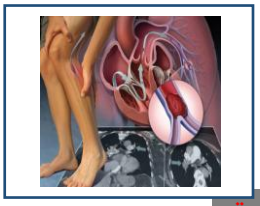


پایش آزمایشگاهی مقاومت دارویی به داروهای رایج ضدلختگی در بیماران قلبی و عروقی

قسمت سوم

دکتر حبیب‌الله گل‌افشان، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

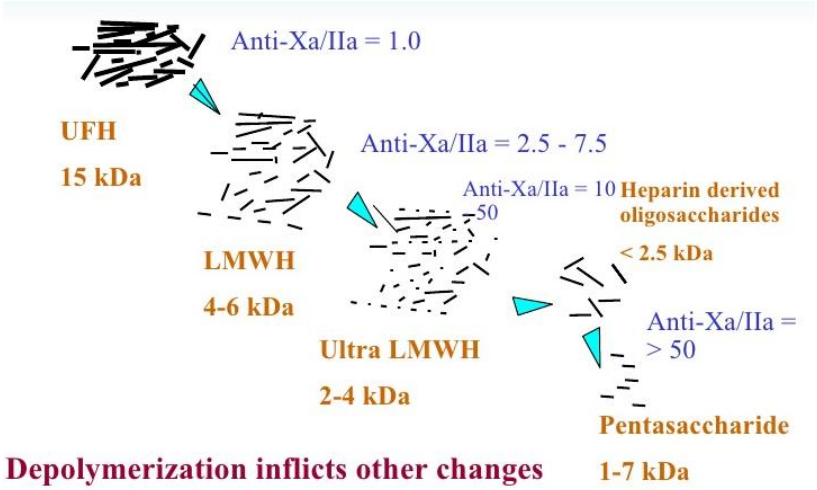
هپارین:

هپارین پلیمری طبیعی از گلیکوز آمینوگلیکان‌های سولفاته (glycosamminoglycon) است که به سه شکل فراهم است:

۱- هپارین UFH (Unfractioned) یا هپارین پلیمری با وزن مولکولی زیاد

۲- هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) که از تجزیه شیمیایی یا آنزیمی هپارین UFH به‌دست می‌آید و حاوی واحدهای ۱۵ ساکاریدی یا کمتر است.

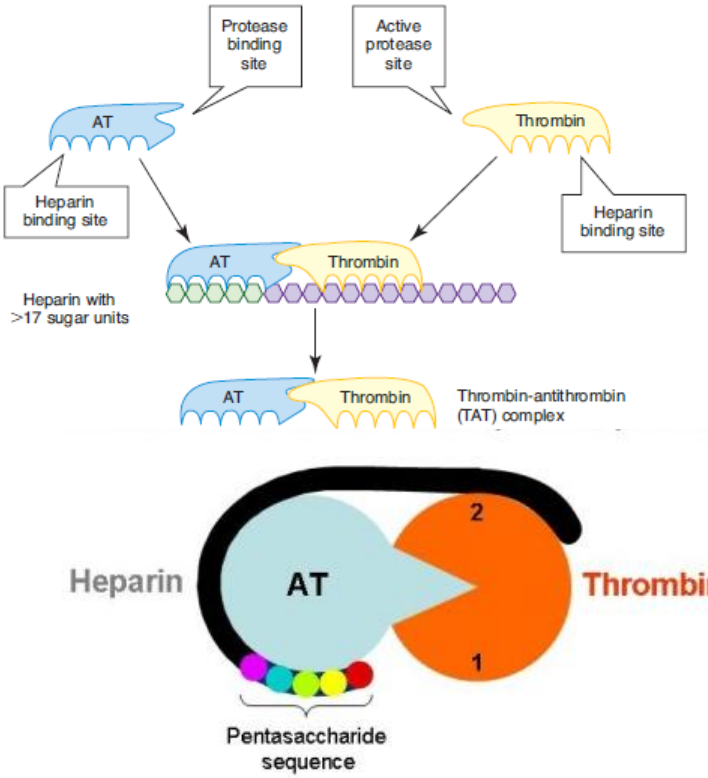
۳- فوندوپرینکس (Fondaparinux) یا پنتاساکارید حاوی ۵ توالی ساکاریدی که برای پیوند به آنتی‌ترومبین لازم است.



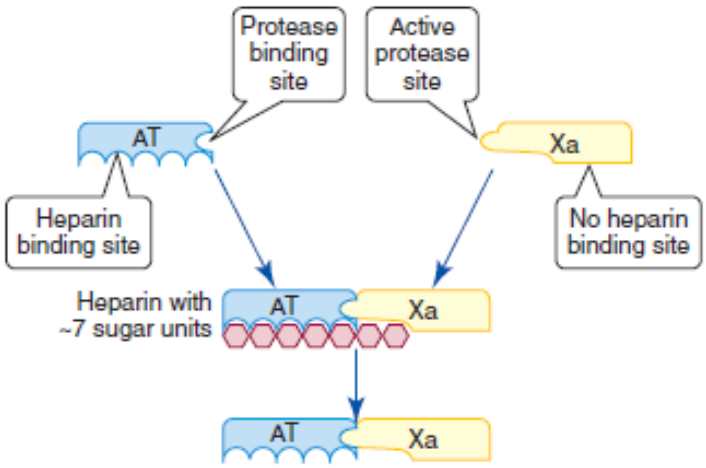
تفاوت انواع هپارین بر اساس طول شاخه‌های جانبی ساکاریدی آن می‌باشد

هپارین با پیوند به آنتی‌ترومبین، قدرت خنثی‌سازی فاکتورهای فعال انعقادی مانند ترومبین، ۱۰ فعال و تاحدودی فاکتورهای فعال ۱۲ و ۱۱ و ۹ را هزار برابر می‌کند. جایگاه پیوند هپارین با آنتی‌ترومبین یک توالی پنتاساکاریدی است که در طول هپارین پلیمری UFH به مقدار متغیر وجود دارد.

