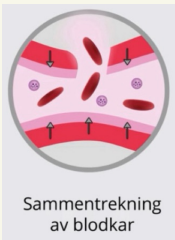
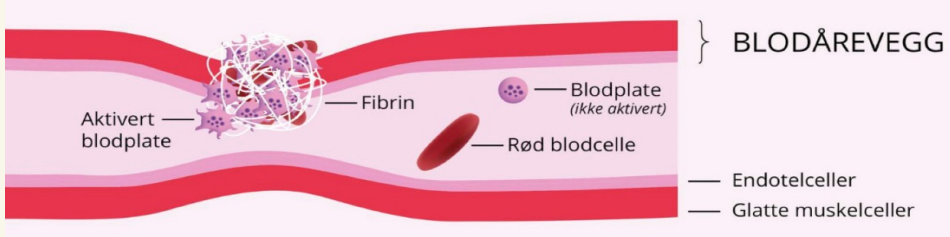


# Blodfortynnende behandling

## Hva er forskjellen på Hemostase og Trombose?

- Hemostase er kroppens system for å stoppe blødninger.
- Trombose er en uhensiktsmessig aktivering av hemostasen.

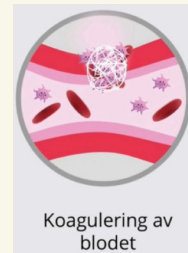
### Hemostase



Skadet vev og blodplater skiller ut stoffer, som gjør at glatte muskelceller trekker seg sammen.



Blodplatene aktiveres, skiller ut adenosindifosfat (ADP) og tromboksan A2 (TXA2) som stimulerer blodplateaggregasjon.

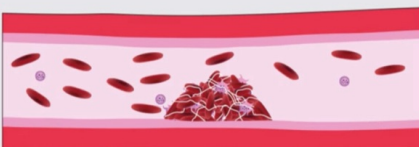


Involverer mange ulike stoffer bl.a. flere koagulasjonsfaktorer. Sluttproduktet heter fibrin. Fibrin danner et nettverk som fanger opp ulike blodceller, et lag dannes over såret.

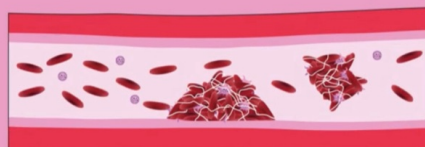
### Trombose

En blodpropp kan gjøre skade på to måter:

- blodtilførselen til skadestedet blir redusert eller stopper helt opp

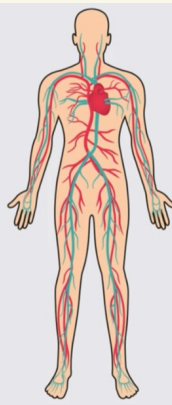
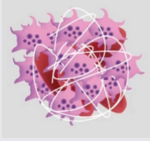


- den løsner og følger blodstrømmen til et annet organ



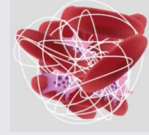
## Arteriesystemet

= platehemmere



## Venesystemet

= antikoagulantia



### Arterielle tromber:

Propper i en blodåre som fører blodet fra hjertet og ut i kroppen. For eksempel hjerteinfarkt og hjerneslag.

#### Hvordan skjer det?

Assosiert med aterosklerose (forekomsten øker med mengde kolesterol og mett fett i kosten) som kan sprekke og skade endotelcellelag.

Dette fører til at blodplater binder til og aktiveres av kollagenfibrer. Aktiverte blodplater frigjør ADP, TCA2, Serotonin som aktiverer blodplateaggregasjon ved å stimulere uttrykk av fibrinogen reseptorer på overflaten. Slik at fibrinogen kan binde blodplatene sammen og danne et plateplugg —> trombe.

#### Hjerneslag:

Ca. 85% skyldes en blodpropp. Det skjer ved åreforkalkning i hjernens arterier, eller i en halsarterie hvor blodproppen føres med blodstrømmen opp til hjernen. Samt kan skje pga. arterieflimmer

#### Risikofaktorer for arterielle tromber:

Røyking, Kolesterol, Diabetes og Alder.

