



HEMATOPOIETIC & LYMPHATIC SYSTEM

SUBJECT : Pharmacology

LEC NO. : 5

DONE BY : Raneem Azzam

وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا



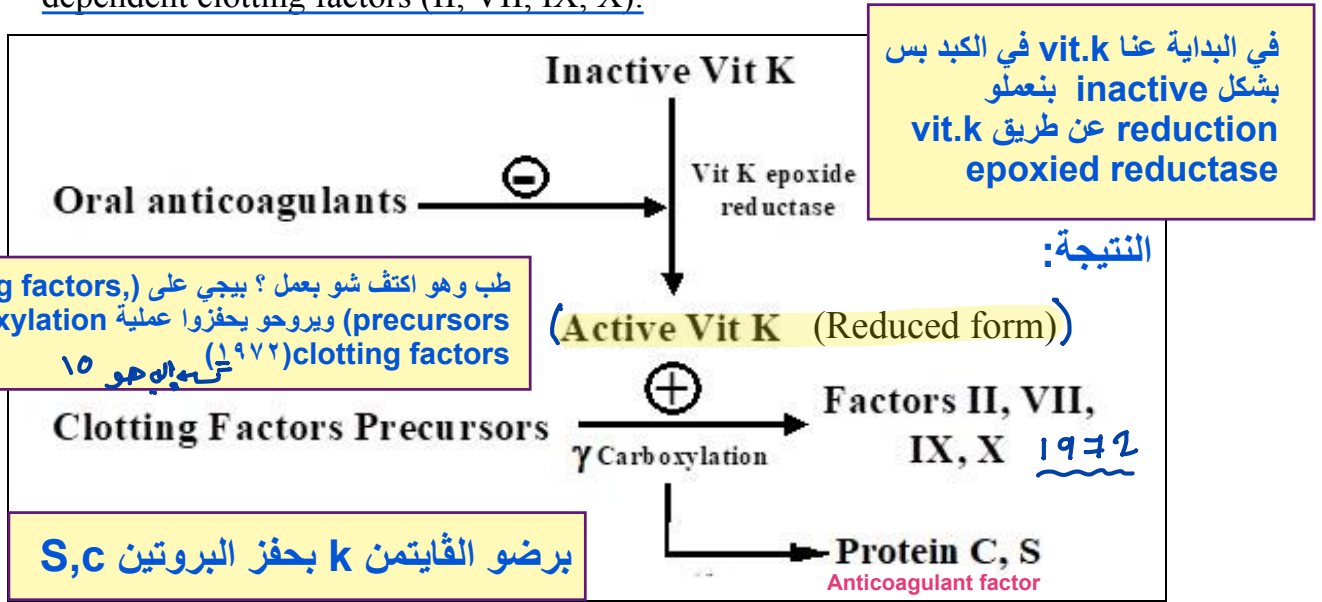
B. ORAL ANTICOAGULANTS

- 1-Warfarin
- 2. Newer Oral Anticoagulants (NOAC)

1-Warfarin: في شبهه في تركيب الwarfarin و الvit.k ، بسبب هذا الشيء الاتنين بيتخانقو على الإنزيم ، بييجي الwarfarin وبمسك في ال reductase ويعملو inh ، طب شو يعني ؟ يعني vit.k راح يضل inactive وهذا يعني ما راح يقدر يحفز تصنيع ال clotting factor (١٩٧٢)

Mechanism of Anticoagulant Action (effective only *in vivo*)

- Inhibition of vitamin K epoxide reductase enzyme → prevention of reactivation of vitamin K → interference with hepatic synthesis of vitamin K-dependent clotting factors (II, VII, IX, X).



