جلوگیری از تزریق خون نیز مورد مطالعه قرار گرفته است ولی برای حصول به نتیجه قطعی، مطالعات بیشتری مورد نیاز است.

آپروتینین یک مهار کننده پروتئیناز است. مکانیسم دقیق عمل آن که باعث کاهش خونریزی می شود مشخص نیست ولی قدر مسلم اثرات متعددی بر سیستم لخته شدن خون می گذارد. بیمارانی که تحت عمل بای پس قلبی تنفسی هستند، تغییرات مضر در اجزای خونشان، سلول های خونی و پروتئین های ویژه دخیل در لخته سازی ایجاد می شود که افزایش خطر خونریزی بعد از عمل جراحی را باعث می شود. به نظر می رسد که طی این عمل جراحی، نقص عملکردی پلاکت ها اصلی ترین عامل نارسایی در بند آمدن خون باشد. شواهدی وجود دارد که آپروتینین باعث حفظ عملکرد پلاکت ها می شود ولی مکانیسم عمل آن مشخص نیست. علاوه بر این، آپروتینین به طور مستقیم از حل شدن فیبرین توسط پلاسمین مهار کننده و کالیکرین جلوگیری می کند. آپروتینین

هم چنین از فاز ابتدایی آبشار انعقادی داخلی (فاز تماس) با مهار کالیکرین جلوگیری می کند که این ماده به نوبه خود مانع فعالیت فاکتور ۱۲ می شود. داروهایی که با آپروتینین تداخل دارند شامل مهار کننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین، عوامل ترومبولیتیک مثل استرپتوکیناز و اورو کیناز می باشند. تمام بیماران دریافت کننده آپروتینین تزریقی باید ابتدا با مقدار مصرف آزمایشی نسبت به بروز واکنش های حساسیتی مورد ارزیابی قرار گیرند. مقدار مصرف آزمایشی (۱ میلی لیتر) باید به صورت داخل وریدی و حداقل ده دقیقه قبل از مقدار مصرفی تزریق شود. در مورد بیمارانی که این دارو را قبلاً دریافت کرده اند، در موقع مصرف مجدد آپروتینین حتی به مقدار مصرف آزمایشی، احتیاط های ویژه به دلیل خطر وقوع شوک آنافیلاکتیک ضروری است. بعد از مصرف موفقیت آمیز مقدار مصرفی آزمایشی، تزریق داخل وریدی یک آنتاگونیست هیستامین H1 مثل دی فن هیدرامین قبل از تزریق مقدار مصرف نگهدارنده آپروتینین توصیه می شود.

مقدار مصرف آپروتینین تزریقی در بزرگسالان و به منظور جلوگیری از خونریزی در عمل جراحی پیوند شریان کرونر به شرح زیر است:

الف - روش مقدار مصرف بالا

- * مقدار مصرف آزمایشی به مقدار $10,000 \text{ KIU}^{**}$
- (۱ میلی لیتر) و به صورت تزریق داخل وریدی
- * مقدار مصرف اولیه به مقدار $2,000,000 \text{ KIU}$
- (۲۰۰ میلی لیتر) و به صورت تزریق داخل وریدی
- * مقدار مصرف نگهدارنده به مقدار $500,000 \text{ KIU}$



