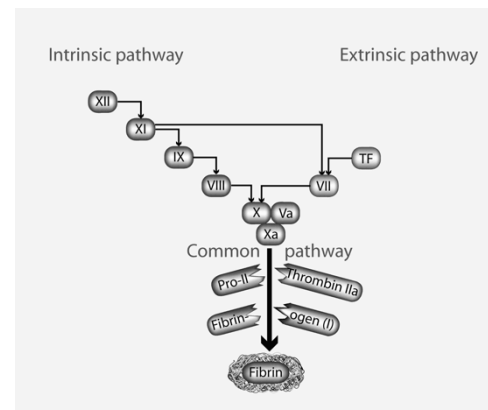


Antikoagulantia og fibrinolytika

Ueland, P.M

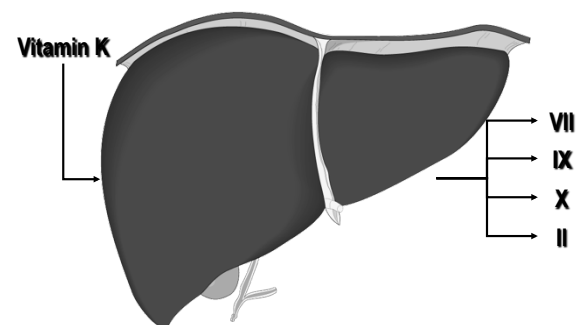
Koagulasjonskaskaden



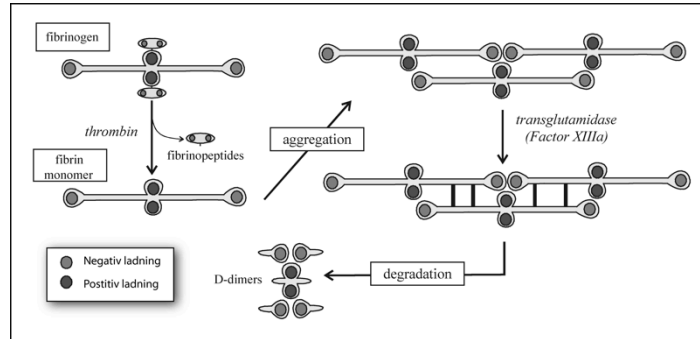
Koagulasjonsfaktorene og deres halveringstid

Faktor	Navn	T1/2	Vit K avh.
I	Fibrinogen	≈ 5 dager	-
II	Protrombin	2-3 dager	x
III	Vevstromboplastin		-
IV	Kalsium		-
V	Accellerin	≈ 1 dag	-
VI	-	-	-
VII	Proconvertin	5 timer	x
VIII	Anti-hemofil. f. A	15 timer	-
IX	Anti-hemofil. f. B	20 timer	x
X	Stuart-Prower-fak.	2 dager	x
XI	Plas. tromboplastin antecedent (PTA)	2 dager	-
XII	Hageman-faktor	2 dager	-
XIII	Fibrin-stab. faktor	≈ 5 dager	-

Vitamin K avhengige koagulasjonsfaktorer



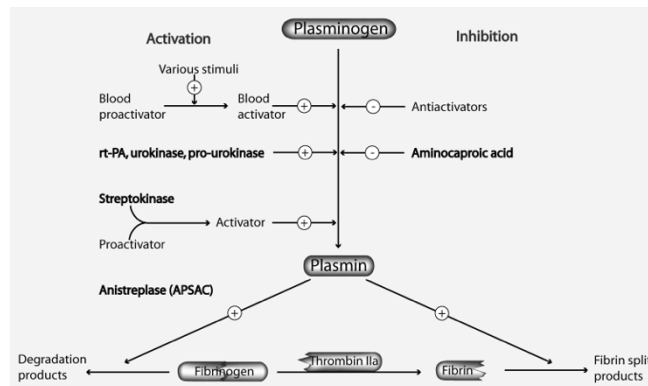
Dannelse av fibrinkoagel



Aspekter ved koagulasjonskaskaden

- Fibrinogen til fibrin er siste steg.
- Faktor X aktivering er et kritisk steg og er avhengig av enten aktivering ved faktor IXa og VIIIa eller faktor VII.
- De fleste av disse reaksjoner foregår på fosfolipidoverflater (på plater).
- Calcium er viktig (derfor er EDTA en antikoagulant).
- Plasmin degraderer fibrin til fibrin degraderings-produkter.
- Kaskadens integritet måles ved prothrombin-tid (PT), aktivert partiell tromboplastin tid (PTT) og thrombin tid (TT).
- Syntese av faktorene II (protrombin), V, VII, IX, and X foregår i lever.
- Vitamin K er nødvendig for gamma-karboksylering av glutaminsyre i faktorene II, (protrombin), VII, IX, og X.

