

تأثیر داروهای انعقادی بر تست های انعقادی – بخش اول

آنتی ترومبین و شکل فعال فاکتورهای انعقادی همچون: ترومبین (IIa)، Xa، Xla، IXa، ایجاد می شود. چرا که شکل گیری کمپلکس ها موجب غیرفعال شدن برگشت ناپذیر این فاکتورها خواهند شد. در ضمن هپارین عملکرد پلاکت ها را نیز مختل می کند. از آنجایی که توسط دستگاه گوارش جذب نمیشود به صورت تزریقی تجویز می شود. نیمه عمر بیولوژیک مؤثر هپارین حدود یک ساعت است. مشتقات هپارینی با وزن مولکولی پایین (LMWH یا low molecular weight heparin) به نسبت هپارین، قدرت آنها در مهار فاکتور Xa بیشتر از مهار ترومبین بوده و کمتر از مولکول اصلی در عملکرد پلاکت ها اختلال ایجاد نموده و به همین علت نیز کمتر منجر به بروز خونریزی می شوند. نیمه عمر آنها در پلاسما بیشتر است. از هپارین جهت درمان ترومبوز وریدهای عمقی (DVT)، آمبولی ریوی (PE) و آنژین ناپایدار قفسه صدری استفاده می شود. داروی انتخابی برای زنان باردار است زیرا از جفت عبور نمی کند. شواهدی وجود دارد که نشان می دهد LMWH و وارفارین قادراند مدت بقای مبتلایان به بدخیمی را افزایش دهند.

Warfarin

نام برند کومارین می باشد، که به گونه ی گسترده ای مورد استفاده قرار می گیرد. کومارین آنتاگونیست های ویتامین K بوده و اثر درمانی آن ها ناشی از کاهش فعالیت بیولوژیکی فاکتورهای وابسته به این ویتامین (II, VII, IX, X) است. وارفارین از جفت رد شده و تراتوژنیک است، جهت بیماران باردار استفاده از هپارین ارجح تر است، زیرا نیمه عمر فعالیت آن کوتاه تر بوده و نیز از جفت عبور نمی کند. وارفارین درمانی به مدت ۳ الی ۶ ماه ادامه می یابد. وارفارین درمانی نیازمند کنترل دوره ای و تنظیم دوز بوده و با داورها و مواد غذایی واکنش متقابل دارد.

پارامترهای تشخیص انعقاد جزئی از کارهای روزمره آزمایشگاه ها در زمینه های تشخیص، ایمنی و پیشگیری و درمان است. تفسیر درست نتایج تست آزمایشگاهی در زمینه تأثیرات داروهای ضد انعقاد روی بدن موجود زنده و سیستم هموستاتیک بیمار به تجربه آزمایشگاهی و بالینی پزشکان، متکی است. در این مقاله به بررسی اشاره وار به ضد انعقاد های خوراکی، rivaroxaban و apixaban می پردازیم.

تست های روتین انعقاد خون مثل PT و aPTT و TT معمولا برای ارزیابی کارکرد انعقاد در بیماران با مصرف ضد انعقادها و یا بدون مصرف ضد انعقادها بکار می روند. برای بهبود روند درمان با مشتقات کومارین، روش استاندارد برای گزارش PT ارزیابی شده است. از این رو بررسی دوز صحیح که خونریزی را کاهش دهد، و باتوجه به اینکه حفظ بازده درمانی آنتاگونیست های K مهم است. تست های کروموتونیک مثل سنجش توان بازدارندگی فاکتور Xa در کنترل درمان با هپارین به کار می روند. Dabigartan مهار کننده ترومبین مستقیم و apixaban و rivaroxaban مهار کننده فاکتور Xa دسته جدیدی از ضد انعقادها هستند که فاکتورهای اصلی انعقاد Xa و ترومبین را مستقل از آنتی ترومبین مهار می کنند و با دوزهای ثابت بدون نیاز روتین به تنظیم دوز آزمایشگاهی به صورت خوراکی تجویز می شود.

داروهای ضد انعقادی

داروهای ضد انعقادی به صورت گسترده ای جهت درمان بیماری های ترومبوآمبولیک وریدی، مصرف می شوند. ارزش آنها در درمان ترومبوزهای شریانی، کم تر به اثبات رسیده است.