اسید به‌طور رقابتی فعال شدن پلاسمینوژن را مهار می‌کند و از این طریق تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین (فیبرینولیزین) را کاهش می‌دهد. فیبرینولیزین آنزیمی است که لخته‌های فیبرین، فیبرینوژن و دیگر پروتئین‌های پلازما از جمله فاکتورهای پیش انعقادی ۵ و ۸ را از بین می‌برد. ترانکسامیک اسید به‌طور مستقیم نیز فعالیت پلاسمین را مهار می‌کند و برای جلوگیری از تشکیل پلاسمین مقدار بیش از نیاز ترانکسامیک اسید ضروری است. در آزمایشگاه، توان آنتی‌فیبرینولیتیک ترانکسامیک اسید تقریباً ۵ تا ۱۰ برابر آمینو کاپرونیک اسید است. در بیماران مبتلا به آنژیوادم اِرتی، مهار تولید و فعالیت پلاسمین توسط ترانکسامیک اسید، ممکن است از حمله آنژیوادمی جلوگیری کند. مکانیسم این اثر کاهش اثر القایی پلاسمین در فعال نمودن کمپلمان C۱ می‌باشد. عوارضی که به‌ندرت توسط ترانکسامیک ایجاد می‌شود، نیاز به مراقبت پزشک دارد که شامل تاری دید یا تغییرات دیگری در دید، کاهش فشار خون (سرگیجه، گیجی، ضعف یا خستگی غیرعادی) می‌باشد که ممکن است با تزریق سریع داخل وریدی همراه باشد. ترومبوز یا ترومبوآمبولیسم (درد سینه، کشاله ران و یا ساق پا) سردرد شدید و ناگهانی، کوتاه شدن ناگهانی تنفس، اشکال در تکلم، تغییرات در دید، ضعف یا بی‌حسی در بازو و ساق پا و از دست رفتن ناگهانی تعادل از عوارضی است که بسته به محل تشکیل لخته یا آمبولی ایجاد می‌شود.

ممکن است در بیماران مبتلا به نارسایی عملکرد کلیه و یا در زمان ایجاد تهوع، استفراغ و یا اسهال نیاز به

در ساعت (۵۰ میلی‌لیتر در ساعت) و به صورت انفوزیون داخل وریدی

* مقدار مصرف پمپ حمله که به مقدار مصرف اولیه اضافه می‌شود به مقدار KIU ۲,۰۰۰,۰۰۰ (۲۰۰ میلی‌لیتر)

ب - روش مقدار مصرف پایین

* مقدار مصرف آزمایشی به مقدار KIU ۱۰,۰۰۰ (۱ میلی‌لیتر) و به صورت تزریق داخل وریدی

* مقدار مصرف اولیه به مقدار KIU ۱,۰۰۰,۰۰۰ (۱۰۰ میلی‌لیتر) و به صورت تزریق داخل وریدی

* مقدار مصرف نگهدارنده به مقدار KIU ۲۵۰,۰۰۰ در ساعت (۲۵ میلی‌لیتر در ساعت) و به صورت انفوزیون داخل وریدی

* مقدار مصرف پمپ حمله که به مقدار مصرف اولیه اضافه می‌شود به مقدار KIU ۱,۰۰۰,۰۰۰ (۱۰۰ میلی‌لیتر) (۲).

■ ترانکسامیک اسید

ترانکسامیک اسید یک داروی آنتی‌فیبرینولیتیک و یک عامل ضدخونریزی است. این دارو در خونریزی ناشی از عمل جراحی دندان و با کشیدن آن و اعمال جراحی دیگر مصرف می‌شود و برای پیش‌گیری درمان در بیماری هموفیلی (بیمارانی که دارای نقص در فاکتور ۸ و ۹ هستند) به کار می‌رود. ترانکسامیک اسید هم‌چنین در خونریزی ناشی از مصرف عوامل ترومبولیتیک مثل استرپتوکیناز و اورو کیناز مصرف می‌شود.

مکانیسم اثر به این گونه است که ترانکسامیک



کاهش مقدار مصرف ترانکسامیک اسید باشد. توصیه شده است که در صورت ایجاد عوارض ترمبوآمبولیک و یا وجود تغییراتی در نتایج آزمایش‌های چشم‌پزشکی باید مصرف دارو قطع شود.

ترانکسامیک اسید تزریقی باید به صورت داخل وریدی مصرف شود و سرعت تزریق از ۱۰۰ میلی گرم (۱ میلی لیتر) در دقیقه بیشتر نباشد تا از وقوع کاهش فشارخون جلوگیری کند.