الخلاصة: هل ال Vitamin K بيصنع ال-Coagulation factor وال Anti-Coagulant؟ ييسس

Pharmacokinetics

- Well absorbed after oral administration. لانو bioavailability عالية جدا
- More than 99 % bound to plasma proteins. أخذناها ايام الجنرال انه يعتبر reservoir drug لانه الجزء اللي اشتغل هو الجزء الفري وهو 1% والباقي كائنو مخزن وهاد بيعطي long-duration
- Metabolized by liver & excreted by kidney.
- Long duration of action. (Extensive plasma protein binding + t_{1/2} 36 hrs)
- Crosses placenta (Category D). لو اخذتو pregnancy woman رح يعمل tetragenic affect
- Secreted in milk (negligible amounts → safe during lactation). كمية لا تذكر بس بضل أمن لل lactating women

Dosage of Warfarin

- Loading dose: 5- 10 mg/day (followed by maintenance dose).
- Maintenance dose: 5-7 mg/day (according to INR).

المخلة كلها بتصير in Liver

طب وهو اكتف شو بعمل ؟ بييجي على (clotting factors, precursors) ويروحو يحفزوا عملية y carboxylation و يصنع لي clotting factors (١٩٧٢) هو ١٥

اذا افتكرتو بين تصنيف الادوية عن X - A

**عكس الهيبارين

- Narrow therapeutic index
- Drug interactions.

↑ جدول

HLS Pharmacology

Control of Therapy لازم اعمل كمنترول عشان عنده **disadvantage** (هيها اخر السلايد رحوولها وارجعو هون)

① PT (Prothrombin Time):

Should be kept at 2-2.5 normal value (12-14 s).

بيتقاس الوقت الي رح يصير فيه coagulation

لازم اعمل تحاليل كل فترة عشان لو قل ال level المطلوب مارج يستفيد العيان ولو كان اعلى رح يعمل نزيف

(24-38s)

وحتاج مرتين، فتره او ربع الوقت الي يصير

② INR (International Normalized Ratio = PT of patient/normal PT):

Should be kept at 2-3. → مافيه وحدة / لانها ratio / وهاد ستاندر شوفا / اختلافت حوتية الاصبح

$$\frac{PT \text{ patient}}{PT \text{ Normal}}$$

تعديل ثانياً علو اكثر (بسبب: مكان في ① يختلف طرية التحضير، ...)

Antidotes for oral anticoagulants →

- Fresh frozen plasma. عشان coagulation factor الي فيها لسا موجودة ومش محتاجه اعطيه كل الدم
- Vitamin K₁. عشان في منافسة زي ما حكينا فوق على الانزيم

لو زاد ال dose وحصل bleeding بروح وبعطى المريض

Adverse Effects

1. Hemorrhage. مشتركة بين ادوية المجموعة هاي كلها
2. Skin necrosis (especially in patients with protein C deficiency) [It is due to inhibitory effects of warfarin on synthesis of protein C. The latter is a natural anticoagulant whose level drops at a rate faster than that of the clotting factors → transient hypercoagulation → venular thrombosis → skin necrosis.]



الفهم بالسلايد تحت فقط

3. Teratogenic (avoid in 1st trimester): abnormal bone formation. السبب

4. Hemorrhage in fetus (stop 2 weeks before labor). بينولد عندو نزيف

عشان اتمأكد انو انتصص عضلاته الجسم لانو لا توفقو قبل الولادة ب (2-3) لانو longer acting

Disadvantages

تأثيره بعد

• Delayed onset (2-3 days are required for depletion of already formed coagulation factors + t_{1/2} 36 hrs, so CSS is reached after 6 days) → requires overlapping therapy with heparin (see anticoagulation protocol).

Steady State Concentration

• Requires routine monitoring of coagulation.?

