

Antikoagulantia og trombocythæmmere – del I: Farmakologi og generelle forhold



Anvendelsen af antikoagulantia og trombocythæmmere har til formål at hæmme eller reducere trombedannelse uden samtidig at medføre en for stor blødningsrisiko. Behandlingen er indiceret ved blodpropdannelse i hjerte, arterier eller vener og er potentielt farlig på grund af et snævert terapeutisk indeks.

Inden for de sidste par år er der introduceret flere nye behandlingsprincipper med antikoagulantia og trombocythæmmere. Introduktionen af lavmolekylær heparin i behandling af ustabil angina pectoris og ved behandling af dyb venetrombose har medført, at et øget antal patienter på disse behandlingsindikationer efterbehandles uden for hospitalsregi. Ligeledes har introduktion af trombocythæmmerbehandling med blandt andet clopidogrel efter implantation af koronar stent medført, at en lang række kolleger både i primær og i sekundær sektoren vil komme i kontakt med disse nye behandlingsprincipper. I det følgende gennemgås generelle forhold vedrørende trombocythæmmere og antikoagulantia. Den efterfølgende artikel vil omhandle specifikke behandlingsforslag ved de enkelte behandlingsindikationer.

Trombedannelse

Trombedannelse i et blodkar kan typisk opstå som følge af endotelcellebeskadigelse, som medfører en lokal kraftig aktivering af det hæmostatiske system. Aktiverede

trombocytter spiller størst rolle ved arterielle tromboser, mens trombin og den efterfølgende omdannelse af fibrinogen til fibrin spiller størst rolle ved dannelse af venøse tromber. Dette er baggrunden for, at en kombination af de forskellige behandlingsmuligheder kan blive nødvendig ved specifikke tilstande på trods af, at blødningsrisikoen derved kan øges.

Farmakologisk hæmning af koagulationssystemet

Der findes mange farmakologiske muligheder for at hæmme koagulationssystemet. Ved en karskade aktiveres trombocytterne, glykoprotein IIb/IIIa receptoren eksponeres, og ved krydsbinding med fibrinogen bindes andre aktiverede trombocytter under dannelse af en trombe. Den aktiverede trombocyt frigiver substanser, der yderligere stimulerer trombocytten til aggregation, herunder tromboxan (TxA₂) og adenosindifosfat (ADP). Trombocytten kan hæmmes af stoffer, der blokerer tromboxan A₂ syntesen (acetylsalicylsyre) samt ADP-induceret aggregation (ticlopidin og clopidogrel). Endelig kan trombocyttaggregationen hæmmes af glykoprotein IIb/IIIa hæmmere (abciximab, eptifibatid og tirofiban). Ved karskaden frigøres vævsfaktor (»tissue factor«), som aktiverer koagulationssystemet, der i en kaskadereaktion fører til trombindannelse og dermed muligheden for enzymatisk omdannelse af fibrinogen til fibrin og dannelse af et fibrinnetværk. K-vitamin anta-

JULI 2000

**Trombocythæmmere og
antikoagulantia – Farmakologi
og generelle forhold 1**

Udgivet af
Institut for
Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktionsgruppe:
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)
Hanne Dalgaard
Steffen Thirstrup
Karin Friis Bach

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

gonister (warfarin og fenprocoumon) hæmmer de leversyntetiserede koagulationsfaktorer. Ufraktioneret heparin (UFH) og lavmolekylært heparin (LMH) virker hæmmende på trombindannelse ved at aktivere antitrombin (AT) og hæmmer ligeledes faktor Xa. Direkte trombinhæmmere påvirker selve trombinvirkningen (Figur 1).

