جامعة دمشق

كلية الطب البشري

الأدوية المؤثرة في الدم
Blood drugs (1)

المداواة السريرية – السنة الخامسة

د. سفير حبيب

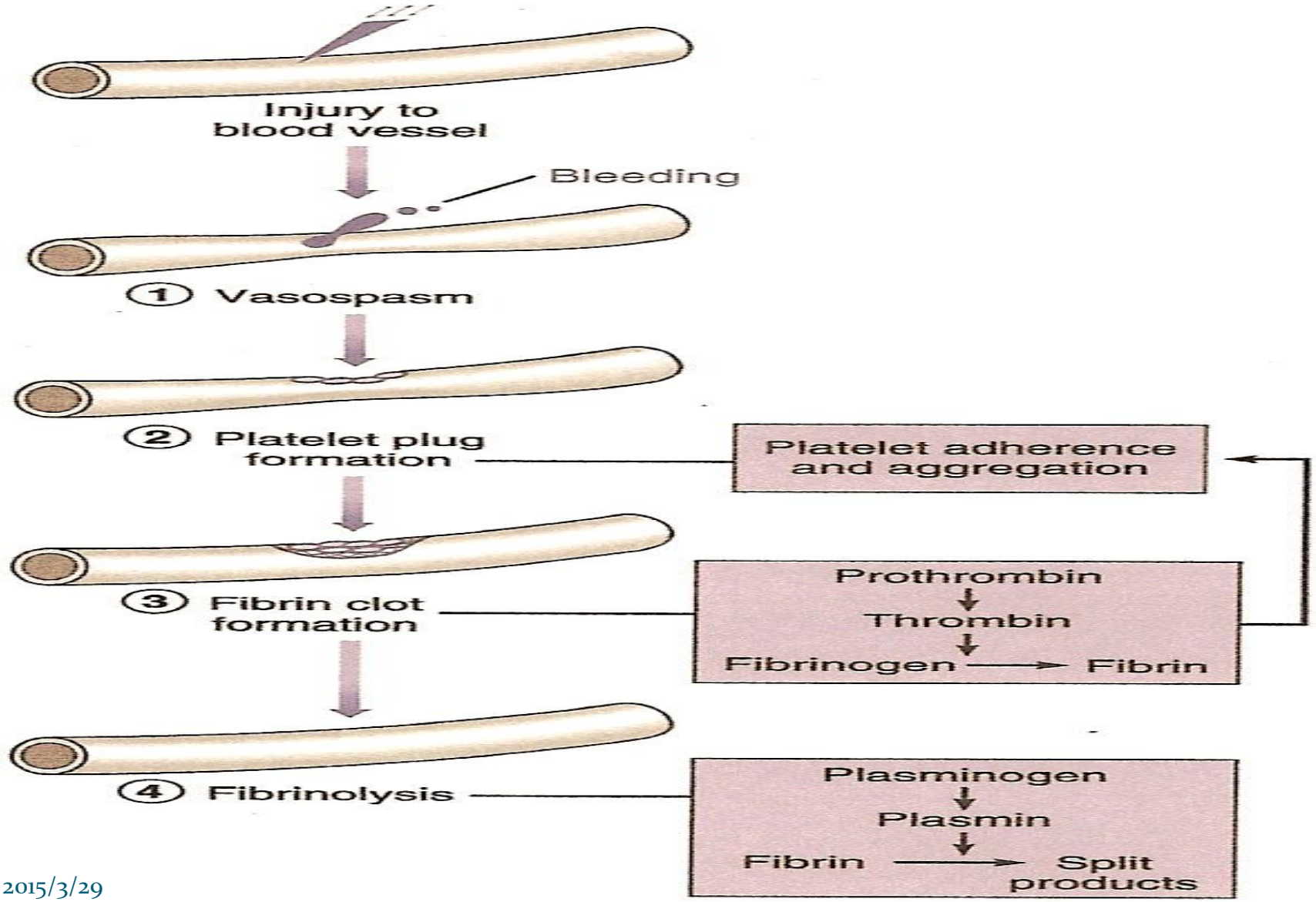
الأدوية المؤثرة في الدم

- تشمل الأدوية التي تستعمل في معالجة الاضطرابات الدموية التالية:
  - الخثار الدموي thrombosis
  - النزف bleeding
  - فقر الدم anemia

