

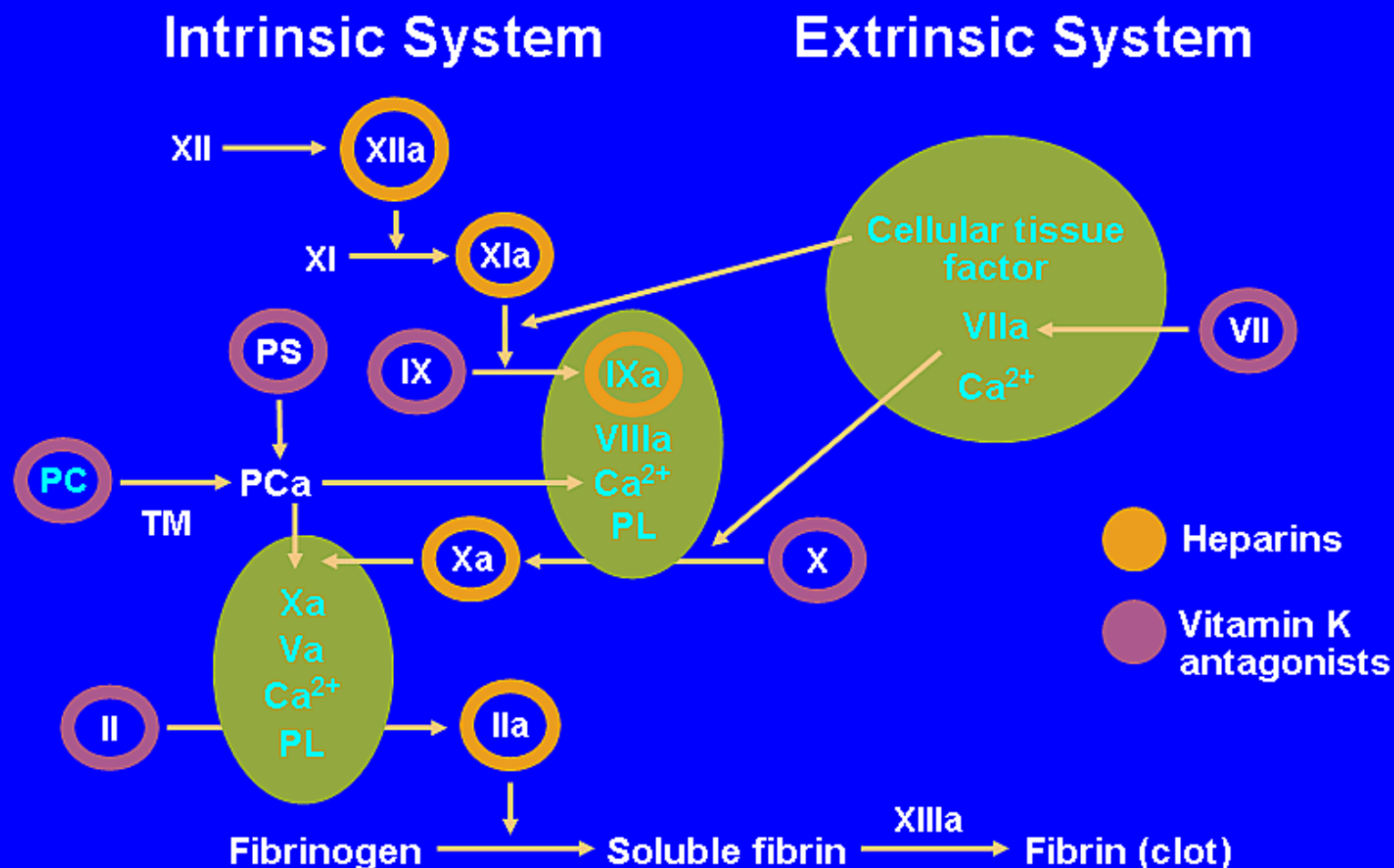
# Thrombosis

الْخَثَار

## Venous and Arterial Thromboembolism

لأنصمام الخثاري الوريدي والشرياني

# Current Anticoagulants



PC, protein C; PL, phospholipid; PS, protein S; TM, thrombomodulin.

**Intrinsic  
Pathway**

**Extrinsic  
Pathway**

**Xa**

**Prothrombin**

**Thrombin**

**Fibrinogen**

**CLOT**

Source: Pharmacotherapy © 2003 Pharmacotherapy Publications

# Arterial versus Venous Thromboembolism

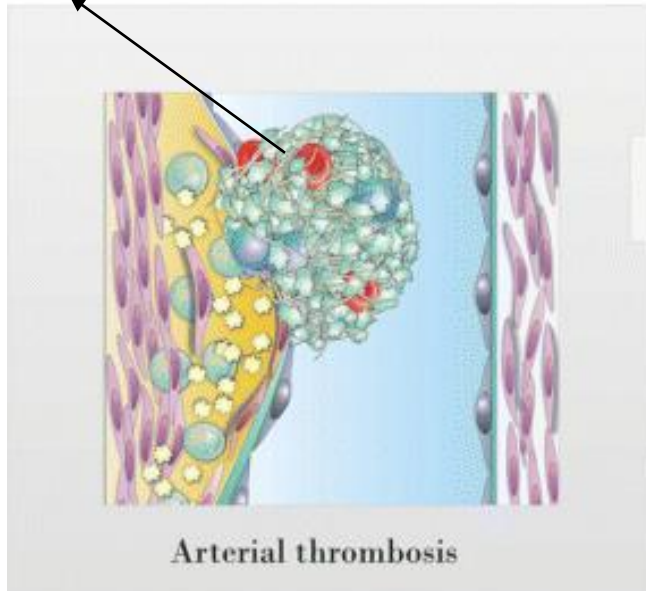
## الانصمام الخثاري الشرياني

## مقابل

## الانصمام الخثاري الوريدي

الخثرة الحمراء  
مكوناتها؟

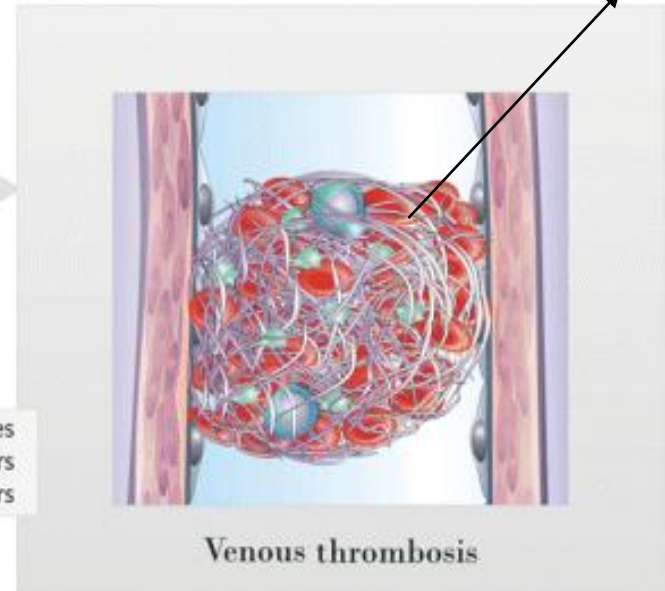
الخثرة البيضاء  
مكوناتها؟



الخثار الشرياني

Activated Platelets  
Activated Leukocytes  
Inflammatory Mediators

Activated Leukocytes  
Procoagulant Factors  
Inflammatory Mediators



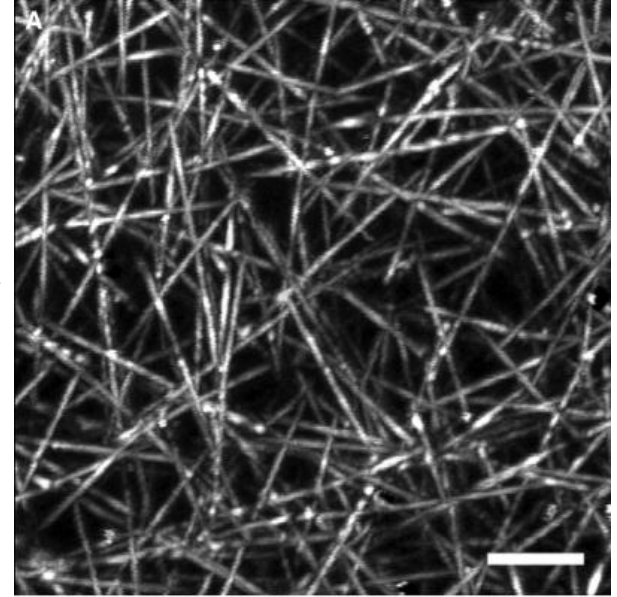
الخثار الوريدي

*Pathophysiological links between arterial and venous thrombosis*  
*Prandoni, P. Journal of Internal Medicine* **262** 2007

# Effects of Platelets on Fibrin Threads Morphology

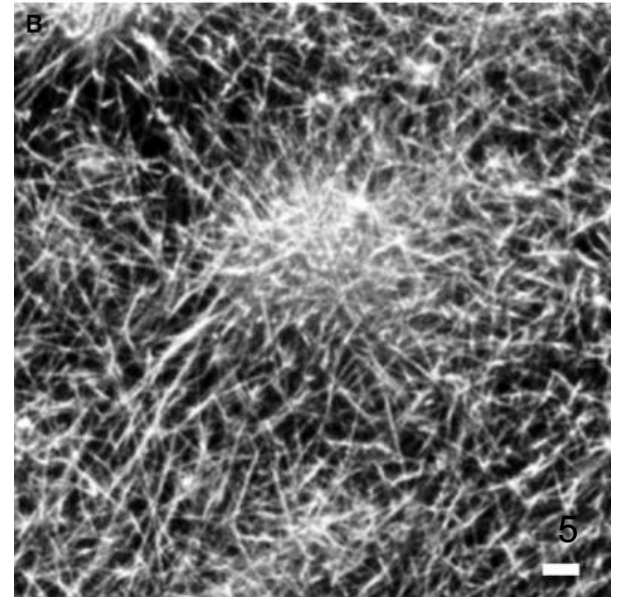
## تأثير الصفائح على مورفولوجيا خيوط الليفين

**A** تشكلت الخثرة بإضافة الثرومبين + مصورة ( بلاسما ) فقيرة بالصفائح.  
خط التكبير 5 مك



A

**B** خثرة تشكلت من إضافة الثرومبين + مصورة ( بلاسما ) غنية بالصفائح.  
يلاحظ كثافة الألياف حول التكدسات الصفيفية وبشكل يتشعب من الصفائح.  
خط التكبير 10 مك

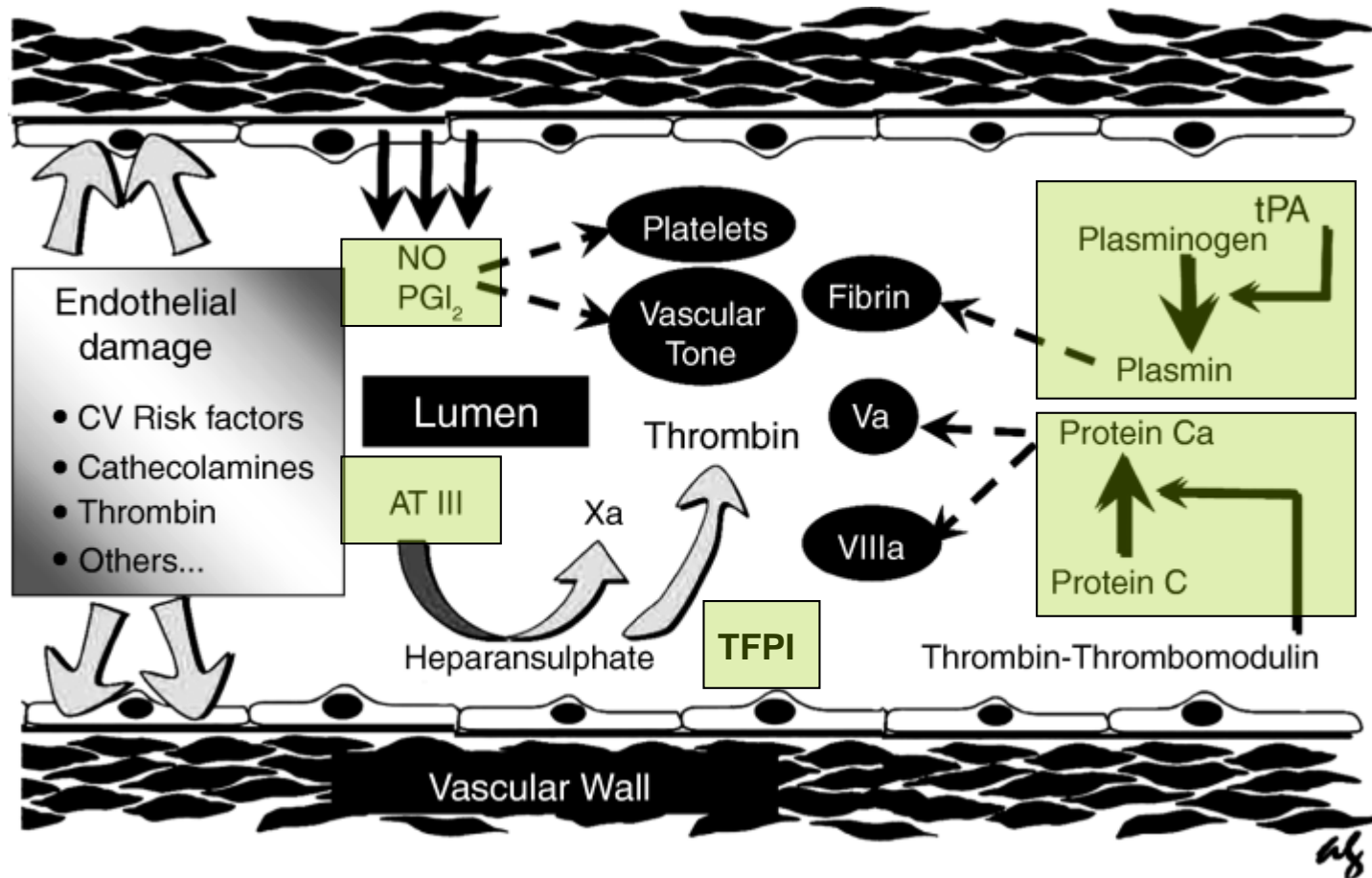


B

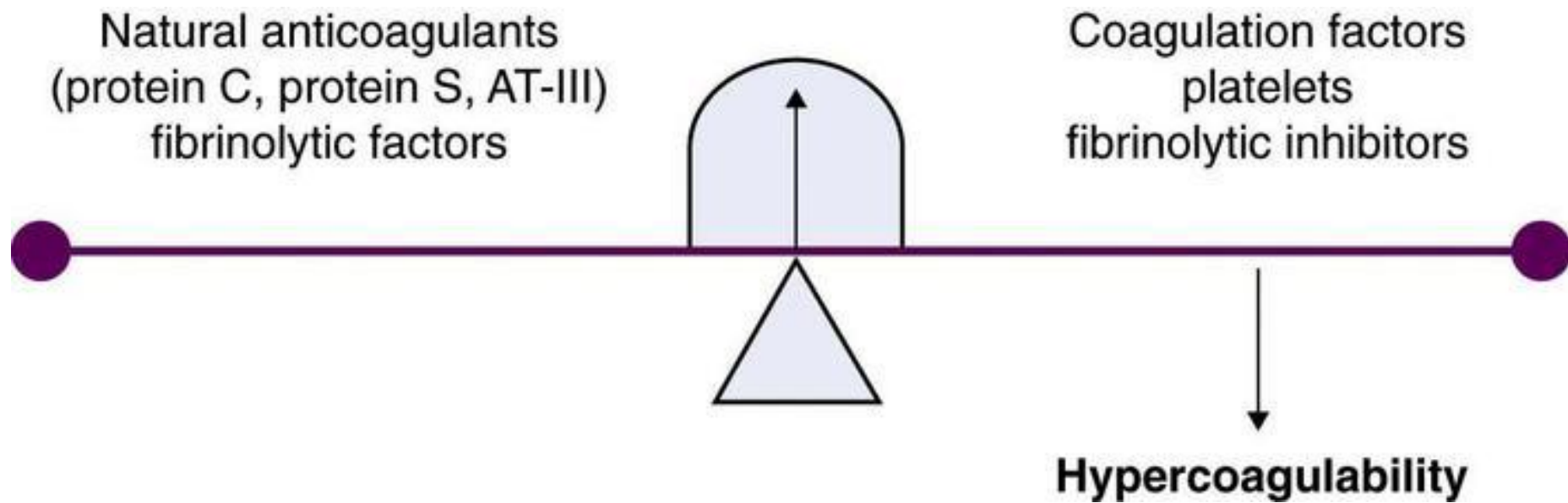
صورة ضوئية مأخوذة بالمجهر الإلكتروني لخثرات الليفين (الفيبرين)  
موسومة بالذهب الغرواني.  
تمت إعادة تكوين ثلاثية الأبعاد لمقاطع بصرية متعددة.  
(from Biophys Chem 2004; 112: 267–76).

# Physiological Anticoagulant System

المنظومة الفيزيولوجية المضادة للتخثر



Simplified diagram of the physiologic anticoagulation system. TFPI (tissue factor pathway inhibitor). ATIII (anti-thrombin III). PGI<sub>2</sub> (prostacyclin). tPA (tissue plasmonogen activator) IBANEZ, B., et al Journal of Thrombosis and Haemostasis 2007.



