Lecture 18

Drugs used in coagulation Disorders and Antiplatelets

قبل لا نعرف شو الادوية الي نستخدمهم لل Coagulation وال Platelets لازم نعرف بالأول ايش ال coagulation وال Platelet aggregation.

🟣في فرق بين ال Coagulation وما بين ال Platelet aggregation.

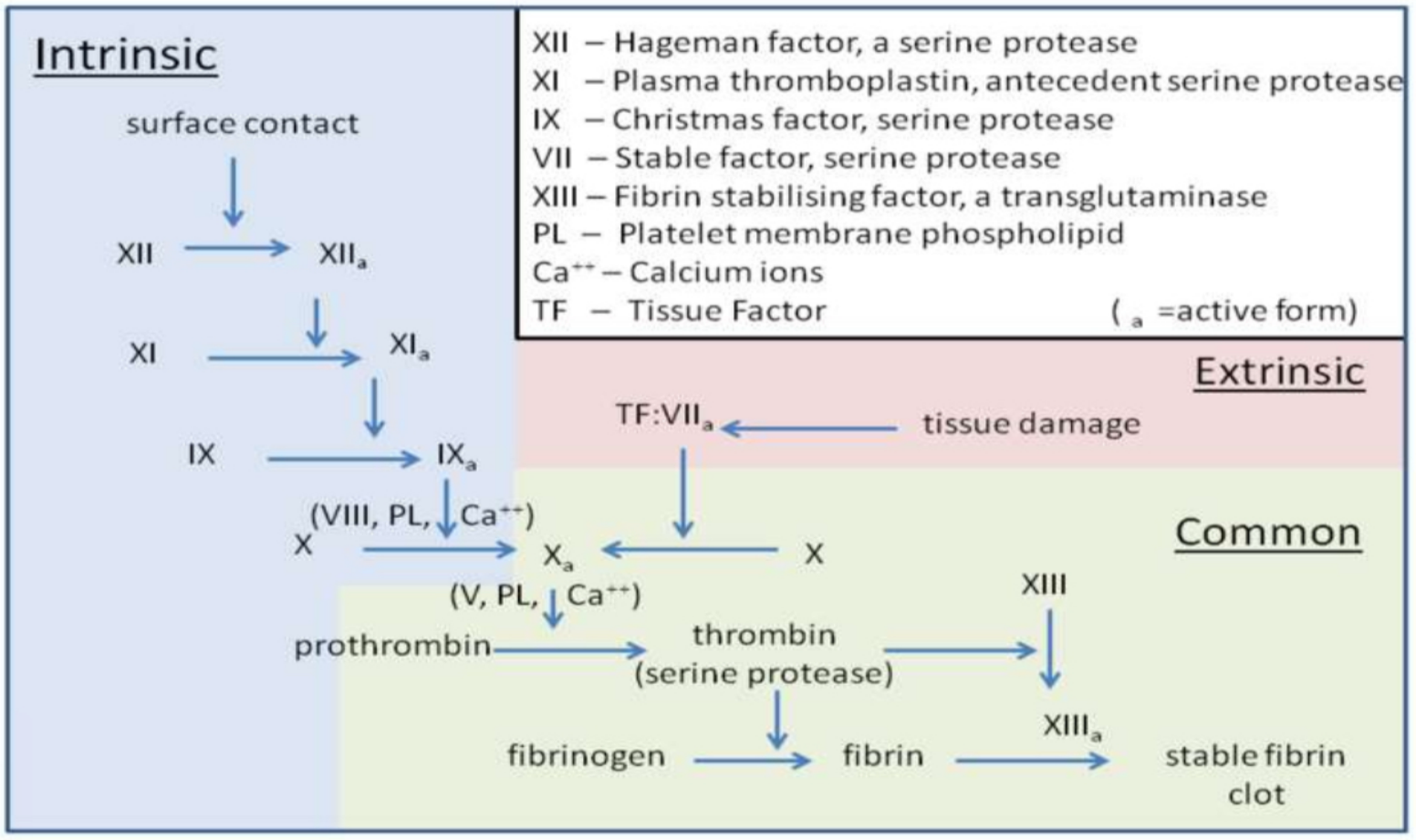
حالات ال Coagulation الي بتصير سواءاً برا الجسم او جواته المفروض تكون مفيدة للجسم ، يعني مثلا حدا انجرح في ايده او صار عنده نزيف داخلي ، هون بصير عنا Activation لعملية ال Coagulation الي تعمل تسكير للجرح ، في عندي عمليتين مختلفتين وحدة اسمها Platelets والثانية Coagulation ، لما يصير عندي جرح في جدار الوعاء الدموي ، في ال Endothelium ، اول اشي بصير عنا تجمع لل Platelets (الصفائح) وهيّا أصلا ماشية مع الدم ، المنطقة الي صار فيها الجرح ، مجموعة قليلة من ال Platelets تتجمع في مكان الجرح ويصيرلها Exposure وتتعرض لعوامل ثانية مثل بعض أنواع ال Tissue factor مثل ال Von Willebrand factor الي اختصاره (VWF) ، بعمل تفعيل لل platelets وتفرزلنا other granules ، مثل ال dense granules, and lysosomes ، α-granules ، هذول كلهم ال Platelets تعمللهم Activation ، لحتى تعمل Attraction ل other platelets ، لحتى يصير عدد ال platelets الي بتجمع في مكان الجرح ، عدد كبير بعد هيك بصير عنا Activation ل receptors موجودة على ال Platelets اسمها Glycoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) receptors ، هاي المستقبلات وظيفتها ترتبط في ال Circulating fibrinogen ، في مع الدم (من ضمن مكونات الدم) اشي اسمه Fibrinogen ، وظيفته انه يربط 2 platelets مع بعض يعني زي وصلة تربط صفيحيتين مع بعض ، لحد الآن بصير عندي عملية اسمها Platelets aggregation ، انه ال Platelets تجمعت في مكان الجرح ، لكن المشكلة انه هاي العملية ما بتكفي عشان انه تكون ال Clot الي تكونت تكون ثابتة او Stable لذلك احنا نحتاج عملية ثانية تصير لحتى نثبت ال Clot العملية الي بتصير اسمها Coagulation.