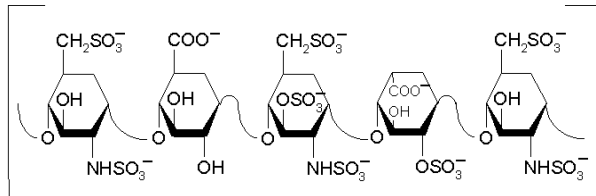
Det fibrinolytiske systemet og noen legemidler som virker via systemet



Heparin

- Struktur og kjemi
- Virkningsmekanisme
- Metabolisme og farmakokinetikk
- Farmakologisk effekt
- Bivirkninger
- Lavmolekylært heparin

Heparin: Struktur og kjemi

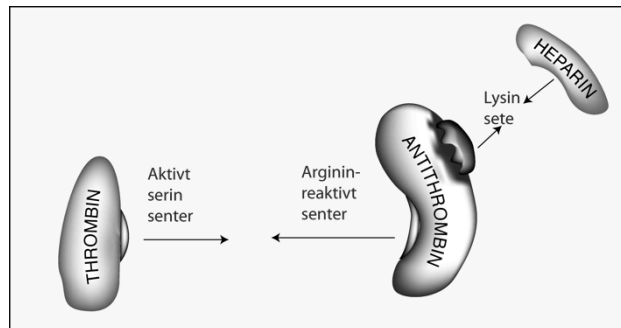


- Mukopolysakkarid med MW= 6.000-40.000 Da; snitt 12.000-15.000 Da
- Kjeden består av repeterende disakkarider, D-glukosamin og uronsyrer.
- Noen hydroksylgrupper er sulfatert, og heparin er derfor sterkt negativt ladet.

Heparins virkningsmekanisme

- Ca 1/3 av dosen bindes til antithrombin III (AT III)
- Minst 18 sakkarider trengs for å danne et AT III-heparin-faktor kompleks
- Unikt høy-affinitets pentasakkarid-sekvens katalyserer inhibisjon av Xa

Heparin dannet et kompleks og derigjennom aktiverer antithrombin III (1000 ganger)



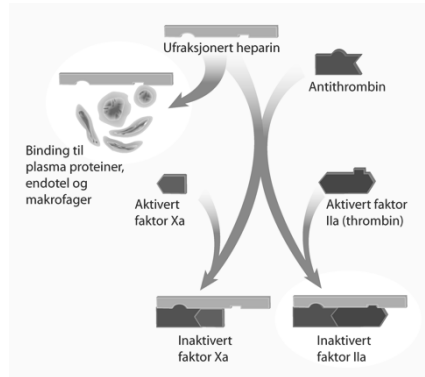
Aktivert antithrombin er en effektiv serin protease inhibitor som blokkerer virkningen av blant annet faktorene IIa (thrombin) og Xa.

Antithrombin III hemmer en rekke serin proteaser

- Thrombin (faktor IIa)
- Faktor Xa
- Faktor XIIa
- **Faktor IXa**
- Faktor Xia
- Plasmin

Effekten av ufraksjonert heparin (UFH) på koagulasjonsfaktorer

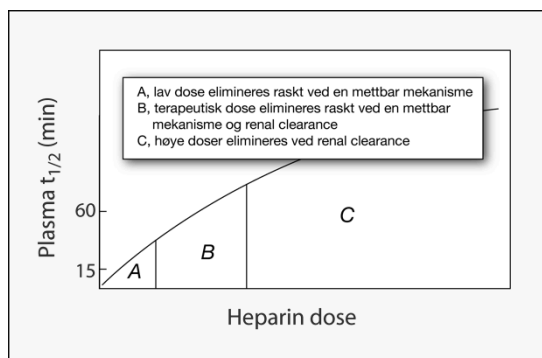
UFH interagerer med antithrombin, og danner et inaktivt, tertiært kompleks med faktorene IIa og Xa. UFH bindes dessuten til plasma proteiner, endotel og makrofager