# Thrombosis

## الْخَثَار

- **بالتعريف،** الخثار هو نشوء وتطور خثرة مؤلفة من صفيحات platelets، فيبرين/ليفين Fibrin، كريات الدم الحمر، وكريات الدم البيض في الدوران الشرياني أو الوريدي.

- **النتائج أو العواقب Consequences:**

الدوران في الجزء الأيمن: انصمام رئوي **Pulmonary embolism**  
الدوران في الجزء الأيسر: انسداد شرياني محيطي في الأطراف السفلى أو التسبب بـ السكتة الخثارية الانصمامية

# Venous Thromboembolism•

## الأمراض الانصمامية الخثارية

- Epidemiology الوبائيات
- Etiology السببية المرضية
- Clinical Manifestation التظاهرات السريرية
- Investigation التقصي
- Treatment المعالجة
  - Heparins
  - Heparinoids
  - Hirudins
  - Oral Anticoagulants
  - Fibrinolytic drugs
  - Anti-platelets
- Patient Care رعاية المريض

# الأمراض الانصمامية الخثارية

## Thromboembolic Diseases

### تعريف Definition:

- يحدث المرض الانصمامي الخثاري الوريدي (VTED) عند وجود واحد أو أكثر من ثلاث فيرخوف (Virchow's triad) مما يؤدي إلى خثار وريدي عميق (DVT) و/أو انصمام رئوي (PE).

### • ثلاث فيرخوف (Virchow's triad)

✓ لإصابة الوعائية

✓ الركودة الوريدية

حالة فرط الخثرية مثل نقص البروتين S أو نقص بروتين C،

(AT III 10

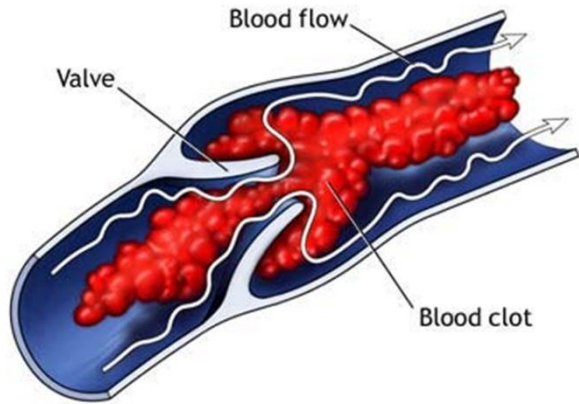
مضاد الثرومبين نقص

# Epidemiology

- في الولايات المتحدة : يُقدر ( 2-5% **Incidence** الحدوث )  
الوقوع السنوي لحدثيات الخثار الوريدي العميق بأكثر من 600000  
يُقدَّر عدد الوفيات المرتبطة بالخثار الوريدي العميق بـ  
(296370 سنوياً).
  - السبب لأكثر شيوعاً للوفيات عند الأمهات
  - The commonest cause of maternal death
- يؤدي لحدوث صمامة رئوية و مراضة ناجمة عن التهاب الوريدي  
التالي في الطرف
  - يزداد انتشاره بعد عمر الخمسين

# • Etiology

## الآلية المرضية



ADAM.

- ينجم عن معقد عدة عوامل

– ركودة أو تباطؤ في جريان الدم

Stagnation/Sluggishness of blood flow –

• الراحة في الفراش Bed rest

• الجراحة Surgery

• تناقص في النتاج القلبي (فشل قلبي) Reduced cardiac output  
(heart failure)

– Hypercoagulability فرط خثورية/فرط الميل للتخثر

– Vascular injury لأذية الوعائية

# Etiology cont.

## • **Hypercoagulability** فرط الخثورية/الميل للتخثر

- الجراحة، الحمل، تناول الإستروجين، الخباثات، احتشاء العضلة القلبية  
جميعها عوامل تزيد من فرط الخثورية

Acquired

## – **Coagulation disorders** اضطرابات التخثر:

### • **Inherited**

- Antithrombin III deficiency عوز مضاد الثرومبين
- Protein C and S deficiencies أَعْوَاز البروتين C والبروتين S
- Resistance to activated protein C المفاعل C مقاومة للبروتين C
- Primary anti-phospholipid syndrome ملازمة أضداد الفوسفوليبيد لأساسية

•

# Inherited Hypercoagulability

## فرط الخثرية الوراثية

- **عوز مضاد الثرومبين III (Antithrombin III deficiency)**

- Autosomal dominant, reduced plasma level
- وراثية جسدية قاهرة، ينجم عنها مستويات مصورية منخفضة من المضاد
- responsible for 2-5% of thromboembolism before age 45
- مسؤول عن 2-5% من حالات لانصمام الخثاري قبل عمر الـ 45

- **عوز البروتين C (Protein C deficiency)**

- Autosomal dominant, prevalence of 0.2%
- 0.2% وراثية جسدية قاهرة، بانتشار يصل إلى 0.2
- responsible for 4% of thromboembolism
- مسؤول عن 4% من حديثات لانصمام الخثاري

- **عوز البروتين S (Protein S deficiency)**

- Autosomal dominant
- وراثية جسدية قاهرة
- responsible for 5-8% of thromboembolism
- مسؤول عن 5-8% من حديثات لانصمام الخثاري

# Acquired Hypercoagulability

## فرط الخثورية المكتسب

- الإستروجين (OC) estrogen
  - يزيد من المستويات المصورية لعوامل التخثر I, II, VII, VIII, IX, X
  - ينقص الفاعلية الحالة لليفين أوتراكيث مضاد الثرومبين III
- الخباثات Malignancy
  - تزيد من العامل النسيجي أو مفعّلات العامل العاشر
- الجراحة Surgery
  - ركودة الدم الوريدي أثناء العمليات الجراحية
  - أذية النسيج
  - تأثير الجراحة أكثر جلاءً مع العمر والبدانة

# Risk Factors for Venous Thromboembolism

**Table 1.** Risk Factors for Venous Thromboembolism.\*

Risk Factor	Estimated Relative Risk
<b>Inherited conditions†</b>	
Antithrombin deficiency	25
Protein C deficiency	10
Protein S deficiency	10
Factor V Leiden mutation	
Heterozygous	5
Homozygous	50
G20210A prothrombin-gene mutation (heterozygous)	2.5
Dysfibrinogenemia	18
<b>Acquired conditions</b>	
Major surgery or major trauma	5–200‡
History of venous thromboembolism	50
<b>Antiphospholipid antibodies</b>	
Elevated anticardiolipin antibody level	2
Nonspecific inhibitor (e.g., lupus anticoagulant)	10
Cancer	5
Major medical illness with hospitalization	5
<b>Age</b>	
>50 years	5
>70 years	10
Pregnancy	7
<b>Estrogen therapy</b>	
Oral contraceptives	5
Hormone-replacement therapy	2
<b>Selective estrogen-receptor modulators</b>	
Tamoxifen	5
Raloxifene	3
Obesity	1–3
<b>Hereditary, environmental, or idiopathic conditions</b>	
Hyperhomocysteinemia§	3
Elevated levels of factor VIII (>90th percentile)	3
Elevated levels of factor IX (>90th percentile)	2.3
Elevated levels of factor XI (>90th percentile)	2.2

*Bates SM et al, NEJM Vol 351, 2004*<sup>16</sup>

# عوامل الخطورة المؤهبة للانصمام الخثاري الوريدي

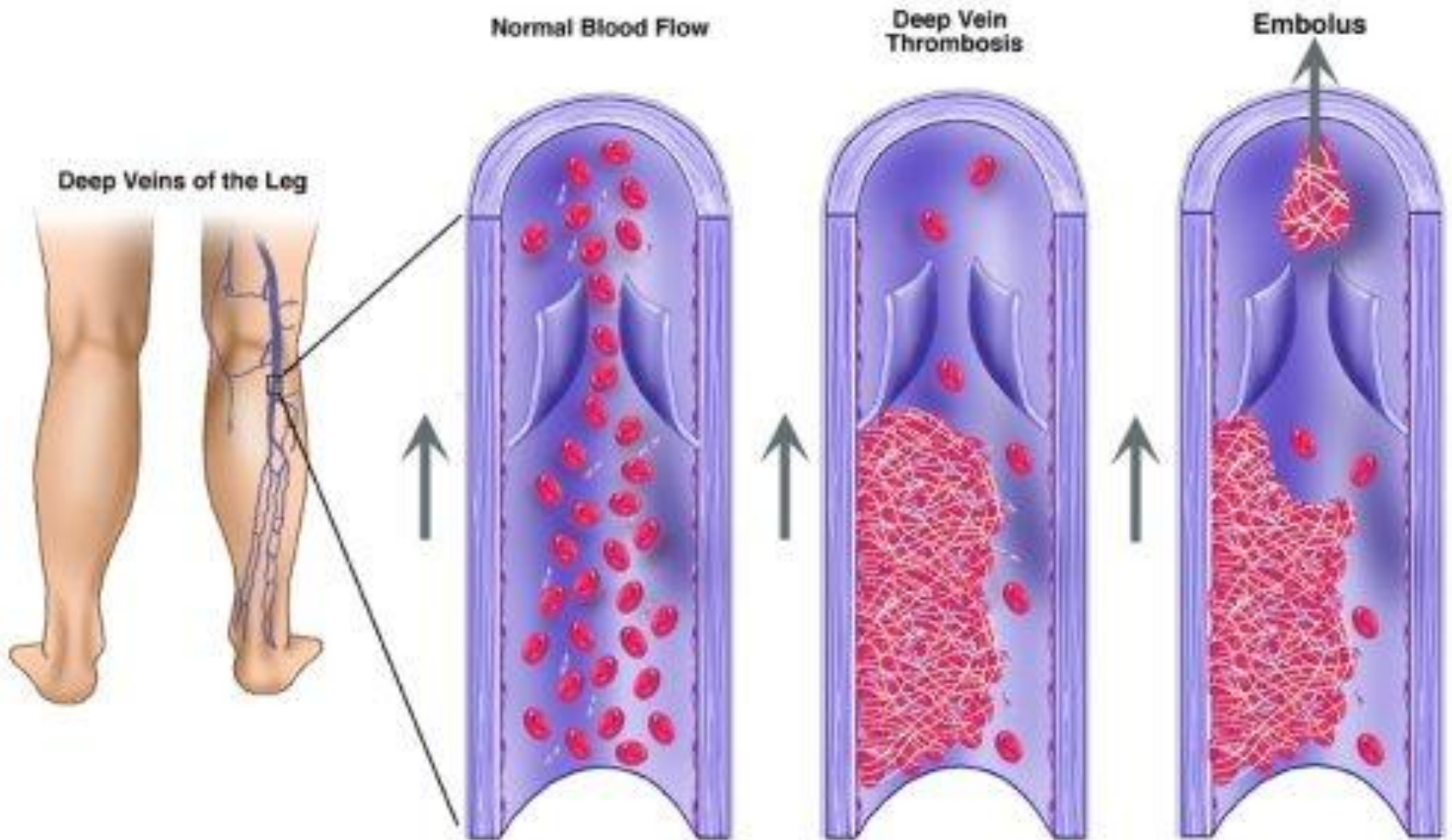
- ☐ العوامل النوعية بالمريض وتلك المرتبطة بحالة مرضية وإجراءات جراحية.
- ☐ الجراحة.
- ☐ الرضخ (الكبير أو في الطرف السفلي).
- ☐ عدم الحركة أو الخزل (الشلل الخفيف أو الجزئي).
- ☐ الخبثة.
- ☐ المعالجة السرطانية (الهرمونية، أو المعالجة الكيميائية، أو المعالجة الشعاعية).
- ☐ الإصابة السابقة بـ VTE .
- ☐ التقدم بالعمر (< 40 عاماً).
- ☐ الحمل والفترة بعد الوضع ☐
- ☐ مناعات الحمل الفموية الحاوية على لايستروجين أو المعالجة الهرمونية المعاوضة ☐
- ☐ المحورات النوعية لمستقبلات لاستروجين ☐
- ☐ المرض الحاد ☐
- ☐ القصور القلبي أو التنفسي ☐
- ☐ داء الأمعاء الالتهابي ☐
- ☐ الملائمة الكلوية nephritic syndrome.
- ☐ مثال: لأمراض التي تتكاثر فيها خلايا نقي العظم الخبيثة Myeloproliferative disorders اضطرابات التكاثر لنُقيّ ☐
- ☐ (السرطانية) وتنتشر إلى الدم
- ☐ البيلة الهيموغلوبينية الليلية إنتيابية Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria ☐
- ☐ البدانة ☐
- ☐ التدخين ☐
- ☐ الدوالي الوريدية ☐
- ☐ القنطرة الوريدية المركزية ☐
- ☐ التأهب الوراثي أو المكتسب للتخثر (مثال: عوز مضاد الثرومبين، أو عوز البروتين C، أو عوز البروتين S، المقاومة للبروتين C ☐
- ☐ (المفقل، أضداد الفوسفوليبيد (أضداد الشحوم الفوسفورية)، مضادات تخثر الذئبة

# Clinical Manifestations

## التظاهرات السريرية

### deep vein thrombosis الخثار الوريدي العميق

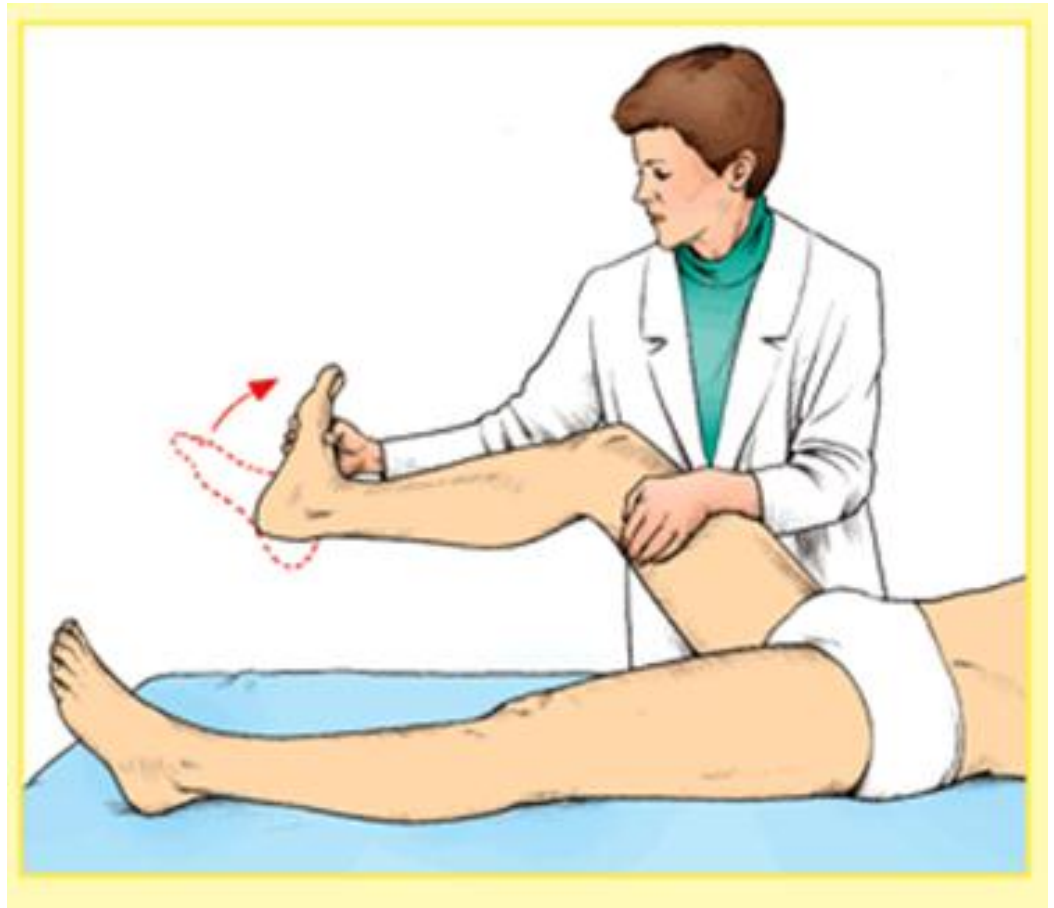
- يحدث الخثار الوريدي العميق deep vein thrombosis في 90% من المرضى في أوردة الطرفين السفليين والحوض lower limbs and pelvis
- ما يقارب 50% من الحالات غير عرضية asymptomatic
  - تشمل لأعراض السريرية المعتدلة على:
    - ألم في الربلة والفخذ pain in the calf and thigh
    - تورم swelling
    - احمرار الجلد الذي يغطي المنطقة وازدياد حرارة المنطقة - redness of the overlying skin and increased warmth
- الخثار الجسيم غير المعالج يمكن أن يؤدي لحدوث الغانغرين Untreated massive thrombosis could lead to gangrene