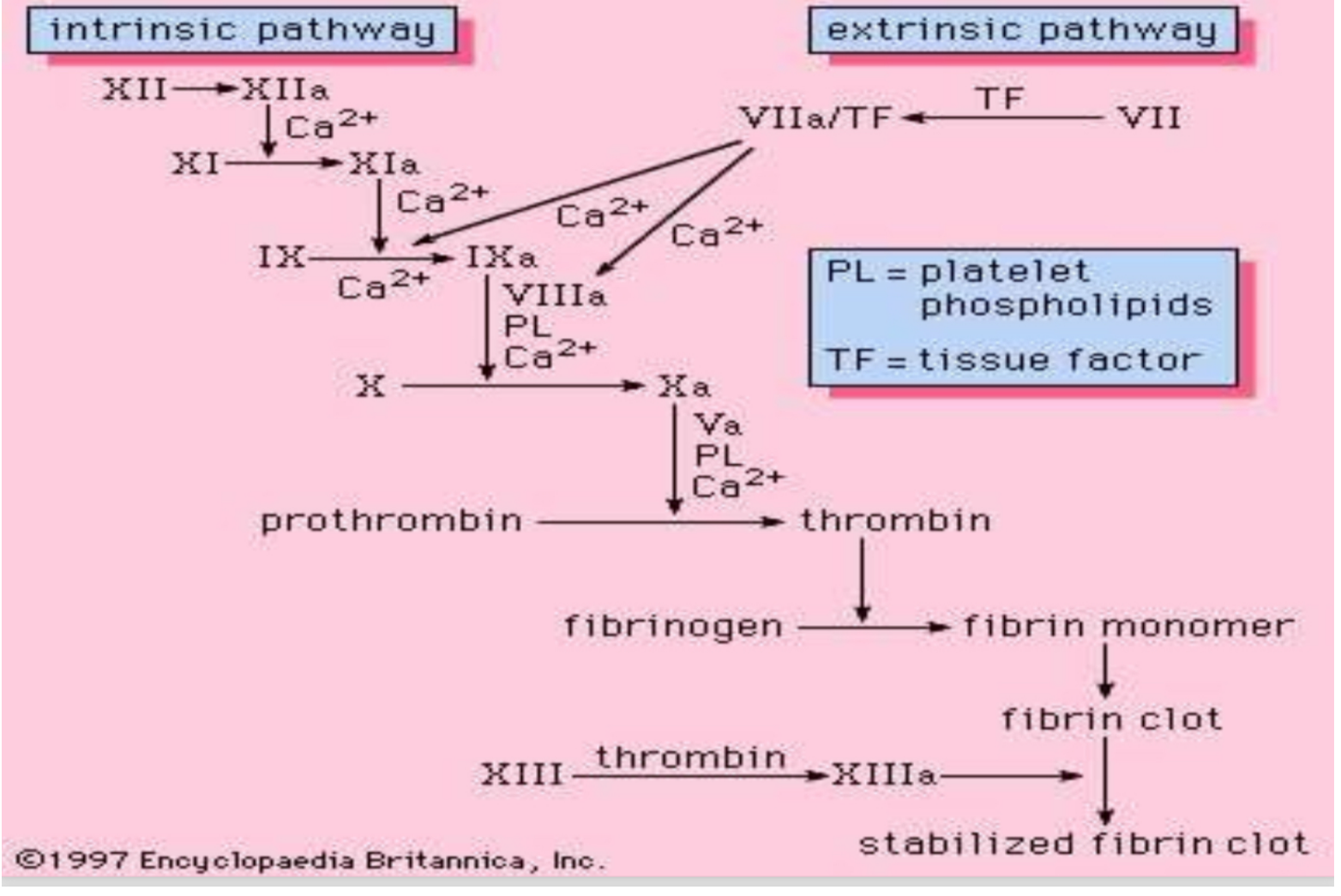
🔴Note:A clot is a portion of a substance adhering together in a thick nondescript mass.