### Venøse tromber:

Propper i en blodåre som fører blodet fra kroppen tilbake til hjertet. Oppstår som oftest i leggen, men kan også oppstå i skulderområdet, bekkenet, armen, låret.

#### Hvordan skjer det?

Endotelceller er veldig intakt og venøse tromber skjer ofte pga blod er stillestående lenge slik at det blir ubalanse mellom antikoagulerende og prokoagulerende faktorer i blodet og koagulasjonen aktiveres.

#### Lungeemboli:

Blodpropp som har løsnet fra venene i beina eller bekkenet, og har satt seg fast i lungene.

#### Risikofaktorer for venøse tromber:

Lenge stillestående blod ved flyreiser eller etter kirurg, østrogen (graviditet / p-piller) øker blodets evne til å koagulere.

## Hvilke symptomer en blodpropp gir, avhenger av hvor i kroppen den befinner seg:

**Dyp venetrombose:** ensidig hevelse og smerte i legg eller lår, lokal rødhet.

**Lungeemboli:** hurtig og tung pust, sterke brystmerter, hoste.

**Hjerteinfarkt:** kortpustethet, sterke brystmerter, kvalme og brekninger.

**Hjerneslag:** lammelse (som oftest halvsidig), talevansker, ansiktsskjevheter.

**NB! Det er viktig å huske at man kan oppleve forskjellige symptomer, og ikke nødvendigvis alle for samtlige tilstander. Kvinner og eldre kan f.eks. oftere oppleve andre symptomer enn de typiske brystsmertene ved hjerteinfarkt (f.eks. verk i rygg, nakke, kjeve, armer, eller øverst i magen).**

## Hva er målet med blodfortynnende (antitrombotiske) legemidler?

- For å forebygge blodpropp, og dermed forhindre senskader og ev. død.
- For å redusere risikoen for nye hjerteinfarkter og hjerneslag.
- For å forebygge blodpropp i forbindelse med blant annet langvarig sengeleie etter kirurgi, lange reiser og under svangerskap.

## Blodplatehemmere

### Acetylsalisylsyre (ASA)



**Virkningsmekanisme:** ASA hemmer enzymet syklooksygenase-1 (COX-1) irreversibelt.

**Effektens lengde:** tilsvarer levetiden til blodplatene, omtrent 8-10 dager.

**Når kommer effekten?** Effekten inntreffer ca. 3-4 timer etter inntak.

### Indikasjon og dosering:

- ASA 300 mg (f.eks. Coxor): Akuttbehandling av hjerteinfarkt, iskemisk slag og transitorisk iskemisk anfall.
- ASA 75 mg (f.eks. Albyl-E): Forebyggende, og i etterbehandlingen av en hendelse.
- **Bivirkninger er relatert til COX-hemmingen:**
- Diare, kvalme og uvelhet.
- Dyspepsi og halsbrann
- Magesår, blødninger fra mag-/tarmsystemet (øker med alder)

**NB! ASA har den svakeste blodplatehemmende effekten av platehemmerne brukt i kardiologien (dipyridamol er svakere), men er likevel en hjernestein i behandlingen. Det skyldes ASA har en relativ lav risiko for alvorlige blødninger.**

# Dipyridamol



**Virkningsmekanisme:** Øker adenosinnivået i plasma, ved å hemme opptaket i blodplater, erythrocytter, endotelceller i blodåreveggene. Det er mild platehemmende effekt. Reduserer også nedbrytningen av ATP til ADP og hemmer dermed ADP-mediert plateaggregering. Samt vasodilaterende effekt i tillegg.

**Dosering:** Depotkapslene 200 mg (f.eks. Aponova) x 2 brukes oftest i kombinasjon med ASA. Ingen dosejustering kreves ved nedsatt nyrefunksjon.

**Indikasjon:** Dipyridamol brukes ikke ved hjerteindikasjoner, kun som sekundærprofylakse ved iskemiske slag eller TIA. Grunnen til dette er den vasodilaterende effekten dipyridamol har, i tillegg til den platehemmende effekten. Bruk av dipyridamol ved koronarsykdom kan da føre til et fenomen kalt «Coronary steal». Det vil si at blod stjeles fra det iskemiske området, og det oppstår en forverrelse av iskemien.