هپارین

کارایی ضد انعقادی آن به علت اثرش بر روی تقویت شدید شکل گیری کمپلکس هایی اعمال می کند که بین

اصول کلی درمان با وارفارین

بیشتر دوز وارفارین برای آغاز درمان، ۱۰ میلی گرم در روز نخست، ۵ میلی گرم در روز دوم و ۵ میلی گرم در روز سوم است. پس از ۳ روز آغازین، دوز دارو با توجه به نتایج PT بیماران تنظیم خواهد شد. زیرا که دوز اولیه بستگی به ویژگی های فردی بیماران داشته و براساس متغیرهای بالینی و ژنتیکی هر یک از آنان متفاوت است. دوز در متابولیسم و عملکرد وارفارین در بدن دخیل هستند، که عبارتند از (سایتو کروم P450 و CYP2C9 و احیاءکننده اپوکسید ویتامین K). گرچه دوز نگره دارنده معمول وارفارین ۳ الی ۹ میلی گرم در روز است اما، نحوه پاسخ بیماران به مقدار داروی تجویز شده بسیار متنوع است. جهت کهنسالان و مبتلایان به بیماری های کبدی دوزهای کمتر دارو توصیه شده است.

Rivaroxaban

یک مهارکننده خوراکی فعال فاکتور Xa است. آغاز اثر آن بسیار سریع بوده و غلظت پلاسمایی آن از ۳۰ دقیقه تا ۲ ساعت پس از مصرف به حداکثر خود می رسد. نیمه عمر آن ۳-۹ ساعت گزارش شده است. دوز تجویزی ثابت بوده و نیاز به کنترل آزمایشگاهی ندارد. ریواروکسابان هم به صورت انتخابی و هم به صورت برگشت پذیر عمل می کند. ریواروکسابان نه تنها به فاکتورهای Xa آزاد متصل می شود بلکه به فاکتور های Xa متصل به کمپلکس پروترومبیناز نیز متصل می شود.

Dabigatran

دارویی خوراکی است که دوز ثابتی داشته و ۲ بار در روز مصرف می شود. مهار کننده ترومبین می باشد و توانایی جاننشینی وارفارین را دارد. بیشترین غلظت پلاسمایی آن ۱:۲۵-۲:۳۰ ساعت پس از مصرف می باشد و نیمه عمر آن تقریباً ۱۲-۱۴ ساعت است. ریواروکسابان زودتر از دابیگاتران عمل می کند. دابیگاتران برای کاهش خطر سکته و لخته های خونی در بیماران با خطر بیماری های قلبی استفاده می شود.

Apixaban

دارویی خوراکی است که مهارکننده فاکتور Xa می باشد و به صورت انتخابی و برگشت پذیر عمل می کند. بیشترین میزان غلظت پلاسمای را ۳۰ دقیقه تا ۲ ساعت پس از مصرف دارد و نیمه عمر آن ۸ تا ۱۵ ساعت است.

apixaban مانع تولید ترومبین می شود و انتخابی بودن اتصال به فاکتور Xa در کمپلکس در مقابل Xa free نشان می دهد. توصیه می شود که با دوز ۲٫۵ میلی گرم ۲ بار در روز استفاده شود. apixaban در مسیر معده ای - روده ای جذب می شود و حدود ۲۵٪ آن از کلیه و عمدتاً از طریق مدفوع دفع می شود. ۵۰٪ آن به سرعت وارد کبد می گردد.

Fonda Parinux: (Arixtra)

این ترکیب پنتاساکارید، مهارکننده مستقیم فاکتور Xa است. عملکرد آن به صورت اتصال با آنتی ترومبین ها است. این دارو تأثیر بر ترومبین و یا پروتئین های پلاسمایی ندارد. این دارو به طور ۱۰۰٪ میزان سرعت ورود دارو به دستگاه گردش خون و دیگر بافت ها و اندام ها را پس از تزریق زیرجلدی نشان می دهد. این دارو از طریق فیلتراسیون کلیه ها دفع می شود نیمه عمر آن تقریباً ۱۷ ساعت است.