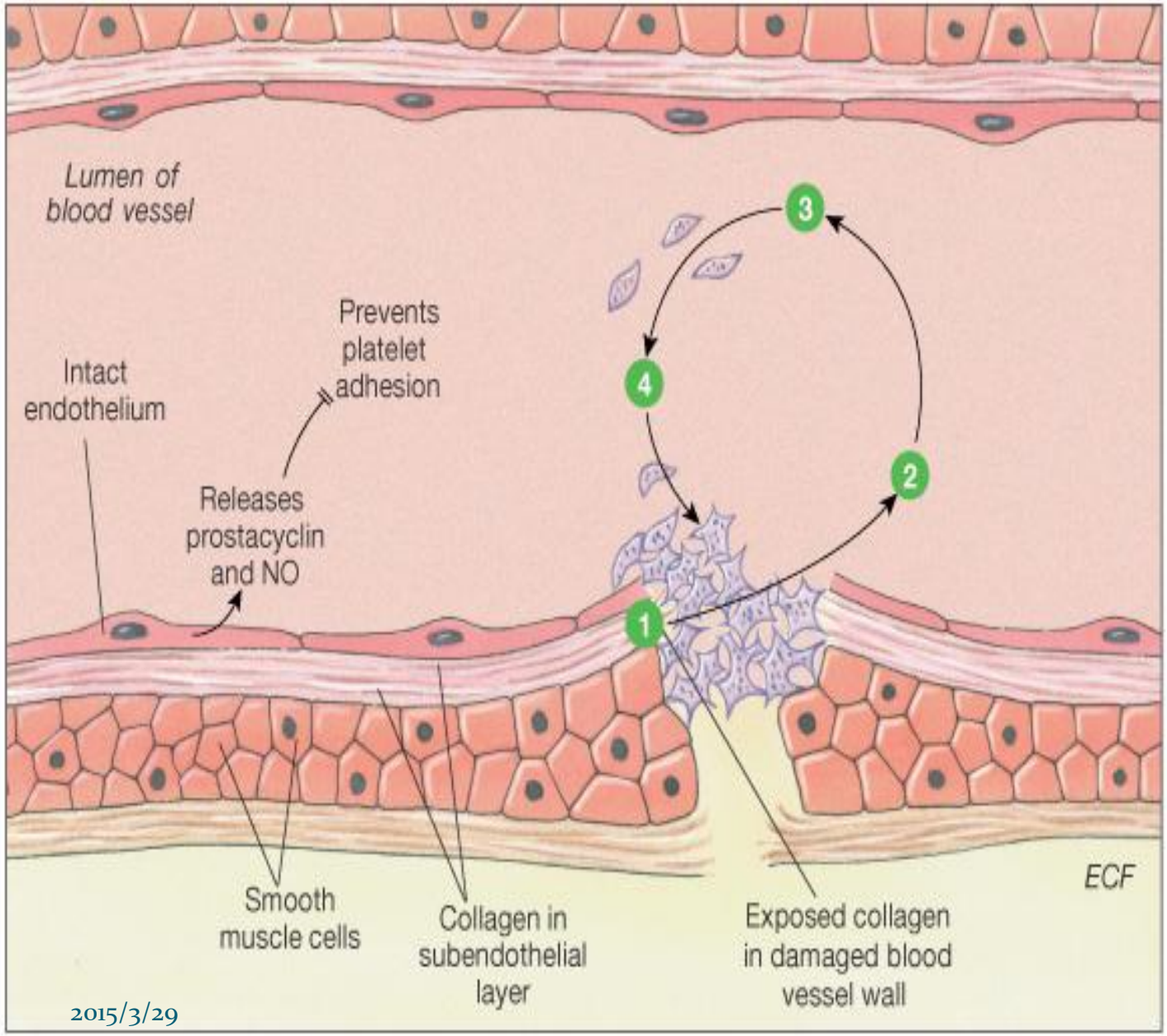
تخثر الدم

- الطور الوعائي
- الطور الصفيحي
- الطور التخثري
- الطور الحال للفيبرين

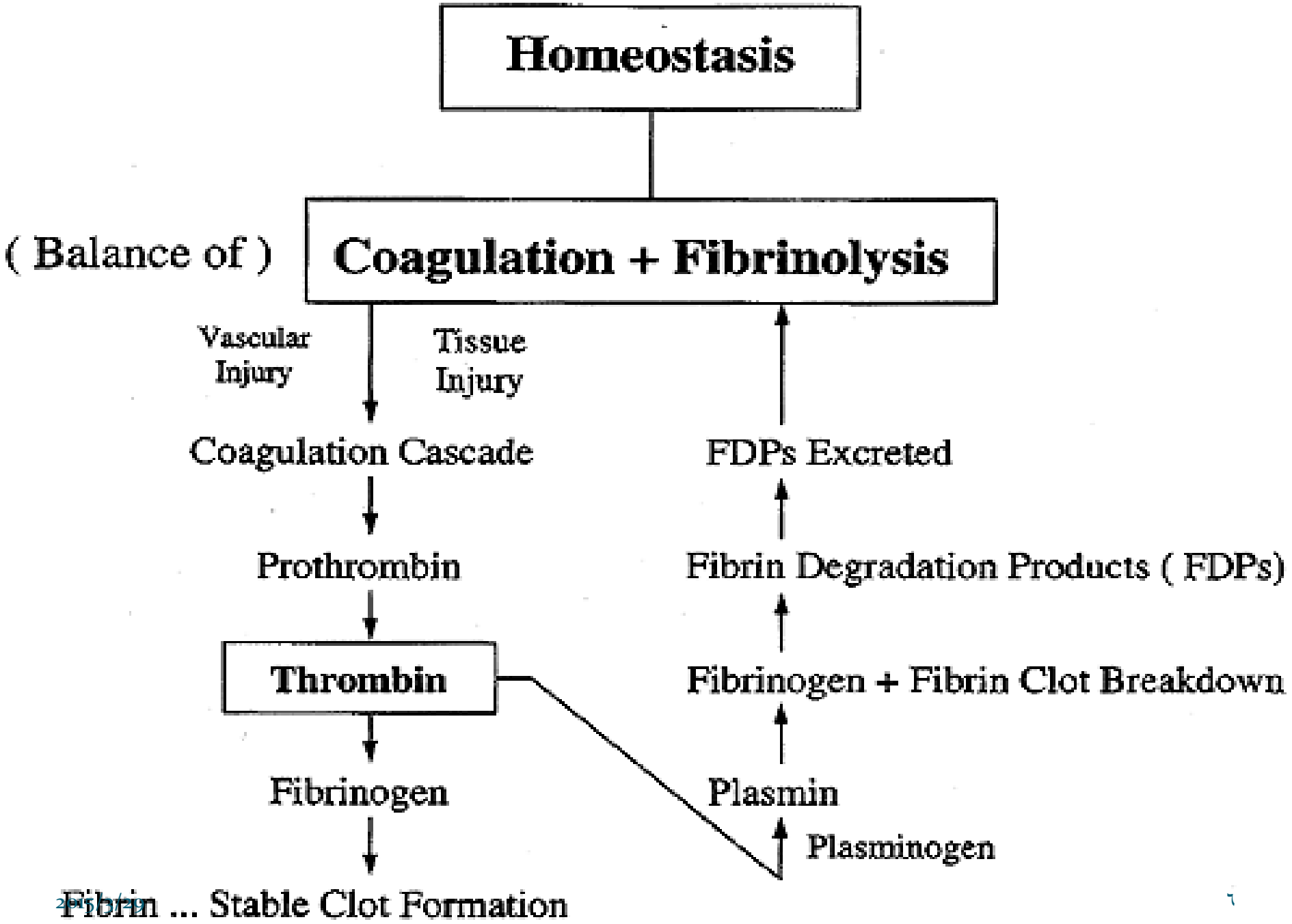
Homeostasis: Cessation of bleeding from an injured blood vessel



الإرقاء : تقبض الأوعية وتشكل السدادة



1. Exposed collagen binds and activates platelets.
2. Release of platelet factors
3. Attracts more platelets
4. Aggregate into platelet plug


Homeostasis
(Balance of)
Coagulation + Fibrinolysis
Vascular Injury
Tissue Injury
Coagulation Cascade
FDPs Excreted
Prothrombin
Fibrin Degradation Products (FDPs)
Thrombin
Fibrinogen + Fibrin Clot Breakdown
Fibrinogen
Plasmin
Plasminogen
Fibrin ... Stable Clot Formation

FACTORS WHICH PROMOTE BLOOD FLUIDITY

Normal Hemostasis

- **Natural Anticoagulants**
  - Protein C
  - Protein S
  - Antithrombin III
- **Endothelial-Derived Anti-Platelet Substances**
  - Nitric Oxide
  - Prostacyclin (PGI_2)
- **Fibrinolytic System "clot busters"**
  - Plasmin
  - Plasminogen
  - Tissue Plasminogen Activator (tPA)

اضطرابات تخثر الدم

- تتضمن الأمراض الناجمة عن اضطرابات تخثر الدم كلاً من:
  - احتشاء العضلة القلبية الحاد myocardial infarction
  - الخثار الوريدي العميق deep-vein thrombosis
  - الصمة الرئوية pulmonary embolism
  - النوبة الاقفارية الحادة acute ischemic stroke
- تشمل الأدوية المستعملة في اضطرابات تخثر الدم كلاً من:
  - مضادات تجمع الصفيحات
  - مضادات تخثر الدم
  - الأدوية الحالة للخثرات