## Bivirkninger:

- Diare
- Kvalme
- Svimmelhet
- Hodepine (forebygges med doseopptitrering altså 1. uke tar 1 kapsel daglig også øker til 2 kapsler daglig).

# ADP-reseptorhemmere



Klopidogrel (f.eks. Plavix), Prasugrel (f.eks. Efient), Tikagrelor (f.eks. Brilique)

**Virkningsmekanisme:** Blokkering av ADP-reseptoren, blodplateaktiveringen motvirkes.

## Dosering og styrke varierer etter indikasjon:

Generell dosering (ingen dosejustering nødvendig ved nedsatt nyrefunksjon):

- Tikagrelor: 1 tablett x 2
- Klopidogrel og Prasugrel: 1 tablett x 1

## Effektivitet og blødningsrisiko:

- Tikagrelor og prasugrel: mest effektiv og størst risiko for blødning.
- Klopidogrel: minst effektiv og minst risiko for blødning. Velges ofte til eldre. Effekt avhengig av CYP2C19-genotype!

## Bivirkninger:

Samtlige ADP-reseptorhemmere: blødninger

Tikagrelor: Dyspne (kortpustethet) ved oppstart, forsvinner som regel etter noen uker.

# Interaksjoner

**NSAIDs og alle platehemmere:** Forsiktighet med å kombinere pga. økt blødningsfare. Aktuelt hos noen pasienter, f.eks. ved revmatologiske sykdommer. Men kun i samråd med lege.

**Interaksjoner med Klopido<sup>®</sup>grel:** legemidler som hemmer CYP2C19 f.eks. esomeprazol og omeprazol kan gi redusert effekt av klopido<sup>®</sup>grel ( redusert aktivering av prodrug).

## Ulike indikasjoner platehemmere

### Hjerneslag som ikke skyldes propp fra hjertet:



Platehemmere er indisert ved hjerneslag som skyldes en embolus fra halsarteriene, eller hjernearteriene (pga. at arterielle tromber hovedsakelig består av blodpkater). Kommer embolusen fra hjertet brukes antikoagulerende behandling (pga. at blodet blir stpende i hejrtets forkammer over tid og får økt tendens til å koagulere).

#### Preparat og dosering:

- Kloidogrel 75 mg x 1 i monoterapi, er likestilt med ASA 75 mg x 1 i kombinasjon med dipyridamol 200 mg x 2.
- ASA 75 mg x 1 i monoterapi er noe mindre effektivt, men velges til enkelte pasienter pga. bivirkninger og etterlevelse.

### Akutt koronarsyndrom (AKS):



AKS er samlebetengelsen for ustabil angina pectoris, og to ulike typer hjerteinfarkt, akutt hjerteinfarkt uten ST-elevasjon i EKG (NSTEMI) og akutt hjerteinfarkt med ST-elevasjon i EKG (STEMI). Legemiddelbehandlingen er den samme.

#### Preparat og dosering i akutfase (gis som engangsdose):

- ASA 300 mg i kombinasjon med enten klopido<sup>®</sup>grel 300 mg, tikagrelor 180 mg eller prasugrel 60 mg.

#### Preparat og dosering etter gjennomført PCI-inngrep med innsettelse av stent:

- ASA 75 mg x 1 i kombinasjon med enten tikagrelor 90 mg x 2, prasugrel 10 mg x 1 eller klopido<sup>®</sup>grel 75 mg x 1.

#### Hos pasienter med økt blødningsrisiko velges ofte:

- ASA 75 mg x 1 i kombinasjon med klopido<sup>®</sup>grel 75 mg x 1

## Forebyggende ved aterosklerotisk sykdom:



Platehemmende behandling brukes sjelden forebyggende uten at det har vært en hendelse, eller en entydig påvisning av aterosklerotisk karsykdom. Primærforebygging vurderes for den enkelte kun ved særlig høy risiko, og hvis det er vanskelige å gjennomføre forebyggende tiltak