ليه ← عشان

- Narrow therapeutic index ال level ال therapeutic قريب من ال toxic level، ف احتمالية ال
- Drug interactions.
- Long duration of action after stoppage of administration (up to 6 days)

* يعني لما اعطى المريض ال warfarin اعطى معاه هيبارين لمدة 2 او 3 ليين ما بيلش مفعول ال warfarin ، كيف رح اعرف متى بيلش تأثيره؟ عن طريق التحليل INR لما الاقي ال ratio وصل 2 او 3 يبقى بلش يشتغل ال warfarin ف بروح اوقف الهيبارين

يعني ال level ال therapeutic قريب من ال toxic level، ف احتمالية ال toxicity اعلى

** للتذكير كنا نقسم ال toxic those ال therapeutic dose ، كل مكان الرقم كبير كان safe اكثر

anticoagulant factor, and coagulant factor الوارفين صنع ال **warfarin** انو بوقف صنع ال

لـ P.c / PS

لـ ١٩٤٢

* طبيب هسا خلينا متذكرون انو ال **warfarin** مارح يشتغل على البروتين s,c + (١٩٧٢) الي انصنعو من قبل، رح يشتغل على الجداد في الكبد ورح اوقف تصنيعهم

هو مفروض يوقف الاثنين مع بعض ،، طب كم المدة الي بضل عندي فيها ال **anticoagulant factor** , **coagulant factor** الي عندي من قبل بعد ما استخدمت ال **warfarin** ؟؟

من 2 ل 3 ايام

نفترون انو يوم (عشان نفضل وقت اقل)



هون بصير فيه **gap** بعدد الايام الي تأثيرهم فيها ضل والجسم كان متعود على هاي المعادلة وفجأة تختلف ف بتلاقيه عمل عندي **skin necrosis**

يبقى ال **warfarin رح يبدأ شغلوك **anticoagulants** بعد يومين او ثلاث بتكون كل ال **coagulant** تكسرت عندي وتخلص منها الجسم ويجي الكبد بدو يصنع كمان بس ما يعرف

* التناهي مش مطلوبه

بس عشان تفهم

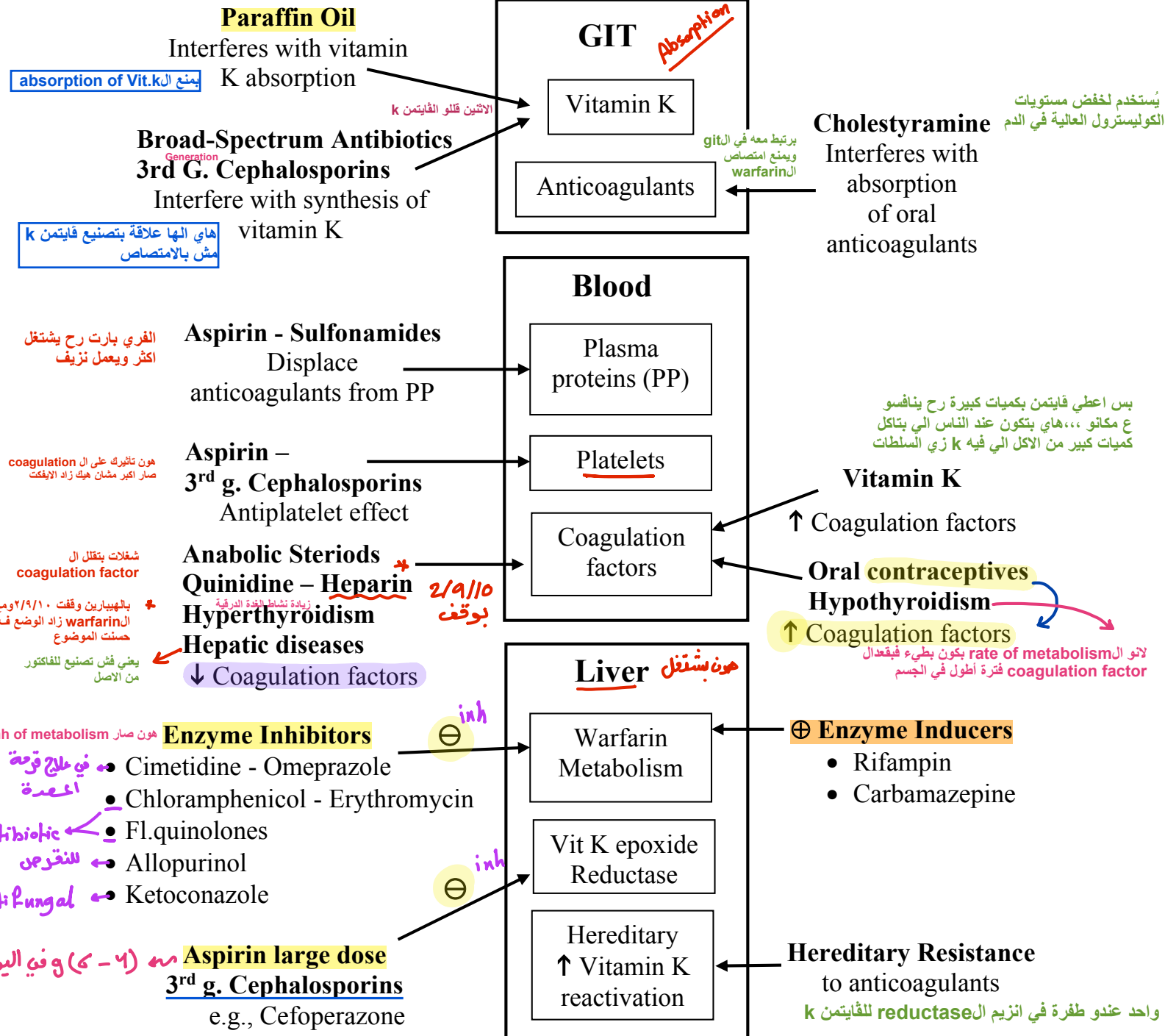
Drug Interactions with Oral Anticoagulants