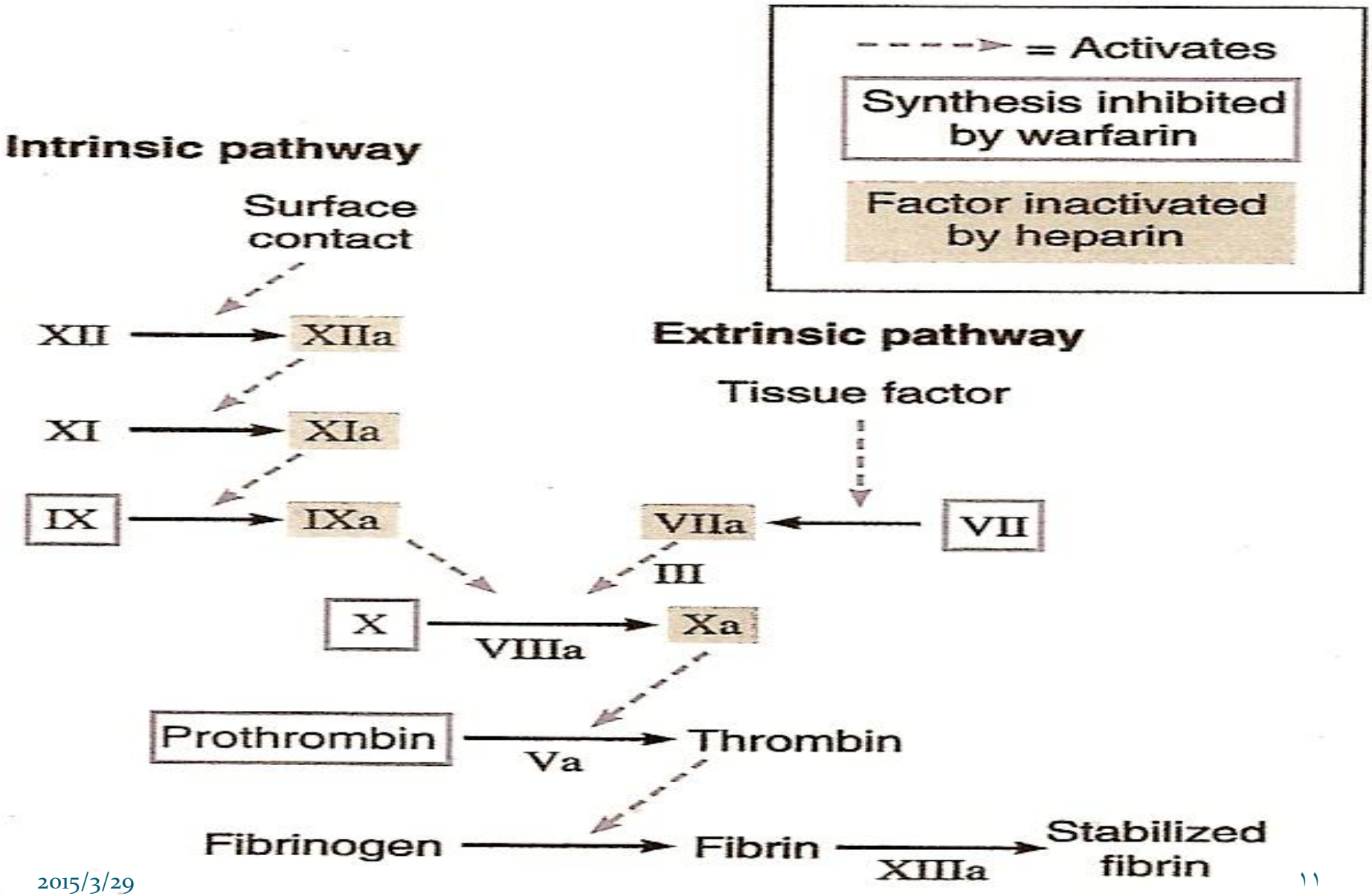
الأدوية المستعملة في معالجة الانصمام الخثري

Drug Class	Prototype	Action	Effect
Anticoagulant Parenteral	Heparin	Inactivation of clotting factors	Prevent venous thrombosis
Anticoagulant Oral	Warfarin	Decrease synthesis of clotting factors	Prevent venous thrombosis
Antiplatelet drugs	Aspirin	Decrease platelet aggregation	Prevent arterial thrombosis
Thrombolytic drugs	Streptokinase	Fibrinolysis	Breakdown of thrombi

عوامل التخثر

Name	Factor
Fibrinogen	I
Prothrombin	II
Tissue Factor or thromboplastin	III
Ca++	IV
Proaccelerin	V
Accelerin	VI
Proconvertin	VII
Antihemophilic A factor	VIII
Antihemophilic B factor or Christmas factor	IX
Stuart or Stuart-Prower factor	X
Plasma thomboplastin antecedent	XI
Hageman factor, contact factor	XII
Fibrin stabilizing factor	XIII
Prekallikrein factor	
High-molecular- weight kininogen	

تخثر الدم


= Activates
Synthesis inhibited by warfarin
Factor inactivated by heparin
Intrinsic pathway
Surface contact
XII
XIIa
XI
XIa
IX
IXa
Extrinsic pathway
Tissue factor
VIIa
VII
III
X
VIIIa
Xa
Prothrombin
Va
Thrombin
Fibrinogen
Fibrin
XIIIa
Stabilized fibrin

الأدوية المضادة لتجمع الصفيحات

(مضادات الصفيحات)

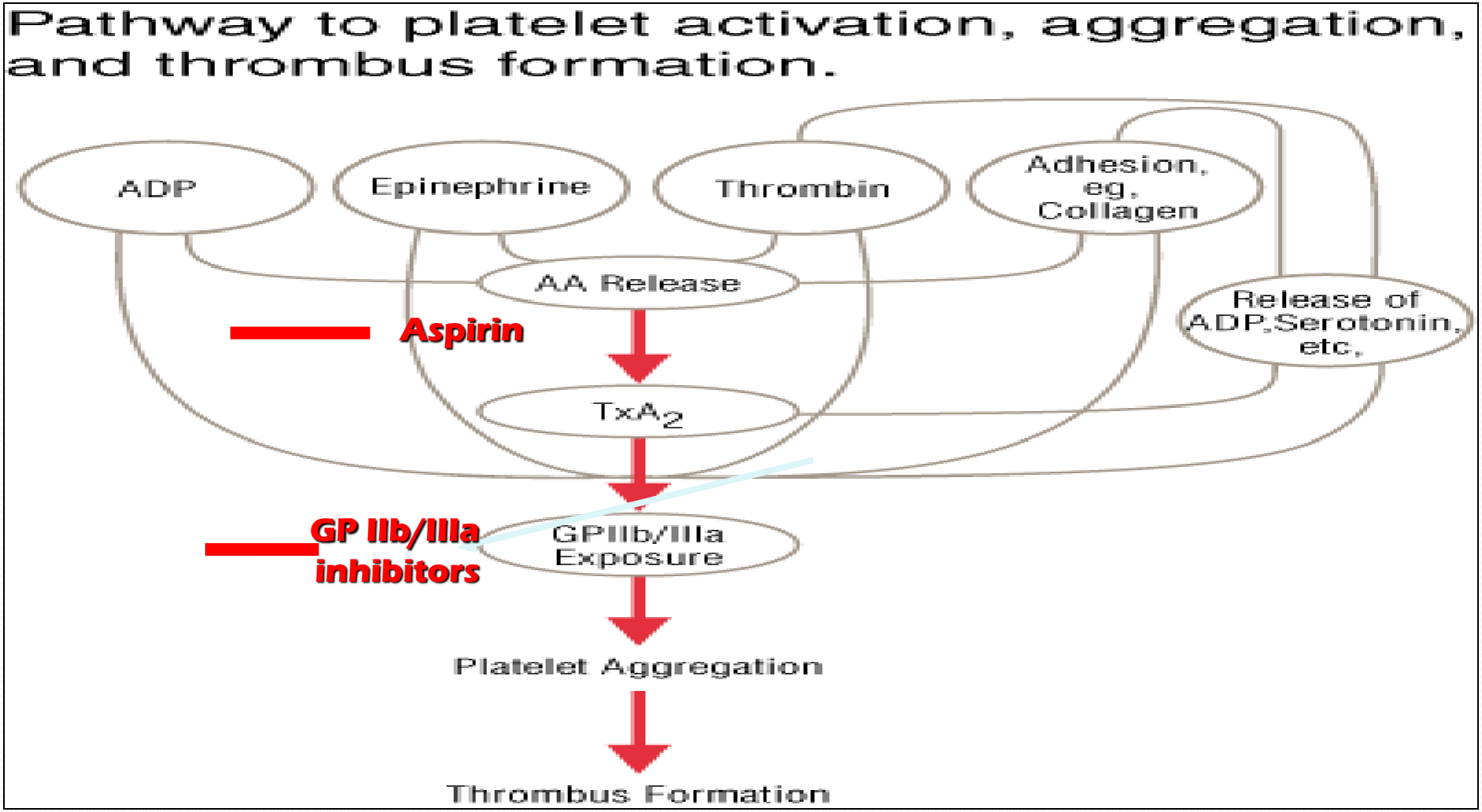
Platelet aggregation inhibitors

الأدوية المضادة لتجمع الصفيحات

Platelet aggregation inhibitors

- تنقص تجمع الصفيحات بآليات مختلفة ونذكر منها:
  - الـ Aspirin
  - الـ Dipyridamole
  - الـ Clopidogrel
  - الـ Ticlopidine
  - الـ Prasugrel
  - الـ Abciximab
  - الـ Tirofiban
  - الـ Eptifibatide