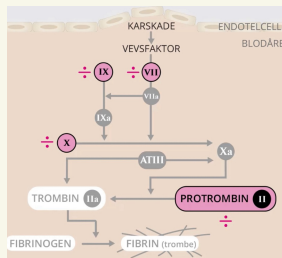
## Antikoagulantia

### Warfarin



F.eks. Marevan

**NB! Pasienter med kunstige hjerteventiler kan bare bruke Warfarin**



**Virkningsmekanisme:** Hemmer dannelsen av de vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorene i lever.

**Halveringstid:** 20-60 timer

**Full effekt:** Etter 4-8 dager

**Effektensvarighet:** Effekten varer i 4-5 dager etter avsluttet behandling

**INR (international normalized ratio)-målinger:**

- INR sier noe om hvor raskt blodet koagulerer, tas ca. Hver 4.-6. uke.
- Terapeutisk område = 2.0 - 3.0 eller ved 2.5 - 3.5 (f.eks. hos pasienter med kunstige hjerteventiler)

### Dosering:

- Hele dagsdosen tas på en gang, til samme tid hver dag. Noen bruker Warfarin annen hver dag, eller kun enkelte dager i uken.
- Det er stor variasjon mellom individer i dosebehovet. Dosen avhenger av både gentikk og miljøfaktorer
- En glamt dose påvirker ikke effekten i stor grad pga. lang virketid av Warfarin.

### Bivirkninger:

- Økt blødningsrisiko: blåmerker, blødninger fra tannkjøttet ved tannpuss, neseblødning, tarmblødning.
- Tiltak: ved blødning, en pause i behandlingen kan bli aktuelt, ev. tilskudd av vitamin K.

### Interaksjoner:

Det er vist at genetisk polymorfisme for CYP2C9 og VKORC1 (vitamin K1 epoksid reduktase) kan forklare opptil 30-50% av variabiliteten i warfarindoseringen. Warfarin interagerer med mange legemidler(f.eks. NSAIDs), kosttilskudd, naturmidler, mat og alkohol. Trenger ikke å unngå man med vitamin K, men må være oppmerksom på mengdene.

# DOAK/NOAK



**Dabigatran (Pradaxa), Rivaroksaban (Xarelto), Apiksaban (Eliquis), Edoksaban (Lixiana)**

## Virkningsmekanisme:

- Dabigatran = faktor IIa hemmer
- Apiksaban, Rivaroksaban, Edoksaban = faktor Xa-hemmer

**Halveringstid:** Relativt kort

**Full effekt:** Etter få timer fra inntak

**Effektensvarighet:** Rask avtagende effekt ved seponering.


## Dosering og styrke varierer etter indikasjon:

Generell dosering:

- Dabigatran og Apiksaban: 1 x 2
- Rivaroksaban og Edoksaban: 1 x 1

Ved nedsatt nyrefunksjon blir Dabigatran mest påvirket (skilles ut renalt i størst grad), men alle DOAKer må dosejusteres.

## Bivirkninger:

- Samtlige DOAKer: blødninger 
- Sammenlignet med warfarin: mindre risiko for alle typer blødninger, spesielt hjerneblødning. Risikoen for mage-/tarmlblødninger er ganske lik.

**Antidot:** Det er kun Dabigatran som har antidot (Praxbind) markedsført i Norge. Antidot mot faktor Xa-hemmere (andexanet alfa), er per januar 2025 ikke markedsført i Norge, men forventes snart å være tilgjengelig.

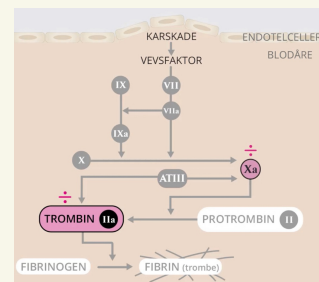
## Interaksjoner:

DOAKer er CYP3A4- og/eller p-glykoproteinsubstanser. De har færre interaksjoner med andre legemidler sammenlignet med Warfarin. NSAIDs og DOAKer brukes sammen kun i samråd med lege.

