

سخدام ال Nadroparine في معالجة الخثار الوريدي

الدكتور حسام الدين*

الخلاصة

تمت الدراسة على 37 مريضا لديهم خثار وريدي في الأطراف السفلية بتوضعاته المختلفة، وقد تم توزيع المرضى على مجموعتين :

المجموعة الأولى ضمت 19 مريضا وخضعت للمعالجة بال Nadroparine؛ وهو هبارين مجزأ (ذو وزن جزيئي منخفض)، والمجموعة الثانية التي ضمت 18 مريضا وضعت على المعالجة بالهبارين الصودي؛ وهو هبارين غير مجزأ ، واستمرت المعالجة مدة عشرة أيام.

تمت مراقبة المرضى سريريا و مخبريا (تعداد صفيحات . زمن النزف . زمن التخثر. ال PTT). وبالايكو دوبلر لأوردة الطرفين السفليين والأجوف السفلي. كانت النتائج السريرية متماثلة (تراجع هام لعلامات التهاب الوريد الخثري) في المجموعتين ولكن:

- الهبارين الصودي أو الهبارين غير المجزأ أقل كلفة مادية ويحتاج إلى طريق وريدي للإعطاء كما يحتاج إلى مراقبة مخبرية لصيقة.

- ال Nadroparine أعلى كلفة مادية من الهبارين الصودي (أكثر من 22.5 مرة) هذا في حال استبعاد تكاليف الفحوصات المخبرية اللازمة لمراقبة فعالية المعالجة بالهبارين غير المجزأ، أما في حال ضم هذه الأخيرة فإن تكاليف المعالجة تصبح متقاربة [15,14,13] كذلك تصبح المعالجة بهذا الأخير أعلى في حال إضافة كلفة الاستشفاء.

الهبارين المجزأ (Nadroparine) لا يحتاج إلى مراقبة مخبرية دورية باستثناء مراقبة الصفيحات، وهو يعطى تحت الجلد بجرعتين يوميا بفاصل 12 ساعة،

* قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

ويبقى استخدامه آمنا وسهلا وتأثيره مديدا، ويمكن تطبيقه في منزل المريض وبكلفة مقبولة.

Utilisation de la Nadroparine dans le traitement de la veineuse

Hussam SHIBLI *

Résumé

Cette etude a ete effectuee sur 37 mlades atteints par thromboses veineuses des membres inferieures, Les malades ont ete repartis en deux groupes:

- Un groupe de 19 malades, il a subit un traitement par la Nadroparine (heparine de bas poids moleculaire ou heparine fractionnee) par voie sous cutanee en 2 prises par jour pendant 10 jours.
- Un groupe de 18 malades, il a subit un traitement par l'heparine du sodium (heparine non-fractionnee) par voie veineuse au pompe electrique ou toutes les trois heures pendant 10 jours.

Ces malades ont ete surveilles cliniquement, biologiquement et echographiquement.

Les resultats etaient comparables (amelioration notable de l'etat clinique) dans les 2 groupes.

Conclusion:

- L'heparine du sodium (heparine non fractionnee) coute moins chere que la Nadroparine, elle necessite une perfusion intraveineuse continue et une surveillance bioogique tres etroite qui rend le cout du traitement comparable a celui de la Nadroparine.
 - La Nadroparine est tres efficace, ne necessite aucune surveillance biologique (a l'exception de la numeration des plaquettes) et peut etre prescrite a la maison.
-

* Departement de la medecine interne –faculte de medecine -Damas

المقدمة

كانت النتائج السريرية متماثلة (تراجع هام في علامات التهاب الوريد الخثري) في المجموعتين، ولكن

- الهبارين الصودي أقل كلفة مادية ويحتاج إلى طريق وريدي للإعطاء كما يحتاج إلى مراقبة مخبرية ضيقة
- الـ Nadroparine أعلى كلفة مادية من الهبارين الصودي (أكثر بـ 22.5 مرة)، هذا في حال استبعاد تكاليف الفحوصات المخبرية اللازمة لمراقبة فعالية المعالجة بالهبارين غير المجزأ، أما في حال ضم هذه الأخيرة فإن تكاليف المعالجة تصبح متقاربة [15,14,13].