تفعيل الصفيحات : دور الغليكوبروتين IIb/IIIa



**** Loss of function mutations in the subunits ($\alpha 2b\beta 3$) cause the bleeding disorder of Glanzmann's thrombasthenia.***

الأسبرين Aspirin (1)

- الاستعمالات السريرية: الوقاية من التصلب العصيدي، الخثار الدموي، النوبات الإقفارية العابرة، خناق الصدر غير المستقر

- آلية التأثير: يثبط اصطناع الترومبوكسان A_2 اعتباراً من حمض الأراشيدونيك في الصفيحات الدموية بتثبيط غير عكوس للسيكلوأكسيجيناز COX-1 حيث يستمر هذا التثبيط طوال مدة حياة الصفيحات الدموية (حوالي 7-10 أيام)

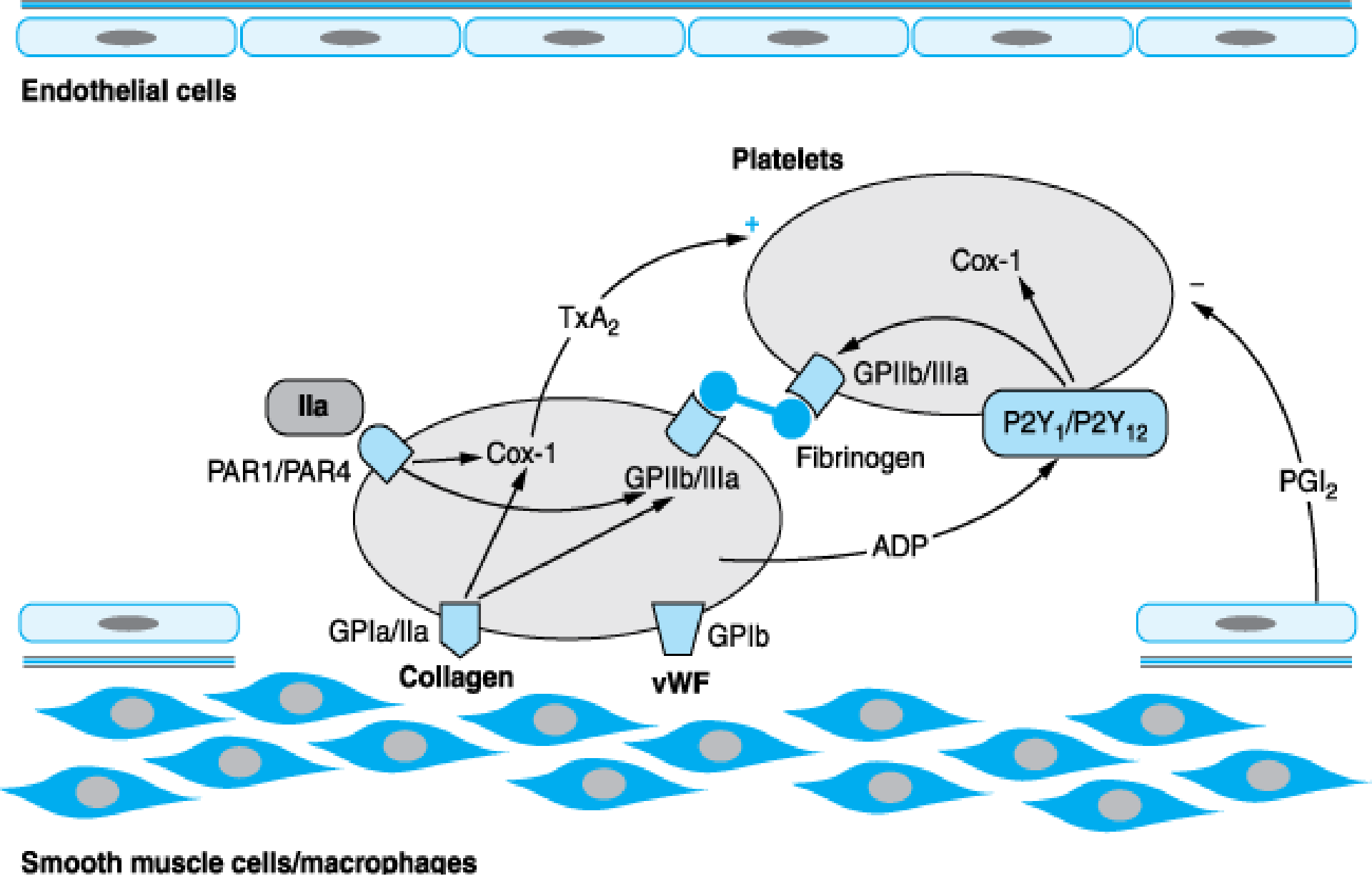
- تثبيط COX-1 يؤدي إلى إزاحة توازن الوسائط الكيميائية لصالح التأثير المضاد لتجمع الصفيحات للبروستاسيكلين

- تثبط الجرعات الكبيرة من الـ aspirin اصطناع البروستاسيكلين في الخلايا المحيطة بالأوعية (البروستاسيكلين يمنع عادة تجمع الصفيحات) وبالتالي فان تثبيط البروستاسيكلين يلغي التأثير الواقي للـ aspirin

- يعطى الـ aspirin عادة بالمشاركة مع الأدوية الأخرى المضادة للتخثر كالهيبارين والـ clopidogrel

الأسبيرين Aspirin(2)

- يتميز التأثير المضاد لتجمع الصفيحات بأنه سريع، والجرعة الموصى بها تتراوح بين 81 و 325 ملغ يومياً
- يتطاول زمن النزف نتيجة المعالجة بالأسبرين حتى بالجرعات الصغيرة (زيادة فقد الدم خلال العمل الجراحي، مضاعفة خطر النزف المعدي المعوي، زيادة خطر حدوث النزوف الدماغية)
- يعدل الـ aspirin تخثر الدم بالجرعات العالية فقط (يمكن لزمن البروترومبين PT أن يتطاول بالجرعات الزائدة)
- التأثيرات الجانبية: النزوف، تهيج المعدة والأمعاء، نقص الصفيحات الدموية، التحسس
- مضادات الاستطباب: الاضطرابات النزفية، التحسس للمركب، تناذر راي
- على الرغم من أن الأدوية الاصطفائية للـ COX-2 (مثل refecoxib و celecoxib) لا تتداخل مع تأثير الأسبرين المضاد لتجمع الصفيحات فإن هناك بعض الأدلة على أنها يمكن أن تشارك في زيادة الحوادث القلبية الوعائية نتيجة إزاحة التوازن لصالح الترومبوكسان A2



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: http://www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

مضادات تجمع الصفيحات الحديثة:

Thienopyridines

- تشمل الـ Ticlopidine و الـ Clopidogrel و الـ Prasugrel
- تعتمد آلية تأثيرها على التثبيط غير العكوس لارتباط الـ ADP بمستقبلاته على الصفيحات الأمر الذي يمنع تفعيل المستقبلات الغليكوبروتينية GP IIb/IIIa الضرورية لارتباط الصفيحات بالفيبرينوجين وببعضها البعض
- عبارة عن طلائع دوائية تكون غير فعالة في الزجاج in vitro، ويعتمد تأثيرها في الكائن الحي in vivo على المستقلبات الفعالة
- تم استبدال الـ Ticlopidine بالـ Clopidogrel بسبب تأثيراته الجانبية الدموية: ـ نقص العدلات في حوالي 1% من الحالات

  ـ حالات نادرة من الفرفرية بنقص الصفيحات (أقل من 0.02% لكن مع معدل وفيات يصل إلى 50%)
- الـ Clopidogrel أكثر أماناً من الـ Ticlopidine لكن تم الإبلاغ عن حالات من الفرفرية بنقص الصفيحات

الـ Clopidogrel (Plavix*) والـ Prasugrel (Effient*)