## Hvilke DOAK bør velges?

Alle DOAKer har sine fordeler og ulemper, hvilke som velges er et samvalg mellom lege og pasient, og baserer seg på ulike faktorer:

- For pasienter som har spesielt høy risiko for iskemisk slag (f.eks. de har gjennomgått et slag tidligere) beskytter dabigatran best.
- Ved økt blødningsrisiko (f.eks. skrøplige eldre) har apiksaban og dabigatran (110x2) vist best resultater.
- Ved redusert nyrefunksjon velges ofte Xa-hemmere. Dabigatran er kontraindisert ved nyrefunksjon  $< 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$



# Hepariner



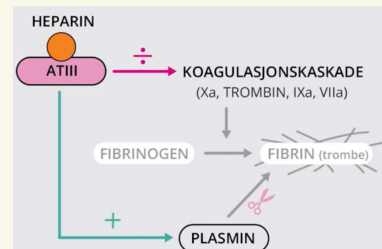
## Tre typer hepariner (til injeksjon):

- **Tradisjonelt (ufraksjonert)**
- **Lavmolekylært (f.eks. dalteparin (Fragmin)):** brukes i akuttbehandling, i kombinasjon med andre blodfortynnende legemidler, brukes også til gravide og ammende som har behov for antikoagulasjon.
- **Fondaparinuks (Arixtra)**

## Virkningsmekanisme:

Hepariner øker effekten av antitrombin (ATIII), kroppens egen koagulasjonshemmer. Hepariner forebygger og bryter ned blodpropper som allerede har oppstått.

**Full effekt:** Effekten inntreffer umiddelbart.



**Nedsatt nyrefunksjon:** monitorering kan bli aktuelt, f.eks. ved bruk av dalteparin i doser større eller lik 10 000 IU i mer enn 3 dager.

## Bivirkninger:

Samtlige hepariner: blødninger, økt risiko med økt dose.



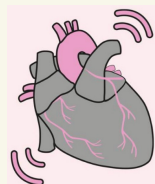
Viktig at subkutane injeksjoner ikke settes intramuskulært, blødninger i muskulaturen kan bli så store at de blir livstruende. Gjelder spesielt personer med økt blødningstendens.

## Ulike indikasjoner for antikoagulantia

### Aterieflimmer:

Standardbehandling å velge et DOAK fremfor Warfarin:

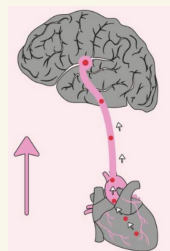
- Rivaroksaban 20 mg x 1
- Dabigatran 150 mg x 2, ev. 110 mg x 2
- Apiksaban 5 mg x 2
- Edoksaban 60 mg x 1



### Hjerneslag med emboli fra hjertet:

Preparat og dosering er samme som ved aterieflimmer:

- Rivaroksaban 20 mg x 1
- Dabigatran 150 mg x 2, ev. 110 mg x 2
- Apiksaban 5 mg x 2
- Edoksaban 60 mg x 1





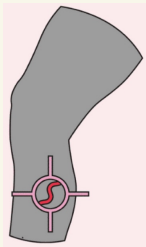
### Dyp venetrombose (DVT):

Venetromber er en mindre akutt situasjon enn trombosering av f.eks. koronararterier eller arterier i hjernen. Behandlingen med antikoagulantia går ut på å hindre at tromben vokser videre og blir større, og i verste fall fører til livstruende lungeembolier.

Behandlingslengden ved førstegangs DVT for samtlige regimer er 3-6 måneder (avhengig av risikoen for nye tromber). Hvis pasienten har hatt blodpropp tidligere, eller årsaken til hvorfor blodproppen oppstod er ukjent, blir behandlingen ofte livslang.

Preparat og dosering:

- Rivaroksaban 15 mg x 2 i 3 uker, deretter 20 mg x 1
- Dabigatran 150 mg x 2 etter innledende bruk av lavmolekylært heparin i full dose i minst 5 dager.
- Apiksaban 10 mg x 2 i en uke, deretter 5 mg x 2
- Edoksaban 60 mg x 1 etter innledende bruk av lavmolekylært heparin i full dose i minst 5 dager.