برای جلوگیری از خونریزی بعد از عمل جراحی مقدار ۲۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن از قرص ترانکسامیک اسید، سه یا چهار بار در روز در مدت ۲ تا ۸ روز بعد از جراحی مصرف می‌شود. در خونریزی بعد از عمل جراحی و بافت‌برداری از گردن رحم ۱ تا ۱/۵ گرم ترانکسامیک اسید خوراکی، هر هشت تا دوازده ساعت در روز و در مدت ۱۲ روز بعد از جراحی مصرف می‌شود.

در بیماران مبتلا به هموفیلی جهت جلوگیری از خونریزی بعد از عمل جراحی دندان باید قبل از شروع عمل ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم از وزن بدن ترانکسامیک تزریقی به صورت داخل وریدی مصرف شود. عوامل ایجاد لخته (فاکتور ۸ یا ۹) نیز در این حالت باید مصرف گردند (۲).

■ آمینوکاپروئیک اسید

آمینوکاپروئیک اسید جزء داروهای گروه آنتی فیبرینولیتیک و ضد خونریزی است. این دارو به منظور پیش‌گیری و درمان خونریزی بعد از اعمال جراحی مصرف می‌شود. آمینوکاپروئیک اسید هم‌چنین

در جهت پیش‌گیری و درمان خونریزی مربوط به جراحی دندان در بیماران مبتلا به هموفیلی تجویز می‌شود. آمینوکاپروئیک اسید در درمان خونریزی شدید بعد از جراحی قلب (با یا بدون بای‌پس قلبی) و portacaval shunt، برداشت پروستات، برداشت کلیه و در خونریزی همراه با نارسایی‌های هماتولوژیک (مثل آنمی آپلاستیک)، جدایی زودرس جفت (با تأیید آزمایشگاهی هیپرفیبرینولیز)، سیروز کبدی، بیماری نتوپلاستیک و بیماری‌های پلی سیستمیک یا نتوپلاستیک سیستم ادراری - تناسلی مصرف می‌شود. بیماران هموفیلی که دارای نقص در فاکتورهای ۸ و ۹ می‌باشند در زمانی که تحت عمل جراحی قرار می‌گیرند و یا در زمان کشیدن دندان و یا سایر جراحی‌های دندان نیاز به آمینوکاپروئیک اسید دارند. این دارو باعث جلوگیری یا کاهش خونریزی در طول جراحی و بعد از آن می‌شود و نیاز بیمار به فاکتورهای انعقادی را کاهش می‌دهد. آمینوکاپروئیک اسید هم‌چنین برای جلوگیری از خونریزی ضمن عمل جراحی و بعد از آن در بیماران مبتلا به نقص انعقادی به غیر از هموفیلی (شامل بیماری Vonwillebrand و یا نقص فاکتورهای دیگر به غیر از فاکتور ۸ و ۹) نیز مصرف می‌شود. آمینوکاپروئیک اسید جهت جلوگیری از عود خونریزی در پرده عنکبوتیه به ویژه در زمان تأخیر در عمل جراحی مورد استفاده قرار می‌گیرد. مکانیسم عمل آمینوکاپروئیک اسید به این گونه است که به‌طور رقابتی از فعال شدن پلاسمینوژن جلوگیری می‌کند و از این طریق تبدیل پلاسمینوژن به



اسید مشابه مقدار شربت است. مقدار مصرف تزریقی آمینوکاپروویک اسید به این شرح است: در سندروم‌های خونریزی‌دهنده حاد، مقدار مصرف اولیه ۴ تا ۵ گرم است که به صورت انفوزیون داخل وریدی و در مدت یک ساعت انجام می‌شود و پس از آن تزریق ۱۰ گرم در ساعت به صورت انفوزیون تا ۸ ساعت و یا دریافت پاسخ مناسب ادامه می‌یابد. جهت جلوگیری از عود خونریزی در پرده عنکبوتیه ۳۶ گرم در روز (۱۸ گرم در ۴۰۰ میلی‌لیتر دکستروز ۵ درصد در مدت ۱۲ ساعت) از آمینوکاپروویک اسید به صورت انفوزیون داخل وریدی برای مدت ده روز مصرف می‌شود. سپس درمان با مصرف خوراکی ادامه می‌یابد. در کودکان جهت درمان خونریزی شدید ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن یا ۳ گرم به ازای هر مترمربع از سطح بدن آمینوکاپروویک اسید به صورت انفوزیون داخل وریدی در یک ساعت مصرف می‌شود. در هر صورت در ۲۴ ساعت مقدار مصرف دارو نباید از ۱۸ گرم بر هر مترمربع از سطح بدن بیشتر باشد (۲).