Requiring Dose Adjustment

Effect is increased by
(Patient is at risk of bleeding)
INR > 3 ← من هون عرفت

Effect is decreased by
(Patient is at risk of thrombosis)
INR < 2 → من هون عرفت

ادوية بتل بيه
تا شي warfarin



ذكرنا الاسبيرين 3 مرات
وال 3 جيناريسين 3 مرات

2. Newer Oral Anticoagulants (NOAC)

Rivaroxaban - Apixaban - Dabigatran

Advantages over warfarin

1. More rapid onset and offset. *بشغللو بسرعة ما بستنو ال CSS يوصلوها وكمان لما اوقف الدواء ما بستنو ٦ ايام*
2. No monitoring is required with less risk of bleeding.
3. Less drug interactions with CYP450 interacting drugs.

Comparison of Oral Anticoagulants

	Warfarin	Rivaroxaban	Dabigatran
Mechanism	• ↓ Hepatic synthesis of clotting factors (II-VII-IX-X). <i>١٩٧٢</i>	• Direct competitive reversible inhibitor of factor Xa	• Direct competitive reversible inhibitor of Thrombin
Onset	• 36-72 hours <i>حتى تاثيره بيان</i>	• Within 30 min	• Within 30 min
Duration	• Up to 6 days	• 24 hours	• 24-36 hours
Monitoring	• INR	• No	• No
Antidote	• Vitamin K	• NONE	• Idarucizumab
Interactions	• Significant <i>فيه كثير</i>	• < warfarin	• < warfarin
Renal impairment	• No dose adjustment. <i>لانو يعتمد على الكبد في ال elimination</i>	• Dose adjustment <i>هدول يعتمدو</i> • Avoid if creatinine clearance <15ml/min	• Dose adjustment • Avoid if creatinine clearance <15ml/min
Pregnancy	• Teratogenic	• Unknown	• Unknown

N.B.

افوه

يعني محتاج ال liver metabolism حتى يصيرلو activation

1. Apixaban is similar to rivaroxaban with **less risk of bleeding**.
 2. Dabigatran is a prodrug with very low bioavailability". Absorption depends on acid environment → **decreased by proton pump inhibitors**.
- ~~X~~ Food increases bioavailability of rivaroxaban.
- ~~X~~ Bioavailability: dabigatran: 6.5%, rivaroxaban: 80%, warfarin: 100%.