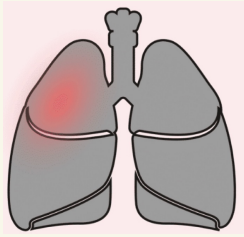


### Lungeemboli (LE):

Massiv lungeemboli er en livstruende tilstand som krever trombolytisk behandling i akuttfasen. I svært akutte tilfeller f.eks. ved såkalte sadel-embolier, kan det være nødvendig med intervensjonell (kateterbasert) eller kirurgisk trombektomi. Deretter antikoaguleres pasienter med standard eller lavmolekylært heparin. DOAK startes opp ved utskrivning fra sykehuset.

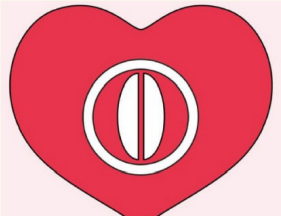
Preparat og dosering er samme som ved DVT:

- Rivaroksaban 15 mg x 2 i 3 uker, deretter 20 mg x 1
- Dabigatran 150 mg x 2
- Apiksaban 10 mg x 2 i en uke, deretter 5 mg x 2
- Edoksaban 60 mg x 1

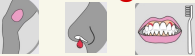



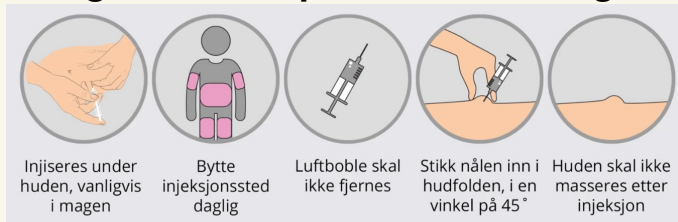
### Kunstig hjerteklaff:


Pasienter med kunstig(e) hjerteklaff(er) skal ha livslang antikoagulasjonsbehandling med Warfarin. Dosering av Warfarin og INR-nivå er avhengig av hvilken type klaff og ev. andre risikofaktorer pasienten har trombose.

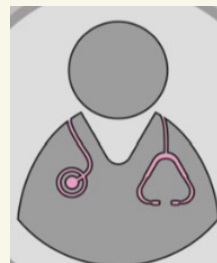


## Veiledning i Apotek

1. **Spesielt viktig at DOAKer tas til riktig tid**
2. **Warfarin: hele dagsdosen bør tas med en gang til samme tid hver dag.** Redusert matinntak, oppkast, diare og feber kan gi endret Warfarinbehov. Da bør pasienten oppfordres til å måle INR hyppigere slik at legen kan vurdere dosejustering.
3. **Minne pasienten om å informere lege / tannlege om bruken av antitrombotika før kirurgiske inngrep**
4. **Har pasienten fått informasjon om hva de ikke bør kombinere med legemidlet de har fått?** For eks. **NSAIDs bør unngås**
5. **Generelt for antitrombotika er økt blødningsrisiko er den vanligste bivirkningen:**
  - **Blåmerker, neseblødning, blødninger fra tannkjøttet ved tannpuss går som regel over seg selv.** 
6. **ASA (f.eks. Albyl-e) og Dabigatran (Pradaxa) kan gi fordøyelsesbesvær, sure oppstøt, halsbrann og uvelhet. H2-antagonister eller protonpumpehemmere over en kort periode.** Be pasienten om å kontakte lege ved vedvarende plager. 
7. **Riktig bruk av hepariner f.eks. Fragmin:**



8. **Oppfordre til å kontakte lege umiddelbart, ev. ringe 113:** 
  - Ved langvarige, sterke blødninger (tegn på kraftig blødning med blant annet blekhet, svimmelhet eller hodepine)
  - Ved svart avføring eller blod i urinen
  - Hvis pasienten føler seg uvanlig sliten, trett, blek, svimmel
  - Ved uvanlig hodepine
  - Ved uforklarlige hevelser eller pustevansker
9. **Oppfordre til å kontakte lege innen kort tid:**
  - Ved vedvarende småblødninger
  - Hvis det oppstår blåmerker uten at pasienten har slått seg



## Kilder:

Apokus Kurs Blodfortynnende legemidler: <https://apokus.no/kurs/blodfortynnende-legemidler/>  
Apokus Kurs Blodfortynnende behandling: <https://apokus.no/kurs/blodfortynnende-behandling/>