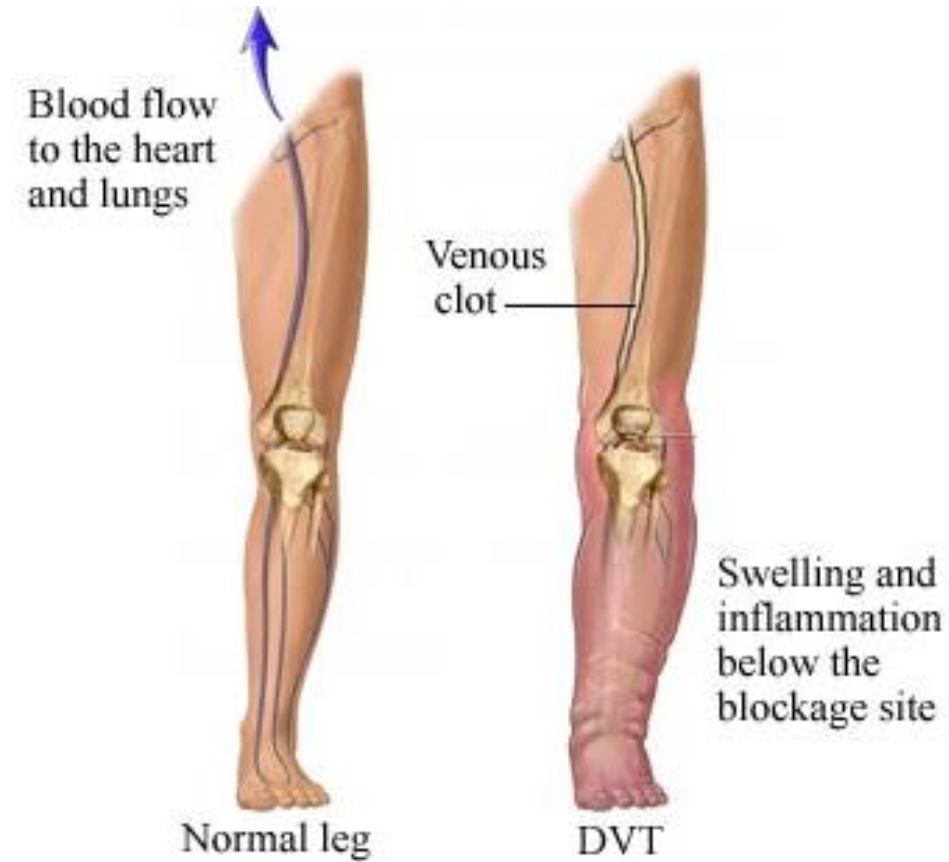
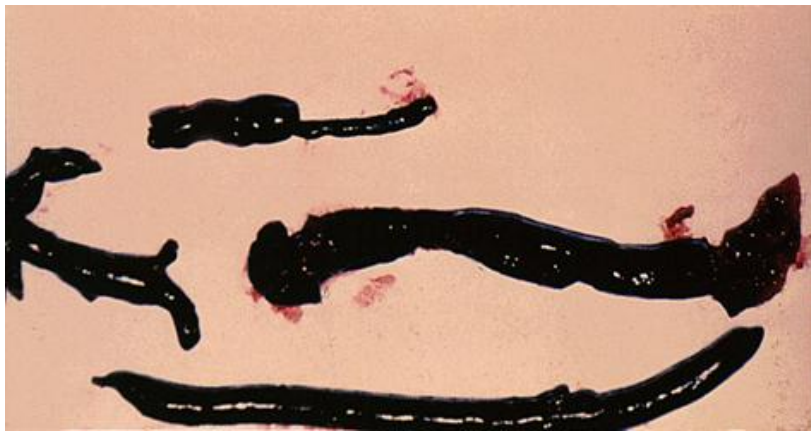


# CLINICAL PRESENTATION

- Most patients with VTE never develop symptoms from the acute event.
- Symptoms of DVT include unilateral leg swelling, pain, tenderness, erythema, and warmth. Physical signs may include a palpable cord and a positive Homans' sign.
- Postthrombotic syndrome (a long-term complication of DVT caused by damage to venous valves) may produce chronic lower extremity swelling, pain, tenderness, skin discoloration, and ulceration.

Marked redness and tenderness in the calf and a **positive Homans' sign**.





# Clinical Manifestations

## Pulmonary Embolism

- Symptoms of PE include dyspnea, tachypnea, pleuritic chest pain, tachycardia, palpitations, cough, diaphoresis , تعرّق غزير , and hemoptysis نفث الدّم.
- Cardiovascular collapse, characterized by cyanosis, shock, and oliguria, is an ominous sign.

# Clinical Manifestations

## Pulmonary Embolism

قد يحدث بغياب أي علامات سريرية  
may occur in the absence of clinical signs

– قد يؤدي الانسداد بصمة ضخمة إلى انصمام رئوي جسيم  
obstruction with a large embolus may result in acute massive PE  
يتظاهر بـ:

قصر مفاجئ في التنفس، ألم صدري مركزي غير واضح، انخفاض وخيم في ضغط الدم وفشل بطيني أيمن، غشي/فقدان للوعي والوفاة بسبب إخفاق دوراني حاد

– يحدث الانصمام الرئوي دون الجسيم في حال حدوث انسداد يقل عن الـ 50% مسبباً قصراً في النفس.

– قد يحدث الاحتشاء الرئوي وذلك حسب موقع/مكان الصمة مؤدياً إلى سعال مدمى، والتهاب الرئة.

– Pulmonary infarction may occur depending on where the embolus is, resulting in bloody coughs, inflammation of the lung,

– قد يحدث انصمام خثاري معاود مؤدياً لتفاقم انقطاع النفس وعلامات ارتفاع في ضغط الرئة وفشل تنفسي مترقّي.

– Recurrent thromboembolism may occur, increasing breathlessness and signs of pulmonary hypertension and progressive respiratory failure.



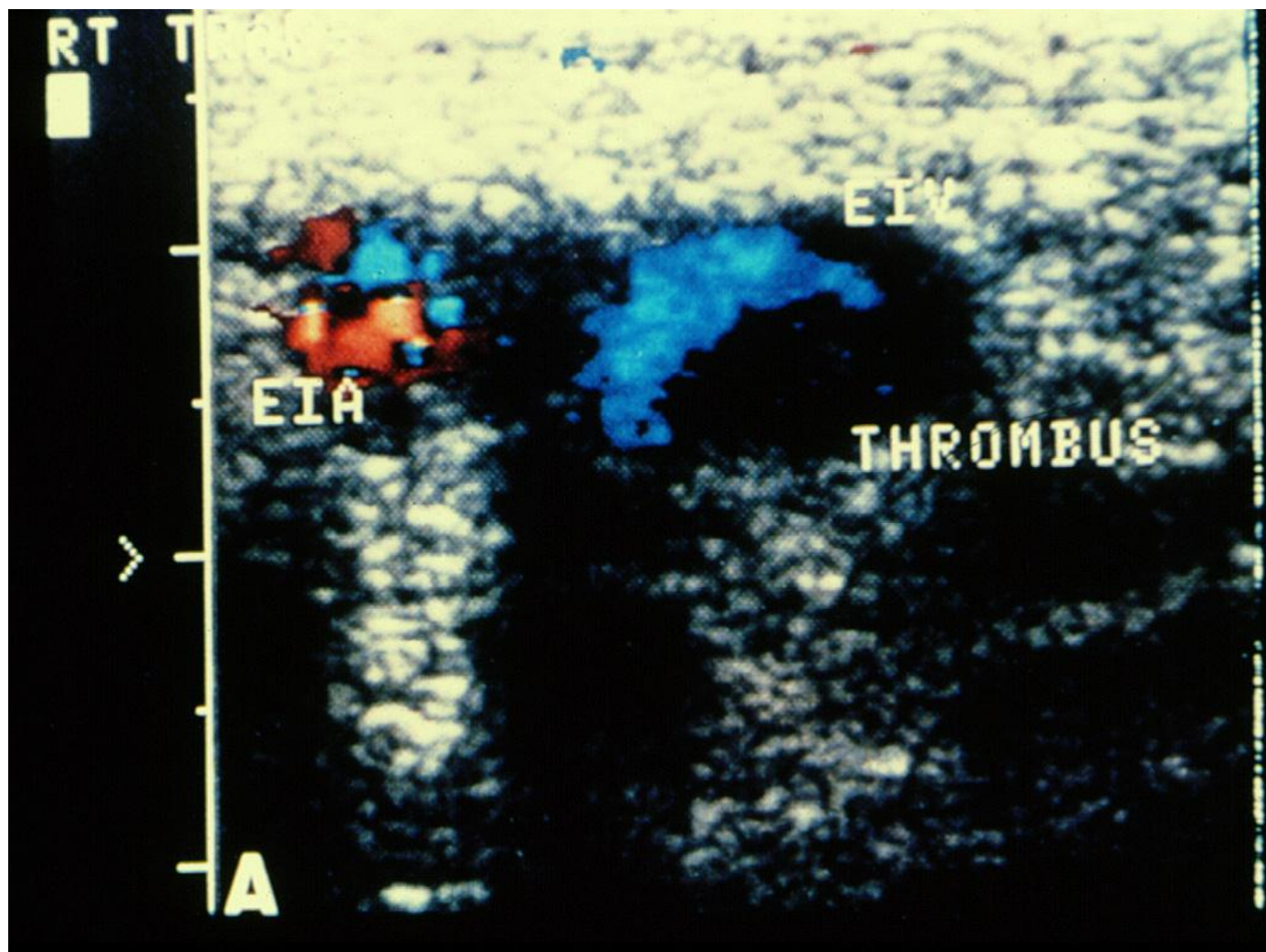
# Investigations

## الاستقصاءات

- الخثرة في الوريد العميق هي السبب الأكثر شيوعاً للألم والتورم والإيلام في الرجل
- يعتبر التصوير الوريدي **Venography** أكثر الفحوص التشخيصية نوعية
  - يتم حقن مادة موسومة شعاعياً في الوريد ويلى ذلك تصوير إشعاعي للرجل
  - **Ultrasound** الأمواج فوق الصوتية
- التصوير بالرنين المغناطيسي **Magnetic resonance imaging**
- قثطرة للجانب الأيمن من القلب وحقن وسط تبايني في داخل لشريان الرئوي وعلى وجه الخصوص عندما يشك بوجود انصمام رئوي جسيم أو دون الجسيم.
- Catheterization of the right side of the heart and injection contrast medium into pulmonary artery, mostly when massive or sub-massive PE is suspected
- تصوير مقطعي محوسب للأوعية
- Computed tomography angiography (CT angiography)
- تخطيط كهربائي وتخطيط صدى القلب
- Electrocardiogram (ECG) and Echocardiogram

# DIAGNOSIS

- Assessment of the patient's status should focus on the search for risk factors (e.g., increased age, major surgery, previous VTE, trauma, malignancy, hypercoagulable states, and drug therapy).
- Radiographic contrast studies: The diagnosis of VTE can be made if there is a persistent intraluminal filling defect on multiple x-ray films.
- Ultrasonography, computed tomography scans, and the ventilation-perfusion scan are used frequently for the initial evaluation of patients with suspected VTE.
- **D-dimer test:** elevated levels can result from a variety of other conditions (e.g., recent surgery or trauma, pregnancy, and cancer).



# الوقاية Prevention والمعالجة Treatment

- الوقاية Prevention
  - 1. الوقاية غير الدوائية
  - 2. الوقاية الدوائية
- المعالجة Treatment
  - الأهداف Aims
  - الهيبارينات Heparins
  - أشباه الهيبارينات Heparinoids
  - الهيرودينات Hirudins
  - مانعات التخثر الفموية Oral anticoagulants
  - الأدوية الحالة لليفين (الفيبرين) Fibrinolytic drugs

# الوقاية Prevention

## 1. الوقاية غير الدوائية:

يوصى بالطرق الميكانيكية للوقاية، وبشكل رئيسي في المرضى ممن هم بمستوى عالٍ من خطورة حدوث النزف، ويمكن أن تشمل هذه الطرق تطبيق الضغط الهوائي الخارجي، أو الجوارب الضاغطة المدرجة، أو مضخات القدم الوريدية. تزيد هذه الأجهزة من التدفق الوريدي و/أو تنقص من الركودة في أوردة الساق.

## 2. الوقاية الدوائية:

- يمكن منع الأمراض لإنصمامية الخثرية الوريدية بمناهضة تزايد (أو الهيبارين ، UFH) خثورية الدم باستخدام الهيبارين غير المجزأ أو السكراريادات الخماسية/ LMWH) منخفض الوزن الجزيئي المخموسة الصناعية

## DESIRED OUTCOME

The objectives of treating VTE are to:

1. prevent the development of PE and the post-thrombotic syndrome.
2. reduce morbidity and mortality from the acute event.
3. minimize adverse effects and cost of treatment.

# Treatment Aims

## أهداف المعالجة

- السماح للدوران الطبيعي في الأطراف
- Allow normal circulation in the limbs
  - منع حدوث أذية لصمامات لأوردة
- Prevent damage to the valves of the veins
  - منع حصول لانصمام الرئوي المرافق
- Prevent associated PE
  - منع معاودة حدوث الخثار الوريدي أو لانصمام الرئوي بعد العارض لأولي
- Prevent recurrence of either venous thrombosis or PE after the initial episode
  - استخدام مضادات تخثر بالإضافة إلى أدوية حالة للخرثرة في الدالات الوخيمة
- Use of anticoagulants in addition to thrombolytic drugs in severe cases.

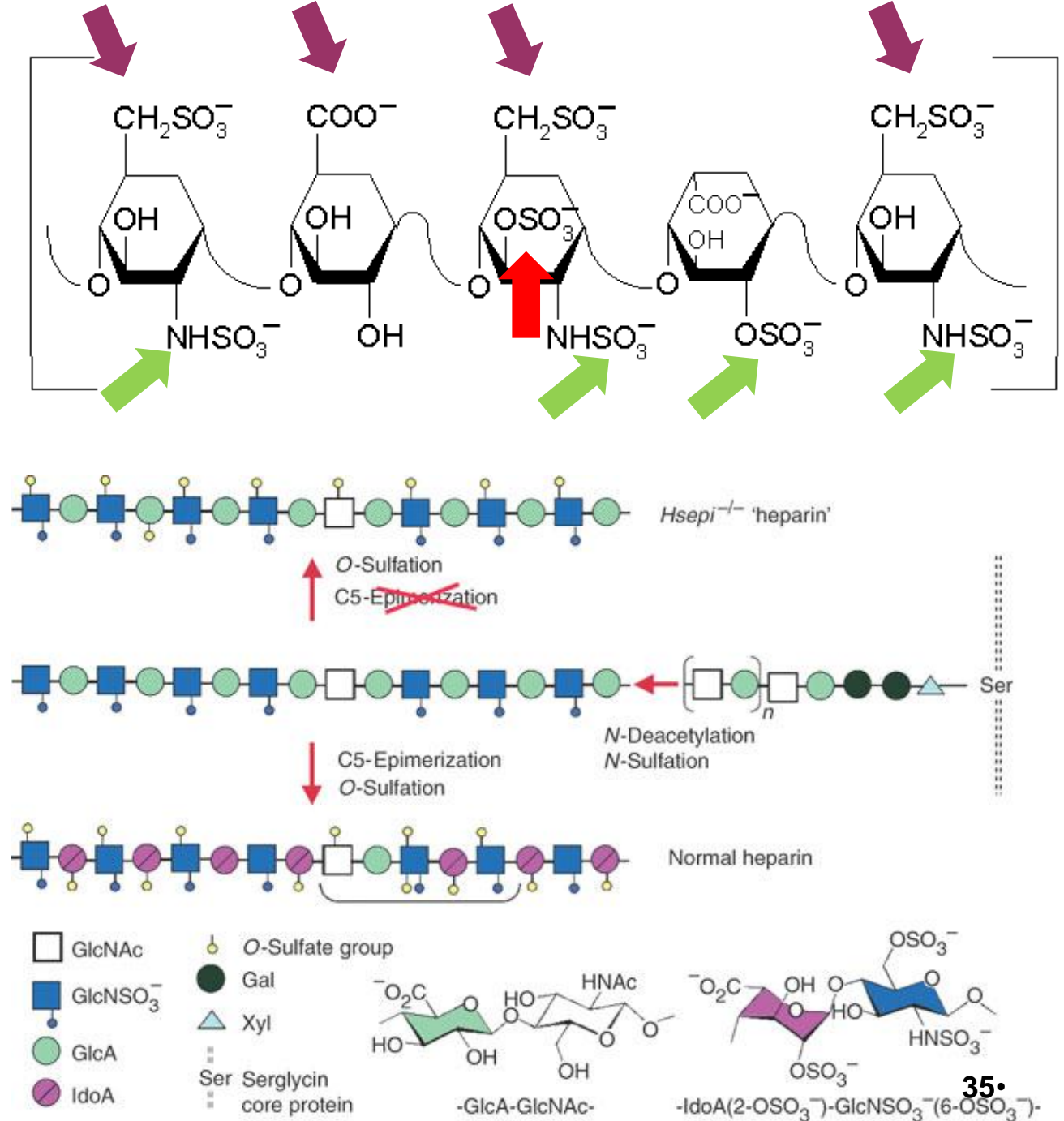
# TREATMENT

- **Unfractionated heparin (UFH)** is a heterogeneous mixture of sulfated glycosaminoglycans of variable lengths and pharmacologic properties.
- The molecular weight of these molecules ranges from 3,000 to 30,000 daltons (mean 15,000 daltons).
- The anticoagulant effect of UFH is mediated through a specific pentasaccharide sequence on the heparin molecule that binds to antithrombin, provoking a conformational change.
- The UFH-antithrombin complex is 100 to 1,000 times more potent as an anticoagulant than antithrombin alone. Antithrombin inhibits the activity of factors IXa, Xa, XIIa, and thrombin (IIa). It also inhibits thrombin-induced activation of factors V and VIII.