- الهبارين المجزأ لا يحتاج إلى مراقبة مخبرية دورية كما هو الحال لدى استخدام الهبارين الصودي باستثناء مراقبة الصفائح وهو يعطى تحت الجلد بجرعتين يوميا بفواصل 12 ساعة، ويبقى استخدامه آمنا وسهلا وتأثيره مديدا ويمكن تطبيقه في منزل المريض وبكلفة مقبولة.

الدراسة النظرية: الهبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض (النادرين) ؛ (Nadroparine Glucosaminglucane Heparine) [11,8,7] له كتلة جزيئية تبلغ 4500 دالتون، وبملك فعالية مضادة للعامل العاشر المفعّل Xa (أكثر من 180 وحدة دولية / ملغ) وفعالية ضعيفة مضادة للعامل IIa (أقل من 45 وحدة دولية / ملغ)، وتكون نسبة الفعالية المضادة للعامل Xa إلى الفعالية المضادة للعامل IIa أكثر من 4، وهناك

يتم تحضير الهبارين المجزأ (ذو الوزن الجزيئي المنخفض) من الهبارين غير المجزأ؛ وذلك بوساطة طرق كيميائية أو خمائية (1-3) ، ويتراوح عادة وزنه الجزيئي بين 4000 و6500 دالتون، أما الوزن الجزيئي للهبارين غير المجزأ (الهبارين الصودي مثلا) فقد يصل إلى 30,000 دالتون.

إن إعطاء الهبارين المجزأ حقنا تحت الجلد يؤمن فعالية مضادة للعامل Xa أكثر ثباتا وأطول أمدا من الهبارين غير المجزأ [2] .

تمت الدراسة على 37 مريضا لديهم خثار وريدي للأطراف السفلية بتوضعاته المختلفة وقد تم توزيع المرضى على مجموعتين

- المجموعة الأولى ضمت 19 مريضا وخضعت للمعالجة بالـ Nadroparine ؛ وهو هبارين مجزأ، والمجموعة الثانية ضمت 18 مريضا ووضعت على المعالجة بالهبارين الصودي؛ وهو هبارين غير مجزأ ، واستمرت المعالجة مدة عشرة أيام.

تمت مراقبة المرضى سريريا ومخبريا (تعداد صفائح و زمن النزف وزمن التخثر و الـ PTT) وبالايكو دولر لأوردة الطرفين السفليين والأجوف السفلي.

ويمكن استخدام الهبارين المجزأ في التهاب الوريد الخثري لأمد طويل في حال عدم تحمل الوارفارين [9].

و هناك دراسات أوروبية وأمريكية شمالية أثبتت فائدة هذه المعالجة [11,10,7,5]، وقد أكدت دراسات أخرى فعالية هذه المعالجة وحصولها على رضی معظم المرضى المعالجين بها [12].

مضادات استخدام الهبارينات

1: مضادات استطباب مطلقة:

- التهاب التأمور
- تسلخ الأبهـر
- الآفات النزفية (قرحة معدية عفجية فعالة التهاب كولون قرحی)
- آفات كبدية وكلوية خطيرة

2: مضادات استطباب نسبية :

- الجراحة العينية والعصية
- التخدير القطني

آلية تشكل الخثار: اقترح VIRCHOW

الثلاثي التالي في تشكل الخثرة:

- 1-العامل الجداري: تؤدي التغيرات البطانية (سمية أو رضية-التهابية أو غذائية أو تحسسيه) إلى إطلاق الحديثة التخثرية.

انفصال بين الفعالية المضادة للتخثر anticoagulant والمميعة antithrombotic

أما الهبارين الصودي فله كتلة جزيئية تتراوح بين 5000 و30000 دالتون، ويعطى حصرا بالطريق الوريدي وبشكل مستمر أو على الأقل كل ثلاث ساعات وله فعالية مضادة للعامل Xa مماثلة للفعالية المضادة للعامل IIa أي إن نسبة الفعالية المضادة للتخثر antithrombotic إلى الفعالية المميعة للدم تعادل الواحد.