هپارین برای خنثی‌سازی ترومبین نیاز به حداقل ۱۸ واحد ساکاریدی دارد و ازاین‌رو هپارین UFH به‌علت پلیمری بودن قادر به خنثی‌سازی ترومبین و سایر فاکتورهای فعال انعقادی با فعالیت سرین‌پروتئاز است.

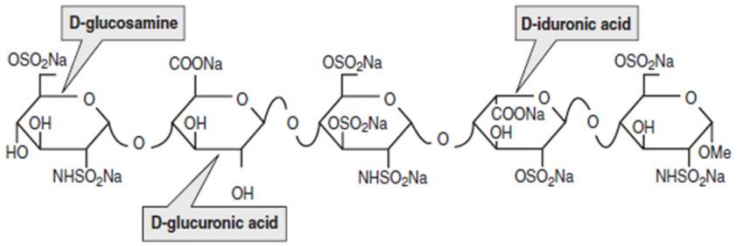


هپارین دارای نقش کاتالیست برای فعال کردن آنتی‌ترومبین جهت خنثی کردن سرین پروتئازهای فعال انعقادی مانند ترومبین و فاکتور ده فعال می‌باشد. هپارین UFH با ساختاری متجاوز از ۱۷ واحد جانبی ساکاریدی از طریق ۵ واحد ساکاریدی خود به آنتی‌ترومبین پیوند خورده و ترومبین فعال روی بقیه ساختار ساکاریدی تجمع کرده و به‌سرعت توسط آنتی‌ترومبین خنثی می‌شود. آنزیم ترومبین حدود ۴ برابر بیشتر از فاکتور ده فعال توسط هپارین UFH خنثی می‌شود، چون پل هپارینی که بین آنتی‌ترومبین و ترومبین به علت افزایش طول جانبی ساکاریدها ایجاد می‌شود در خنثی کردن ترومبین نقش مهمی دارد، درحالی‌که خنثی شدن فاکتور ده فعال نیاز به پل هپارینی نداشته و همان تغییرات آرایشی که توسط پیوند پنتاساکارید به آنتی‌ترومبین ایجاد می‌شود برای خنثی شدن آن کافی است



هپارین با وزن مولکولی کم دارای ساکاریدهای جانبی با طولی حدود یک‌سوم هپارین UFH است و به‌طور غالب فاکتور ده فعال را خنثی می‌کند، زیرا خنثی شدن ترومبین بستگی به طول شاخه‌های ساکاریدی دارد. هپارین با وزن مولکولی کم دارای نیمه‌عمر ۳ تا ۵ ساعت در مقایسه با ۶۰ تا ۹۰ دقیقه‌ای هپارین UFH است. تجویز هپارین با وزن مولکولی کم موجب کاهش ۹۰ درصدی خطر ترومبوز و ترومبوسیتوپنی (HIT) شده است. با توجه به اینکه هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) از طریق کلیه پاکسازی می‌شود، در مواردی که پاکسازی کراتینین کمتر از ۳۰cc/ min یا کراتینین سرم بیشتر از ۴mg/dl باشد و نیز در بچه‌ها، حاملگی و در افراد چاق بالای ۱۵۰ کیلوگرم با سنجش کروماژنیک Anti Xa پیگیری درمان لازم است. دوز درمانی آن ۰/۵ تا ۱/۲ واحد در سی‌سی و دوز پیشگیری آن ۰/۲ تا ۰/۵ واحد در هر سی‌سی است. نمونه خون تقریباً ۴ ساعت بعد از آخرین دوزاژ دارو که احتمال اوج غلظت پلاسمایی است (peak level) تهیه می‌شود؛ گاهی ممکن است نیاز به تهیه خون درست قبل از دریافت دوزاژ بعدی باشد (Trough level)

در هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) حضور واحدهای ۱۸ ساکاریدی شایع نیست و ازاین‌رو این‌گونه هپارین به‌صورت عمده فاکتور ۱۰ فعال را خنثی می‌کند و پنتاساکارید فوندوپرینکس (Fondaparinux) با داشتن ۵ ساکارید لازم برای پیوند به آنتی‌ترومبین، تنها قادر به خنثی‌سازی فاکتور ۱۰ فعال است.