زیرنویس

* Coronary artery bypass graft

** KIU: Kallikrein Inhibitor Units

منابع

1. Majerus PW, Broze GJ, Miletich JP. Anticoagulant, thrombolytic, and antiplatelet drugs. in: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. Vol II. New York: pergamon press, 1990; 1311 - 1325.

2. USPDI, drug information for the health care professional. vol IA. Rockville MD: USP publication. 1996; 65 - 68, 466 - 469, 2900 - 2903, 3010 - 3012.

پلاسمین (فیبرینولیزین) را کاهش می‌دهد. این آنزیم لخته‌های فیبرین و فیبرینوژن و دیگر پروتئین‌های پلازما از جمله پیش فاکتورهای انعقادی ۵ و ۸ را کاهش می‌دهد. آمینوکاپروویک اسید هم‌چنین به‌طور مستقیم فعالیت پلاسمین را مهار می‌کند. برای انجام این کار نیاز به مقدار بیشتری از آمینوکاپروویک اسید است تا برای کاهش تشکیل پلاسمین. در آزمایشگاه، اثر آنتی‌فیبرینولیتیک در آمینوکاپروویک اسید تقریباً $\frac{1}{5}$ تا $\frac{1}{10}$ ترانکسامیک است.

تزریق سریع داخل وریدی آمینوکاپروویک اسید ممکن است باعث کاهش فشارخون و یا برادیکاردی شود و به همین دلیل باید از انجام آن خودداری نمود. به منظور کاهش ایجاد ترومبوفلیت، در موقع فرو کردن سوزن و تثبیت موقعیت آن دقت بسیار ضروری است.

مقدار مصرف شربت آمینوکاپروویک اسید در سندروم‌های خونریزی‌دهنده حاد ۵ گرم در ساعت اول و سپس ۱/۲۵ - ۱ گرم در هر ساعت می‌باشد که تا ۸ ساعت و یا دریافت پاسخ مناسب ادامه می‌یابد جهت جلوگیری از خونریزی در عمل جراحی دندان در بیماران هموفیلی ۶ گرم از شربت آمینوکاپروویک بلافاصله بعد از عمل مصرف می‌شود و سپس هر ۶ ساعت، ۶ گرم دیگر میل می‌گردد و این عمل بین ۹ تا ۱۰ روز ادامه می‌یابد. به منظور جلوگیری از تکرار خونریزی در پرده عنکبوتیه پس از مصرف تزریق داخل وریدی آمینوکاپروویک اسید، ۳۶ گرم از شربت آن در هر روز (۳ گرم هر ۲ ساعت) مصرف می‌شود تا عمل جراحی پایان یابد. مقدار مصرف قرص آمینوکاپروویک



■ خلاصه

بررسی اثرات فارماکولوژیکی و فارماکودینامیکی مشتقات هپارین به دلیل ناهمگنی (هتروژن بودن) انواع آن پیچیده و بغرنج است. تفاوت موجود در وزن مولکولی هپارین موجب بروز اختلاف میان یک محصول تا محصول دیگر می شود که امری مهم است. با وجودی که هپارین های زنجیره سبک (LMWHs) در مقایسه با هپارین معمولی در غلظت خیلی پایین قرار دارند، ولی در یک دامنه وزن مولکولی حدود ۲۰۰۰ تا ۵۰۰۰، تفاوت زیادی بین هپارین های زنجیره سبک وجود دارد، که رابطه

بالینی این تفاوت کاملاً مشخص نیست.