# Unfractionated heparins (UFH)

- *MW of 3,000-30,000*
- *Mixture of heterogeneous mucopolysaccharide* مزيج من عديدات سكاكر مخاطية غير متجانسة
- *Increase the inhibition of thrombin by antithrombin III by 1000 times*
- *Inhibit production of activated factors IX, X, XI and XII*
- ***i.v. or s.c.*** administration, usually a loading dose followed by subsequent doses
- *3-5 days of treatment might be sufficient*
- *Low distribution volume.*
- *Do not cross placenta and are not found in breast milk.*
- *Half life is ~60 min*
- **Adverse Effects**
  - *Hemorrhage*; monitor for kaolin-cephalin clotting time (KCCT)
  - *Thrombocytopenia* قلة صفيحات
  - *Osteoporosis*, mechanism unknown

Because of its highly acidic sulfate groups, heparin exists as the anion at physiologic pH and is usually administered as the sodium salt.





- **UFH** prevents the growth and propagation of a formed thrombus and allows the patient's own thrombolytic system to degrade the clot.
- Contraindications to heparin therapy include hypersensitivity to the drug, active bleeding, hemophilia, severe liver disease with prolonged prothrombin time (PT), severe thrombocytopenia, malignant hypertension, and inability to meticulously supervise and monitor treatment.
- UFH must be given **parenterally**, preferably by the **IV** or subcutaneous (**SC**) route.
- **Intramuscular administration is discouraged because absorption is erratic and it may cause large hematomas.**
- IV administration is needed when rapid anticoagulation is required. A weight-based IV bolus dose followed by a continuous IV infusion is preferred.

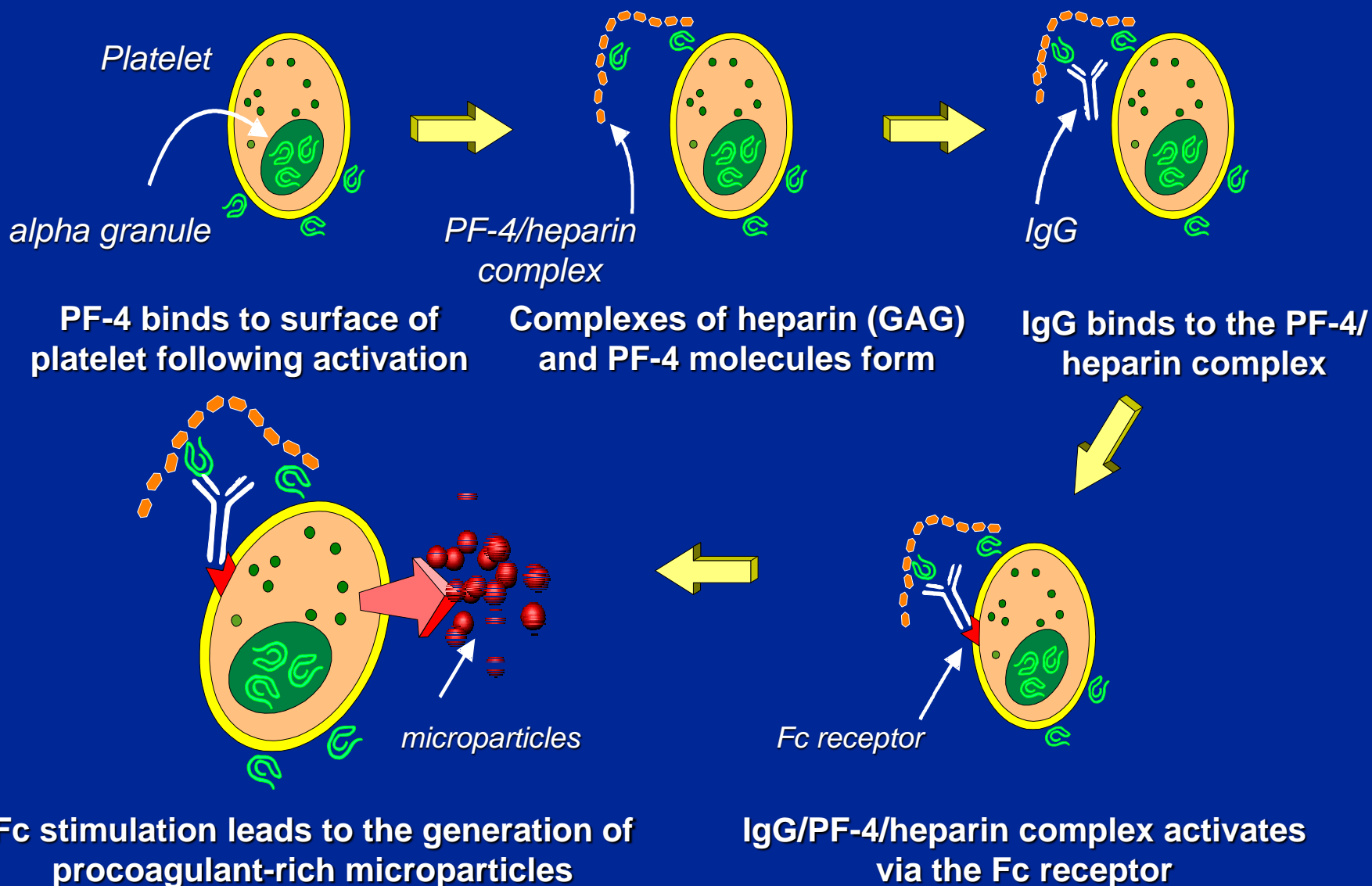
- **The activated partial thromboplastin time (aPTT)** should be measured prior to initiation of therapy then no sooner than 6 hours after beginning the infusion or after a dose change. The traditional therapeutic range is 1.5 to 2.5 times the mean normal control value.
- The dose of heparin should be adjusted promptly based on the patient's response. Once the target aPTT is achieved, daily monitoring is indicated for minor dosing adjustments.
- **Bleeding** is the primary adverse effect associated with UFH. If major bleeding occurs, UFH should be discontinued immediately and **IV protamine sulfate should be given by slow IV infusion over 10 minutes.**

- **Thrombocytopenia (platelet count  $< 150,000/\text{mm}^3$ ) is common and two distinct types can occur:**

1. **Heparin-associated thrombocytopenia** is a benign, transient, and mild phenomenon that usually occurs within the first few days of treatment. Platelet counts rarely drop below  $100,000/\text{mm}^3$  and recover with continued therapy.
2. **Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)** is a serious immune-mediated problem that requires immediate intervention. For patients receiving therapeutic UFH doses, a baseline platelet count should be obtained before therapy is initiated and then every-other-day for 14 days or until therapy is stopped, whichever occurs first. HIT should be suspected if a patient develops a thromboembolic event (e.g., DVT, PE, stroke, myocardial infarction, limb artery occlusion) during or soon after receiving UFH.

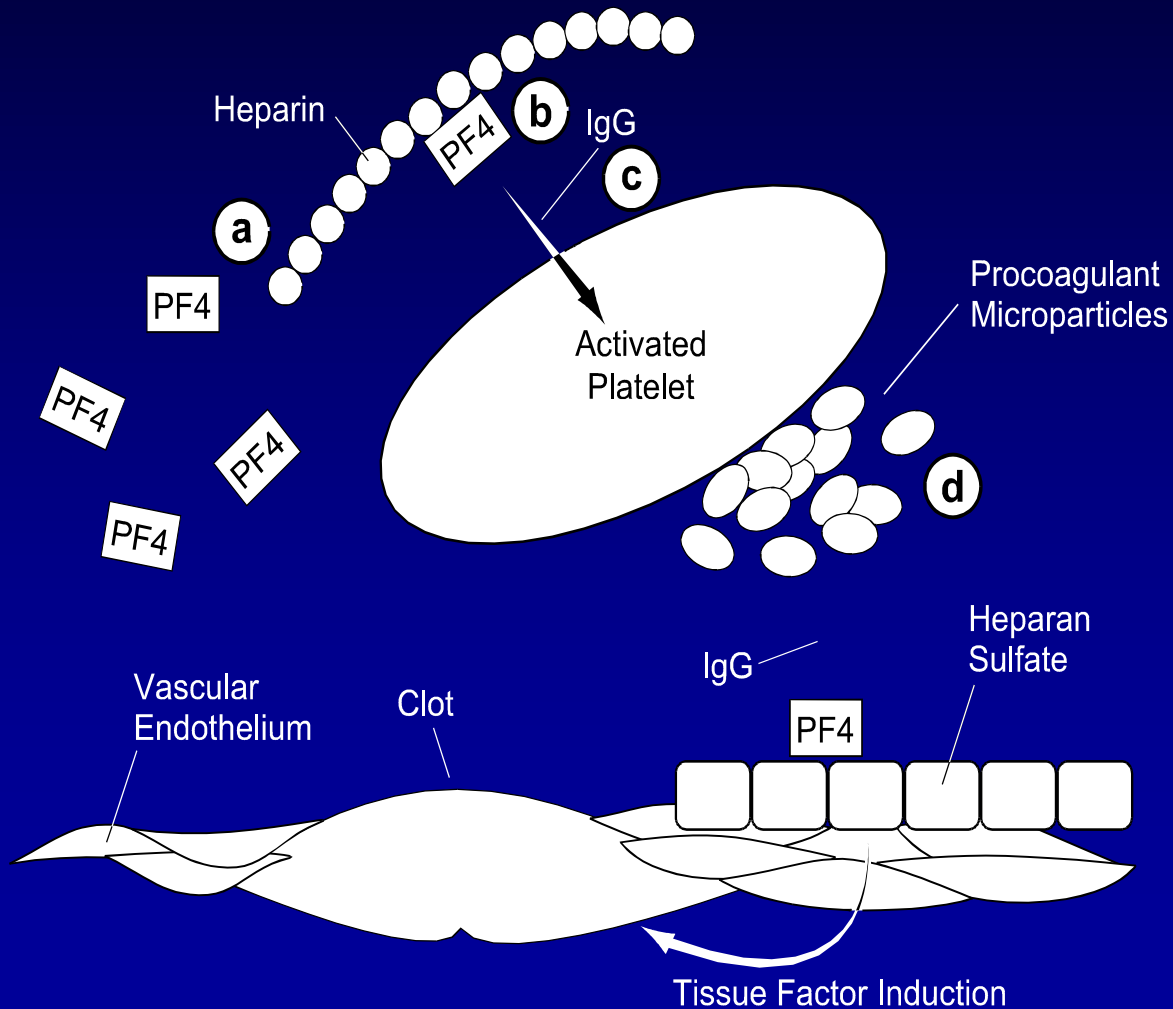
- The platelet count invariably drops by more than 50% from baseline and is typically  $< 150,000/\text{mm}^3$ . Platelet counts typically begin to fall after 5 to 10 days of UFH therapy but may drop sooner if the patient has received UFH in the past 3 months. Laboratory testing to detect heparin antibodies must be performed to confirm the diagnosis of HIT.
- All sources of heparin (including heparin flushes) should be discontinued immediately, and an alternative anticoagulant should be initiated. The direct thrombin inhibitor **lepirudin** and **argatroban** are FDA approved for this use; **bivalirudin** is also commercially available.
- Bruising, local irritation, mild pain, erythema, histamine-like reactions, and hematoma can occur at the site of injection. Hypersensitivity reactions involving chills, fever, urticaria, and rarely bronchospasm, nausea, vomiting, and shock have been reported in patients with HIT. Long-term UFH has been reported to cause alopecia, hyperkalemia, and osteoporosis.

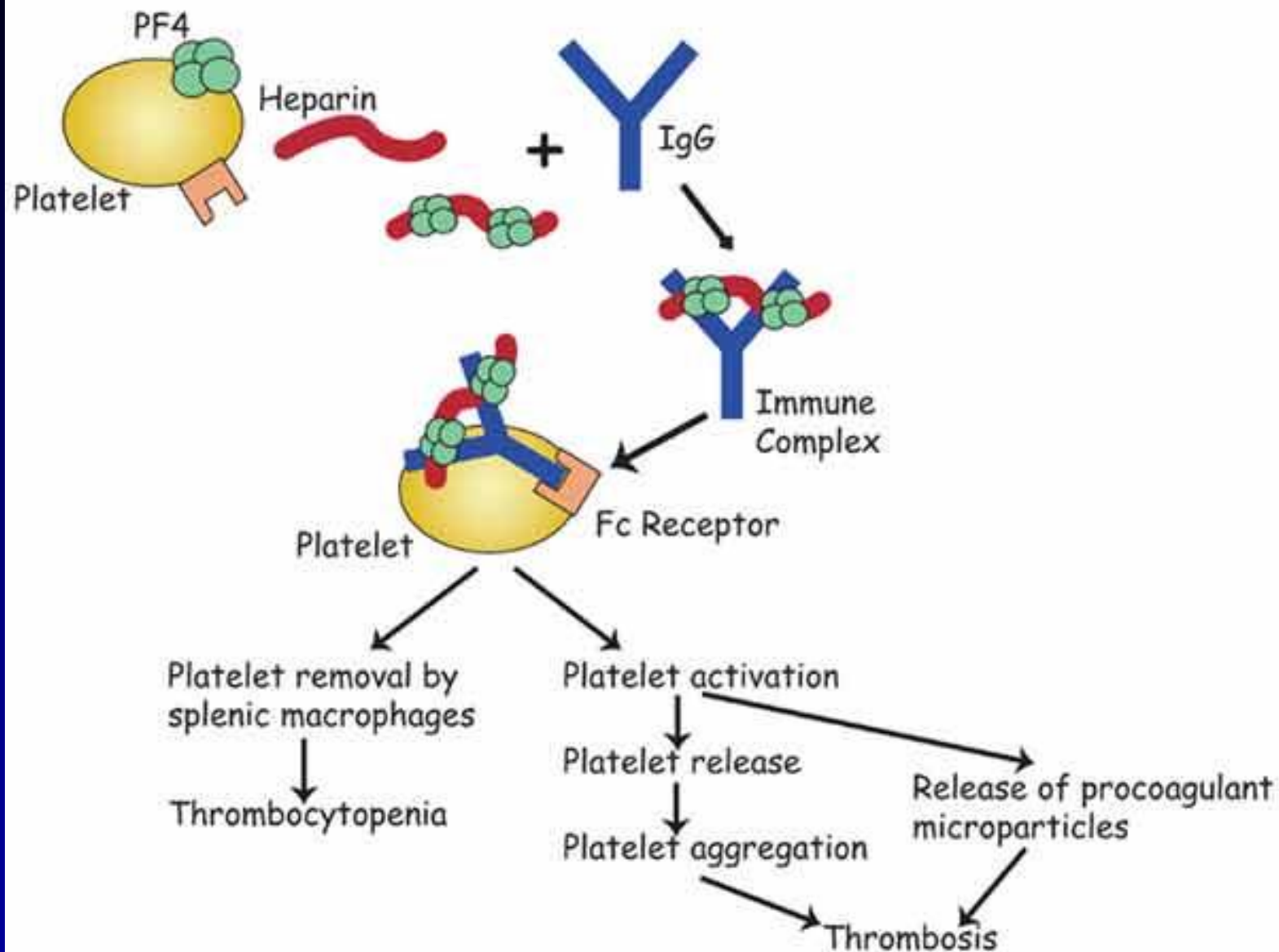
# Pathophysiology



Courtesy of Dr John G. Kelton, McMaster University. Hirsh et al. *Arch Intern Med.* 2004;164:361-369.

# Pathophysiology of HIT and Thrombosis





# Low Molecular Weight Heparins (LMWH)

- are **fragments of UFH** that are heterogeneous mixtures of sulfated glycosaminoglycans with approximately one-third the molecular weight of UFH.
- are made by enzymatic or chemical controlled hydrolysis of unfractionated heparin.
- MW of 4,000-6,000 (4,000 – 8,000)
- The peak anticoagulant effect is seen in 3 to 5 hours after SC dosing.
- Inactivate activated factor X (Xa)
- Mostly s.c. administration, no need for loading dose
- 3-5 days of treatment might be sufficient
- More expensive than UFH

## Low Molecular Weight Heparins (LMWH)

Like UFH, the LMWHs enhance and accelerate the activity of antithrombin and prevent the growth and propagation of formed thrombi.