⚪عشان تتكون عنا Stable clot ، لازم يصير عنا Activation of other process called coagulation ، وهي بتساعد على تكوين Fibrin Mesh ، ال Fibrin عبارة عن خطوط ، ال Fibrin بتكون شبكة ، هاي الشبكة تربط ال Clot الي تكونت في عملية ال Platelet aggregation مع Blood vessels مثلا ال او مكان الجرح وتثبتها هاي عملية ال Coagulation.

⚫عملية ال Coagulation تعتمد على Factors كثيرة بنسميهم Clotting factors ، عملية ال Coagulation تتكون من 2 pathways.

The three pathways that makeup the classical blood coagulation pathway





-The first pathway is intrinsic pathway (بصيرلها تفعيل في حالة الجرح بكون سطحي ، يعني بس في جدار الوعاء الدموي)
بينما ال Extrinsic pathway بصيرلها Activation إذا كان الجرح More deep بوصل لل Tissue ، سواء كان Extrinsic او Intrinsic
النتيجة بالأخير هيا نفسها ، ال Intrinsic pathway تعتمد على عوامل كثيرة لحتى يصيرلها تفعيل ، فمثلا لما يصير عنا Activation of
Intrinsic pathway ، ال Clotting factor 12(XII) بتحول إلى Clotting factor 12 a (XIIa) ، وال a معناها صار لل Factor
activation ، وبعدين Clotting factor (XI) يتحول إلى Clotting factor (XIa) ، الي بعمله Activation هوا ال Clotting factor
(XIIa) ، فكل Factor بصير بعمل Activation للي بعده ، XIa بعمل Activation ل IX وبصير (IXa) و منه (IXa) بعمل Activation ل
(X) وبصير (Xa) ، لما X يصير Activated بعمل تحويل لل Prothrombin إلى Thrombin ، وهوا عبارة عن إنزيم اسمه Serine
protease ولما نحكي Protease احنا بنقصد فيها الإنزيم الي بكسر البروتين ، ال Thrombin بعمل Activation لل Fibrinogen وبحوله
إلى Fibrin ، وهوا الي بتكون Fibrin Mesh الي تثبت ال Clot او ال Aggregate الي صارت عن طريق ال platelet.