K-vitamin antagonister

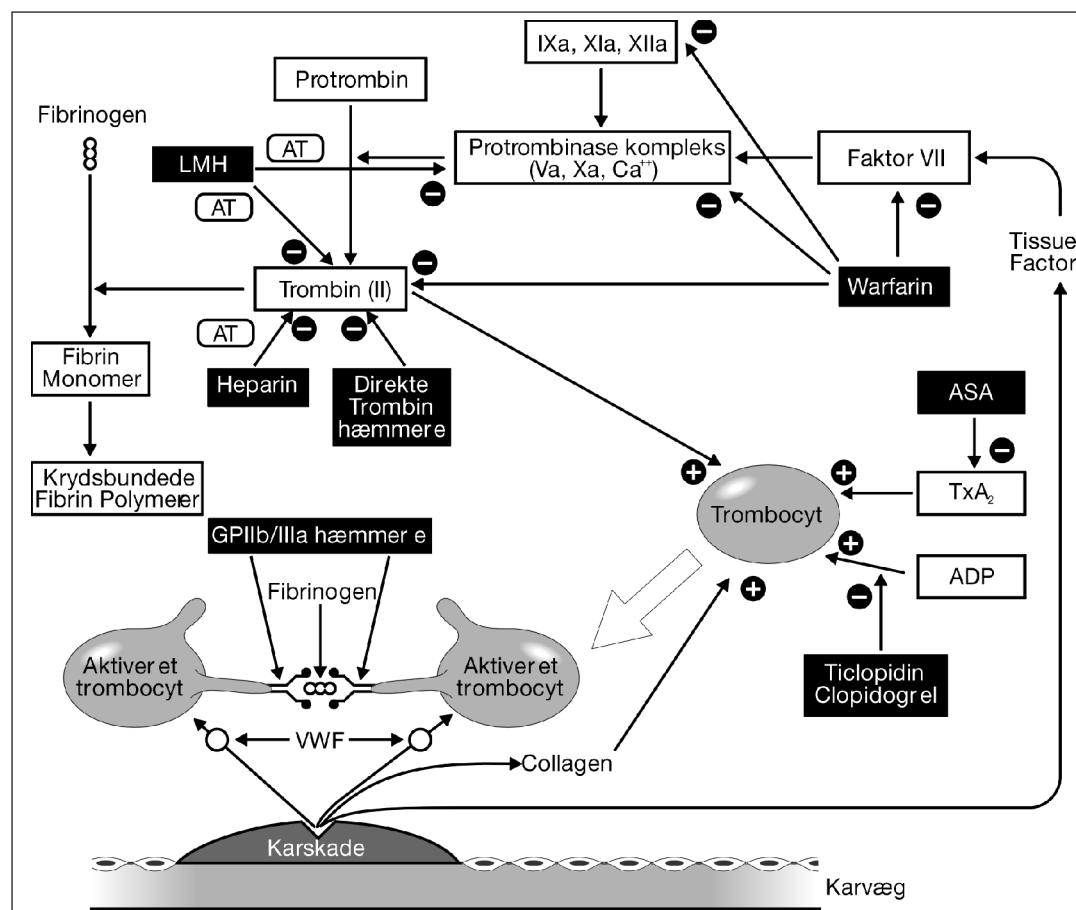
I Danmark er der to registrerede præparater til peroral AK-behandling, fenprocoumon og warfarin. Præparaterne virker ved at hæmme leversyntesen af de K-vitamin afhængige koagulationsfaktorer (faktor II, VII og X) samt antikoagulationsproteinerne protein C og S.

K-vitamin antagonister er stærkt bundet til albumin og metaboliseres i leveren af cytokrom P450 systemet. Følsomheden for K-vitamin antagonister øges med alderen, og vedligeholdelsesdosis er ca. halveret ved alder over 70 år sammenlignet med yngre. Ny steady-state efter ændret vedligeholdelsesbehandling kan først vurderes efter 7 dage ved warfarinbehandling og efter 28 dage ved behandling med fenprocoumon på grund af forskelle i plasmahalveringstiden. Andre forskelle på de to præparater fremgår af Tabel 1.

Interaktioner

Lægemiddelinteraktioner ved perorale antikoagulantia inddeles i in-

teraktioner, der skyldes ændret omsætning af K-vitamin antagonister, og interaktioner, der skyldes ændringer i den antitrombotiske aktivitet (fx anvendelse af acetylsalicylsyre, NSAID-præparater, andre trombocythæmmere, hepariner og direkte trombinhæmmere). Ved ændringer i metabolisering vil der ofte være en vis tidsforskydning fra starttidspunktet på et nyt interfererende lægemiddel, til effekten af dette ses på koagulationsstatus. Forholdet bunder i forskelle i AK-midlernes halveringstid, de interfererende lægemidlers halveringstid og syntesetiden på koagulationsfaktorerne. I praksis vil der først være fuld effekt af den eventuelle interaktion efter ca. en 1 uge



Figur 1. Trombedannelse sker ved et samspil mellem trombocytaggregationen og koagulationssystemet. Trombocytaggregationen spiller størst rolle for arteriel trombedannelse, mens koagulationssystemets fibrindannelse er mest betydende ved venøs trombose. vWF = von Willebrand faktor, GPIIb/IIIa = glykoprotein IIb/IIIa, AT = antitrombin, LMH = lavmolekylært heparin, TxA₂ = tromboxan A₂, ADP = adenosindifosfat, ASA = acetylsalicylsyre, - = hæmmer, + = aktiverer.

Tabel 1.