پنتاساکارید اساسی در مولکول هپارین برای پیوند به آنتی‌ترومبین در شکل مشاهده می‌شود. فوندوپرینکس (Arixtra) یک پنتاساکارید مصنوعی و دارای همان ۵ ساکارید لازم برای پیوند به آنتی‌ترومبین است. نیمه‌عمر آن

۱۷ تا ۲۱ ساعت بوده و سولفات پروتامین قادر به خنثی‌سازی آن نمی‌باشد. بروز پدیده HIT (ترومبوز و ترومبوسیتوپنی) با تجویز این‌گونه هپارین رخ نداده یا به‌ندرت گزارش شده است

هپارین علاوه بر خنثی‌سازی فاکتورهای فعال انعقادی با ویژگی‌های زیر نیز خاصیت ضدلختگی دارد:

- ✓ رها کردن بازدارنده مسیر خارجی انعقاد خون (TFPI)
- ✓ افزایش سطح فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی
- ✓ اختلال در عملکرد پلاکت

برای پیگیری درمان با هپارین UFH از آزمایش‌های زیر استفاده می‌شود:

۱- زمان پارشیال ترومبوپلاستین (PTT)

۲- زمان ترومبین (TT)

۳- سنجش کروماژنیک آنتی Xa (Anti Xa)

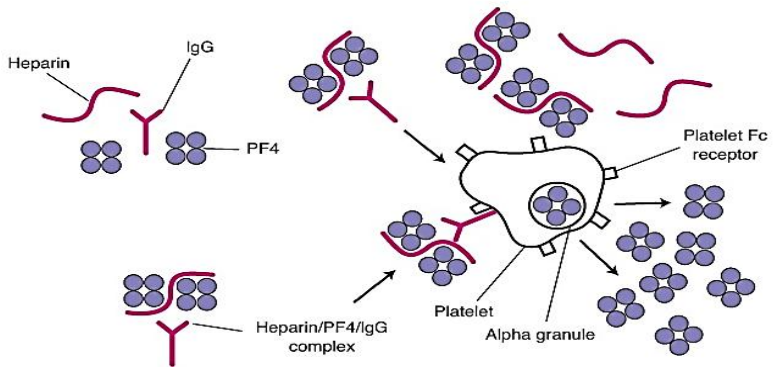
۴- زمان لخته شدن خون با فعال‌کننده‌ها (ACT)

سطح درمانی هپارین UFH طوری تنظیم می‌شود که PTT بیمار ۱/۵ تا ۲/۵ برابر پایه گردد و یا ســطح Anti Xa برابر ۰/۳ تا ۰/۷ واحد هپارین در سی‌سی گردد.

ترومبوسیتوپنی ناشی از تجویز هپارین:

افت اندک پلاکت در اوایل شروع هپارین‌درمانی پدیده‌ای شایع است و با ادامه تجویز هپارین ناپدید می‌گردد و بدون عارضه است، ولی چنانچه بیشتر از ۵۰٪ شمارش پلاکت بین روزهای ۵ تا ۱۰ از شروع درمان یا در کمتر از ۲۴ ساعت در بیماری که تا ۳۰ روز قبل تجویز هپارین داشته است، افت کند، پایه ایمونولوژیک داشته و بیمار علیرغم کاهش پلاکت در خطر ترومبوز آمبولی وریدی/ شریانی است که به آن پدیده HITT گفته می‌شود که به مفهوم ترومبوسیتوپنی و ترومبوز ناشی از تجویز هپارین است (سیستم نمره‌دهی ۴TS).

ماکرومولکولارهای PF۴ (فاکتور چهار پلاکتی) که در گرانول‌های آلفای پلاکت و نیز در گردش خون به‌صورت رهاشده، موجود است با هپارین ایجاد کمپلکس PF۴/Heparin کرده و به‌عنوان آنتی‌ژن، سیستم ایمنی را تحریک می‌کند و آنتی‌بادی از نوع IgG علیه این کمپلکس‌ها ساخته می‌شود.



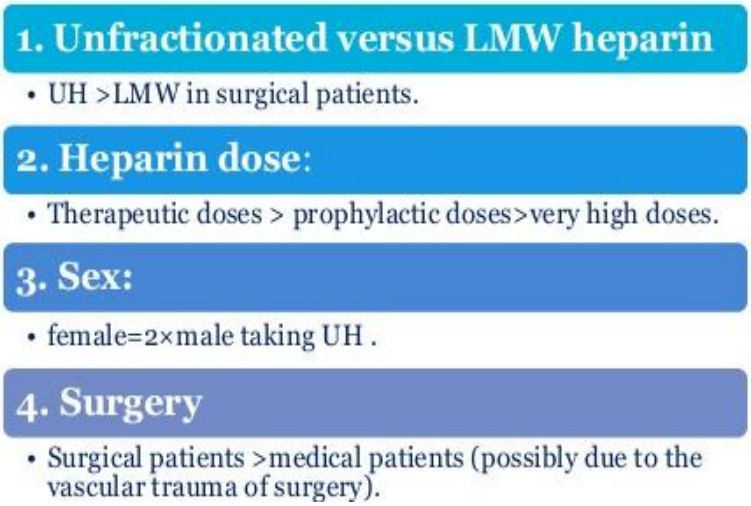
کمپلکس IgG/Heparin/PF۴

قرار گرفتن کمپلکس‌های IgG/Heparin/PF۴ بر روی پلاکت‌ها و منوسیت‌ها از طریق گیرنده FC موجب فعال شدن پلاکت‌ها و بیان فاکتور بافتی و درنتیجه پدیده لختگی می‌گردد. گفتنی است مولکول‌هایی که دارای توالی مشابه با PF۴ باشند از قبیل کموکاین‌های خانواده CXC مثل اینترلوکین ۸ و پروتئین فعال‌کننده نوتروفیل شماره ۲، می‌توانند در پیوند با هپارین پدیده HIT را تقلید کنند.