🟣ال Prothrombin نقدر نسميه كمان Clotting factor 2.

🟢ال Extrinsic pathway مافيها كل الخطوات هاي ، فيها خطوة وحدة ، لما يصير في عنا Tissue damage ، بصير عنا تفعيل لل
Clotting factor 7 (VII) ، وبصير اسمه VII a و وبعمل Activation of clotting factor X الي راح نفس الاشي يحول ال
Prothrombin إلى Thrombin ، الي بدوره راح يحول ال Fibrinogen إلى Fibrin ويكون ال Fibrin Mesh وتقوي ارتباط ال
Platelet clot مع ال Tissue.

🔴بالنسبة لل Clotting factors في مجموعة منهم تعتمد على وجود ال Vitamin K ، يعني ال Activation لل Clotting factors هاي
تعتمد على وجود ال Vitamin K ، الي هما Clotting factors
II , VII , IX , X
لذلك وجود ال Vitamin K مهم لحتى تصير عندي عملية ال Coagulation ، إذا في نقص في هذا الڤيتامين راح تتأثر عندي ال 2
pathways ، لانه ال Factors II , VII هما اساسيات لل 2 pathways.

🟠في عنا مجموعات من ال Anticoagulants ، وهيا تعتمد على ال Mechanism of Action (MOA) لكل مجموعة ، وأشهر مجموعة هيا ال
Heparin ، في عندي منه نوعين ك Chemical structure ، في نوع اسمه Unfractionated heparin ويكون الوزن تبعه تقريبا من
15000 إلى 20000 ، وفي نوع بنسميه Low molecular weight heparin ، من الأمثلة عليه enoxaparin ، الوزن تبعه من 2000 إلى
6000.

⚪ال Heparin بعمل Activation لاشي اسمه Antithrombin III ، وهاذ ال Antithrombin III بعمل Inactivation ل factor X و
ال Thrombin ، ال Antithrombin III هوا Endogenous Anticoagulant وظيفته يقلل من عملية ال Coagulation.

🟢ال Heparin يرتبط في ال Antithrombin III (ATIII) ويعمله Activation ويزيد من فعاليته ألف مرة ضعف (fold 1000) ، يعني
ال MOA لإله انه بقلل ال Activation of factor X and thrombin ، الاختلاف بين ال Low molecular weight and
Unfractionated heparin ، يختلفوا في ال selectivity ، يعني في ال Heparin يتكون ال Activity اله على ال factor Xa وال
Thrombin ، بينما ال LMW heparin بكون More selective on factor Xa ، في عندي نوع من انواع ال LMW heparin دوا اسمه
Fondaparinux ، هوا بكون الأكثر selective من ال LMW heparin مابرتبط على ال Thrombin او اي plasma proteins ، ال
Heparin من اكثر الشغلات الي لازم نعرفها عنه انه زي ما اله beneficial effect ، عنده كمان side effect مهم كثير (واخد منهم) اسمه
Heparin induced thrombocytopenia.

⚫ال thrombocytopenia مقصود فيها زيادة تكون ال Thrombus ، زيادة تكون ال Clotting جوا الجسم ، يعني ال Heparin هون
بكون بشتغل بطريقة عكسية بدل ما يعمل Anticoagulation هوا بزيد منه ، ليش بتصير عنا هاي الحالة؟
لانه ال Unfractionated heparin برتبط مع ال Platelet factor IV ، الجسم راح يكون Antibodies ضد ال Heparin ، بهاي الحالة
بصير عنا Activation of platelets وبصير عنا thrombocytopenia وال Heparin راح يشتغل بطريقة عكسية.