آزمون های انعقادی (PT) Prothrombin time

اگرچه تفکیک آبشار انعقادی، به مسیرهای داخلی و خارجی، اعتبار چندانی در بدن موجود زنده ندارد، مفهوم مفیدی در تفسیر نتایج ارزیابی های آزمایشی دارد. پروترومبین تایم یک آزمون غربالگری برای عملکرد مسیر خارجی انعقاد است. این آزمایش برای بررسی کارکرد فاکتورهای فیبرینوژن و ترومبین و V, VII, X است. گفتنی است که سه فاکتور از ۴ فاکتور وابسته به ویتامین K یعنی X, VII, II، در این مسیر قرار دارند. PT به کاهش فاکتورهای انعقادی II و VII و X وابسته به ویتامین K با مشتقات کومارین پاسخ و واکنش می دهد. از این رو آزمایشی مناسب در پیگیری درمان با آنتاگونیست های ویتامین K مانند وارفارین می باشد. گستره ی نرمال آن ۱۲-۱۴ ثانیه است.

ارزیابی PT به کمک افزودن کلسیم و ترومبوپلاستین به پلاسمای سیتراته انجام می گیرد. ترومبوپلاستین شامل فاکتور بافت و فسفو لیپید است که هر دو برای بهبود عملکرد فاکتور X توسط فاکتور VII ضروری هستند. اندازه گیری PT تست اصلی کنترل مشتقات کومارین است، اما طولانی شدن PT وابسته به حساسیت

سفالیت به عنوان جایگزین فسفولیپید پلاکتی در آزمایش استفاده می شود. رنج نرمال آن ۳۵-۴۵ ثانیه است.

TrombinTime (TT)

TT به طور وسیعی به کار می رود اگر چه این ارزیابی جزء ضروری غربالگری اصلی نیست. TT شامل افزودن ترومبین انسانی یا گاوی به پلازما با پلاکت ضعیف است که روی تغییر فیبرینوژن به فیبرین تاثیر دارد. در تست فیبرینوژن از پلاسمای رقیق شده استفاده می شود.

Fibrinogen

فیبرینوژن نیز یکی از پارامترهای تست های انعقادی است که باید تعیین شود. شناسایی فیبرینوژن به کمک سیستم های تست صورت می گیرد که در آن نمونه ی پلازما هم با یک ترومبین اضافی (روش Clauss) یا با یک تست فیبرینوژن مشتق از PT انکوباتور می شود.

(claus method)

این تست به طور مکرر مطابق با روش claus استفاده می شود که بر پایه اضافه کردن نمونه پلازما بر ترومبین اضافه است.

Derived Fibrinogen

افزایش کداری در PT با غلظت فیبرینوژن نسبت مستقیم دارد، پس این روش نیز به عنوان روش دیگری برای اندازه گیری فیبرینوژن است که در بسیاری از موارد استفاده می شود. *داروی ال آسپاریناز که در درمان بدخیمی های هماتولوژیک استفاده می شود ممکن است موجب کاهش شدید فیبرینوژن (کمتر از ۲۰ mg %) گردد.

پروتئین C

ترومبین در کمپلکس ترومبین-ترومبومادولین موجب کند کردن پروسه انعقاد خون از طریق فعال کردن پروتئین C می شود.

معرف ترومبوپلاستین بکار رفته در تست است. معرف ترومبوپلاستین حساس PT طولانی تری نسبت به معرف غیرحساس به ما میدهد. بروز اختلاف در نتایج PT منجر به بروز اختلاف در دوز داروها بین بیمارستان ها و کشورها می شود. بدلیل این اختلافات در حساسیت ترومبوپلاستین، کنترل PT در درمان کومادین خیلی دقیق نیست. ازینرو سازمان سلامت جهانی، یک استاندارد بین المللی هم برای معرف های انسانی و هم خرگوش وضع کردند.

محدوده درمانی PT

از این به بعد با نسبت تعدیل شده ی بین المللی (INR) تعریف می شود، که نسبت PT پلاسمای بیمار را به PT کنترل به کمک ISI بیان می کند. INR براساس مقادیر International Sen- ISI (sivity Index) حاصله از پلاسمای بیماران در دوزهای ثابت وارفارین به مدت بیش از ۶ هفته

است. مقادیر INR که در بیماران درمان شده با وارفارین مشخص می شود برای بیماران درمان شده با دیگر مشتقات کومارین تغییر می کند.