	Fenprocoumon (Marcoumar)	Warfarin (Marevan)
Maksimal effekt efter indtagelse	47-72 timer	36-72 timer
Plasmahalveringstid ($t_{1/2}$)	6-8 døgn (168 timer)	1-2 døgn (36 timer)
Vedligeholdelsesdosis (spredning)	3 mg/dag (0,5-10,0 mg/dag)	5 mg/dag (1,0-20,0 mg/dag)
Ny steady-state efter ændret dosis eller tillæg af interfererende lægemiddel	28 dage	7 dage
Evalueret i klinisk kontrollerede undersøgelser	(+)	+++++
Udskilles i modermælk	+	÷

ved anvendelse af warfarin og efter 3-4 uger ved anvendelse af fenprocoumon. Der er rapporteret flere interaktioner for warfarin end for fenprocoumon. Præparaterne er stort set ens i profil, og forskellen beror sandsynligvis på forskelle i antallet af indberetninger af interaktioner, idet warfarin på verdensplan er mest udbredt. Med mindre andet er vist, må interaktionerne som hovedregel antages at gælde for begge præparater.

Bivirkninger

Præparaterne kan i sjældne tilfælde give erytem, hårtab, diaré, hudnekrose (ved protein C-mangel) og eventuelt feber. Overdosering behandles med ophør/pause med behandlingen og eventuelt indgift af K-vitamin (fytomenadion) eller eventuelt af friskfrosset plasma/koagulationsfaktor IX præparat. For praktiske anvisninger henvises til del II.

AK-behandlingens intensitet måles som protrombintid udtrykt i INR-enheder (International Normalized Ratio). Midlerne har et snævert terapeutisk interval. En god og sikker AK-behandling forudsætter derfor en omhyggelig behandlingskontrol, der omfatter:

1. Bestemmelse af INR
2. Terapeutisk kontrol af behandlingsintensiteten, hvor det vurderes, om den målte INR ligger inden for et givet terapeutisk interval

3. Klinisk patientkontrol, hvor risikofaktorer, bivirkninger og komplikationer vurderes.

Forsigtighedsregler

INR bør kontrolleres tæt ved indledning af behandling, ved ordination af andre lægemidler incl. naturlægemidler, i forbindelse med kostomlægninger herunder specielt i forbindelse med slanketure og fasteture m.m.

Biologisk alder over 80 år angives som en relativ kontraindikation, men for de fleste indikationsområder er den kliniske effekt størst hos ældre patienter, hvorfor iværksættelse af behandlingen kræver individuel vurdering. Hyppige dosisændringer øger risikoen for, at INR bringes uden for terapeutisk interval. Man kan ofte med fordel acceptere enkeltstående INR-værdier over terapeutisk interval (men under INR-værdi på 4,5). Ren praktisk udelades dosisændringer, og der afventes en ny INR-værdi efter 1-2 uger. Hvis INR-værdien fortsat er uden for det terapeutiske interval, ændres dosis.

Behandling af børn og gravide er en specialisopgave. Ved laktation bør warfarin foretrækkes.

Heparin og lavmolekylært heparin

Ufraktioneret heparin (UFH) består af en heterogen gruppe glykosaminoglykaner (sulfaterede polysakkarider) med relativ molekyl-

vægt omkring 15.000. Lavmolekylært heparin (LMH) fremstilles ved at spalte ufraktioneret heparin i korte kæder af polysakkarider med gennemsnitlig molekylvægt omkring 5.000. Selv om de forskellige LMH præparater har forskellig molekylvægt, forskellig virkning på koagulationskaskaden og forskellig plasmahalveringstid, synes den kliniske effekt ved venøse sygdomme at være sammenlignelig, mens der for arterielle lidelser foreløbig må forlanges dokumentation for effekten inden for hvert enkelt indikationsområde.

Virkningsmekanisme

Såvel UFH som LMH virker ved binding til antitrombin (AT), der derved opnår en betydelig større bindingsaffinitet over for aktiverede koagulationsproteiner. De forskellige LMH-præparater hæmmer i modsætning til UFH aktiveret faktor X og aktiveret faktor II i forskellig grad.

Farmakokinetik

Ved behandling med UFH er det nødvendigt at kontrollere graden af antikoagulation ved måling af aktiveret partiel tromboplastintid (APTT), som tilstræbes forlænget 1,5-2,5 gange udgangsværdien ved højdosisbehandling. Ved profylaktisk lavdosisbehandling med UFH gives 5.000 IE s.c. hver 8.-12. time, og her kræves ikke laboratoriekon-

trol; denne behandling er imidlertid stort set erstattet af LMH-behandling. Lavmolekylær heparin har en nærmest fuldstændig absorption fra subcutis og en ikke-dosisafhængig halveringstid, som er længere end for ufraktioneret heparin. Dette gør det muligt at administrere LMH subkutant 1 gang daglig ved venøs tromboemboli og 2 gange daglig ved arteriel tromboemboli. Dosis fastsættes i reglen efter patientens vægt.