### Advantages of LMWH over UFH include

1. more predictable anticoagulation dose response
2. improved SC bioavailability
3. dose-independent clearance
4. longer biologic half-life
5. lower incidence of thrombocytopenia
6. less need for routine laboratory monitoring

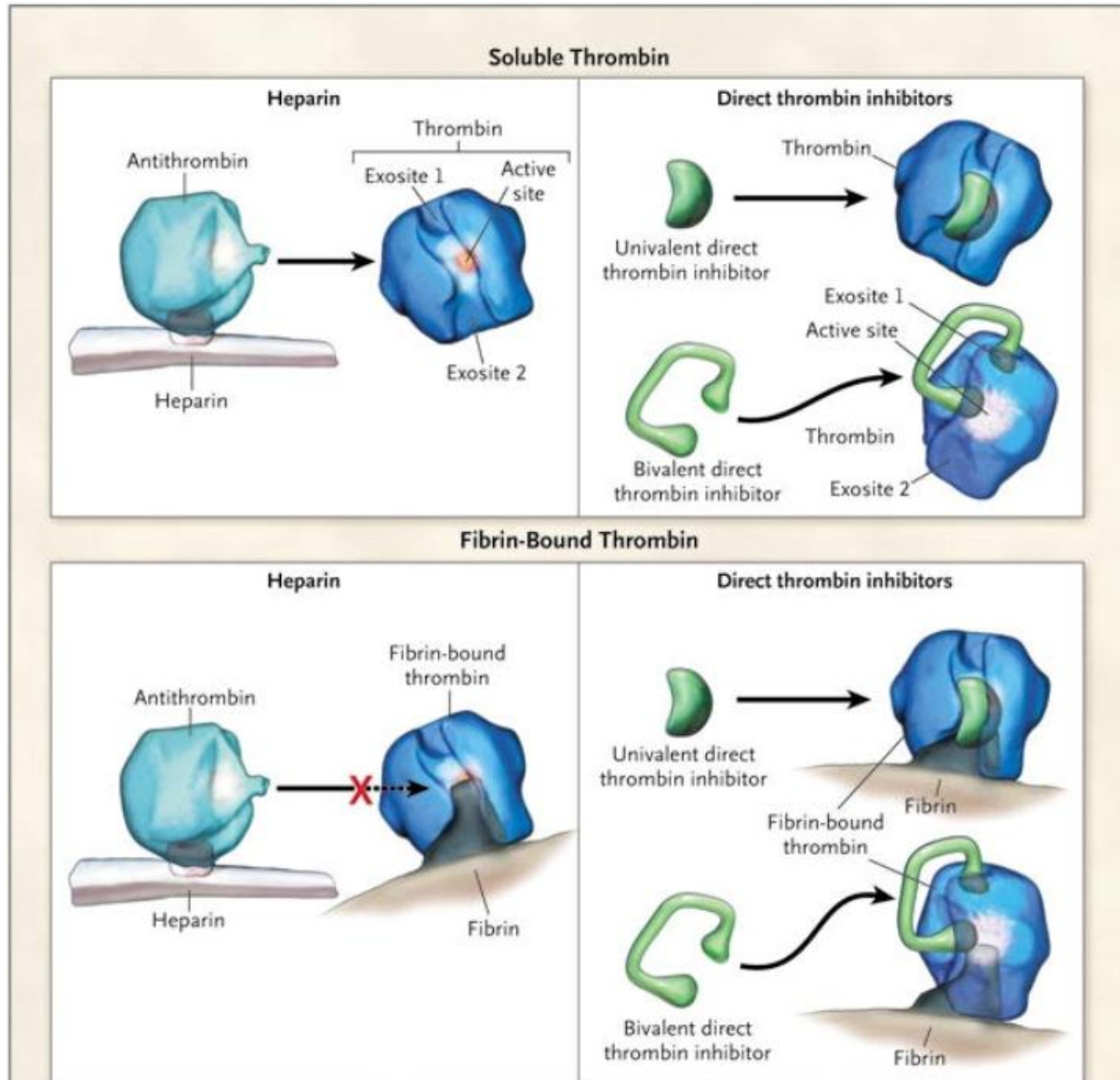
# Fondaparinux sodium (Arixtra)

- **An Indirect, Selective Factor Xa Inhibitor**
- Similar to UFH and the LMWHs, **it binds to antithrombin**, greatly accelerating its activity. However, it has no direct effect on thrombin activity at therapeutic plasma concentrations.
- In contrast to the heparin family of antithrombotic agents, which contain anti-factor IIa activity to varying degrees, **fondaparinux has no effect whatsoever on thrombin activity.**
- It is approved for prevention of VTE in patients undergoing orthopedic (hip fracture, hip and knee replacement) surgery and for treatment of VTE and PE.
- A CBC should be measured at baseline and periodically thereafter to detect occult bleeding. Signs and symptoms of bleeding should be monitored daily.
- Patients receiving fondaparinux do not require routine coagulation testing.

# Fondaparinux sodium (Arixtra)

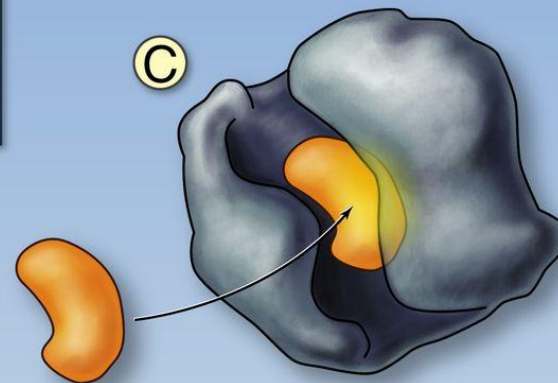
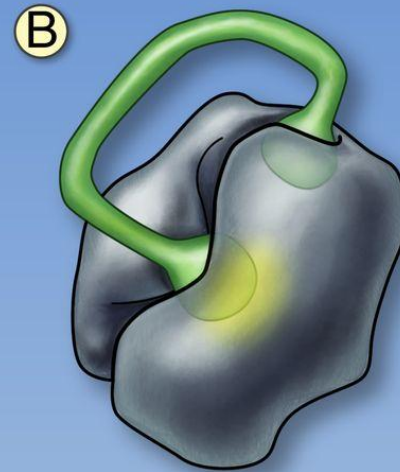
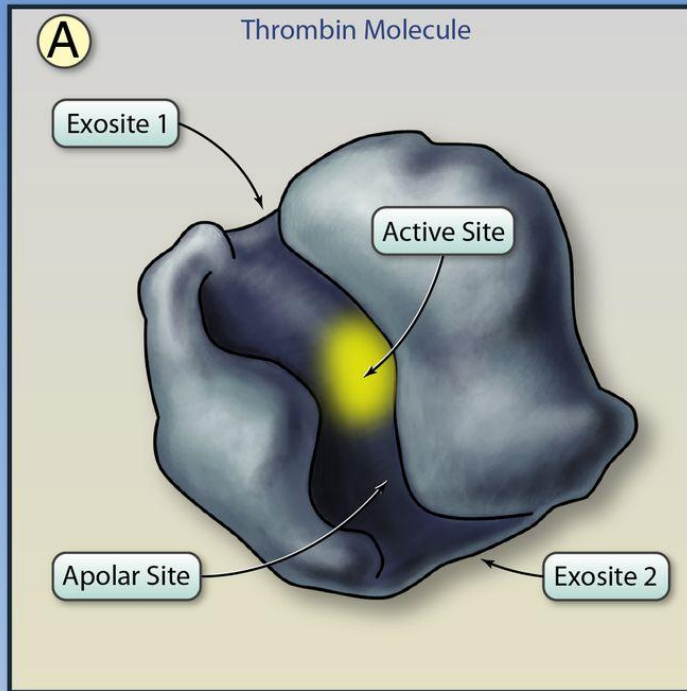
- The risk for heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is substantially lower.
- Furthermore, there have been case reports of fondaparinux being used to anti-coagulate patients with established HIT as it has no affinity to PF-4.
- However, its renal excretion precludes its use in patients with renal dysfunction.

# Direct Thrombin inhibitor



**Figure 2. Mechanism of Action of Direct Thrombin Inhibitors as Compared with Heparin.**

In the absence of heparin, the rate of thrombin inactivation by antithrombin is relatively low, but after conformational change induced by heparin, antithrombin irreversibly binds to and inhibits the active site of thrombin. Thus, the anticoagulant activity of heparin originates from its ability to generate a ternary heparin–thrombin–antithrombin complex. The activity of DTIs is independent of the presence of antithrombin and is related to the direct interaction of these drugs with the thrombin molecule. Although bivalent DTIs simultaneously bind the exosite 1 and the active site, the univalent drugs in this class interact only with an active site of the enzyme. In the lower panel, the heparin–antithrombin complex cannot bind fibrin-bound thrombin, whereas given their mechanism of action, DTIs can bind to and inhibit the activity of not only soluble thrombin but also thrombin bound to fibrin, as is the case in a blood clot. An [animated version](http://www.nejm.org) of this figure is available with the full text of the article at [www.nejm.org](http://www.nejm.org).



# Direct Thrombin inhibitor

1. Hirudin (Refludan): approved for the treatment of HIT
2. Bivalirudin (Hirulog): approved for use in angioplasty
3. Argatroban: approved for the treatment of HIT
4. Melagatran and its oral prodrug ximilagatran (Exanta): currently in the Food and Drug Administration approval process

# Hirudins (Lepirudin)

- Lepirudin is a recombinant Hirudin ليبيرودين: هيرودين مؤشب
- Direct Thrombin inhibitor
- Licensed for patients of heparin-induced thrombocytopenia (HIT)
- مرخص به للمرضى الذين يعانون من قلة صفيحات محرضة بالهيبارين
- Monitor activated partial thromboplastin time (aPTT) during treatment
  - ينبغي مراقبة زمن الثرومبو بلاستين الجزئي المفعّل أثناء المعالجة
- 
- Because fatal anaphylaxis has been reported in patients who developed antibodies, patients should not be treated with lepirudin more than once.

# Direct Thrombin inhibitors

- **Bivalirudin** has several indications: (1) use as an anticoagulant in patients with unstable angina undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty; (2) with provisional use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitor for use as an anticoagulant in patients undergoing percutaneous coronary intervention; (3) for patients with (or at risk of) HIT undergoing PCI.
- **Argatroban** has two indications: (1) prevention or treatment of thrombosis in patients with HIT; and (2) as an anticoagulant in patients with HIT, or at risk of HIT, who are undergoing PCI.
- **Desirudin** is approved for prevention of DVT in patients undergoing elective hip replacement surgery.
- Contraindications are similar to those of other antithrombotic drugs, and hemorrhage is the most common and serious adverse effect. For all agents in this class, a CBC should be obtained at baseline and periodically thereafter to detect potential bleeding.

# Oral Anticoagulants (Warfarin)

## مضادات التخثر الفموية (الوارفارين)

- يمتص سريعاً بعد إعطائه فمويًا
- يمنع حدوث تفاعل إضافة جذر الكربوكسيل-غما gamma-carboxylation والمعتمد على فيتامين K لعوامل التخثر VII, IX and X مؤدياً بالتالي إلى التداخل في وظائفها على سطوح الصفائح
- إن مانعات / مضادات التخثر الفموية (مثل الوارفارين) هي ضوادر للفيتامين K، تنتج تأثيرها المضاد للتخثر بتداخلها مع الانقلاب الداخلي الحلقي (cyclic interconversion) لفيتامين K و 2،3 إيبوكسيد الفيتامين K.
- يؤدي تثبيط هذه العملية إلى نفاذ فيتامين KH<sub>2</sub> وينجم عنه إنتاج بروتينات تخثر معتمدة على فيتامين K أو عوامل تخثر معيبة إرقائياً (البروترومبين أو العوامل II، VII، IX، X).
- تتحدر/ تنخفض عوامل التخثر أو بروتينات التخثر المعتمدة على فيتامين K (العوامل VII، IX، X، II على التوالي) طوال فترة تمتد من 9 – 96 ساعة.
- تتم مراقبة التأثيرات بقياس زمن البروثرومبين أحادي المرحلة والحساب اللاحق لـ the international normalized ratio (INR)
- العمر النصفى للوارفارين 20-60 ساعة
- <sup>53</sup>يستقلب بصورة رئيسة عن طريق الكبد<sup>D</sup>

- **Warfarin** inhibits the enzymes responsible for the cyclic interconversion of vitamin K in the liver. Reduced vitamin K is a cofactor required for the carboxylation of the vitamin K–dependent coagulation proteins prothrombin (II); factors VII, IX, and X; and the endogenous anticoagulant proteins C and S. Warfarin prevents the initial formation and propagation of thrombi.
- The time required to achieve its anticoagulant effect depends on the elimination half-lives of the coagulation proteins. Because prothrombin has a 2- to 3-day half-life, warfarin's full antithrombotic effect is not achieved for 8 to 15 days after initiation of therapy.
- Warfarin should begin concurrently with UFH or LMWH therapy. For patients with acute VTE, heparin and warfarin therapy should be overlapped for at least 4 to 5 days. The UFH or LMWH can then be discontinued once the INR is within the desired range for 2 consecutive days.

# مضادات التخثر الفموية – Oral anticoagulants

## الوارفارين warfarin

### • دواعي الاستعمال / الاستطباقات Indications

- إن فاعلية الوارفارين مثبتة في:
  - الوقاية الأولية والثانوية من VTED
  - الوقاية من الانصمام الشرياني الجهازى فى المرضى ممن لديهم صمامات قلبية بديلة سواء ميكانيكية أو نسيجية أو المصابين بالرجفان الأذيني.
  - الوقاية من احتشاء العضلة القلبية الحاد (MI) فى المرضى المصابين بالمرض الشرياني المحيطي.
  - الوقاية من السكتة، الاحتشاء الناكس، والوفاة فى احتشاء العضلة القلبية الحاد.
- يمكن استعمال الوارفارين أيضاً لدى مرضى صمامات القلب للوقاية من الانصمام الشرياني الجهازى، على الرغم من أن فعاليته لم يتم إثباتها فى دراسات سريرية معشاة.

### • التأثيرات العكسية Adverse effects

- النزف هو التأثير الجانبى الرئيسى
- تفاعل جلدى: يتسبب الوارفارين بحدوث تنخر جلدى skin necrosis
- ولهذا يمنع استخدامه أثناء teratogenic قد يكون للوارفارين أيضاً تأثيراً مشوهاً لأجنة/ماسخا الحمل.

- **Warfarin therapy is monitored by the INR** (target: 2 to 3 for DVT or PE). After an acute thromboembolic event, the INR should be measured minimally every 3 days during the first week of therapy. Once the patient's dose response is established, an INR should be determined every 7 to 14 days until it stabilizes and then every 4 weeks thereafter.
- If the initial thrombotic event was associated with a major transient or reversible factor (e.g., hospitalization), only 3 months of oral anticoagulation is warranted. For VTE associated with a minor transient or reversible factor (e.g., within 6 weeks of starting estrogen therapy), 3 months is reasonable but some experts prefer 6 months of treatment.

## العلاج Therapy

1. After **first** deep vein thrombosis event; up to six months of treatment
2. After **second** event; longer than six months
3. **More than two events** of thrombosis; life-long treatment may be necessary in order to reduce the risk of recurrence.

المدة	الاستطبابات / دواعي الاستعمال
3-6 أشهر	الحدثية الأولى وعامل اختطار قابل للعكس <sup>(ب)</sup> أو محدود زمنياً
≤ 6 أشهر	انصمام خثري وريدي مجهول السبب، الحدث الأول
12 شهراً إلى طول الحياة	الحدث الأول <sup>(ت)</sup> مترافقاً مع سرطان (إلى حين زواله)، أضداد الكارديوليبين عوز مضاد الثرومبين حدث ناكس/راجع، مجهول السبب أو مع أهبة للتخثر Thrombophilia

① أنظر إلى الجدول 4-43 حول العوامل المؤثرة على تأثيرات الوارفارين. جميع التوصيات خاضعة إلى تعديل تبعاً للخصائص والمميزات الفردية، بما في ذلك تفضيل المريض، والعمر، والمرافقة المرافقة، واحتمال النكس.

<sup>(ب)</sup> عوامل الاختطار المحدودة زمنياً أو القابلة للعكس: الجراحة/الرضح، عدم الحركة، استعمال الإيستروجين.

<sup>(ت)</sup> الأمد الموائم للمعالجة غير واضح في الحدث للمرة الأولى المصابة للعامل لايدن V متماثل الأمشاج، فرط هوموسيستئين الدم، عوز البروتين C أو S أو الأهبة المتعددة للتخثر وفي الحدثيات الناكسة مع عوامل الاختطار العكوسة

# مراقبة المعالجة بالوارفارين

• يتم القيام بمراقبة كل من الـ PT و INR عادةً بصورة يومية عند المباشرة بالمعالجة بمضاد تخثر فموي (مثل الوارفارين)، إلى حين يصبح فيه الـ INR علاجياً.

□ تجرى المراقبة المخبرية بقياس الـ PT لحساب الـ INR.

1. الـ PT حساس (سريع الاستجابة) إلى تناقص ثلاث من طلائع التخثر لعوامل التخثر المعتمدة على الفيتامين K (بروترومبين أو العامل II، و VII، و X).

2. تتباين الكواشف التجارية الشائعة لـ PT بصورة ملحوظة في استجابتها إلى الانخفاض المسبب بالكومارين لعوامل التخثر (أو انخفاض عوامل التخثر المسبب بالكومارين)، وبالتالي فإن نتائج الـ PT المدرجة في تقارير النتائج باستخدام كواشف مختلفة غير قابلة للتبادل بين المخابر.

□ لقد تمّ تجاوز مشكلة التباين في استجابة كواشف الـ PT بإدخال اختبار ممعير يعرف بـ INR إن الـ INR مكافئ لـ

$$\frac{\text{قيمة الـ PT عند المريض}}{\text{متوسط شواهد الـ PT في المخبر}} = (\text{INR})$$

## إبطال تأثيرات الوارفارين

- Patients with a mildly elevated INR (3.5 to 5) and no signs or symptoms of bleeding can usually be managed by either reducing the dose or holding one or two warfarin doses.
- If rapid reduction of an elevated INR is required, oral or IV administration of vitamin K1 (phytonadione) can be given.
- Oral administration is preferable in the absence of major bleeding.
- Vitamin K doses reduce the INR consistently within 24 hours without making the patient refractory to warfarin.
- In the event of serious or life threatening bleeding, IV vitamin K should be administered together with fresh-frozen plasma, clotting factor concentrates, or recombinant factor VII.
- Nonhemorrhagic adverse effects include the rare “purple toe syndrome” and skin necrosis.