Activated Partial Thromboplastin Time(aPTT)

aPTT در مقایسه با PT فعالیت مسیرهای داخلی انعقاد را اندازه گیری می کند و در تعیین کارکرد و درستی مسیر مشترک به کار می رود. بویژه فاکتورهای انعقادی kininogen و prekallikrein و XII و XI و VIII و IX و X و V و پروترومبین را مورد بررسی قرار می دهد. معرف های aPTT شامل فسفولیپیدها و فعال کننده تماسی خاص هستند. در حقیقت این آزمون وابسته به تمام فاکتورهای انعقادی به جز فاکتور ۷ و ۱۳ می باشد. آزمایش PTT زمان لازم جهت انعقاد پلاسمای سیتراته بعد از افزودن مخلوط فعال کننده سطحی همراه با سفالیت و یون کلسیم است. اسیدالازیک و سلیت به عنوان فعال کننده های فاکتورهای تماسی و از



پلاکت ها همراه باشد . کمبود پروترومبین در بازدارنده لوپوس یک کمبود اکتسابی است .

Ecarin clotting time (ECT)

زمانی که آزمایش PTT به عللی از قبیل بازدارنده لوپوس یا کمبود فاکتورهای تماسی طولانی شود می توان از آزمایش ECT استفاده کرد.

اکارین آنزیمی است که سم Ehis Carinatus استخراج شده پروترومبین را به ماده حدواسطی به نام میزوترمبین (Meizothrombin) تبدیل می کند که توانایی تبدیل فیبرینوژن به فیبرین را دارد.

منابع:

- Internatinal Journal of Labratory Hematology
H.MANI / coagulation laboratory and oral anticoagulants
- Blood Journal/ The laboratory and the direct oral anticoagulants/accepted april 3,2013
<http://www.bloodjournal.org/content/121/20/4032?sso-checked=true>
- Helen mani, PhD; Professor Edelgard Lindhoff-Last,MD/ Influence of new anticoagulants on coagulation test
- BIOCHEMIA MEDICA / The new oral anticoagulants and the future of haematosi laboratory testing/ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3900050/>
- Essential Hematology / A.V.Hoffbrand/
P.A.H.Moss/6th Edition 2011
- Henry's clinical diagnosis & management by laboratory methods /Richard A.McPherson/Matthew R.Pincus
- مهارت های آزمایشگاهی در خون شناسی / تألیف و گردآوری: دکتر حبیب اله گل افشان/ بخش بیست و سوم / سیستم انعقاد و داروهای ضدانعقاد

پروتئین C فعال موجب خنثی کردن فاکتورهای انعقادی VI و VIII می شود . به همین دلیل زمان ایجاد لخته در هنگام افزایش سطح پروتئین C طولانی می شود. این پروتئین براساس تست aPTT اندازه گیری می شود.

پروتئین S

در تست های انعقادی پروتئین S ، میزان ضد انعقادی آن براساس dRVVT است. زمان ایجاد لخته، سطح پروتئینی S را به طور نسبی نشان می دهد . این پروتئین به عنوان کوفاکتور همراه با پروتئین C عمل می کند و برای وجودش نیاز به ویتامین K است.

Anti Thrombin

آنتی ترومبین را می توان با اندازه گیری اثر مهارى بر ترومبین ویا فاکتور Xa به عنوان آنزیم هدف تعیین کرد.

Lupus anticoagulants(LA)

برای تعیین LA با استفاده از نسبت بین زمان سم مار راسل dilute Russel viper venom (dRVVT) رقیق دارای فسفولیپید پایین(شناسایی LA) و یک dRVVT غنی از فسفولیپیدها (تایید LA) می تواند اندازه گیری شود. سم مار راسل از مار Daboi russelii جدا شده است. این عصاره شامل فاکتور x است که در صورت وجود فسفولیپید و پروترومبین و یون های کلسیم به تشکیل فیبرین می انجامد. در افراد با LA آنتی بادی به فسفولیپید باند شده و مانع عملکرد RVV شده و زمان انعقاد طولانی می گردد. بازدارنده های لوپوس یا همان آنتی بادی های ضد فسفولیپیدی با خون ریزی همراه نیستند بلکه با ترومبوز همراهی دارند. مشاهده علائم خون ریزی در بیمار مبتلا به بازدارنده لوپوس ممکن است با کمبود پروترومبین یا کاهش

از هم اکنون به کانال تلگرامی و اینستاگرام

ماهنامه تشخیص آزمایشگاهی پیوندید



@Tashkhis_Magazine



Tashkhis_Magazine