🟢 زيادة ال Heparin جوا الجسم ، ممكن تعمل عنا Side effects الي هيا تزيد عنا ال Bleeding ، وممكن نعالج هاي الحالة عن طريق
protamine sulfate الي بشتغل Mainly على ال Unfractionated heparin وبعمل عكس تأثير ال heparin يعني عبارة عن
Antidot of Unfractionated heparin ، برضو ممكن يشتغل على بعض انواع ال LMW heparin ، لكن مثلا إذا صار عنا نزيف نتيجة ال
fondaparinux ال Protamine sulfate ما بعالج هاي الحالة ، ال Chronic use of heparin ممكن يعمل عنا osteoporosis (هشاشة
عظام).

🟣أي مريض بوخذ Heparin لازم نعمل Monitoring لاشي اسمه activated partial thromboplastin time (aPTT orPTT) وهوا عبارة عن الوقت الي الجسم بحاجته لتكوين ال Clot أو تكوين ال Thrombus ، كل ما زاد الوقت معناها الجسم غير قادر انه يكون ال Clot أو يعمل Coagulation Normally فبالتالي أنا بوخذ Indication انه الHeparin قاعد يعطي effect ، لكن إذا كان هاد الوقت قليل ، معناها الجسم بكون Clot بشكل سريع ، وهاذ يعطيني indication انه أنا عندي مشكلةلل Heparin ، ممكن تكون صار عندي Side effects الي هيّا Heparin Induced thrombocytopenia ، أو ممكن الجرعة تبعت ال heparin ما تعطي ال effect المطلوب.

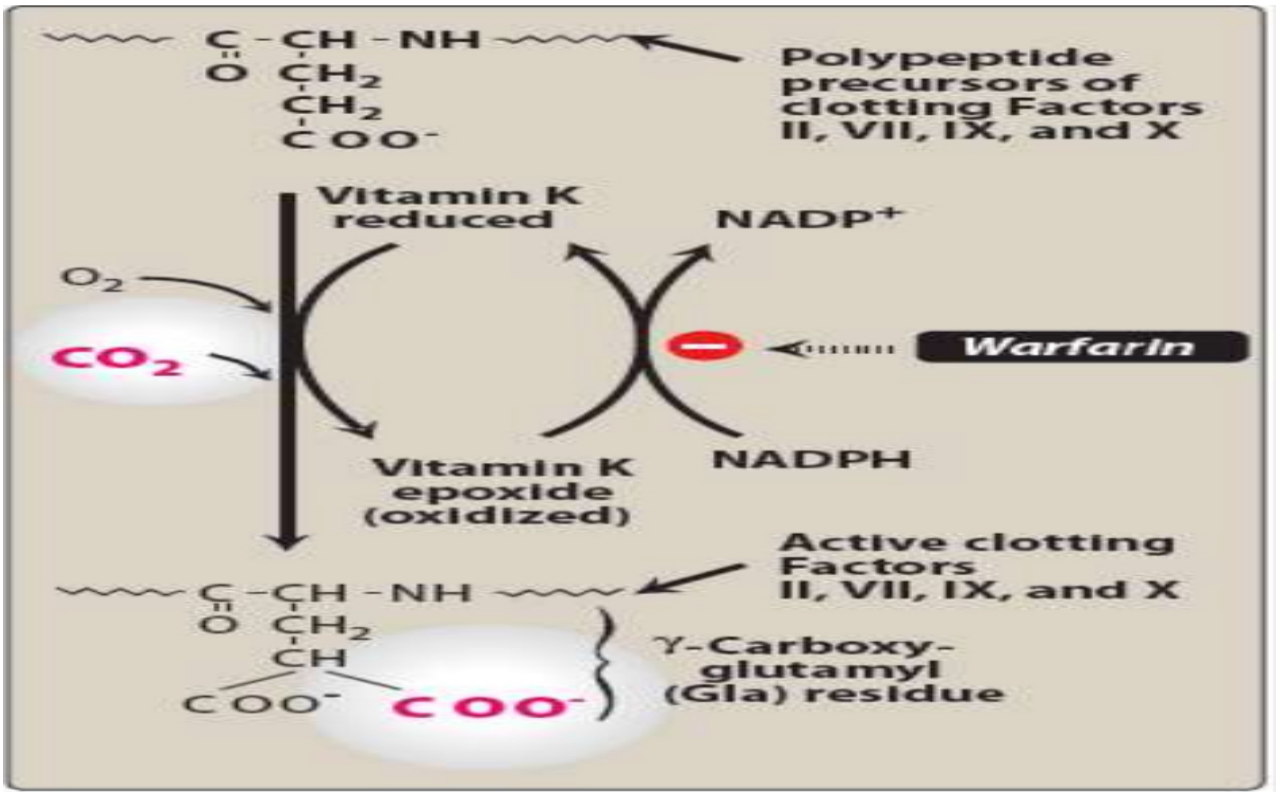
🔵في عنا مجموعة ثانية من الأدوية اسمهم Thrombin inhibitors ، في منهم نوعين حسب ال Structure ، نوع بنسميه univalent ونوع بنسميه bivalent ، ال Univalent ، بالبداية ال MOA انه بعمل تثبيط لل thrombin فبالتالي ما بصير عنا تحويل لل Fibronigen إلى Fibrin ، ال Univalent يرتبط على ال Active site of thrombin ، من الأمثلة عليهم argatroban and dabigatran ، النوع الثاني اسمه bivalent ، ومعناها انه يرتبط في active sites 2 ، الي هما active site of thrombin بنفس الوقت exosite 1 الي هوا ال Fibrinogen binding site ، ال bivalirudin وال desirudin ، ال advantage الهم أنهم ما يرتبطوا على ال Platelet factor IV فبالتالي ممكن يعالجوا حالة ال Heparin induced thrombocytopenia ، افضل دوا لعلاج هاي الحالة هما واحد من هذول الدويين.