Farmakokinetikk og dosering

- Absorberes ikke fra gastrointestinal tractus
- Gis parenteralt; intravenøs eller subkutan administrasjon
- Problematisk dosering (heterogen blanding)
- Virkningen er momentant ved intravenøs administrasjon, og etter 30-60 minutter ved subkutan administrasjon.
- Degraderes i det retikuloendoteliale system (hepatisk clearance) og utskilles i liten grad i urinen.
- Førsteordens eliminasjon, men doseavhengig kinetikk
- Halveringstiden fra 1 time (100 U/kg) til 5 timer (800 U/kg)
- Halveringstiden øker noe ved nyre og leversykdom.

Heparin clearance er dose-avhengig



Bivirkninger ved heparin

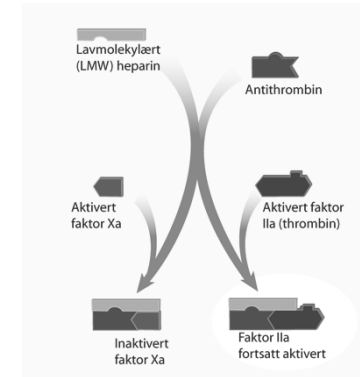
- Hyppige
 - **Blødning**
 - **Lett trombocytopeni**
- Sjeldne
 - **Svær trombocytopeni**
 - **Paradoksalt tromboemboli**
 - **Osteoporose ved langtidsterapi**
 - **Alopecia**

Lavmolekylært heparin

- Mindre heterogent enn heparin
- Bedre biotilgjengelighet, 90 %
- Mindre binding til plasmaproteiner (enn UH)
- Overveiende renal clearance
- Lenger halveringstid, 4-6 timer - kan gis 1-2 ganger daglig
- Mindre variasjon i antikoagulant effekt
- Bindes ikke til plater; mindre trombocytopeni
- Like virksomt og tryggere enn heparin?
- Mindre platehemming
- Trolig ikke mindre blødningsfare enn ved heparin
- Mindre erfaringsgrunnlag enn ved heparin

Effekten av lavmolekylært heparin (LMWH) på koagulasjonsfaktorer

LMWH interagerer med antithrombin, men danner intet inaktivt, tertiært kompleks med faktor IIa. LMWH bindes i liten grad til plasma proteiner, endotel og makrofager



Lavmolekylære hepariner (LMWH)

Agent	Trade	Xa:IIa	Mol Wt (d)
Enoksaparin	Lovenox	3.8 : 1	4200
Dalteparin	Fragmin	2.7 : 1	6000
Nadroparin	Fraxiparine	3.6 : 1	4500
Tinzaparin	Innohep	1.9 : 1	4500

Forskjeller mellom Enoksaparin og Heparin

	Enoksaparin	Heparin
Half-life (hr)	4.5	dose-dependent
Anti-Xa:IIa	4:1	1:1
Molecular wt (avg)	4,500	15,000
Time to peak activity	3-5	2-4
Dosing units	mg	IU

Indikasjoner for parenteral antikoagulasjon med hepariner

Lav dose ufraksjonert heparin	
<input type="checkbox"/>	Lokalprevensjon mot tilsetning av perifere arteriekateter
<input type="checkbox"/>	DVT profylakse
Full dose ufraksjonert heparin	
<input type="checkbox"/>	Behandling av DVT og/eller lungeemboli, og profylakse mot ny episode
<input type="checkbox"/>	Profylakse mot hjerteemboli i selekterte pasienter
<input type="checkbox"/>	Alvorlig ustabil angina; selekterte pasienter med akutt MI
<input type="checkbox"/>	Koronar angioplastikk og bypass kirurgi
<input type="checkbox"/>	Akutt ekstremitets-ischæmi
<input type="checkbox"/>	Perifer angioplastikk og bypass kirurgi
<input type="checkbox"/>	Carotide endarterektomi
<input type="checkbox"/>	Hemodialyse
Lav dose lavmolekylært (fraksjonert) heparin	
<input type="checkbox"/>	DVT profylakse
Full dose lavmolekylært (fraksjonert) heparin	
<input type="checkbox"/>	Behandling av DVT og/eller lungeemboli
<input type="checkbox"/>	Alvorlig ustabil angina
<input type="checkbox"/>	DVT profylakse i selekterte pasienter