مطالعه های اخیر نشان می دهد که تبدیل فاکتور VII به فاکتور VIIa در حد آزمایشگاه (in vitro) به وضوح توسط هپارین ها مهار می شود. این مساله یکی دیگر از جنبه های مهم در درک مکانیسم عمل هپارین ها است. فراهمی زیستی (bioavailability) و کلیرانس پلاسمایی فعالیت ضدفاکتور شماره ده فعال (anti-Xa) به خوبی شناخته شده است. در صورتی که نتایج از بین رفتن فراهمی زیستی فعالیت ضدفاکتور دو انعقادی فعال (anti-IIa) هنوز مشخص نیست.



هفته و به صورت زیرجلدی در مقایسه با بیمارانی که هپارین معمولی دریافت نموده بودند، به نحو معنی‌داری کمتر است.

۳- خطر اوستئوپروز در اثر مصرف طولانی مدت هپارین زنجیره سبک، کمتر از هپارین معمولی است.

■ مکانیسم عمل هپارین‌ها

اثر ضدانعقادی هپارین در اصل به واسطه اتصال به آنتی ترومبین شماره سه (AT-III) است که مانع فعالیت تعدادی از فاکتورهای انعقادی می‌شود، که مهم‌ترین آن‌ها فاکتورهای انعقادی شماره Xa و IIa هستند.

● خونریزی مهم‌ترین عارضه جانبی تکرار شونده و مهم هپارین‌ها است. ●

هپارین هم‌چنین از طریق مهار ترومبین موجب مهار تقویت چرخه‌ای می‌شود که به واسطه ترومبین فعال می‌گردد.

AT III در حضور هپارین یک مهارکننده آهسته ولی مستقیم کمپلکس فاکتور بافتی XIIIa است. مطالعه‌های اخیر نشان داده که هپارین‌ها هم‌چنین فعالیت فاکتور هفت را به صورت *in vitro* در خلال انعقاد خون مهار می‌کنند.

پیشنهاد شده که اثرات ضدانعقادی و ضدلخته هپارین در اصل به وسیله تسریع در غیرفعال شدن ترومبین و غیرفعال شدن فاکتور IXa و فاکتور Xa به وسیله ATIII حاصل می‌شود. علاوه بر این، تزریق هپارین به رها شدن مهارکننده

● خطر اوستئوپروز در اثر مصرف طولانی مدت هپارین زنجیره سبک، کمتر از هپارین معمولی است. ●

اطلاعی‌های اخیر نشان داده که فعالیت ضدفاکتور Xa مولکول‌های مختلف هپارین به تناسب وزن مولکولی زنجیره هپارین افزایش پیدا نمی‌کند، در صورتی که فعالیت ضدفاکتور IIa مولکول‌های متفاوت هپارین متناسب با وزن مولکولی هپارین افزایش می‌یابد. این مساله بازگوکننده این نکته است که چرا زمان فعالیت نسبی ترومبوپلاستین فعال یا (APTT) در Activated Partial - Thromboplastin Time که در واقع معیاری برای سنجیدن اثر ضدانعقادی هپارین است. با هپارین زنجیره سبک در مقایسه با هپارین معمولی کوتاه‌تر است.

مدارک زیادی تأییدکننده این نکته هستند که فعالیت ضدفاکتور Xa با اثر ضدانعقادی هپارین‌ها مشارکت دارد، علی‌رغم این که عموماً پذیرفته‌اند که فعالیت ضدفاکتور IIa نقش بزرگی در این کار بازی می‌کند. در تحقیقات جدید، سه یافته تازه فارماکولوژیک برای هپارین‌ها به دست آمده است که عبارتند از:

۱- هپارین در مقادیر بسیار کم دارای اثر Thrombopoietic است.

۲- در بیماران نیازمند به جراحی مفصل ران (hip)، کاهش پلاکت‌های خون (Thrombocytopenia) ناشی از هپارین در گروه دریافت‌کننده هپارین زنجیره سبک به مدت دو



●● در حیوانات وقتی هیپارین معمولی و هیپارین زنجیره سبک با مقادیر مساوی به عنوان جلوگیری از ایجاد لخته مصرف می‌شوند، هیپارین معمولی در موارد بیشتری موجب خونریزی می‌گردد. ●●

افرادی از میان داوطلبان سالم که مقادیر مصرف مختلف داخل وریدی هیپارین زنجیره سبک (dalteparin sodium) دریافت کرده بودند با گروهی که دارونما (پلاسیبو) دریافت می‌کردند، مقایسه گردید.