# Absolute contraindications to warfarin

- active bleeding,
  - hemorrhagic tendencies,
  - pregnancy,
  - and a history of warfarin-induced skin necrosis.
- 
- It should be used with great caution in patients with a history of GI bleeding, recent neurosurgery, alcoholic liver disease, severe renal impairment, or inability to keep follow-up appointments for monitoring.
- 
- Because of the large number of food–drug and drug–drug interactions with warfarin, close monitoring and additional INR determinations may be indicated whenever other medications are initiated, or discontinued, or an alteration in consumption of vitamin K–containing foods is noted.

**Table 1. Newer Oral Anticoagulants**

<b>Drug (Brand)</b>	<b>Mechanism of Action</b>	<b>Elimination Half-Life</b>	<b>Proposed Reversal</b>	<b>Monitoring</b>
Apixaban (Eliquis)	Factor Xa inhibitor	12 h	Consider PCC ± FFP	PT/INR aPTT
Dabigatran (Pradaxa)	Direct thrombin inhibitor	14 h	Consider hemodialysis ± PCC or FFP	aPTT
Rivaroxaban (Xarelto)	Factor Xa inhibitor	5-9 h	Consider PCC ± FFP	PT Anti-Xa

*Anti-Xa: anti-factor Xa levels; aPTT: activated partial thromboplastin time; FFP: fresh frozen plasma; INR: international normalized ratio; PCC: prothrombin complex concentrate; PT: prothrombin time.*

*Source: References 11-13.*

# Fibrinolytic/Thrombolytic Drugs

- Not fibrin specific:

Streptokinase (SK)

Urokinase (UK)

- Fibrin specific:

Alteplase (tPA)

Retepase (rPA)

Tenecteplase

# Thrombolytic therapy

has not been shown to improve morbidity or mortality and is associated with a substantial risk of hemorrhage.

For these reasons, thrombolytics should be reserved for patients with PE who are most likely to benefit (e.g., those who present with shock, hypotension, right ventricular strain, or massive DVT with limb gangrene).

- Three thrombolytic agents and regimens are available for treatment of DVT and/or PE:

**Streptokinase**

**Urokinase**

**Alteplase**

# Fibrinolytic/Thrombolytic Drugs

( لأدوية الحالة لخرثرة/حالة الليفين (الفبيرين

- يشار إلى استعمالها في لانصمام الرئوي الجسم الحاد المهدد للحياة وأحيانا في الخثار العميق مع تواجد كمية كبيرة من الخثرات

## • Streptokinase

– activates plasminogen, thus promoting degradation of fibrin threads

– يفعل البلاسمينوجن وبالتالي يحرض على تدرك خيوط الفبيرين

– Half life ~30 min

– العمر النصفى 30 دقيقة

– لآثار الجانبية الخطيرة Serious side effects

• النزف Haemorrhage

• رد فعل مناعي ضد الستربتوكيناز الذي قد يؤدي إلى صدمة تأقية

• انخفاض الضغط أثناء لإعطاء

• يمنع استخدامها في المرضى ممن لديهم جراحة كبرى ومواقع نازفة متعددة

## • Alteplase (recombinant tissue plasminogen activator rt-PA)

أكثر أماناً من الستربتوكيناز ولكن أكثر غلاء

## • Reteplase and Tenecteplase (r-PA)

– Indicated in myocardial infarction (MI)

# Streptokinase

- Obtained from  $\beta$ -hemolytic streptococci
- Binds with circulating plasminogen to form complex that activates plasminogen to plasmin
- $t_{1/2} = 30 - 80 \text{ min}$
- Antigenic ,Pyrogenic
- Destroyed by circulating antistreptococcal Antibodies
- Hypotension & arrhythmia can occur



# Rapid Evaluation Of Patients With Suspected Acute Myocardial Infarction

Chest pain or other symptoms suggestive of acute myocardial ischemia



**ECG shows one of these:**

- ST-segment elevation  $>0.1$  mV in at least 2 contiguous leads
  - New or presumed new left bundle branch block
- ST depression with prominent R wave in V2-V3, if thought to represent posterior MI



Give one chewable **aspirin** 160 mg - 325 mg



Confirm absence of **contraindications** to thrombolytic agents\*



Symptoms present  
less than 6 hrs.



Give thrombolytic  
agent, therapy most  
beneficial

Symptoms present between  
6 & 12 hrs.



Strongly consider  
thrombolytic agent, therapy  
moderately beneficial

Symptoms present more  
than 12 hrs.



Therapy less effective,  
but consider if pain  
continues or recurs

\* See section on indications. Thrombolytic agents seem to offer less benefits in patients over 75 although age is not a contraindication.

## Intravenous Dosing Of Thrombolytic Agents In Acute MI

(All patients with acute MI should receive one chewable aspirin 160-325 mg as soon as the diagnosis is suspected)

Drug	Loading Dose	Maintenance Dose	Duration Of Infusion	Concurrent Heparin
<u>Streptokinase</u>	No	1.5 million IU (45 mL NaCl)	1 hr	No
tPA (Alteplase)	15 mg	50 mg over 30 min** and 35 mg over next hr*** (100 mL sterile H <sub>2</sub> O)	90 min	Yes
tPA (Retepase)	Given by 10 + 10 U double bolus, 10 U bolus over 2 min, wait 30 min and repeat 10 U over 2 min.		34 min	Yes
tPA (Tenecteplase)	30-50 mg by single bolus body weight (see package insert for precise dosing)		5-10 sec	Yes

\*\* 0.75 mg/Kg, not to exceed 50 mg over 30 min. \*\*\* 0.50 mg/Kg, not to exceed 35 mg over the next hour.

# Patient Care

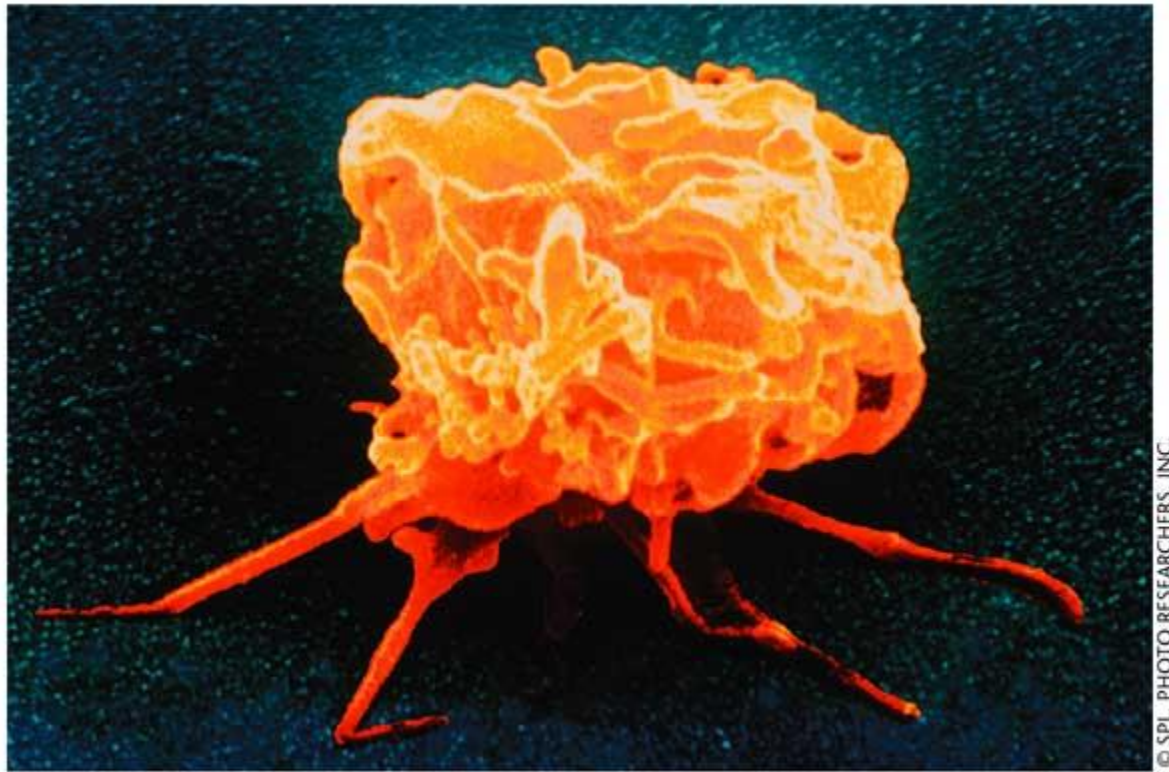
## رعاية المريض

- ينبغي إعطاء المريض الذي يخضع لنظام طويل الأمد من مضادات التخثر الفموية معلومات عن التداخلات المحتملة مع لأدوية لأخرى التي يتناولها بنفس الوقت وكذلك عن . لآثار الجانبية المحتملة
- ينبغي تزويد المريض ببطاقة مضادات تخثر مع معلومات عن الفحوص السابقة والتي حدد عن طريقها INRs
- يجب التوضيح للمريض المدة المحتملة لفترة العلاج
- على المرضى ممن تلقوا معالجة بدلات الليفين أن يحملوا بطاقة تعرف بماهية وتاريخ إعطاء الدواء حال للخررة

# *Arterial Thromboembolism*

- Epidemiology
- Etiology
- Clinical Manifestation
- Investigation
- Treatment
  - Aspirin
  - Clopidogrel
  - Dipyridamole
  - Ticlopidine
  - Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors
- Patient Care

# An Activated Platelet



***False color scanning electron micrograph of an activated platelet.***

*In the inactivated state they are round/oval, whereas this activated platelet has developed extensions from the cell wall.*

**Zaverio M. Ruggeri** *Nat Med* vol 8 2002

# *Arterial Thromboembolism*

- Epidemiology (Acute myocardial infarction)
- Etiology
  - Vascular injury (mostly due to atheroma and platelet aggregation)
  - Hypercoagulability
  - Estrogens intake
  - Hyperlipidaemia

# *Arterial Thromboembolism*

- **Clinical manifestations**

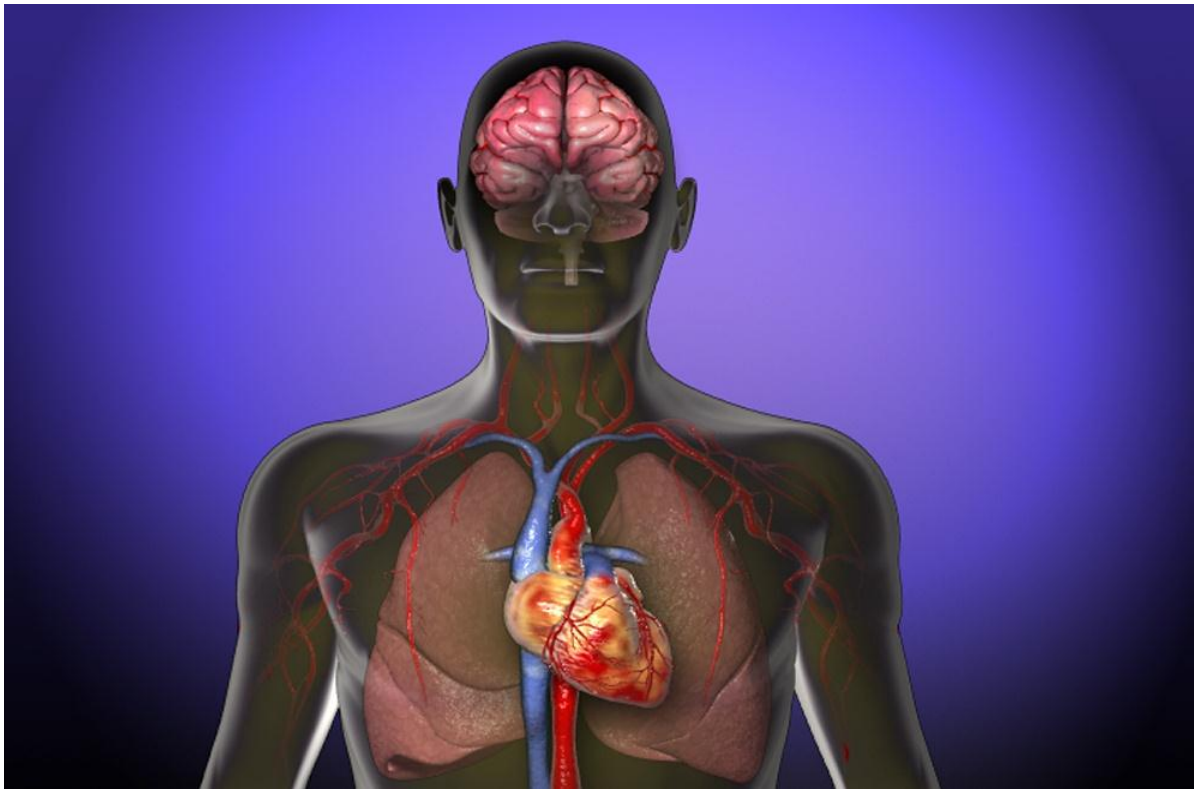
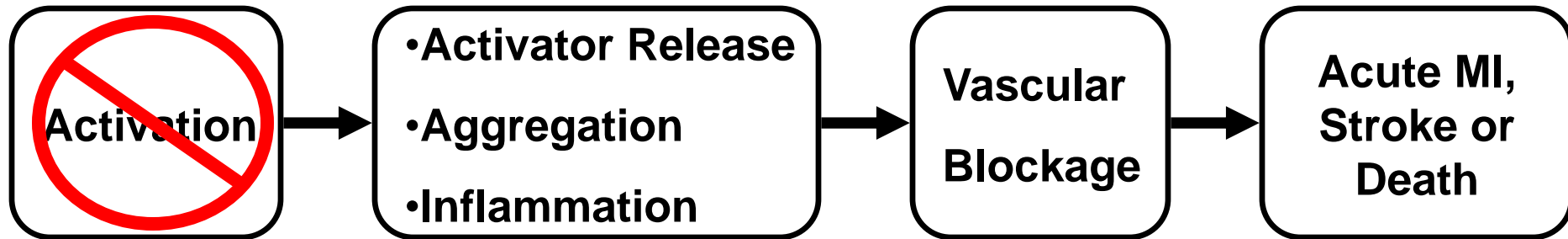
- Transient **ischaemic attacks** (TIAs); less than 24 h with complete recovery and presented with weakness of the limbs, vision disturbance, nausea, vomiting and dizziness
- **Stroke** may persist longer than 24 h
- **Arterial thromboembolism** in lower limbs is manifested with a sudden pain in the limb with loss of peripheral pulses and coldness.

- **Investigations**

- Doppler ultrasound of carotid arteries
- Echocardiography
- Blood tests for hypercoagulability, lipid levels, glucose.
- Computed axial tomography (CT) scanning, in case cerebral infarction is a suspect.

# Platelet Activation:

## Central Pathway to Platelet Aggregation



**Effective management of platelet aggregation over time**

# *Treatment*

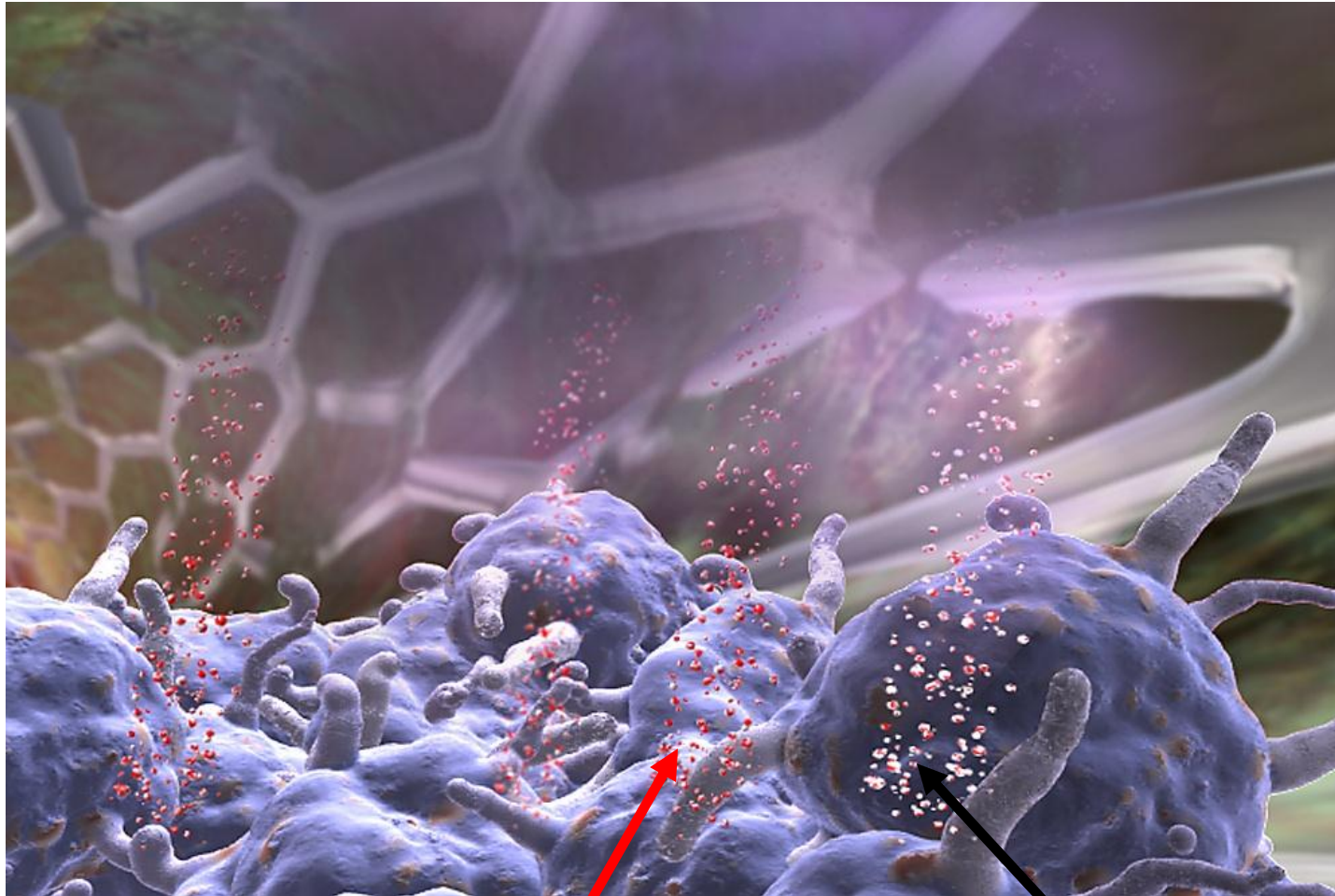
- Transient ischaemic attacks are spontaneously resolved
- Aspirin 300 mg administered immediately when cerebral infarction occurs.
- Intravenous alteplase might be administered within 3 hours although with increased risk of bleeding.
- Anticoagulants are contraindicated as for the increased risk of bleeding.
- Risk factors, such as, smoking, diabetes, hypertension, hyperlipidaemia should be avoided or treated.
- Prophylaxis with aspirin or anti-platelet agents are beneficial to prevent recurrence of ischaemic attacks.