🔴Warfarin

واحد من اقدم ال Anticoagulants بل هوا واحد من اقدم الأدوية بالعالم الي لسا يستخدم من سنة ال 1948 للآن ويستخدم بكثرة.

⚪ال Warfarin من مشاكله انه اله high protein binding activity يعني 99% من تركيزه يرتبط في ال Plasma proteins ف ال efficacy الي بنشوفها من ال Warfarin تكون نتيجة ال 1% بس من تركيزه الي بكون free ، وال elimination لإله يعتمد على ال CYP50 فبالتالي ال Liver function لازم تكون Normal ، وبدنا ننتبه إذا كان الشخص عنده ال Activity of CYP50 عالية أو قليلة ، ال poor metabolizer أو ال Active metabolizer ، لازم نكون عارفين عنهم ، غير هيك ال therapeutic window اله قليلة ، أي تغيير قليل في ال dose يمكن يعمل toxicity أو بقلل من تأثيره ، ال Warfarin ك MOA انه بعمل interference مع ال Vitamin K جوا الجسم ، حكينا انه ال factors الي تعتمد على ال Vitamin K هما Factor II , VII , IX , X ، تصير العملية عن طريق ال clotting factors II , VII , IX , X بتكون غير فعالة ، لحتى يصيروا Active لازم يصير عليهم عملية اسمها carboxylation ينضاف عليهم Carboxyl group ، هاي بصيرلها Stimulation عن طريق ال Vitamin K الي بكون أصلا reduced ويدخل في عملية ال Activation of clotting factors ويتحول إلى Vitamin K epoxied or oxidized ، بعد هيك بتحول ال Clotting factor إلى Active (الي حكينا عنهم) ، ال Vitamin K epoxied بصيرات عملية زي عملية recycling أعادة استخدام ، يتحول إلى Vitamin K reduced ، وهاي العملية (عملية اعادة الاستخدام والتحويل) تعتمد على إنزيم اسمه Vitamin K epoxide reductase ، ال Warfarin بعمل تثبيط ل Vitamin K epoxied reductase ، فبالتالي ال Vitamin K لما يتحول إلى Epoxide ما برجع بصيرله عملية reduction.