در کسانی که دارونما دریافت کرده بودند، فعالیت لخته‌زایی ثابت بود، در صورتی که افراد مورد درمان با هیپارین زنجیره سبک، کاهش فعالیت لخته‌زایی را نشان دادند.

نیمه عمر این اثر به مراتب طولانی‌تر از نیمه عمر اثر ضدفاکتور Xa هیپارین زنجیره سبک بود.

■ خطر خونریزی با هیپارین‌ها

خونریزی مهم‌ترین عارضه جانبی تکرار شونده و مهم هیپارین‌ها است. این مساله باید از زمان شروع درمان با هیپارین‌ها مورد توجه قرار گیرد. اگرچه هم هیپارین معمولی و هم هیپارین زنجیره سبک در مقادیر پیشگیری دارای قدرت ایجاد خونریزی خفیف هستند، ولی خونریزی وابسته به درمان در بعضی بیماران به وقوع می‌پیوندد. البته، در بیماران نادر به‌خصوص در دوره قبل از جراحی

مسیر فاکتور متصل به آندوتلیوم بافتی یا (TFPI) Tissue Factor Pathway Inhibitor کمک می‌کند.

●● هیپارین‌های زنجیره سبک در حال حاضر به‌طور وسیع در جلوگیری و درمان ترومبو - آمبولی سیاهرگی مصرف می‌شوند که این مساله از نظر فارماکولوژیک کاملاً مستند می‌باشد. ●●

TFPI تنظیم‌کننده اصلی مسیر فاکتور VIIa / فاکتور بافتی و مهارکننده مستقیم فاکتور Xa است. هم‌چنین هیپارین باعث تسریع شکل‌گیری کمپلکس Xa - TFPI می‌شود.

■ اثر ضدلخته هیپارین‌ها

مکانیسم عمل ضدلخته هیپارین‌ها به خوبی شناخته شده نیست ولی چندین پیشنهاد در این مورد شرح داده شده که از این میان، فعالیت ضدفاکتورهای Xa و IIa مهم به نظر می‌رسد.

در یک مطالعه دقیق روی خرگوش‌ها، نشان داده شده که فعالیت ضدلخته هیپارین زنجیره سبک به‌طور مستقیم به قسمتی از مولکول که کاتالیزکننده مهار ترومبین است، وابسته نیست. روش معتبری برای ارزیابی قدرت ضدلخته هیپارین زنجیره سبک در دسترس نیست ولی یک روش جدید آزمایشی در این رابطه مورد ارزیابی قرار گرفته است.



هم مقایسه شدند، اختلافی در ایجاد موارد بروز خونریزی بین آن‌ها مشاهده نشد.

■ نتیجه

هیپارین‌های زنجیره سبک در حال حاضر به‌طور وسیع در جلوگیری و درمان ترومبوآمبولی سیاهرگی مصرف می‌شوند که این مساله از نظر فارماکولوژیک کاملاً مستند می‌باشد.

فراهمی زیستی (Bioavailability) هیپارین زنجیره سبک بعد از مصرف زیرجلدی، سه برابر بیشتر از هیپارین معمولی است. این مساله اصلی‌ترین مزیت فارماکولوژیکی هیپارین زنجیره سبک نسبت به

نیز خونریزی اتفاق می‌افتد. در حیوانات وقتی هیپارین معمولی و هیپارین زنجیره سبک با مقادیر مساوی به عنوان جلوگیری از ایجاد لخته مصرف می‌شوند، هیپارین معمولی در موارد بیشتری موجب خونریزی می‌گردد.