گلیکوزآمینوگلیکن‌ها (Glycosaminoglycan) نیز با پیوند به PF۴ به‌ویژه در تعویض مفصل ممکن است حالتی شبیه به HIT حتی بدون مواجهه با هپارین ایجاد کنند.

	Type I	Type II
Frequency	10-20%	2-3%
Nadir Platelet/cmm	1,00,000	50,000
Timing of onset	1-3 days	5-10days
Antibody mediated	None	HIT antibody (IgG-HeparinPF4)
Bleeding	NIL	Rare
Thrombosis	NIL	30-50%
Treatment	NIL	Stop Heparin and use nonheparin anticoagulants
Danger to life	None	Serious complications endanger life

ویژگی تایپ یک و تایپ دو عارضه ترومبوسیتوپنی ناشی از تجویز هپارین



فاکتورهای خطر برای بروز پدیده ترومبوسیتوپنی و ترومبوز القاشده ناشی از تجویز هپارین

پایش آزمایشگاهی ترومبوسیتوپنی و ترومبوز ناشی از تجویز هپارین:

۱- آزمایش الایزا/ فاکتور ۴ پلاکتی (PF۴/ELISA)

۲- آزمایش رها شدن سروتونین از پلاکت‌های انباشت شده از سروتونین رادیواکتیو (آزمون serotonin Release)

۳- فلوسیتومتری برای شناسایی میکروپارتیکل‌های پلاکتی در گردش خون (Flowcytometry for platelet micro particles)

۴- ظاهرشدن فسفاتیدیل سرین روی سطح پلاکت‌ها با استفاده از آنکسین ۵ کانژوگه‌شده با فلورسانس (expression of phosphatidyl serine)

هپارین از نوع UFH بیشتر از هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) با ترومبوسیتوپنی و ترومبوز همراه است. آنتی‌بادی ایجادشده ناشی از هپارین UFH با هپارین LMWH واکنش متقاطع دارد. پنتاساکارید فوندوپرینکس (fondaparinux) در میان خانواده هپارین‌ها به‌ندرت با ترومبوسیتوپنی و ترومبوز همراهی دارد و حتی می‌تواند در بیمار مبتلا به HIT مورداستفاده قرار گیرد. با وجودی‌که آنتی‌بادی‌های القاشده از تجویز هپارین پس از ۶ ماه از ناپدید شدن آنتی‌بادی با تجویز مجدد هپارین ظاهر نمی‌شوند، ولی پیگیری جدی بیمار در تجویز دوباره هپارین به علت احتمالی پاسخ ایمنی ثانویه با پیگیری آزمایش PF۴ الایزا و شمارش پلاکت‌ها سفارش می‌شود. ضدانعقادهای تزریقی Lepirudin که از تکنولوژی DNA با الگوی پروتئین بزاق زالو تهیه شده است و نیز آرگاتربان و بی‌والی‌رودین (Bivalirudin) که بازدارنده‌های مستقیم ترومبین هستند در بیماران مبتلا به HIT به کار می‌روند. پیگیری سطح دارو با آزمایش PTT بین ۱/۵ تا ۳ برابر میزان پایه تنظیم می‌شود. داروهای بازدارنده ترومبین، زمان ترومبین (TT) را بسیار طولانی می‌کنند و برای پیگیری سطح دارو می‌توان از زمان ترومبین رقیق‌شده (Dilute thrombin time) که در آن پلاسمای بیمار یک به چهار با پلاسمای کنترل رقیق می‌شود استفاده کرد.

مقاومت به هپارین

مقاومت به هپارین به حالتی اطلاق می‌شود که برای دست‌یابی به سطح PTT درمانی نیاز به تجویز بیش از ۳۵۰۰۰ واحد هپارین در روز باشد.

از مهم‌ترین علت‌های مقاومت به هپارین می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱- ترومبوز گسترده که با رها کردن PF۴ (فاکتور ۴ پلاکتی) و فیبرونکتین موجب خنثی شدن هپارین می‌گردد.

۲- افزایش شدید فاکتور ۸ انعقادی به‌ویژه در بیمارانی که قبل از شروع هپارین‌درمانی دارای آزمایش PTT کوتاه بوده‌اند. (گفتنی است که افزایش شدید فاکتور ۸ انعقادی در بیماری‌های التهابی رخ می‌دهد.)

۳- درمان با نیتروگلیسرین

۴- چاقی زیاد و حاملگی (با پاکسازی سریع هپارین)

۵- کاهش کمتر از ۳۰٪ آنتی‌ترومبین

۶- رخداد پدیده ترومبوسیتوپنی ناشی از تجویز هپارین (HIT)

۷- سرطان‌ها

در موارد بالا برای دست‌یابی به سطح هپارین در خون می‌توان از آزمایش اندازه‌گیری Anti-factor Xa (خاصیت ضد فاکتور ۱۰ فعال) بهره برد.