- الاستعمالات السريرية:

ـ الوقاية من التصلب العصيدي، الخثار الدموي، النوبات الإقفارية العابرة، خناق الصدر غير المستقر

ـ الوقاية من تشكل الخثرات على الـ stent

- آلية التأثير: يثبط ارتباط الـ ADP بمستقبلاته التي تلعب دوراً في ارتباط المستقبلات الغليكوبروتينية للصفيحات الدموية بالفيبرينوجين
- تشير بعض الدراسات السريرية الى أن الـ clopidogrel أكثر فعالية من الـ aspirin لكن المشاركة بينهما تعطي نتائج أفضل
- الحرائك الدوائية: يعطى الـ clopidogre عن طريق الفم (75 ملغ يومياً)، ويطرح في البول والبراز
- التأثيرات الجانبية: غثيان، إسهال، نزف، نقص الكريات البيض، نقص الصفيحات

الـ Dipyridamole (Persantine*)

- الاستعمالات السريرية:

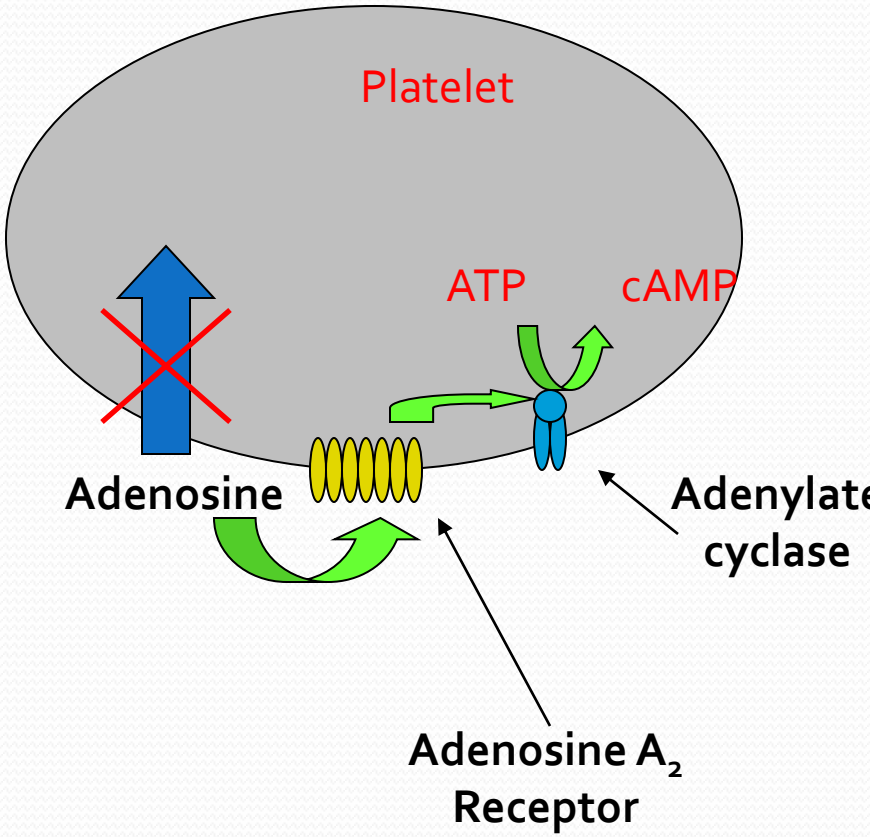
ـ موسع للأوعية الإكليلية، يستعمل في المعالجة الوقائية في خناق الصدر

ـ الوقاية من تشكل الخثرات على البدائل الدسامية

ـ لا يستعمل لوحده (يشرك مع الـ aspirin أو الـ warfarin)

- آلية التأثير: يزيد التراكيز داخل الخلوية لـ cAMP (يثبط الفوسفو دي ايستراز الصفيحي) وبالتالي ينقص اصطناع الترومبوكسان A2

- يعطى عن طريق الفم (75-150 ملغ مرتان يومياً)
- التداخلات الدوائية: زيادة خطر حدوث بطء القلب عند المشاركة مع حاصرات β



مضادات المستقبلات الغليكوبروتينية

GP IIb/IIIa Antagonists

- تشمل 3 مجموعات مختلفة من الناحية الكيميائية:

ـ الأضداد وحيدة النسيلة: Abciximab (reopro*)

ـ المعاكسات الببتيدية: Eptifibatide (integrilin*)

ـ المعاكسات غير الببتيدية: Tirofiban (aggrastat*)

الـ Abciximab (Reopro*)

- الاستعمالات السريرية: يستعمل في رأب الأوعية الإكليلية Percutaneous transluminal coronary angioplasty بالمشاركة مع الـ aspirin والهيبارين
- آلية التأثير:

ـ يرتبط بالمستقبلات الغليكوبروتينية IIb/IIIa للصفيحات الدموية وبالتالي يمنع ارتباط هذه الصفيحات بالفيبرينوجين وعامل Von Willebrand (لا يحدث تجمع الصفيحات)

ـ يرتبط أيضاً بمستقبلات الـ vitronectin

- الحرائك الدوائية: يعطى عن طريق الوريد ويستمر التأثير المضاد لتجمع الصفيحات لمدة 24-48 ساعة
- التأثيرات الجانبية: نزف، نقص الصفيحات، هبوط ضغط، بطء قلب
- مضادات الاستطباب: أم دم، اضطرابات نزفية، جراحة حديثة، حادث وعائي دماغي

الـ Eptifibatide والـ Tirofiban

- يعملان بآلية مشابهة لـ Abciximab (يرتبطان بالمستقبلات الغليكوبروتينية IIb/IIIa للصفيحات الدموية ويمنعان الارتباط بالفيبرينوجين) لكنهما لا يرتبطان بمستقبلات الـ vitronectin
- تنقص هذه الأدوية المضاعفات الخثرية المرافقة للتناذر الإكليلي الحاد
- الحرائك الدوائية: يعطيان عن طريق الوريد، ويستمر تأثيرهما لمدة 4 ساعات بعد وقف التسريب الوريدي
- يطرح الـ Eptifibatide ومستقلباته عن طريق الكلية في حين أن الـ Tirofiban يطرح بدون تبدل عن طريق الكلية
- أهم التأثيرات الجانبية هو النزف

Platelet Receptor Mediated Pathways: Drugs

Arachidonic Acid	ASA NSAIDs
ADP	Ticlopidine Clopidogrel
Thrombin: - Final common pathway - Promotes platelet adhesion (fibrinogen, vWF)	GP IIB/IIIA Inhibitors: Abciximab (ReoPro*) Eptifibatide (Integrilin* Tirofiban (Aggrastat*)

Anti Platelet Drugs مضادات تجمع الصفيحات

Drug	Mechanism	Uses
Aspirin	Permanently inhibits COX-1 and COX-2	CAD Stroke-TIAs
NSAIDs	Reversibly inhibits COX-1	Limited
Dipyridamole	Inhibits PDE; increases cAMP	TIAs
Ticlopidine Clopidorgrel	Inhibits ADP PlatAg;active metabolite	TIAs, Stroke CAD; PVD

الأدوية المضادة للتخثر

- تؤثر الأدوية المضادة للتخثر في عوامل عديدة من الطريق المشترك للشلال التخثري (العامل X، البروترومبين أو الترومبين)
- تؤثر مضادات التخثر إما بتبديل اصطناع عوامل الطريق المشترك أو بتبديل تأثيراتها أو تعاكس مباشرة الترومبين:

أولاً- الأدوية المضادة لاصطناع عوامل التخثر:

- مضادات الفيتامينات ك

ثانياً- الأدوية المثبطة لفعالية العوامل الطليعية للتخثر:

- الهيبارينات
- مثبطات العامل العاشر Xa
- المثبطات المباشرة للترومبين

مضادات الفيتامين ك

vitamin K antagonists

- يطلق عليها أيضاً مضادات التخثر الفموية وهي مواد صنعية تضم مجموعتين:

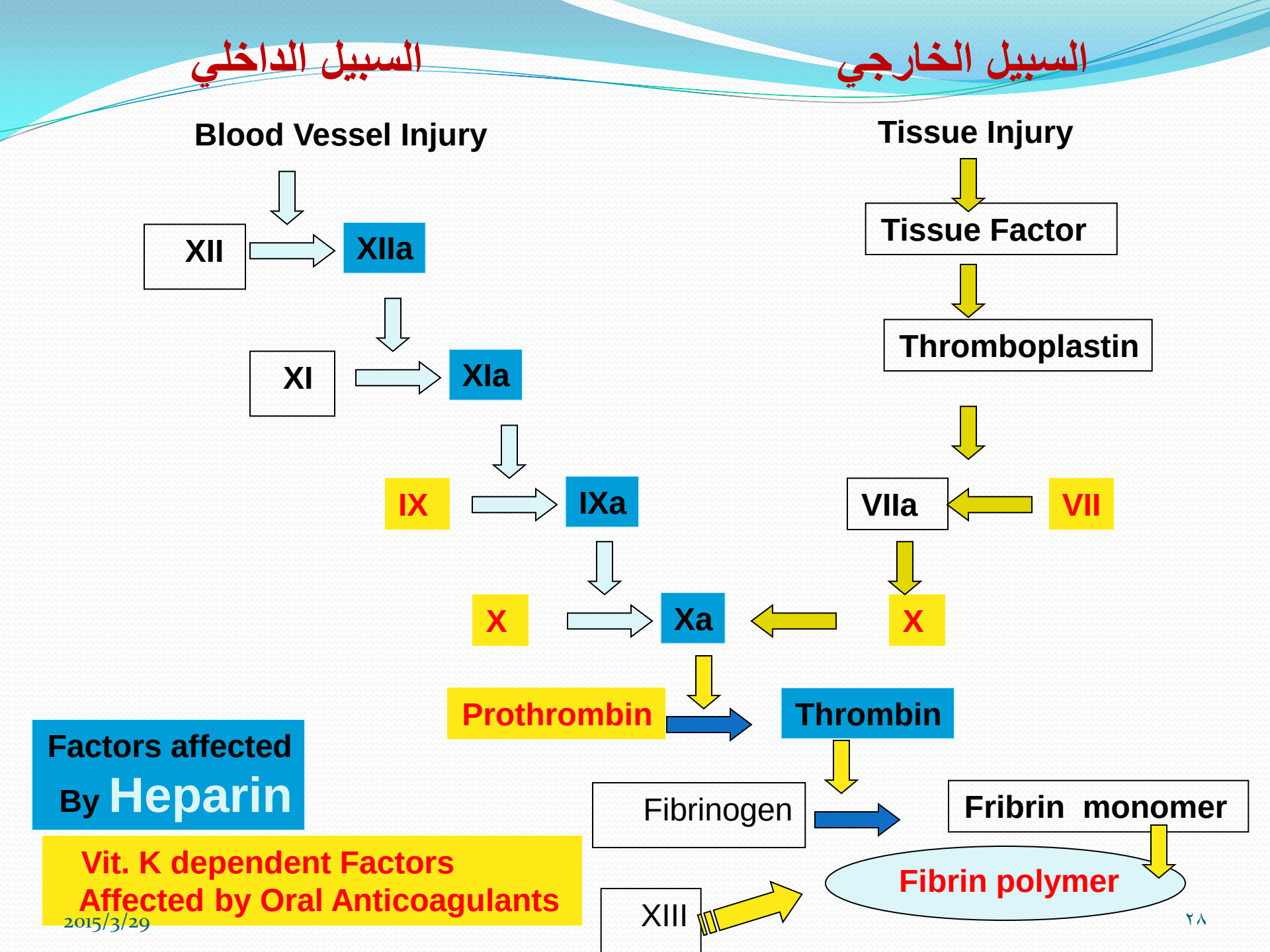
١- المشتقات الكومارينية: - الـ Acenocoumarol

- الـ Tioclomarol

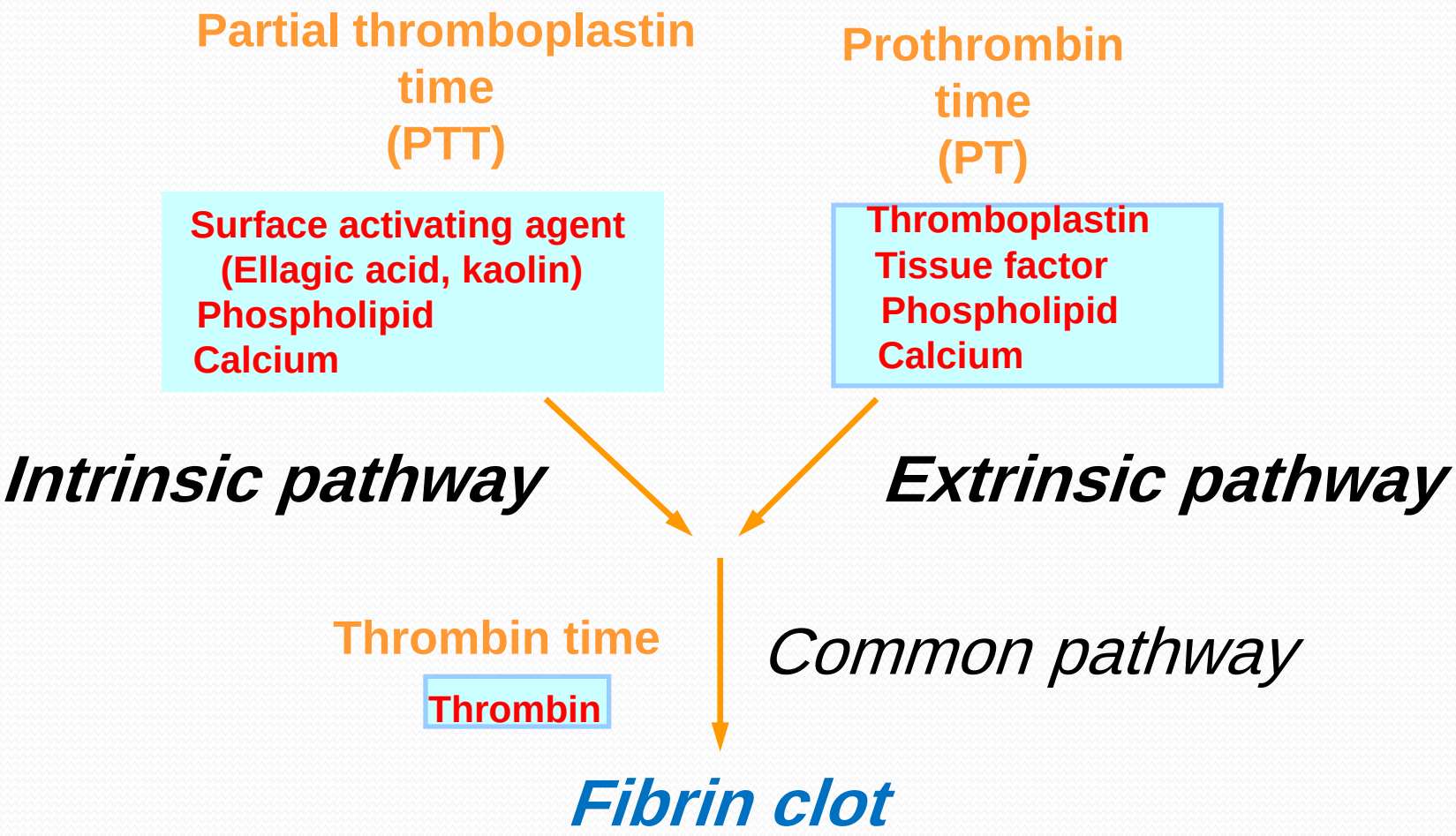
- الـ Warfarine

٢- مشتقات الـ indonedione: - الـ Phenindione

- الـ Fluindione


السبيل الداخلي
السبيل الخارجي
Blood Vessel Injury
Tissue Injury
XII
XIIa
XI
XIa
IX
IXa
Tissue Factor
Thromboplastin
VIIa
VII
X
Xa
X
Prothrombin
Thrombin
Fibrinogen
Fribrin monomer
Fibrin polymer
XIII
Factors affected By Heparin
Vit. K dependent Factors Affected by Oral Anticoagulants