وبعود هذا الفارق في التأثير إلى قيام الهبارين الصودي بتثبيت العامل IIa ومضاد الترومبين الثالث في أن واحد، وهذا الأخير يقوم بتثبيت العامل IIa ويقوم بتثبيت العامل Xa عن طريق مضاد الترومبين الثالث دون الحاجة لتثيته بشكل مباشر.

أما الـNadroparine فليس لديه أي موقع لتثبيت العامل IIa، ويثبت العامل Xa عن طريق مضاد الترومبين الثالث.

العديد من الدراسات العالمية أثبتت فعالية وسلامة وبساطة تطبيق الهبارين المجزأ في معالجة الخثار الوريدي (4-6) ، و أكدت إمكانية تطبيقه في منزل المريض (7-8).

2- العامل الدموي: فرط تخثرية الدم بسبب زيادة الترمبولاستين الداخلي، وذلك في الظروف التالية

- نقص مضاد الترومبين الثالث أو عوز البروتين C أو عوز البروتين S
- تغيرات الفبرينوجين
- فرط الكريات الحمراء
- زيادة الصفيحات
- اضطراب استقلاب الدسم
- الأمراض الجهازية (متلازمة أضداد الفوسفوليبيد أو داء خلوصي بهجت..... الخ)

3- العامل الهيموديناميكي: يؤدي

جدول 1، يبين توزع المرضى حسب الجنس والعمر

الوسطي	العمر	النسبة	العدد	
46 عاما	20-72 عاما	100%	37	العدد الكلي
56 عاما	40-72 عاما	19%	7	الذكور
40 عاما	20-60 عاما	81%	30	الإناث

أدخل في الدراسة المرضى الذين لديهم التهاب وريدي خثري في الطرفين السفليين، وذلك بحسب التوزع المبين في الجدول رقم 2

جدول 2، يبين توزع المرضى بحسب موقع التهاب الوريد الخثري

النسبة	عدد المرضى	موضع الخثار الوريدي
5.4%	2	الأجوف السفلي ومادون
43.2%	16	الحرقي ومادون
19%	7	الفخذي ومادون
32.4%	12	المأبضي ومادون

مراحل التشخيص

1- سريرياً : اعتمد سريرياً على العلامات التالية في تشخيص التهاب الوريد الخثري :

- ألم موضعي عفوي أو محرض
- زيادة موضعية في الحجم
- ازدياد في الحرارة موضعياً
- ارتفاع في حرارة الجسم

2- استقصائياً: اعتمدت الدراسة على الايكو – دوبلر لأوردة الطرف السفلي والأجوف السفلي بينما اعتمدت الدراسات الأوربية والأمريكية الشمالية على تصوير الأوردة venography [11,10,7,5].

توزيع المرضى بحسب العوامل المؤهبة لتشكيل الخثار

تبين إن أكثر الأسباب المؤهبة شيوعاً (جدول رقم 3) لالتهاب الوريد الخثري لدى النساء هو دوالي الطرفين السفليين؛ إذ تشكل 50% من الأسباب المؤهبة، ويلها 50% من الأسباب النسائية بشكل خاص (قيصرية أو استئصال رحم) وتشكل 40% من الأسباب، ومن ثم مانعات الحمل الغموية 33.4% فالتدخين 26.6% فالسوابق الرضية 3.34%.

الجدول 3 و 4، تبين توزيع العوامل المؤهبة عند النساء

الجدول 3:

أسباب غير معروفة	تداخل جراحي	سوابق رضية	تدخين	مانعات حمل	دوالي طرف سفلي
0	12	1	8	10	15
0%	40%	3,34%	26.6	33.4%	50%

			%		
--	--	--	---	--	--

وقد اجتمع أحيانا ثلاثة عوامل مؤهبة أو أكثر عند بعض النساء و هو مبين في
الجدول 4 :

دوالي + تدخين	دوالي + جراحة	دوالي + مانعات حمل فموية	دوالي + مانعات حمل + تدخين
4	5	6	2
%13.3	%16.6	%20	%6.66

- أما مجموعة الرجال فكان توزيعهم على الشكل التالي
- كلهم مدخنون 100%
 - 3 مرضى لديهم دوالي في الطرفين السفليين
 - مرضى لديهم 3 أسباب رضوية
 - مريض واحد تعرض لفتح بطن استقصائي
 - مريض دون سبب واضح
 - مريضان لديهم سرطانة بروتينات وبعالجان بالـ Eulexine