الي بصير عندي في هاي الحالة انه تقل عندي كمية ال Vitamin K الي موجودة لأنه الجسم بكون استخدمها خلص في عملية ال Coagulation ، بالتالي بتقل كمية ال Vitamin K ، عملية ال Activation of clotting factors راح تقل.



🟣إذا واحد صار عنده تسمم من ال Warfarin أو بدنا نلغي شغل ال Warfarin ، نعطي المريض Vitamin K ، لأنه بعاكس ال Warfarin ، ومثله مثل ال Heparin لازم نعمل Monitoring لل Prothrombin time أو ال Thromboplastine time لحتى نتأكد من ال efficacy لل Warfarin.

🟢من ال Side effects لل Warfarin هيا ال Bleeding وال warfarin بكون contraindicated في حالة الحمل ، لكن ال Heparin نقدر نعطيه للحامل.

في أدوية تأثر على ال Prothrombin time ، بالتالي يفترض ما استخدمها مع ال Warfarin لأنه احتمال أزيد ال efficacy أو أقللها لإله.

TABLE 34–1 Properties of heparins and warfarin.

Property	Heparins	Warfarin
Structure	Large acidic polysaccharide polymers	Small lipid-soluble molecule
Route of administration	Parenteral	Oral
Site of action	Blood	Liver
Onset of action	Rapid (minutes)	Slow (days); limited by half-lives of preexisting normal factors
Mechanism of action	Activates antithrombin III, which proteolyzes coagulation factors including thrombin and factor Xa	Impairs post-translational modification of factors II, VII, IX and X
Monitoring	aPTT for unfractionated heparin but not LMW heparins	Prothrombin time
Antidote	Protamine for unfractionated heparin; protamine reversal of LMW heparins is incomplete	Vitamin K_1, plasma, prothrombin complex concentrates
Use	Mostly acute, over days	Chronic, over weeks to months
Use in pregnancy	Yes	No

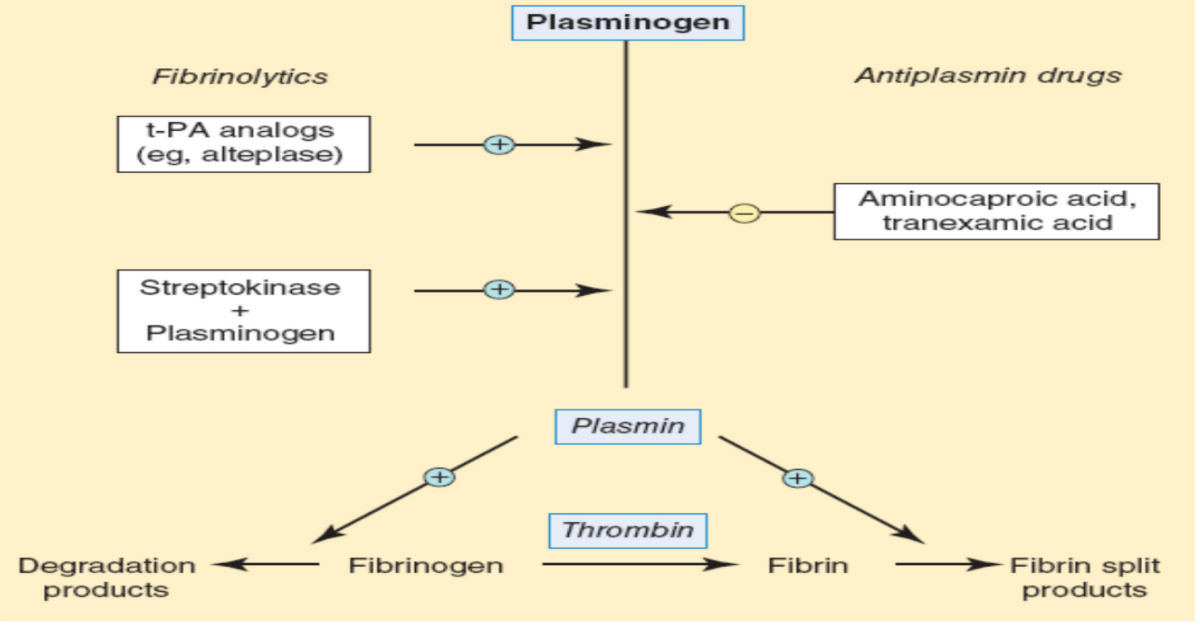
aPTT, activated partial thromboplastin time; LMW, low molecular weight.