التقييم المخبري لسبيل التخثر



السبيل الداخلي لتخثر الدم

زمن الترومبوبلاستين الجزئي المفعل the activated partial thromboplastin time (aPTT)

- يتراوح الزمن الطبيعي بين 30 و 50 ثانية (حسب المخبر)
- يلاحظ تطاول زمن الترومبوبلاستين الجزئي المفعل (aPTT) في حالات نقص عوامل التخثر: البروترومبين، الفيبرينوجين، V، VIII، IX، X، XI
- يستعمل كاختبار في مرض الناعور الولادي hemophilias (نقص عوامل التخثر VIII، IX، XI) وفي مراقبة المعالجة بالهيبارين

السبيل الخارجي لتخثر الدم

زمن البروترومبين the prothrombin time (PT) :

- يتراوح الزمن الطبيعي بين 10 و 15 ثانية (حسب المخبر)
- يلاحظ تطاول زمن البروترومبين (PT) في حالات نقص عوامل التخثر: البروترومبين، الفيبرينوجين، V، VII، X
- يستعمل كاختبار في حالات العوز الولادية النادرة لعوامل التخثر السابقة
- يستعمل بشكل أوسع في تشخيص الاضطرابات النزفية المكتسبة الناجمة عن: ـ عوز الفيتامين K

ـ المعالجة بمضادات التخثر الفموية (مثل الـ warfarin)

ـ أمراض الكبد

Thrombin Time (TT) زمن الترومبين

- يتراوح الزمن الطبيعي بين 10 و 15 ثانية (حسب المخبر)
- يلاحظ تطاول زمن الترومبين (TT) في حالات عوز الفيبرينوجين:

١ـ الولادية

أو ٢ـ المكتسبة الناجمة عن:

ـ استهلاك الفيبرينوجين في التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC (disseminated intravascular coagulation)

أو ـ بعد المعالجة بالأدوية الحالة للخثرات

التأثيرات الفارماكولوجية لمضادات الفيتامين ك (1)

- تمتلك مضادات التخثر الفموية تأثيراً مضاداً للفيتامين ك
- يعتبر الفيتامين ك عاملاً مساعداً وضرورياً لاصطناع الكبد للمركب الطليعي التخثري PPSB (Prothrombine ، Proconvertine، عامل ستيوارت والعامل المضاد للناعور B)
- يتناقص أو ينعدم اصطناع هذه العوامل الأربعة إذا كان الفيتامين ك غير جاهز لهذا الاصطناع
- تحصر مضادات الفيتامين ك تنافسياً تأثير أنزيم الـ vitamin K-epoxide reductase الضروري لتفعيل أنزيم الـ carboxylase المعتمد على الفيتامين ك المسؤول عن اصطناع العوامل PPSB الفعالة

التأثيرات الفارماكولوجية لمضادات الفيتامين ك (2)

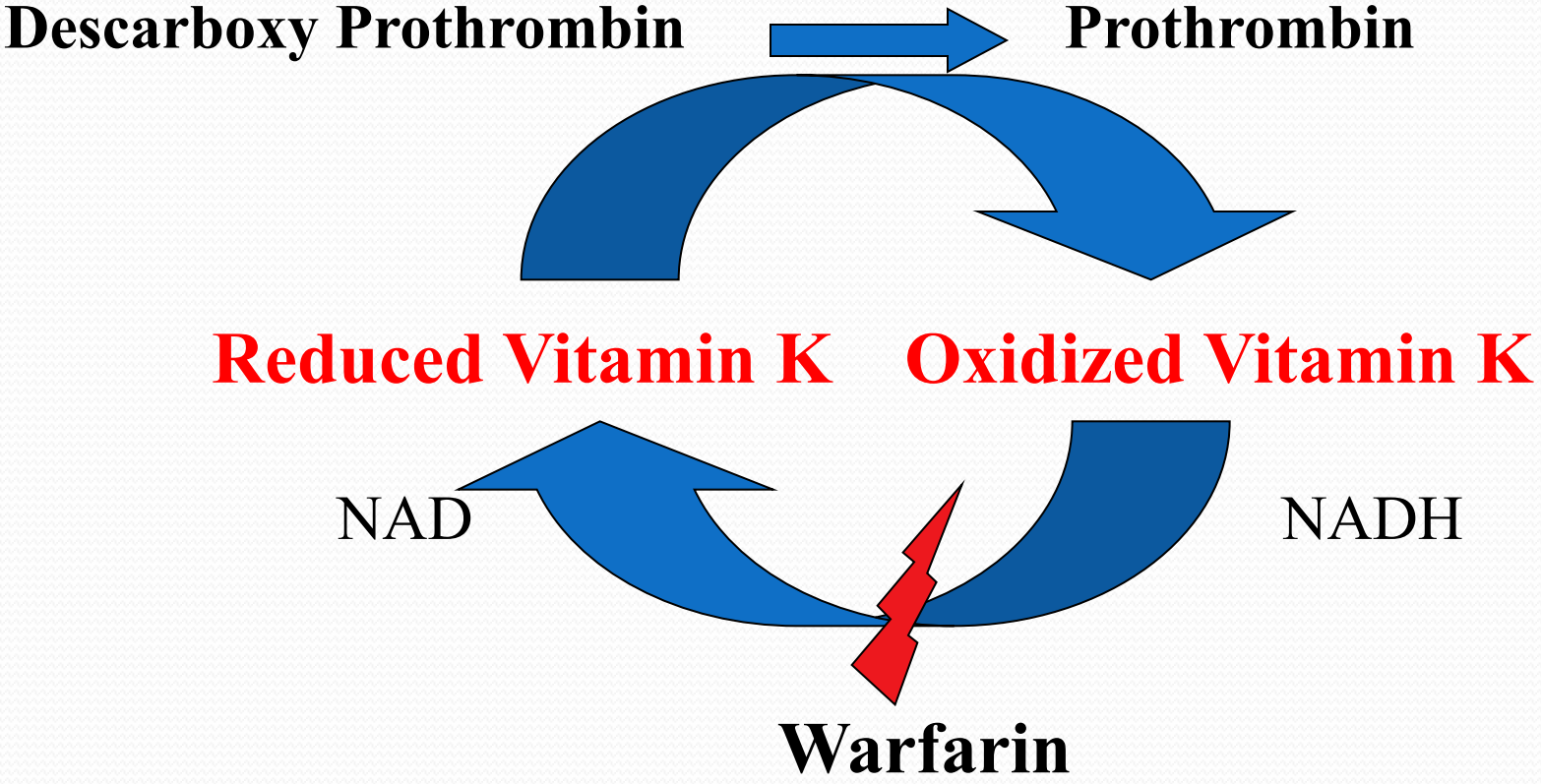
- تتصف تأثيرات مضادات الفيتامين ك بأنها متأخرة الظهور وذلك بسبب اعتمادها على :

- سرعة تخريب العوامل PPSB المصطنعة والموجودة في الدوران
- نصف العمر الحيوي للعوامل PPSB
- عوامل شخصية (وظيفة الكبد والأمعاء والتغذية)

- لا تظهر تأثيرات مضادات الفيتامين ك إلا في الحياة (in vivo)، لأن إضافة مضادات الفيتامين ك إلى الدم في الزجاج (in vitro) لا تبدل من عملية التخثر

