|  |  |
| --- | --- |
| **Fag:**  **Farmakologi** | **År:**  2015 |
| **Emne** | **Note** |
| **Midler med virkning på koagulationen**  **Organismens hæmostatiske system:**  **Lægemidler**  Antikoagulantia (AK-behandling):  Trombocytfunktionshæmmere:    Antifibrinolytika: | Balance i det hæmostatiske system forhindrer uhensigtsmæssig blødningstendens men forhindrer omvendt også uhensigtsmæssig koagulation i form af thrombedannelse. Denne balance opnås ved et samspil mellem karvæg, thrombocytter, koagulationssystemet og det fibrinolytiske system.  Thrombogenesen   1. Trombocytfasen: Trombocytter adhærerer til blotlagt subendotelialt kollagen i karvæggen. Den adhærerede trombocyt aktiveres af en række faktorer herunder trombin og adrenalin, og den aktiverede trombocyt vil frisætte andre trombocytaktivatorer som ADP, serotinin og tromboxan. Samtidig frisætter trombocytterne en række vasoaktive, trombogene og vækstfremmende stoffer af betydning for hæmostase og opheling. Ved aktiveringen blotlægges trombocytreceptorerne (glykoproteinreceptorer) på trombocytoverfladen og aggretionsprocessen kommer i stand bl.a ved at fibrinogen binder til receptorerne. Ved blokering af disse receptorer kan opnås en dosisafhængig hæmning af thrombocytaggretion. 2. Koagulationsfasen: Dannelse af fibrin ud fra fibrinogen vha. enzymet trombin. Koagulationsfaktorer spiller ligeledes en stor rolle her.   **Warfarin (*Kumariner/K-antagonister*)**  *Virkningsmekanismer:*  Er ikke antagonister i klassisk farmakologisk forstand, da de ikke binder til receptoren. Men virker indirekte ved at interferere med leversyntesen af de K-vitamin-afhængige koagulationsfaktorer 🡪 den antikoagulerende effekt indtræder efterhånden som de cirkulerende faktorer forsvinder for plasma. Samtidig hæmmes også dannelsen af de naturlige antikoagulationsproteiner, protein S og C.  Warfarin = Marevan. Behandlingen justeres gennem INR-værdier som er et mål for nogle koagulationsfaktorer. Værdien skal ligge mellem 2-3 (2,4-3,5).  *Indikationer:*  Terapeutisk ved tromboembolier (cerebrale trombose, lungeemboli, dyb vene trombose og perifer arteriel embolier). Warfarin behandling af manifest thrombose skal altid suppleres med heparin (forsigtighedsregel!!).  Forebyggende ved høj risiko for lungeemboli – herunder atrieflimren, klapproteser, svært hjertesvigt.  *Kontraindikationer:*  Større kirurgi eller traume inden for 3-4 dage, ukontrolleret hypertension, indre blødninger, demens, alkoholisme, graviditet i 1. trimester.  *Bivirkninger:*  Blødninger er hyppigst. Kan give alvorlige blødninger ved kirurgiske indgreb, risiko afhænger af INR. Meget lav risiko ved kortvarig pause fra warfarin behandling.  *Interaktioner:*   * Medfører øget anikoagulation: Amiodarin, protonpumbehæmmere, statiner, fluconazol, erytromycin. * Medfører nedsat antikoagulation: Barbiturater, carbemazepin, rifampizin og cholestyramin.   *Farmakokinetik:*   * Absorption; Absorberes hurtigt og komplet efter peroral administration. * Distribution; Binder næsten 100 % til plasmaproteiner, udskilles langsomt gennem nyrerne. * Anslagstid; Warfarin maks. effekt 36-72 timer. * Halveringstid; warfarin 36 timer (Lang halveringstid). * Elimination; metaboliseres i leveren og nedbrydningsprodukter udskilles i nyrerne. * Dosis; Vedligeholdelse for warfarin 5 mg. pr. dag. * Overdosis: der gives vitamin-K.   **Heparin**  Der findes to typer heparin, hhv. lavmolekylært heparin (LMH) og ufraktioneret heparin (UFH). Der ses ingen væsentlige kliniske forskelle, men der ses færre bivirkninger ved LMH.  *Virkningsmekanismer:*  Heparin er et antikoagulantia der binder til og aktiverer antithrombin, hvorved raten af inaktiveret trombin øges 🡪 Således hæmmes omdannelsen af fibronogen til fibrin vha. enzymet trombin 🡪 aggretion og dermed koagulation forhindres. Hæmmer også koagulationsfaktor især lla og Xa.  *Indikationer:*  Venøse tromboser, lungeemboli, ustabil angina pectoris.  *Kontraindikationer:*  Hæmoragisk diatese, ulcus ventriculi/duodeni, leverinsufficiens, hypertension.  *Bivirkninger:*  Blødning, trombocytopeni og osteoporose (kan udvikles gennem måneders behandling med heparin). Risiko for trombocytpeni og osteoporose er reduceret ved anvendelse af LMH.