ماتیاسون (Matthiasson) مشاهده کرد که میزان خونریزی در اثر مصرف هیپارین‌های زنجیره سبک که نسبت فعالیت ضد $\frac{Xa}{IIa}$ کمتری دارند، در مقایسه با هیپارین‌های زنجیره سبک که نسبت فوق بیشتر است، افزایش می‌یابد. اگرچه این مساله جالب توجه است، ولی در انسان کاملاً به اثبات نرسیده است.

پیشنهاد شده که اثرات ضدانعقادی و ضدلخته هیپارین در اصل به وسیله تسریع در غیرفعال شدن ترومبین و غیرفعال شدن فاکتور IXa و فاکتور Xa به وسیله AT III حاصل می‌شود.

با تحلیل جامعی که از کارآزمایی‌های کنترل شده به دست آمد، مشخص شد که هیپارین‌های زنجیره سبک در مقایسه با دارونما (placebo)، افزایش قابل ملاحظه‌ای را در موارد خونریزی‌های جزئی (Minor bleeding episodes) موجب می‌شوند. با این وجود، به وضوح نشان داده شد که هیپارین‌های زنجیره سبک دارای خطر خونریزی مورد قبولی هستند. وقتی اطلاعات به دست آمده از آزمایش‌های کنترل شده پیرامون هیپارین‌های زنجیره سبک و مقادیر پایین هیپارین معمولی با



ولی نقش‌های مربوط آن‌ها مشخص نیست. البته، امکان دارد که عوامل دیگری نیز در اثر ضدلخته‌ای هپارین زنجیره سبک دخیل باشند.

دانسته‌های ما درباره مکانیسم عمل القای ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین یا Heparin - Induced Thrombocytopenia (HIT) اخیراً افزایش یافته و یک روش الایزا (Enzyme - Linked immunosorbent assay) قابل دسترس است. این آزمایش می‌تواند برای تأیید تشخیص این عارضه جانبی جدی هپارین‌ها مفید باشد. بدین ترتیب اخیراً نشان داده شده که تکرار تشکیل هپارین تحریک‌کننده پلاکت‌ها (HIT) با هپارین زنجیره سبک، کمتر از هپارین معمولی است. اگرچه وقوع خونریزی در حیوانات، با هپارین زنجیره سبک کم‌تر از هپارین معمولی تکرار می‌شود (با مقادیر مساوی مقدار مصرف جلوگیری از ایجاد لخته)، ولی مدرک قانع‌کننده‌ای که ثابت کند این مساله برای انسان نیز صادق است، در دست نیست. تعدادی از محصولات هپارین زنجیره سبک در دسترس است که خواص فارماکولوژیک آن‌ها مشخص نیست.

مقایسه بالینی تک به تک این هپارین‌های زنجیره سبک اخیراً شروع شده و بایستی ادامه یابد تا مؤثرترین و مناسب‌ترین آن‌ها پذیرفته شود.

منابع

Samama MM. Bara L. Guoin I. Thibault New data on the pharmacology of Heparin and low molecular weight heparin - Drugs 52 suppl. 7. 1996; 8 - 13.



هپارین معمولی است. البته، فعالیت ضدفاکتورهای Xa و IIa هپارین زنجیره سبک نیز بیشتر از هپارین معمولی است. به علاوه، هپارین زنجیره سبک تمایل کمتری برای چسبیدن به آندوتلیوم عروقی و پروتئین‌های پلاسما نسبت به هپارین معمولی دارد. هم‌چنین کلیرانس پلاسمایی فعالیت ضدفاکتور Xa هپارین زنجیره سبک، آهسته‌تر از کلیرانس پلاسمایی فعالیت ضدفاکتور IIa آن به نظر می‌رسد. مکانیسم اثر ضدلخته‌ای هپارین زنجیره سبک به درستی مشخص نیست. اگرچه فعالیت ضدفاکتورهای IIa، Xa، IXa، هم‌چنین مهار فعالیت فاکتور VII و رها شدن فاکتور مهارکننده مسیر عضله آندوتلیوم (TFPI) همگی در فعالیت ضدلخته‌ای هپارین زنجیره سبک مهم هستند،