نکات مهم برای پیگیری داروهای ضد لختگی با آزمایش‌های انعقادی

- ✓ برای آزمایش‌های روتین انعقادی، ۹ حجم خون به یک حجم سیترات سدیم ۳/۲ درصد؛ برای مثال ۰/۳ سیترات سدیم و ۲/۷ سی‌سی خون و یا ۱/۸ سی‌سی خون و ۰/۲ سی‌سی سیترات سدیم اضافه و مخلوط می‌گردد و چنانچه هماتوکریت بیمار ۵۵٪ درصد باشد مقدار سیترات را بایستی طبق فرمول کاهش داد یا به‌طورکلی از ۰/۱ سی‌سی سیترات برای تهیه ۲ سی‌سی خون استفاده کرد.
- ✓ همولیز قابل‌مشاهده در نمونه خون بیانگر فعال شدن پلاکت‌ها و سیستم انعقاد در محیط آزمایشگاه بوده و نیاز به نمونه‌گیری دوباره است. کواگولومترهای نوری قادر به تشخیص درست لخته به‌عنوان نقطه پایان تست در نمونه‌های لیپمیک و زردرنگ نیستند و ازاین‌رو کواگولومترهای مکانیکی یا روش‌های دستی برای انجام آزمایش این‌گونه نمونه‌ها سفارش می‌شود.
- ✓ بستن تورنیکت به مدت طولانی موجب افزایش سطح فاکتور ۸ و فاکتور فون‌ویلبراند و کاهش کاذب پارامترهای سیستم فیبرینولیتیک می‌شود که در نتیجه کوتاه شدن کاذب زمان تست‌های انعقادی را به دنبال دارد.

- ✓ نگهداری نمونه خون در حرارت بالاتر از ۲۵ درجه موجب تخریب فاکتورهای ۵ و ۸ انعقادی گردیده و زمان انعقاد را به‌طور کاذب طولانی می‌کند، همچنین نگهداری خون در حرارت ۱ تا ۶ درجه با خودفعال شدن فاکتور ۷ انعقادی و کوتاه شدن زمان PT همراه می‌باشد.
- ✓ آلوده شدن نمونه خون حتی توسط سوزن آلوده به EDTA، هپارین، ذرات سیلیکا و سدیم فلوراید، تمام تست‌های انعقادی را بی‌ارزش می‌کند و ازاین‌رو تهیه نمونه خون جهت آزمایش انعقادی از اولویت اول نمونه‌گیری است.
- ✓ حضور کوچک‌ترین ذره لخته در نمونه نیاز به نمونه‌گیری مجدد دارد.
- ✓ تکان شدید به نمونه خون جهت مخلوط کردن خون با سیترات، موجب فعال شدن فاکتورهای انعقادی و فعال شدن پلاکت‌ها می‌گردد. مخلوط شدن خون با ضدانعقاد بایستی ۵ تا ۸ بار با حرکت ملایم با سروته کردن لوله (inversion) باشد.
- ✓ چرخاندن سوزن در پوست بیمار جهت پیدا کردن رگ موجب رها شدن فاکتور بافتی به خون گردیده و زمان انعقاد را به‌طور کاذب کوتاه می‌کند.
- ✓ تهیه نمونه خون از طریق کاتترهای مرکزی و یا از طریق ابزار تعبیه‌شده در عروق (vascular access device) در بیماران دیالیزی، نیاز به تجربه کافی برای جلوگیری از آسیب به ابزار و یا تشکیل آمبولی دارد. مسیر کاتتر بایستی نخست با ۵ سی‌سی سالین شسته شود (Flushed) و ۵ سی‌سی نخست یا حجمی برابر ۶ برابر فضای سیستم لوله‌ای کاتتر دور ریخته شود و ازآن‌پس نمونه جمع‌آوری گردد.
- ✓ آزمایش PT را می‌توان با نگهداری نمونه خون در ۱۸ تا ۲۴ درجه تا ۲۴ ساعت انجام داد.
- ✓ برای آزمایش PTT می‌توان نمونه خون را در ۱۸ تا ۲۴ درجه تا ۴ ساعت به تأخیر انداخت، ولی چنانچه آزمایش PTT به‌منظور کنترل هپارین‌درمانی باشد و به بیمار هپارین تجویز می‌شود، بایستی نمونه خون را ظرف یک ساعت سانتریفیوژ و پلاسمای بدون پلاکت را از خون جدا کرد و تا ۴ ساعت آزمایش را انجام داد. توجه داشته باشید که آلودگی پلاسما با پلاکت موجب خنثی شدن هپارین به علت رها شدن فاکتور ۴ پلاکتی گردیده و زمان PTT بیمار را به‌طور کاذب کاهش می‌دهد.
- ✓ برای انجام آزمایش‌های انعقادی نیاز به پلاسمای شفاف است که برای این منظور نمونه خون با دور g ۱۵۰۰ برای ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ می‌گردد.