HLS Pharmacology

Indications of Anticoagulants

Aim of Therapy (limits propagation & prevents formation of new thrombi) تشمل شفتين

1. Prophylaxis of **venous thrombo-embolism (VTE)** [deep venous thrombosis (DVT)/pulmonary embolism (PE)]: after knee or hip surgery.
2. Treatment of venous thrombo-embolism (VTE).
3. Stroke prevention in AF (atrial fibrillation) cases. heart rhythm disorders
4. Arterial thrombosis: coronary, cerebral
5. Cardiac & vascular surgery
6. Hemodialysis . لا تو بشتغل في vivo وفي vitro (في) . (ماكينه الغسل برا الجسم ...)

*شرحهم في
المحاضرة الأولى
لل anti

Heparin

هدول
استغذافات
خامضة لك
بس

Contraindications of Anticoagulants

A. Increased risk of bleeding

1. **Hemophilia**, purpura. نقص ال platelet مرض وراثي في فاكتور ٨
2. Head injuries. ممكن واحد عامل حادث وممكن تعملونزيف داخلي
3. Intracranial hemorrhage. لو تشغصه غلط
4. Severe or uncontrolled hypertension. ممكن يصير عندو ruptured في capillary بسبب الضغط العالي ويصير عنده نزيف
5. During or after brain, spinal cord or eye surgery. لانها اماكن مغلقة فيها خطر عالي
6. Threatened abortion. الاجهاض المنذر في علامات معينة عندها مع الدواء رح تزيد عمل الاجهاض عندها
7. Active peptic ulcer.
8. Active TB. نزينع المعال →

B. Allergy

Protocol for anticoagulation

- **Heparin** (initially), followed by concomitant administration of **oral** anticoagulants for 2-3 days before stopping heparin (guided by INR).
- **Rivaroxaban** is approved as initial oral treatment of DVT ابلش ب ايشي شغال سريع من اول

Anticoagulation in pregnancy

- Heparin (in 1st trimester) then switch to warfarin. اول ثلاث شهور
- Warfarin is stopped 2 weeks before labor & heparin is restarted, to be stopped 12 hours before labor induction.
- **Low MW** LMWHs are preferred to heparin → ↓ risk of osteoporosis مع حمل البيبي الثقيل يجيها كسر في vertebrae (Vertebral compression fracture).

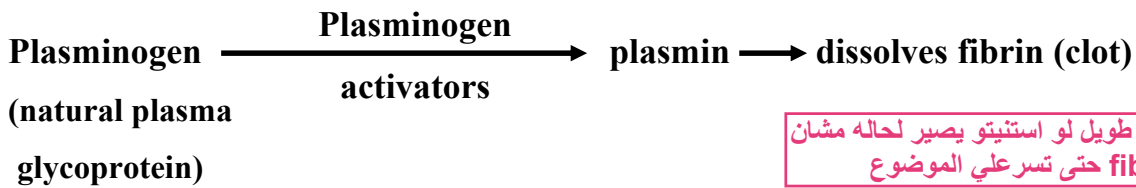
الأدوية التي بتدوب الجلطات

FIBRINOLYTICS (THROMBOLYTICS)

- Drugs that cause lysis of clot (thrombus). They are given intravenously.

Mechanism of Action

- Fibrinolytics are **plasminogen activators**. They activate plasminogen to **plasmin** which causes degradation of fibrin:



لاتو الموضوع بياخد وقت طويل لو استنتيتو يصير لحاله مشان هيك بعطي fibrinolytic حتى تسرعلي الموضوع

N.B.:

- Plasmin digests not only fibrin but also fibrinogen and factors V & VIII. So bleeding may occur if excess plasmin circulates in plasma.

المثالي هو ال specific الي بيشتغل على ال plasminogen الي ماسك في الجلطة

The ideal fibrinolytic is that which activates plasminogen bound to fibrin (fibrin-specific) without activating free plasminogen in plasma.

So its effect is localized to clot \rightarrow ↓ risk of bleeding.