Ved anvendelsen af LMH kræves ikke monitorering, og dermed er disse stoffer langt lettere at administrere i klinisk praksis. Såfremt man ønsker at monitorere LMH kan det ske ved måling af koagulationsfaktor Xa og koagulationsfaktor IIa.

Bivirkninger

Hårtab (reversibel), langvarig behandling kan medføre osteoporose. Behandlingen kan ligeledes medføre trombocytopeni, som inddeles i heparininduceret trombocytopeni type I (HAT I) og type II (HAT II).

HAT I ses ved behandlingsindledning (skyldes heparininduceret trombocyttaggregation). HAT II er en sværere immunbetinget tilstand, der kan medføre tromboemboliske tilfælde. HAT II optræder 1-2 uger efter behandlingsstart. Heparin skal straks seponeres og kan eventuelt erstattes af hirudin (intravenøst), såfremt fortsat koagulationshæmning er ønskelig. HAT synes mindre hyppig for LMH end for UFH.

Ved behandling ud over 5 dage bør trombocytaltallet kontrolleres jævnligt fx 1-2 gange ugentligt for såvel UFH som for LMH.

Trombocythæmmere

Trombocytter aktiveres fortrinsvis

via receptorer på overfladen. Det proaggregatoriske tromboxan A₂ (TxA₂) dannes via cyclooxygenase, der blokeres af acetylsalicylsyre (ASA). Den blokerende effekt opnås ved lave vedligeholdelsesdoser af ASA, men for at få en hurtigt indsettende effekt kræves, at første dosis er 150-300 mg. Vedligeholdelsesdoser er 75 mg dgl. undtagen til diabetikere, hvor nyre undersøgelser peger på, at vedligeholdelsesdosis bør være 150 mg dgl.

Dipyridamol hæmmer trombocytten på flere forskellige måder, vigtigst er nok en hæmning af fosfodiesterase i trombocytten. Ticlopidin og clopidogrel hæmmer trombocytten ved at blokere ADP-induceret trombocyttaggregation. En væsentlig forskel på præparaterne er, at ticlopidin kan give anledning til knoglemarvsdepression, mens dette ikke er tilfældet for clopidogrel. Clopidogrel bør derfor generelt foretrækkes, og behandling med ticlopidin skal kontrolleres med regelmæssig måling af trombocytaltal, leukocytaltal og leukocytdifferentialtælling. Endelig er der registreret færre bivirkninger ved clopidogrel. For at nå effekt af clopidogrel inden for 24 timer anbefales en støddosis på 300 mg og herefter en daglig vedligeholdelsesdosis på 75 mg.

Glykoprotein IIb/IIIa blokkere

Ved intravenøs indgift af glykoprotein IIb/IIIa blokkerne abciximab, eptifibatid og tirofiban opnås en meget kraftig hæmning af trombocyttaggregationen, idet stofferne bindes til glykoprotein IIb/IIIa receptoren. Abciximab bindes irreversibel og giver anledning til en længerevarende blokade af trombocytfunktionen. Eptifibatid og tirofiban bindes reversibelt, og efter

seponering af disse stoffer vil effekten ophøre, når stofferne er metaboliserede. Abciximab er registreret til anvendelse ved perkutane koronare interventioner i kardiologiske laboratorier, hvorimod tirofiban og eptifibatid anvendes til patienter med svær ustabil angina pectoris. Der pågår i øjeblikket adskillige randomiserede studier, og behandlingen er indtil videre en specialisstopgave. Der foreligger mange studier, hvor nye perorale glykoprotein IIb/IIIa blokkere har været evalueret, men resultaterne af disse undersøgelser har været meget skuffende, og der er aktuelt ikke indregistreret perorale glykoprotein IIb/IIIa blokkere.

Direkte trombinhæmmere

Hirudin er en direkte trombinhæmmer, der skal gives i.v. og anvendes ved HAT II, såfremt fortsat antikoagulation er ønskelig. Præparatet er endnu ikke markedsført, og behandlingen er indtil videre en specialisstopgave.

Konklusion

Antikoagulantia og trombocyt-hæmmere er effektive ved behandling og profylakse af trombedannelse. Behandlingen er risikofyldt og skal gennemføres med forsigtighed og omtanke. Kombination af forskellige stoffer kan være indiceret. En specifik gennemgang af behandlingsprincipper ved de enkelte indikationsområder er emnet for den følgende artikel.

Litteratur

Referenceliste fås ved henvendelse til Institut eller via hjemmesiden www.irf.dk

Jens Flensted Lassen
Steen Dalby Kristensen
Hjertemedicinsk afdeling B
Skejby Sygehus