# Platelet Cascade: Activation

**Adhesion leads to activation**



# Platelet Cascade: Release of Activators



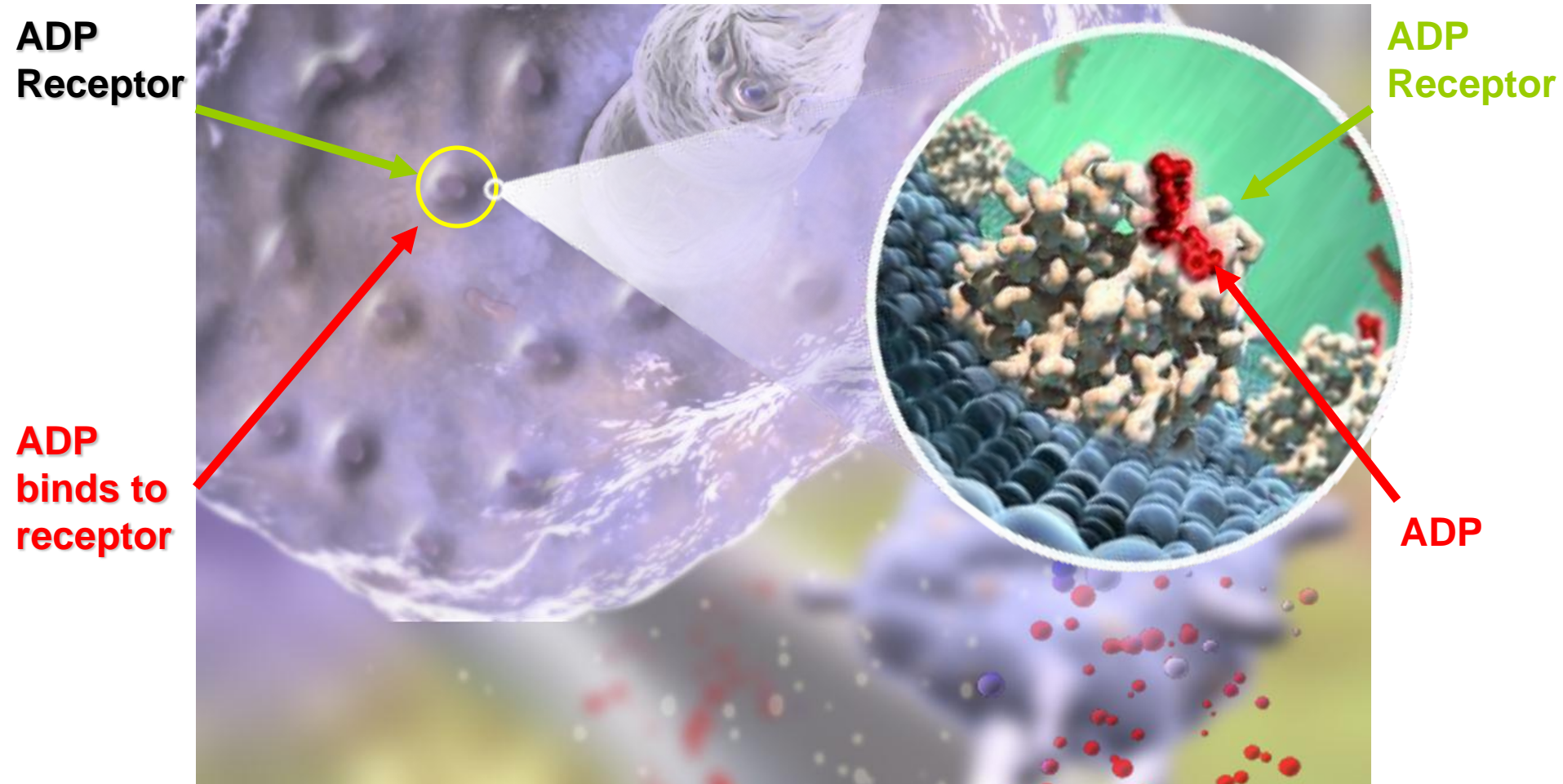
- **ADP and other activators are released through degranulation**