حضور بیشتر از ۱۰۰۰۰ پلاکت در نمونه پلاسما موجب اختلالات زیر می‌گردد:

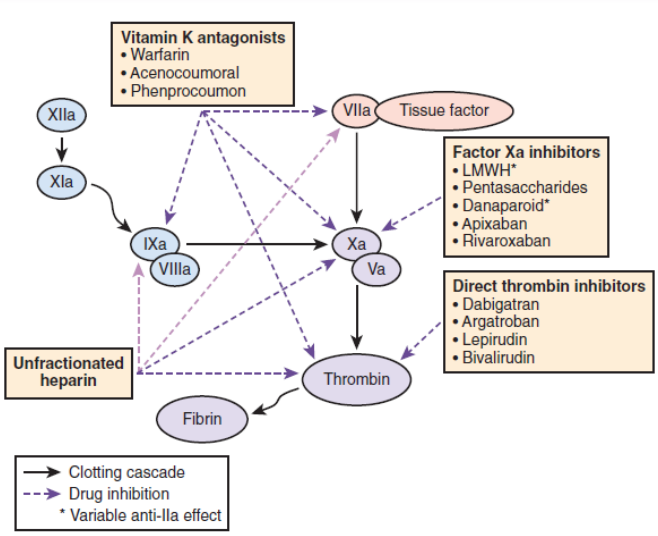
۱- رها شدن فسفولیپیدهای با شارژ منفی از پلاکت که موجب خنثی شدن آنتی‌بادی‌های ضدفسفولیپیدی و تسریع روند انعقاد می‌گردد، ازاین‌رو بهتر است که آزمایش‌های ضدفسفولیپیدی روی پلاسما با شمارش پلاکت کمتر از ۵۰۰۰ در میلی‌متر مکعب انجام گیرد که احتیاج به سانتریفیوژ دوباره پلاسما هست.

۲-پلاکت با رها کردن فاکتور ۴ پلاکتی موجب خنثی شدن هپارین در نمونه بیماری که روی درمان با هپارین است می‌شود و آزمایش زمان PTT را به‌طور کاذب کوتاه می‌کند.

۳-پلاکت‌ها با ترشح فیبرینوژن و فاکتورهای ۵ و فون‌ویلبراند در آزمایش‌های انعقادی تداخل می‌کنند.

- ✓ نگهداری پلاسمای فاقد پلاکت در ۲۰- درجه برای ۲ هفته و در ۷۰- درجه برای ۶ ماه بلامانع است. جهت آزمایش بایستی پلاسما را به‌سرعت در ۳۷ درجه آب کرده و در یک ساعت آزمایش را انجام داد.

- ✓ قبل از شروع درمان با هپارین UFH بایستی شمارش پلاکت و PTT پایه چک شود. با شروع هپارین‌درمانی آزمایش PTT و شمارش پلاکت به‌صورت روزانه چک می‌شود. افت بیشتر از ۴۰ درصدی از شمارش پلاکت گویای خطر ترومبوز و ترومبوسیتوپنی ناشی از تجویز هپارین است و بایستی به‌سرعت هپارین را قطع و درمان با داروهای بازدارنده ترومبین را شروع کرد. در طول دوران HIT استفاده از وارفارین و هپارین LMWH قدغن است.
- ✓ چنانچه میزان PTT پایه بیمار طولانی باشد بایستی به مواردی مانند بازدارنده لوپوس، حضور آنتی‌بادی علیه فاکتورها و یا کاهش فاکتورهای انعقادی شک کرد. در این حالت کنترل هپارین‌درمانی با سنجش کروماژنیک Anti Xa صورت می‌گیرد.
- ✓ پدیده‌های التهابی با افزایش دادن فیبرینوژن به بیش از ۵۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و فاکتور ۸ به بیش از ۱۹۰ درصد بالای رفرانس طبیعی، موجب کوتاه شدن زمان PTT و پوشش گذاشتن بر کمبود فاکتورهای انعقادی و مقاومت به هپارین می‌گردد.
- ✓ در بیماری که آزمایش PTT غیرطبیعی ولی آزمایش‌های طبیعی PT و زمان ترومبین دارد چنانچه هپارین‌درمانی نمی‌شود بایستی به بازدارنده لوپوس و بازدارنده علیه فاکتورهای انعقادی و به انواع هموفیلی A و B و C (کمبود ۸ و ۹ و ۱۱) فکر کرد. گفتنی است که کمبود فاکتورهای تماسی گرچه PTT را بسیار طولانی می‌کند ولی با خونریزی همراه نیست و تماس بیشتر پلاسما با شیشه در هنگام انکوباسیون ممکن است منجر به کوتاه شدن آزمایش گردد.
- ✓ در کمبود فاکتور ۱۳ تمام آزمایش‌های روتین انعقادی نرمال است. کمبود فاکتور ۱۳ علاوه بر موارد ارثی به‌صورت اکتسابی با مصرف داروهای ایزونیازید، پنی‌سیلین، والپورات و فنی‌توئین حتی در حد صفر گزارش شده است. سیکل‌های متعدد خونریزی، کیست‌های هموراژیک، تأخیر در ترمیم زخم، مرگ ناگهانی ناشی از پاره شدن کیست‌های خونی و سقط مکرر از علائم کمبود فاکتور ۱۳ انعقادی است. لخته پلاسمایی در کمبود فاکتور ۱۳ به‌سرعت در اوره ۵ مولار حل می‌شود.
- ✓ مصرف ویتامین K موجب کاهش اثرات وارفارین و کوتاه شدت زمان PT/INR می‌شود. چای سبز، آووکادو و سبزیجات با برگ‌های پهن منبع غنی از ویتامین K می‌باشند.
- ✓ در درمان ترومبوآمبولی به بیمار هپارین تجویز می‌شود و چند روز قبل از قطع هپارین، داروی وارفارین برای بیمار شروع گردیده و هنگامی که وارفارین در طیف درمانی با آزمایش PT/INR قرار گیرد، درمان با هپارین قطع شده و ممکن است درمان با وارفارین برای مدت ۶ ماه یا تا آخر عمر ادامه داشته باشد. با توجه به این که هپارین منجر به طولانی شدن PT می‌شود، ازاین‌رو زمانی که هپارین و وارفارین به‌طور همزمان تجویز می‌شود بایستی از کیت‌های PT حاوی HEPZYME (هپاریناز) یا حاوی پلی‌برن استفاده شود تا هپارین نمونه را خنثی کرده و جواب صحیحی از PT/INR به دست دهد.