جدول 5, يبين العوامل المؤهبة لدى الرجال

سرطانة بروتينات	دوالي	أسباب رضوية	فتح بطن استقصائي	سبب غير معروف
2	3	3	1	1
%28.5	%42.8	%42.8	%14.25	%14.25

تم توزيع المرضى ضمن مجموعتين

مجموعة تلقت الهبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض Fraxiparine (Nadroparine)

وبجرعة 0.6 مل حقنا تحت الجلد مرتين يوميا مدة عشرة أيام وعدد مرضى هذه المجموعة 19 مريضا (%51.08)

مجموعة من 18 مريضا (%48.92)

تلقت الهبارين الصودي بشكل تسريب وريدي بالمضخة الكهربائية أو بشكل متقطع كل ثلاث ساعات وبمقدار 3 - 5 ملغ / كغ / 24 ساعة (300 - 500 وحدة / كغ / 24 ساعة)

، وذلك بالمحافظة على الـ PTT عشرة أيام أيضاً (2.5 إلى 3 أضعاف الشاهد) مدة

الجدول 6، بين توزيع المرضى ضمن المجموعتين

مجموعة الهبارين	مجموعة الـ Nadroparine	عدد المرضى
18	19	
%48.92	%51.08	النسبة

الأجوف السفلي (عند بدء
المعالجة - بعد 3 أيام - 6 أيام
- وفي اليوم العاشر، وذلك من
أجل تشخيص عودة التقني أو
حدوث امتداد جديد للخثار.
3- مخبرياً وذلك وفقاً
للجداول التالية:

تمت مراقبة المرضى على الشكل
التالي

- 1- سريريا: حجم المنطقة
المعنية (المحيط بالستيمتر)
- الألم - الحرارة العامة
والموضعية وذلك يوميا
- 2- الأيكو - دوبر الملون
للطرف السفلي أو الطرفين مع

جدول رقم 7:

PTT	زمن التخثر	زمن النزف	تعداد الصفائح	جدول رقم (7) مجموعة الـ Nadroparine
قبل البدء	قبل البدء	قبل البدء	قبل البدء	
4 ساعات	4 ساعات	4 ساعات	اليوم الثالث	
24 ساعة				
اليوم الخامس	اليوم الخامس	اليوم الخامس	اليوم الخامس	
اليوم العاشر	اليوم العاشر	اليوم العاشر	اليوم العاشر	

لم يتم معايرة الفعالية المضادة
للعامل العاشر المفعّل anti Xa
activity ولا معايرة الهبارين بالدم
لعدم توفرهما في المستشفى
وكلفتها الباهظة.

PTT	زمن التخثر	زمن النزف	تعداد الصفائح	جدول رقم (8) مجموعة الهبارين السوداني
قبل البدء	قبل البدء	قبل البدء	قبل البدء	
4ساعات	4ساعات	4ساعات	اليوم الثالث	
24 ساعة				
اليوم الخامس	اليوم الخامس	اليوم الخامس	اليوم الخامس	
اليوم العاشر	اليوم العاشر	اليوم العاشر	اليوم العاشر	

كذلك تمت معايرة ال PTT في كل مرة كان فيها دون ضعفي ونصف الثانية.

الشاهد، وذلك تبعاً لتعديل المقدار. - كانت النتائج السريرية جيدة

و متقاربة في المجموعتين

(مهتمين بتراجع العلامات

السريرية).

- لم يحدث اختلاط نزفي

لدى أي من المرضى.