Indications of Fibrinolytics

1. Acute myocardial infarction (**most effective if given early within 6 hours**).

2. Massive pulmonary embolism. **برانس السلايس** →

3. Thrombotic stroke

4. Acute peripheral arterial occlusion.

5. Deep venous thrombosis. **هسا انا بشكل اساسي بستخدمو عشان يذوب الجلطة جهة الشريان وممكن مرات نستخدمها في جهة الوريد بس مش الوريد البسيط لا الوريد**

6. Obstructed arteriovenous shunt & occlusion of intravascular catheter. **الي بعمل قسطرة**

الناس الي بتغسل كلي بتحطو

Fibrinolytic therapy should be started as soon as possible after the onset of thrombosis or embolism (since they become resistant to lysis as they age).

Classification of Fibrinolytics

Fibrin-Nonspecific (1st generation)

الادوية التي بتشتغل على ال plasminogen التي ماسكة الجلطة + التي موجود بالدم

A. Streptokinase (SK)
B. Urokinase (UK)

- **Source:** **SK** cultures of β -hemolytic streptococci, and **UK** cultures of human renal cells & urine
- **Non clot-selective:** activate both circulating & clot (fibrin)-bound plasminogen:
 - A. **SK:** acts **indirectly** forming a complex with plasminogen which then activates free plasminogen
 - B. **UK:** **directly** activates plasminogen

Advantage: (cheapest & most widely used).

Disadvantages

- \uparrow bleeding risk? (non clot-selective)
- SK: Antigenic **Allergic**
- Given as IV infusion \rightarrow loading dose followed by maintenance dose.

كلنا انصبنا فيها (اي نوع من ال infection) ف ممكن يصير allergic reaction جسمي يهاجمها لانو يكون عندو antibody ضدها

بمسك الاول مع شوية plasminogen ويعملو complex ويعدين يروح هاد ال complex ويشتغلو على باقي ال Plasminogen ويحولها ل بلازمن

هاد بمسك على السريع في ال plasminogen ويعمل active مش محتاج complex يعمل

Fibrin-specific (2nd generation)

Recombinant Tissue Plasminogen Activators (tPA)

Alteplase – Tenecteplase Reteplase

- **Clot-selective:** greater affinity for activating clot (fibrin)-bound plasminogen than circulating plasminogen.

Advantages

- \downarrow Bleeding risk (clot-selective).
- Nonantigenic.
- Tenecteplase is given as a single IV bolus dose (longer t_{1/2}).
- Reteplase: longer t_{1/2}

Adverse Effects

كيف اعالجهم؟

1. **Bleeding** (more with fibrin-nonspecific agents → treated by stopping infusion, fresh blood & antifibrinolytics).

2. **Antigenicity** (fever, allergy & hypotension) with streptokinase (antibody formation following previous streptococcal infection) → start therapy with a large loading dose to neutralize antibodies. **دماي حساسية** بحكيك اعطيه جرعة كبيرة اول مرة عشان يتغلب على antibody

3. **Ischaemia-Reperfusion injury (IRI)** [the paradoxical cellular injury, following restoration of blood flow after a period of ischemia. It occurs due to ↑ ROS (reactive oxygen species), Microvascular vasoconstriction and release of cytokines].

4. **Microemboli** (as the clot dissolves local thrombin increases → ↑ platelet aggregation & thrombosis). **هاي بتصير لما يوقف الدواء، بس يكسر الجلطة ال thrombin بتطلع اجزاء صغيرة بتصير تحفز شوية platelets وترجع تتجمع وتعمل thrombosis مشان هيك لازم يمشي على فترة بعد ما يوقف الدواء على**

Fibrinolytics should be followed by anticoagulants & antiplatelets

Microemboli حتى تمنع ال

Contraindications

1. Recent surgery.
2. Gastrointestinal bleeding.
3. Hypertension.
4. Cancer.
5. Old age > 75y.

عشان بغاف عن
خطر النزيف

هاي المشكلة بتصير وقت يصير ischemia على tissue ،، وبعد ما اخذ الدواء و برجع يوصل للمكان دم بتصير IRI طب شو سبب هاي المشاكل انو تزيد ال ROS ،،