داروهای ضدپلاکتی مانند آسپرین و پلاویکس و داروهای ضدلختگی مانند هپارین با وزن مولکولی کم و فوندوپرینکس و داروهای خوراکی ضدانعقاد مانند دابی‌گاتاران، ریواروکسابان، اپیکسابان و ادوکسابان نیاز به پیگیری آزمایشگاهی نداشته و در دوزاژ ثابت (Fixed dose response) بکار می‌روند

- ✓ پیگیری درمان با دوز بالای هپارین UFH که برای مثال در جراحی قلب، کاشت استنت و کاتتر قلبی استفاده می‌شود با آزمایش PTT پاسخ مناسب نمی‌دهد و در این حالت از آزمایش ACT (زمان انعقاد خون فعال‌شده) استفاده می‌شود. برای انجام آزمایش، ۲ سی‌سی خون به لوله‌ی حاوی ۱۲ میلی‌گرم خاک سیلیس (diatomaceous earth) اضافه شده و با مشاهده حرکت لوله زمان تشکیل لخته از زمان شروع نمونه‌گیری یادداشت می‌گردد. دامنه مرجع طبیعی ۹۸ ثانیه است. پاسخ ۲۰۰ تا ۲۴۰ ثانیه‌ای برای کاشت استنت و کاتتر قلبی و زمان ۴۰۰ تا ۴۵۰ ثانیه‌ای برای جراحی قلب گویای پاسخ مناسب به درمان هپارین است. برای خنثی کردن هپارین در موارد ضروری از سولفات پروتامین استفاده می‌شود که از اسپرم ماهی سالمون تهیه می‌شود و هر میلی‌گرم آن ۱۰۰ واحد هپارین UFH را خنثی می‌کند. خنثی شدن هپارین LMWH به‌صورت ناقص است.

- ✓ داروهای ضدانعقاد بازدارنده ترومبین (Thrombin inhibitor) به شرح زیر است:

* Bivalirudin (Angiomax)

* Dabigatran (pradaxa)

* Argatroban (Acova)

* Desirudin (Iprivax)

* Lepirudin (Refludan)

در میان بازدارنده‌های ترومبین dabigatran ضدانعقاد خوراکی است که نه‌تنها ترومبین آزاد بلکه ترومبین پیوندیافته با لخته را خنثی می‌کند؛ دابی‌گاتران ضدانعقادی پذیرفته‌شده جهت فیبریلاسیون دهلیزی و جلوگیری از ترومبوآمبولی است و برخلاف وارفارین تحت‌تأثیر رژیم غذایی قرار نگرفته و تداخل دارویی کمتری دارد و ازنظر فارموکولوژی نیازی به پیگیری سطح دارو با تست‌های آزمایشگاهی به‌جز شرایط خاص نیست.

برای پیگیری سطح دارویی خانواده بازدارنده ترومبین می‌توان از آزمایش‌های زیر استفاده کرد:

۱- آزمایش زمان ترومبین رقیق‌شده (dTT)

۲- آزمایش زمان لخته شدن پلاسما در مجاورت اکارین (ECT)

۳- سنجش کروموژنیک اکارین (ECA)

اکارین (Ecarin) از سم مار Echis Carinatus تهیه می‌شود و قادر به فعال کردن پروترومبین و تبدیل آن به مایزوترومبین (meizothrombin) است که توانایی اندکی برای تولید لخته دارد. داروهای بازدارنده ترومبین (به‌غیراز هپارین) قادر به خنثی کردن مایزوترومبین و طولانی کردن آزمایش ECT هستند. زمان اکارین تحت اثر داروی وارفارین و بازدارنده لوپوس قرار نمی‌گیرد. در آزمایش سنجش پلاسمای کروماژنیک پلاسمای بیمار با مقدار زیادی از پروترومبین خالص مجاور گشته و مایزوترومبین تولیدشده توسط رنگ‌سنجی موردسنجش قرار می‌گیرد.