- تستمر تأثيرات مضادات الفيتامين ك عدة أيام بعد وقف استعمالها

آلية تأثير مضادات الفيتامين ك



الحرائك الفارماكولوجية لمضادات الفيتامين ك

- تستعمل مضادات الفيتامين ك عن طريق الفم بلعاً (حصراً) وتتطلب في البدء استعمال مقدار كبير (بسبب أهمية ارتباطها ببروتينات البلاسما)
- تمتص مضادات الفيتامين ك بشكل جيد ويبلغ التوافر الحيوي للوارفارين حوالي 100% على الرغم من أن الطعام يبطئ امتصاص الدواء
- ترتبط بشكل كبير ببروتينات البلاسما (> 90%)
- يختلف نصف عمرها الحيوي من فرد إلى آخر وتنتشر بشكل جيد في النسج وتعبر المشيمة عند الحامل وتمر إلى الحليب عند المرضع
- تستقلب في الكبد وبعضها يتبع دورة معوية كبدية
- تطرح ببطء في البول والبراز

مضادات الفيتامين ك

نموذج التأثير	الاسم العالمي المشترك والاسم التجاري	الجرعة البدئية (ملغ)	نصف العمر الحيوي الإطراحي (ساعة)	زمن الكمون (ساعة)	فترة التأثير (يوم)	العودة إلى الطبيعي (يوم)
سريع	Acenocoumarol (Sintrom)*	2x2	9-8	48-24	4-3	3-2
وسط	Fluindione (Previscan)*	20	30	96-48	4-3	3-2
وسط	Tioclomarol (Apegmone)*	4	24	120-72	4-2	3-2
بطيء	Warfarine (Coumadine)*	6	45-35	72-36	5-4	5-4

الاستعمالات السريرية لمضادات الفيتامين ك

- منع تطور أو عودة الخثار الوريدي العميق الحاد أو الصمة الرئوية بعد المعالجة البدئية بالهيبارين
- الوقاية من الانصمام الخثاري الوريدي أثناء الجراحة العظمية أو النسائية
- تستعمل بشكل وقائي في الحالات التالية:
  - ـ احتشاء العضلة القلبية الحاد
  - ـ البدائل الدسامية
  - ـ الرجفان الأذيني المزمن

الاستطباب	فترة العلاج	الـ INR المرجوة
الوقاية من الاختلاطات الخثرية الصمية في الرجفان الأذيني	طوال الحياة	3-2
الخثرات الوريدية العميقة والوقاية من الصمة الرئوية	6-3 أشهر	3-2
الوقاية من الاختلاطات الخثرية الصمية للبدائل الدسامية:		
- البدائل الميكانيكية	طوال الحياة	4.5 -3
- البدائل البيولوجية	3 أشهر	3-2
احتشاء العضلة القلبية	3-1 أشهر	4-3
الوقاية من الخثرات الوريدية في جراحات الجهاز الحركي	وفقاً لفترة الخطر	3-2
الوقاية من الاختلاطات الخثرية الصمية للإمراض الدسامي التاجي	طوال الحياة	4.5 -3

مراقبة المعالجة مخبرياً

- تتم مراقبة العلاج بمضادات الفيتامين ك حيوياً بقياس المعدل العياري العالمي الـ International Normalized Ratio (INR) الذي يقاس بالمعادلة الآتية:

$$INR = \left(\frac{\text{زمن كويك عند المريض}}{\text{زمن كويك الشاهد}}\right)^{ISI}$$

حيث زمن كويك (Quick) هو زمن تخثر البلاسما المعاد تكلسها بوجود الترومبوبلاستين النسيجي وبحرارة 37°.

ISI= ثابتة التحسس العالمية وهي خاصة بالترومبوبلاستين المستعمل (المقدم من قبل المعمل لكل مجموعة من الترومبوبلاستين).

مثال: إذا كان زمن كويك الشاهد= 12 ثانية وكان زمن كويك عند المريض = 24 ثانية وكان الـ ISI= 2

$$\text{فإن } INR = \left(\frac{24}{12}\right)^{2} = 4$$

- تنحصر الفعالية العلاجية الكافية للـ INR بين 2 و 3,5 ويزداد خطر النزف إذا كانت الـ INR > 3 أو 4
- تنظم المعالجة بمضادات الفيتامين ك بقياس الـ INR وذلك لتقدير المقدار اللازم من مضادات الفيتامين ك

التأثيرات غير المرغوبة لمضادات الفيتامين ك

- إن التأثير غير المرغوب الرئيس والهام الذي يمكن أن يظهر إثر استعمال مضادات الفيتامين ك هو النزف، الذي ينتج غالباً عن زيادة المقدار:

ـ تعالج النزوف الصغيرة بوقف الدواء وإعطاء مركبات الفيتامين K1 عن طريق الفم

ـ تتطلب النزوف الشديدة إعطاء الفيتامين K1 بجرعات أكبر عن طريق الوريد

ـ يمكن استعمال الدم الكامل، البلاسما المتجمدة أوالبلاسما المركزة بعوامل التخثر من أجل وقف النزف

- هناك بعض التأثيرات غير المرغوبة والمرتبطة بنوعية الدواء نذكر منها:

ـ ارتكاسات أليرجيائية

ـ اضطرابات دموية...

مضادات الاستطباب

يمنع استعمال مضادات الفيتامين ك في :

- المتلازمة النزفية
- القرحة المعدية العفجية
- سوابق حوادث وعائية دماغية
- التداخلات الجراحية قبل مرور ثلاثة أيام
- ارتفاع الضغط الشرياني غير المضبوط
- المسنين
- الحوامل (خشية التأثير المشوه في الثلث الأول من الحمل وخطر النزف الجنيني الوالدي في الثلث الثالث من الحمل)
- المرضعات

التداخلات الدوائية (1)

- يزداد التأثير المضاد للتخثر لمضادات الفيتامين ك لدى مشاركتها مع أدوية تعمل على:

ـ إنقاص اصطناع الفيتامين ك بواسطة الفلورا المعوية

(neomycine ،tetracyeline ،chloramphenicol)

ـ زيادة الجزء الحر من مضادات الفيتامين ك في البلاسما لدى إزاحتها من مواقع ارتباطها على بروتينات البلاسما

(fenofibrate ،phenylbutazone)

ـ التأثير على الإرقاء (asiprin، مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية)

ـ تثبيط أنزيمات الكبد المسؤولة عن استقلاب مضادات الفيتامين ك

(cimetidine، allopurinol، miconazole ، ketoconazole، fluconazole، flucytosine)

التداخلات الدوائية (2)

- يتناقص التأثير المضاد للتخثر لمضادات الفيتامين ك بواسطة الحث الأنزيمي الكبدي، حيث يتسرع استقلاب مضادات الفيتامين ك (griseofulvine ،phenobarbital ،rifampicine)
- يمكن معاكسة تأثيرات مضادات الفيتامين ك المضادة للتخثر بإعطاء:

ـ المجموعة PPSB المستخلصة من الدم والتي تستعمل ببطء من طريق الوريد وهي ذات تأثير آني

ـ الفيتامين ك ببطء في الوريد (تأثير متأخر بعد 6 ساعات)

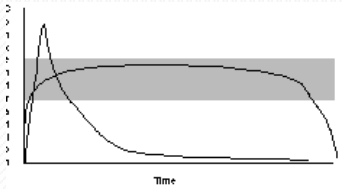
يمنع منعاً باتاً إجراء أي حقن عضلي لأي مادة في سياق المعالجة بمضادات التخثر.

Warfarin أهم مشاكل الـ

Food and drug interactions

Genetic variation in metabolism

narrow therapeutic window



slow onset of action

dosage adjustments & freq. monitor with INR

overlap with parenteral drugs