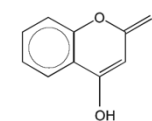
Kontraindikasjoner for heparin

- Absolutte
 - Alvorlig blødning
 - Nylig kirurgisk inngrep på CNS og øye
 - Alvorlig lever og nyresykdom
 - Dissekerende aorta-aneurisme
 - Malign hypertensjon
 - Tidligere heparin-indusert trombocytopeni eller trombose
- Relative
 - Aktiv blødning fra mage-tarm
 - Nylig slag
 - Nylig omfattende kirurgi
 - Bakteriell endokarditt
 - Truende abort
 - Lever og nyresykdom

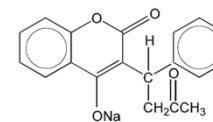
Perorale antikoagulantia

- Struktur og kjemi
- Virkningsmekanisme
- Metabolisme og farmakokinetikk
- Farmakologisk effekt
- Bivirkninger

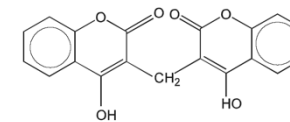
Strukturformel for kumariner



4-Hydroxycoumarin



Warfarin Sodium



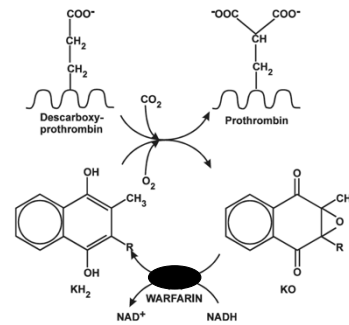
Dicumarol

Kumariners virkningsmekanisme

Hemmer vitamin K avhengig gamma-karboksylering av koagulasjonsfaktorene II, VII, IX og X og de endogene antikoagulant proteinene C og S.

Gamma-karboksylering er nødvendig for normal funksjon til disse faktorene.

Effekt på proteinene C og S forklarer prokoagulant effekt tidlig under terapi.

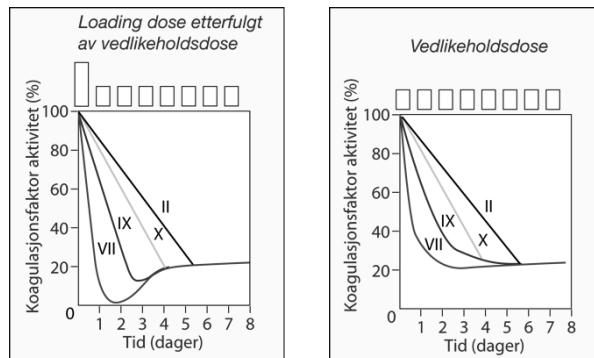


VKORC1, vitamin K epoxide reductase complex 1

Farmakodynamikk

- Warfarin gis som racemat, og S-formen er 4 ganger mer potent en R-formen.
- Nyfødte er mer sensitive pga låge vitamin K nivåer og lang halveringstid
- Antikoagulerende effekt målt som TT- eller INR- verdi
- Maksimal hastigheter for fall i TT-verdi tilsvarer $T_{1/2} \approx 24$ timer

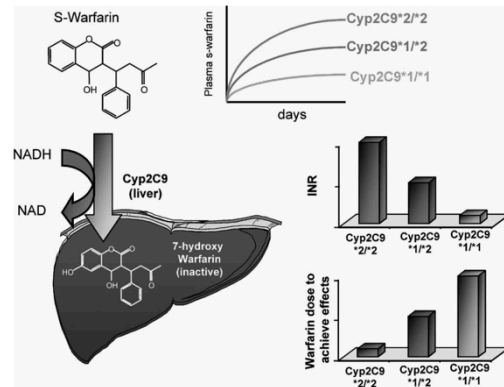
Fall i koagulasjonsfaktorer ved forskjellig dosering av warfarin



Farmakokinetikk for warfarin

- Biologisk tilgjengelighet er 100 %.
- Høy protein binding (99 %), lite Vd (10 L).
- Krysser placentabarrieren.
- Metaboliseres i leveren, utskilles ikke i urinen.
- Terminal halveringstid er lang = 30-40 timer.
- Funksjonell halveringstid av de 4 koagulasjonsfaktorene er 24 timer.
- Antikoagulerende effekt etter en latenstid på 12-24 timer.
- Likevekt oppnås etter 1-2 uker.