الجدول هاذ يعطي الفرق بينال warfarin وال Heparin

🔵يفترض بعد ما صارت عملية ال Coagulation ال Clot الي صارت يصيرها عملية تبديل في normal cell ، هاي العملية تتم عن طريق إنزيم اسمه plasmid (ال plasminogen يتحول إلى plasmid) ، ال plasmid بكسر ال Fibrin الي موجود على أل Fibrin ، وبكسر ال Fibrinogen من مكان الجرح ، وبصيرلها Gradual removing وبصيرلها clot unstable وتصير ال efficacy اله بقلل ال Mesh ، وبقلل تأثيره ، ال plasmid بشتغل ك thrombolytic أو thrombolycis يعني بعمل تذويب للـ thrombus ، ال Thrombolyitc ال Activity الهم تكون محدودة في أوقات معينة ، احيانا المرضى بتكون صارت عندهم ال Clot زي مثلا مرضى ال MI ، تكون أل Clot موجودة ، طيب إذا صارت عملية ال Clot كيف اعملها dissolving ؟
(الأدوية الي فوق Anticoagulant الي بدنا نحكي عنهم بعملوا Dissolving ل Coagulation صار أصلا)
نكمل:-
عن طريق أدوية اسمهم Thrombolytic drugs ، هيّا تعمل Activation لل Plasminogen ، ال Plasminogen عشان يتحول الى Plasmid ، يحتاج إلى إنزيم اسمه Tissue plasminogen activator ، TPA ، في بعض الأدوية تزيد ال Activity لل TPA ، ف التحويل إلى plasmid بتصير بكميات اكبر وأسرع ، من هاي الأدوية Tenecteplase, Reteplase , Alteplase اسمهم TPA ، في عندي activator analog ، في منهم إشي مصنع في المختبرات أو إشي endogenous (في منهم يتصنع عن طريق البكتيريا) من المركبات Urokinase وهوا Naturally occurring thrombolytic product والي يفرزه هوا ال Kidney جوا الجسم ، ال Streptokinase ، تنتجه ال Streptococcus bacteria ، يختلفوا عن بعض في ال selectivity ، أنا عندي Fibrin موجود وبكون مرتبط فيه Fibrinogen وبنفس الوقت في بالدم ماشي Fibrinogen ، ال Selective أنا بقصد فيها انه هوا برتبط في ال Fibrinogen ال مرتبط في ال Fibrin ، بنسميه Fibrin bound Fibrinogen ، بينما لما يكون Non selective يرتبط في ال fibrin الماشي في الدم ، عندي مثلا ال Altiplase بكون selective ، بينما ال Streptokinase, Urokinase هما Non selective ، الاختلاف انه ال Fibrin الماشي في الدم ممكن نحتاجه في مكان ثاني ، مثلا صار في نزيف في مكان ثاني ومحتاجين Fibrinogen ، الدوا هاذ إذا عمل Inactivation لكل ال Fibrinogen الموجود في الدم راح تزيد عنا ال Incidence of bleeding.

🔴The action of thrombolytic drugs can be inactivated by 2 kinds of compounds
First is aminocaproic acid and the second is tranexamic acid.
هذول إذا صار عنا تسمم أو نزيف أو Side effect من ال Thrombolytic drugs الي هما Altiplase أو ال streptokinase نعطيهم هذول ك Antidot لحتى نقلل ال efficacy لإله.

Thrombolytic Drugs



تَرجو النَجاةَ وَلَم تَسلُك مَسالِكَها
إِنَّ السَفينَةَ لا تَجري عَلى اليَبَسِ

Ahmad Ibrahim Al Arqan.