النتائج

- تمت معالجة معظم

مرضى المجموعة الأولى في

المنزل (90% من المرضى)

جدول رقم 9:

نوع الهبارين	طريق الإعطاء	زمن النزف	زمن التخثر	PTT	الكلفة التقريبية
					اليومية
Nadroparine	تحت الجلد	لا يتأثر	لا يتأثر	لا يتأثر	900 ل.س
	كل 12 ساعة				

الهبارين الصودي	تسريب وريدي	يتناول	يتناول	يتناول	40ل.س
--------------------	----------------	--------	--------	--------	-------

- لم يحدث أي اضطراب لدى مرضى المجموعتين (علماً أن هذا الاختلاط وارد لها كان نوع وشكل إعطاء الهبارين المستخدم)
- الهبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض لا يحتاج لأي مراقبة مخبرية باستثناء تعداد الصفائح
- الهبارين الصودي يحتاج إلى مراقبة دورية سريرية و مخبرية (بخاصة الـ PTT)
- الـ Nadroparine كلفته عالية مقارنة مع الهبارين الصودي (أكثر من 22,5 مرة) من حيث سعر المادة الدوائية؛ وتصبح الكلفة واحدة إذا ما أضيفت تكلفة المراقبة المخبرية أثناء استعمال هذا الأخير.
- الهبارين الصودي يحتاج إلى تسريب مستمر بينما الـ Nadroparine ويعطى تحت الجلد مرتين يومياً.
- الهبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض الـ Nadroparine: له تأثير مباشر ومديد، وإن كلفته تقارب كلفة الهبارين غير المجزأ إذا مأخذنا بعين الاعتبار كلفة المراقبات المخبرية أثناء تطبيق هذا الأخير و يصبح الهبارين الصودي أعلى كلفة في حال الاستشفاء
- و يعد الهبارين المجزأ وسيلة آمنة وسهلة التطبيق في منزل المريض لمعالجة الخثار الوريدي، ولا يحتاج إلى مراقبة مخبرية خاصة باستثناء تعداد الصفائح.

المصادر

- 1- Salzman, EW low molecular-Weight heparin: is small beautiful? N Engl. J Med 1986, 315:957

- 2- Green D, Hirsh J, Heit J et al. low molecular-weight heparin: a critical analysis of clinical trials. *Pharmacol Rev* 1994;46:89
- 3- Weitz, JI. low molecular-weight heparins: *N Engl. J Med* 1997 ;337:688
- 4- Hers, TM, Angelli, G, Hull, RD, ET al. antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1998; 114:561S.
- 5- Bergqvist, D, Benoni, G, Bjorell, O, et al. low - molecular- Weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after hip replacement. *N Engl. J Med* 1996; 335:696.
- 6- Dolovich, LR, Ginsberg, JS, Douketis, JD, et al. A meta-analysis comparing low – molecular- Weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch intern Med* 2000;160:181.
- 7- Levine, M, Gent, M, Hirsh, J, et al. A comparison of low-molecular-Weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl Med* 1996 ;334:667.
- 8- Koopman, MMW, Prandoni, P, Piovella, F, et al. treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996 ; 344:682.
- 9- Hull, R, Pineo, G, Bract, F. effect of low-molecular-weight heparin versus warfarin sodium on mortality in long – term treatment of proximal-vein thrombosis. *Clin Appl thromb Hemostas* 1996;2(suppl): S4.
- 10 - Hull, R, Pineo, G. low-molecular-weight heparin treatment of venous thromboembolism. *Progr cardiovasc Dis* 1994:37:71.
- 11 –Lindmarker, P, Holmstrom, M, Granqvist, S, et al. comparison of once-daily subcutaneous fraxiparin with continuous unfractionated heparin in treatment of deep-vein thrombosis. *thromb haemost* 1994;72:186.
- 12 –Harrison, L, McGinnis, J, Crowther, M, et al. Assessment of outpatient treatment of deep-vein thrombosis with low-molecular-weight heparin. *Arch Intern Med* 1998;158:2001.
- 13 –Rodger, M, Berdeson, C, Wells, PS. et al. cost-effectiveness of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in treatment

- of deep-vein thrombosis. CMAJ 1998; 159:931.
- 14 -- Hull, R, Raskob, G, Pineo, G. et al subcutaneous low-molecular-weight heparin vs. intravenous heparin for treatment of proximal-vein thrombosis: An economic perspective. Arch Intern Med 1997; 157:289.
- 15 --Gould, MK, Dembitzer, AD, Sanders, GD, Garber, AM, low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med 1999; 130:789.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق: 2002/1/12.
تاريخ قبوله للنشر: 2002/3/6.