داروهای ضدانعقادی با خاصیت بازدارندگی فاکتور Xa به شرح زیر می‌باشد:

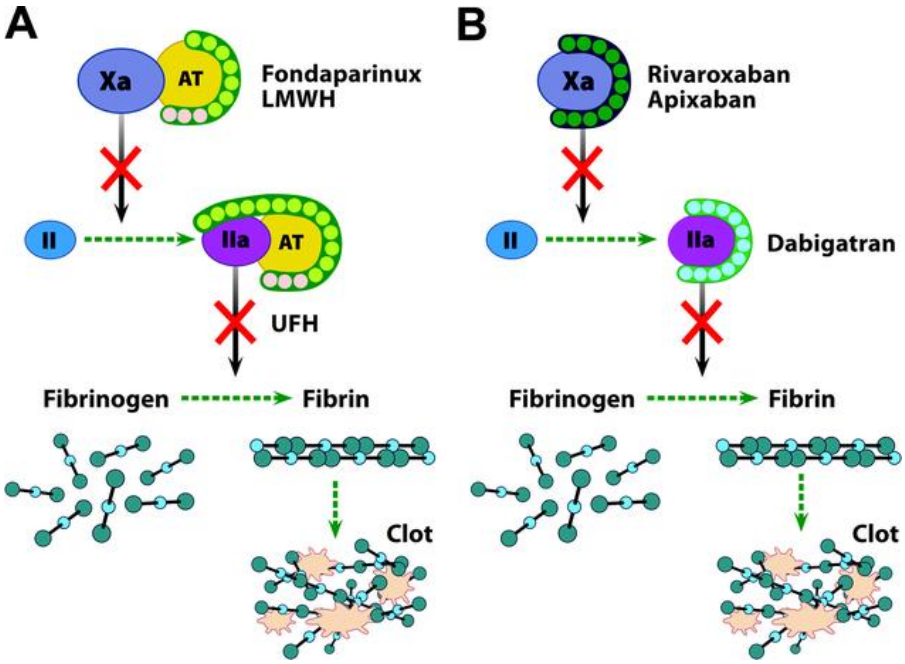
* Rivaroxaban

* Fondaparinux(Arixtra) و هپارین LMWH

* Apixaban

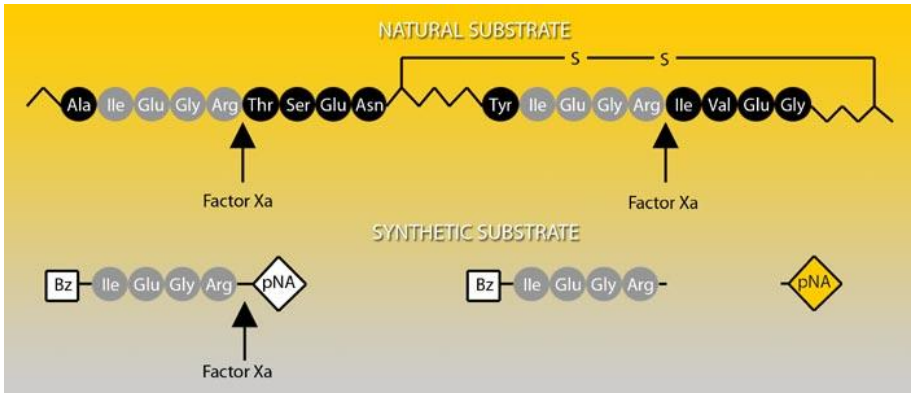
* Edoxaban

فوندوپرینکس و هپارین با وزن مولکولی کم تزریقی و بقیه به‌صورت خوراکی می‌باشند. داروهای خانواده خنثی‌کننده فاکتور ۱۰ فعال برای درمان فیبریلاسیون دهلیزی و ترومبوآمبولی پذیرفته شده است و برخلاف وارفارین در دوزاژ ثابت به بیمار تزریق می‌شود و نیاز به پیگیری آزمایشگاهی به‌جز در موارد خاص ندارد. برای پیگیری درمان می‌توان از سنجش کروماژنیک Anti Xa استفاده کرد.



سازوکارهای بازدارنده‌های فاکتور ده فعال و ترومبین برای جلوگیری از ترومبوآمبولی

برای سنجش Anti Xa، پلاسمای بیمار که حاوی داروی ضدانعقاد با ویژگی خنثی‌کنندگی فاکتور ده فعال است در مجاورت مقدار اضافی فاکتور ده فعال قرار می‌گیرد. آن مقدار از فاکتور ده فعال که توسط پلاسمای بیمار خنثی نشود، در مرحله دوم آزمایش در مجاورت سوبسترای مصنوعی فاکتور ۱۰ فعال که با پارانیتروآنیلین (PNA) کانژوگه شده قرار می‌گیرد، رها شدن رنگ زرد پارا نیتروانیلین (PNA) نسبت عکس با میزان دارو در پلاسمای بیمار دارد.



سوبسترای مصنوعی فاکتور ده فعال که با پارا نیترو انیلین کانژوگه شده است

- ✓ از بازدارنده‌های فعالیت پلاکت از طریق مسدودسازی کمپلکس گلیکوپروتئین IIb/IIIa می‌توان به داروهای abciximab، eptifibatide و tirofiban اشاره کرد. از داروهای فوق در موارد حاد مانند آنژیوپلاستی عروق کرونر

برای جلوگیری از فعال شدن و به هم چسبیدن پلاکت‌ها به‌صورت تزریقی استفاده می‌شود. ترومبوسیتوپنی از عوارض این داروها گزارش شده است.