- **Thromboxane A<sub>2</sub> is generated via cyclooxygenase**

**ADP**

**Thromboxane A<sub>2</sub>**

# Platelet Cascade: Surface Receptors



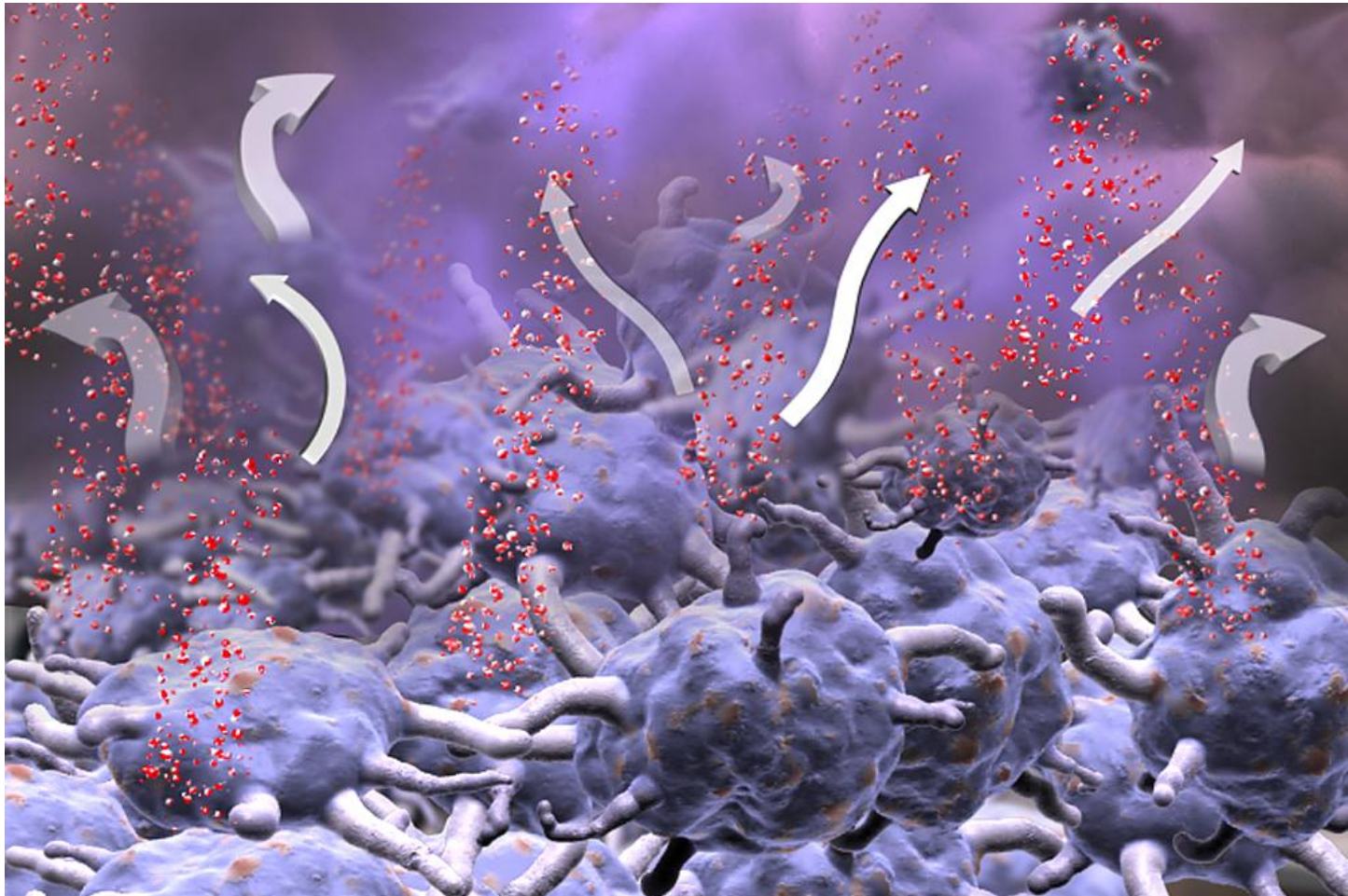
**Circulating Platelets**



# Platelet Cascade: Amplification of Platelet Activation

**Platelet activation accelerates...**

**...resulting in platelet aggregation.**

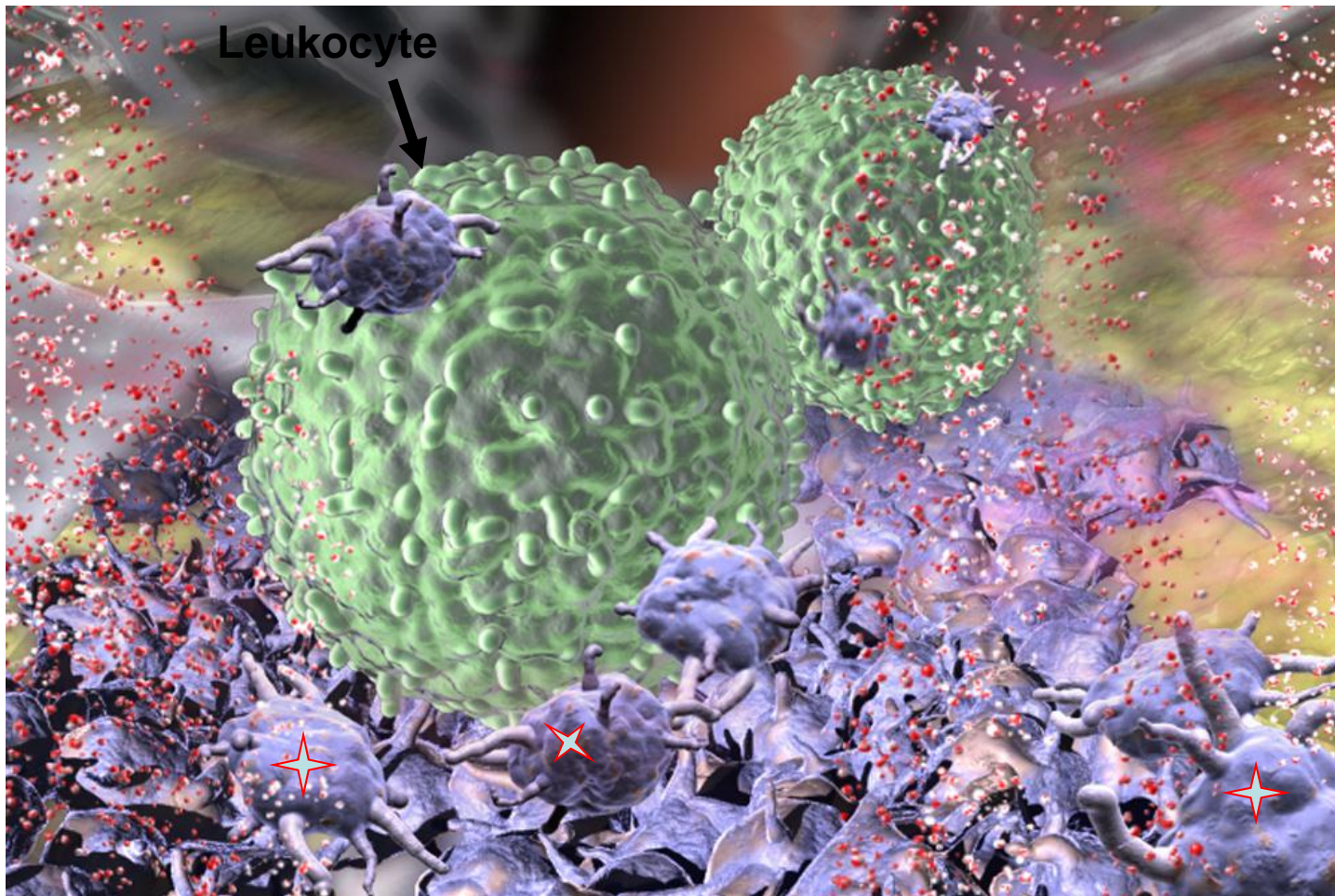


***A process that must be managed.***

# Platelet Cascade: Activation

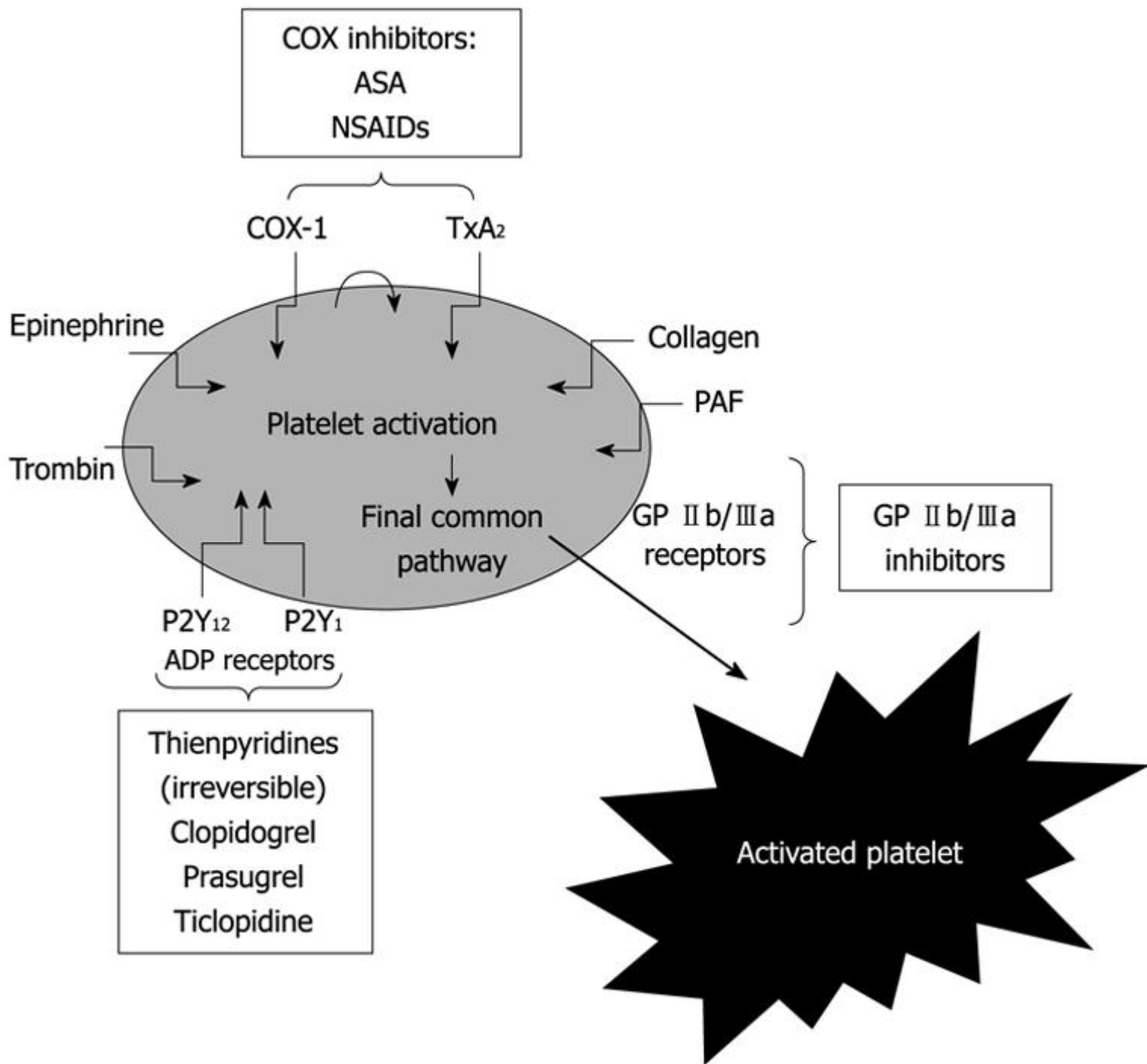
## Triggers Inflammatory Cascade

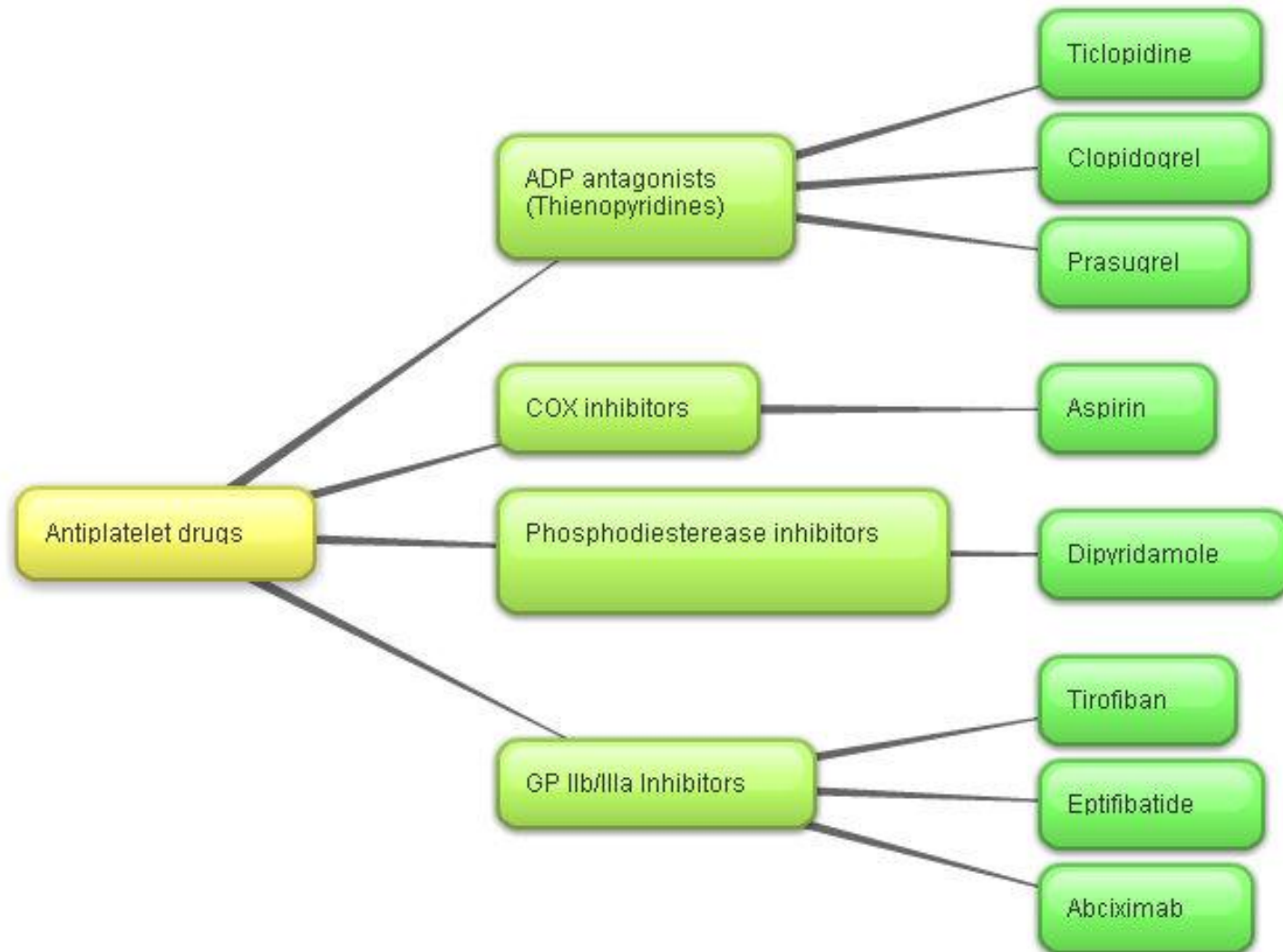
**Activated platelets express adhesion receptors for leukocytes**



- P-selectin
- CD40 Ligand

**Platelet-Leukocyte Conjugates**





# *Treatment, cont*

- **Aspirin**

- Reduces production of thromboxane A<sub>2</sub> in the platelets, which lasts for the life of the platelet.
- Well absorbed after oral administration, largely metabolized by the liver
- Causes gastrointestinal irritation and bleeding; coadministration of H<sub>2</sub> receptor antagonists or omeprazol might help decreasing irritation.
- Rarely induces asthma
- Aspirin is best administered with food and contraindicated in patients with gastrointestinal ulceration

- **Clopidogrel**

- Prevents ADP from binding to its platelet receptor, thus inhibits platelet activation
- Administered once daily to reduce atherosclerotic events.
- Haemorrhage might occur with the same frequency as for aspirin.

- **Dipyridamol**

- Administered orally for prophylaxis of thromboembolism associated with prosthetic heart valves.
- It is a phosphodiesterase inhibitor and thus elevates concentrations of cAMP.

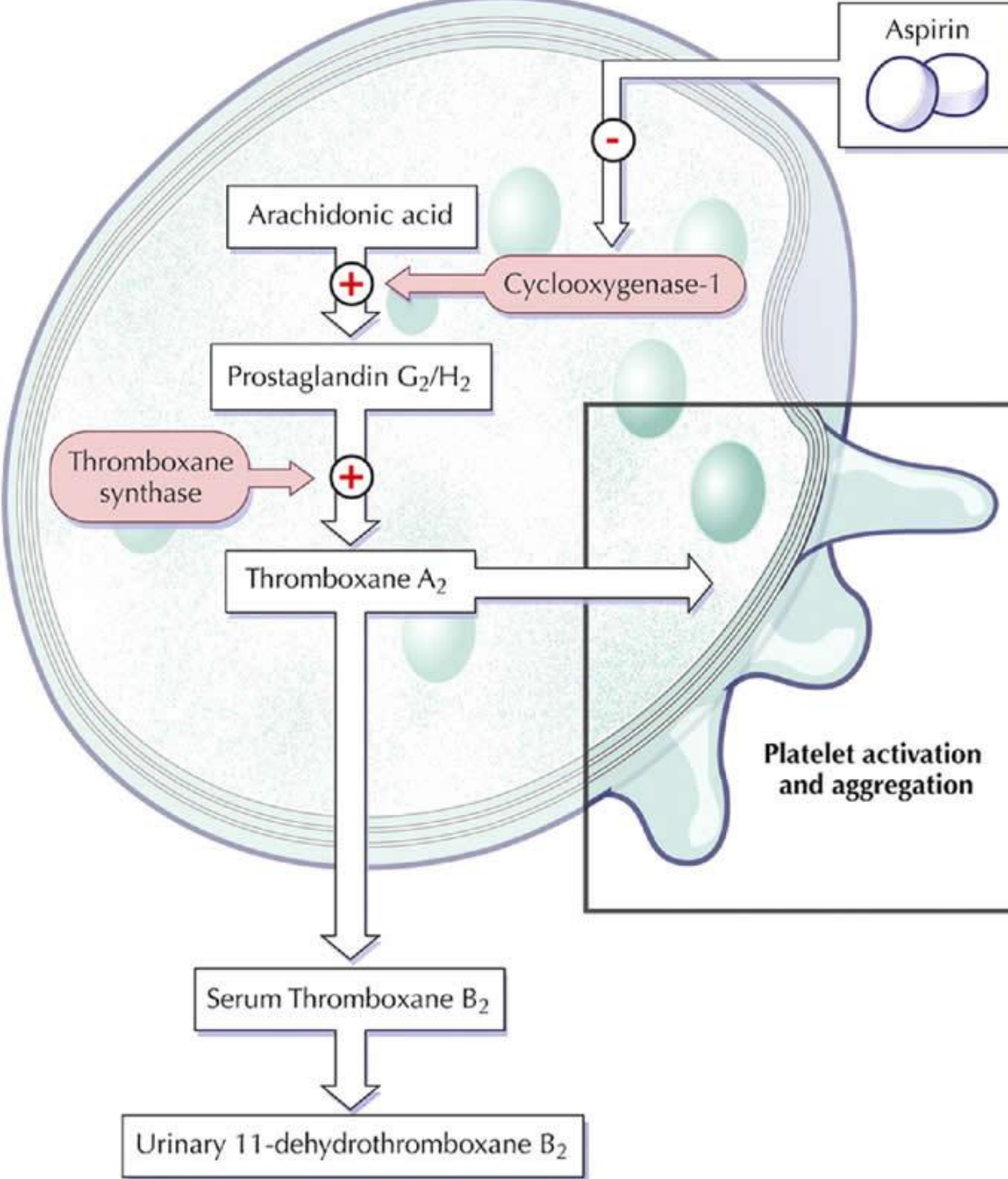
- **Ticlopidine**

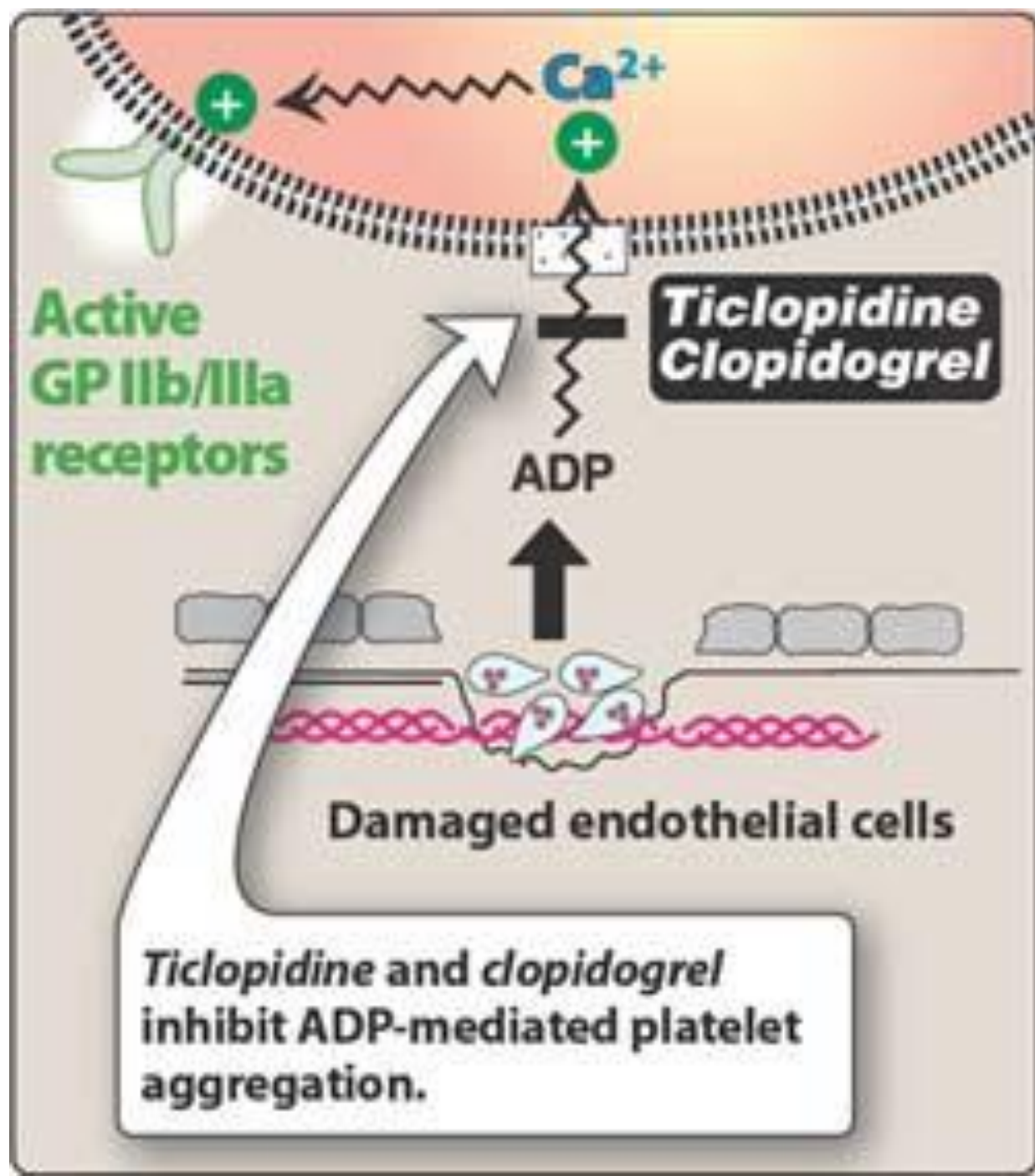
- Inhibits ADP-dependent binding of fibrinogen to the platelet membrane
- Administered orally for reduction of risk of the first and recurrent stroke in those with previous cerebral ischaemic events.
- Used for prevention of subacute stent occlusion after intracoronary stenting.
- Major side effects such as neutropenia and thrombocytopenia.

- **Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors**

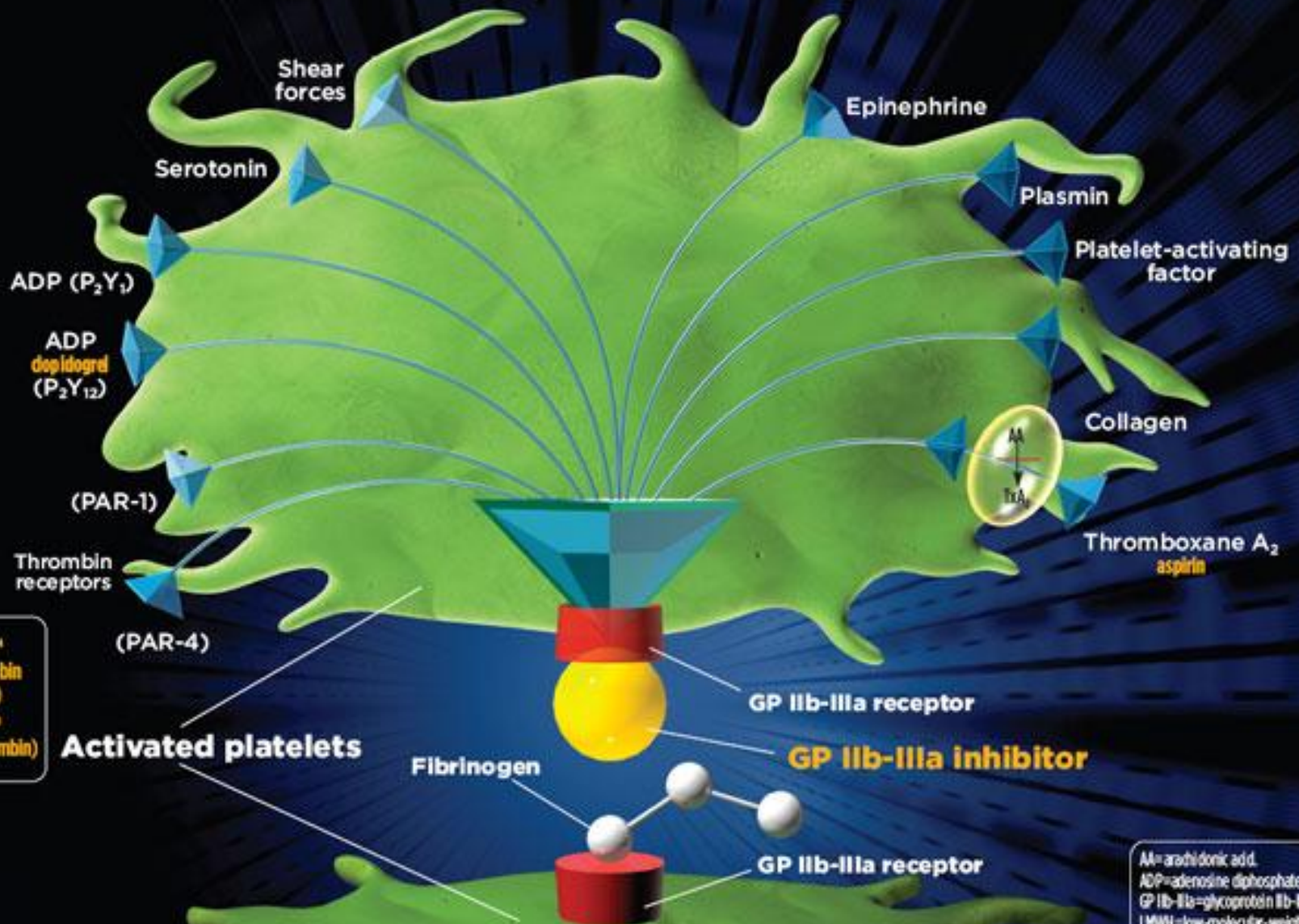
- Block binding of fibrinogen to receptors on the platelets.
- Abciximab is a monoclonal antibody that binds to glycoprotein IIb/IIIa. Licensed in combination with heparin and aspirin for prevention of ischaemic complications in high-risk patients undergoing coronary intervention.
- Abciximab should be used only once.

# Aspirin mechanism of action





# Mechanism of action



UFH, LMWH\*  
(reduce thrombin generation)  
Bivalirudin\*  
(inactivates thrombin)

AA=arachidonic acid.  
ADP=adenosine diphosphate.  
GP IIb-IIIa=glycoprotein IIb-IIIa.  
LMWH=low-molecular-weight heparin.  
 $P_2Y_1$  and  $P_2Y_{12}$ =purinoreceptors for ADP.  
PAR-1=protease-activated receptor-1.  
PAR-4=protease-activated receptor-4.  
 $TrA_2$ =thromboxane  $A_2$ .  
UFH=unfractionated heparin.