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Heparin kan ikke absorberes fra mavetarmkanal og kan således heller ikke passere placenta, hvorfor der foretages parenteral administration - intravenøst (UFH) eller subkutant (LMH). Biotilgængelighed større for LMH. * Elimination; UFH metaboliseres overvejende i leveren, og metabolitter udskilles via nyrerne, mens LMH udskilles overvejende renalt. * Anslagstid; Øjeblikkelig virkning. * Virkningsvarighed; LMH har længere virkning end UFH. * Halveringstid; LMH har længere halveringstid end UFH. * Anvendelse; LMH har erstattet UFH i langt de fleste kliniske situationer ved behandling af tromboemboli og ved profylakse. LMH kan bruges i stedet for warfarin under operation, da LMH’s halveringstid er langt kortere.   **Acetylsalisylsyre (cyklooxygenasehæmmer)**  *Virkningsmekanismer:*  Acetylsalisylsyre er en cyklooxygenasehæmmer der æmmer COX-1 irreversibelt og nedsætter derved trombocytters evne til at danne bl.a. tromboxan A2 (der er en trombocytaktivator og vasokonstriktor) 🡪 trombocytter aktiveres således ikke og trombocytaggretion forhindres.  *Indikationer:*  Hovedindikationen er risikopatienter for tromboembolisk sygdom:   * Primær profylakse mod akut myokardieinfarkt (AMI, hos patienter over 50 år risiko for udvikling af iskæmisk hjertelidelse, patienter med angina pectoris, perifer aterosklerose (især hos pt. der ryger eller har hypertension).   Sekundær prævention efter myokardieinfarkt, apopleksi og transcient iskæmisk attack (TIA).  *Bivirkninger:*  Gastrointestinale birvirkninger (ulcus og blødning) optræder hyppigt ved ASA-doseringer på 350-1500 mg dagligt, men sjældent ved lavere doseringer. Risiko for større intestinalblødning samt udvikling af overfølsomhedsreaktion stiger med dosering.  Ved operationer skal patienten stoppe behandling en uge før, grundet irreversibel thrombocyt inhibition.  *Interaktioner:*  Warfarin, heparin, insulin, diabetika, ethanol, ACE-hæmmere, beta-adrenerge antagonister, diuretika.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Hydrolyseres hurtigt af esterase i tarm, lever og plasma til salicylsyre (SA) som er uden trombocythæmmende effekt. * Anslagstid; hurtig * Elimination; Omdannes til metabolitter i lever og udskilles renalt. * Virkningsvarighed; Så længe trombocytten lever. * Halveringstid; 20 min. for ASA men op til 3-4 timer for SA * Dosis; 150 mg giver fuldstændig blokering af tromboxandannelse.   **Clopidogrel (ADP-receptor-antagonist)**  *Virkningsmekanismer:*  Clopidogrel er et prodrug idet det først i leveren aktiveres til en aktiv metabolit via CYP-systemet. Binder irreversibelt til trombocytters ADP-receptor hvorved det forhindrer ADP’s binding til receptoren og ekspressionen GPllb/lla hæmmes 🡪 Fibrinlinking hæmmes hvorfor trombocytaggretionen hæmmes. Trombocythæmningen er irreversibel og varer hele trombocyttens levetid, normalisering af trmobocytfunktion ses 6-8 dage efter ophør af behandling da nye trombocytter her er dannet.  *Indikationer:*  Patienter med iskæmisk hjertesygdom, TIA eller apopleksi der ikke tåler ASA. Patienter med ustabil angina pectoris eller NSTEMI hvor behandlingen er startet indenfor 24 timer. Patienter der har fået revaskulariserende behandling med stents.  *Bivirkninger:*  2 % får reversibel svær neutropeni.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Gives peroralt. * Anslagstid; langsomt indsættende effekt. Hurtigere indsættende effekt ved initial højdosis. * Dosis; initialdosis 600 mg - vedligeholdelse 75 mg dagl.   **Tranexamsyre**  *Virkningsmekanismer:*  Hæmmer kompetitivt plasminogens aktivering af plasmin (enzym med betydning for nedbrydning af fibrin i fibrinolysen) 🡪 Når plasmin aktivering hæmmes fremmes fibrindannelse 🡪 fremmer koagulationstendens.  *Indikationer:*  Behandling af eller forebyggelse af blødning som skyldes øget fibrinolyse fx ved hæmofili eller von Willebrandts sygdom ved tandekstraktion. Øget fibrinolyse kan også være medicin induceret.  *Bivirkninger:*  Diarré, kvalme, opkast. Sjældent forekommer uønsket trombose.  *Farmakokinetik:*   * Dosis; 25 mg/kg hver 8. time i 10 dage. |