Farmakogenetikk: CYP2C9 og warfarin-terapi

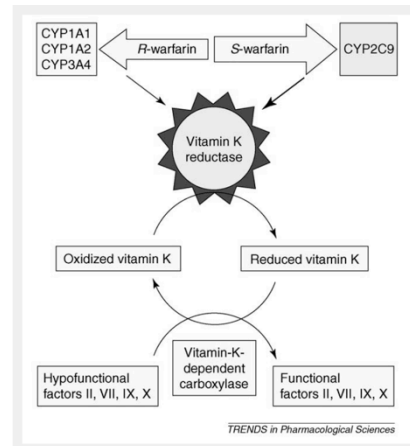


Fra Dervieux et al (2005) Mutation Research 573: 180-4

Farmakogenetikk: vitamin K epoxide reductase kompleks 1 (VKORC1)

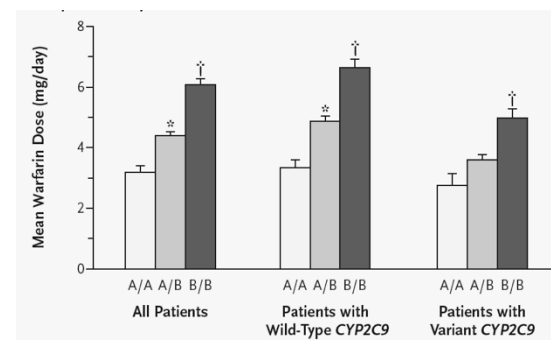
- 2 haplotyper, A, B basert på 10 vanlige SNPs
- A (40 % hos europeere), lav-dose haplotype; B (60%), høy-dose haplotype
- Haplotype-grupper A/A, A/B og B/B
- Vedlikeholdsdose (mg/dag): 2.7 for A/A, 4.9 for A/B og 6.2 for B/B
- Haplotype relatert til VKORC1 mRNA nivå
- VKORC1 haplotyper forklarer 25 % av variansen i dosenivå
- CYP2C9 forklarer 6-10 %

Betydning av CYP2C9 og VKOR enzymene for effekt og omsetning av warfarin



Fra Jonas et al (2009) TIPS 30: 375

Effekt av VKORC1 haplotype-kombinasjon og CYP2C9 på warfarin vedlikeholdsdose



Fra Rieder et al (2005) NEJM 352: 2285

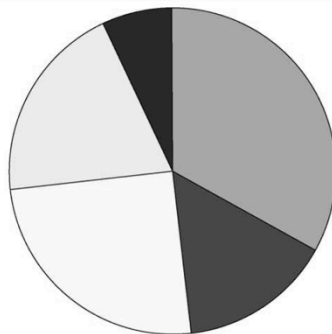
Øket antikoagulerende effekt som følge av legemiddelinteraksjoner

Nedsatt absorpsjon av K-vitamin (Farmakodyn. interakt.)	
	Klofibrat
Nedsatt metabolisme (Farmakokin. interakt)	
	Cimetidin
	Trimetoprim
	Metronidazol
	Amiodaron
	Fluokonazol
	Allopurinol
	Kloramfenikol
	Fenylbutazon
	Disulfiram
	Tolbutamid
Endring i den hemostatiske balanse (Farmakodyn. interakt)	
	Fibrinolytika
	Piroxicam
	Acetylsalisylsyre
	Sulindak
	Fenylbutazon
	Tolmetin
	Nalixinsyre
	Nalidixinsyre
Redusert syntese av vit. K i tarm (Farmakodyn. interakt)	
	Ampicillin peroralt
	Penicillin (store doser)
	Aminoglycosider
	Andre antibiotika
Økt omsetn. av koagulasjonsfakt. (Farmakodyn. interakt)	
	Tyroidea hormoner
	Glukagon
Ukjente mekanismer	
	Anabole steroider
	Simvastatin
	Kinidin
	Paracetamol (≥ 2g/d)
	Propafenon
	Tamoxifen
	Propranolol

Redusert antikoagulerende effekt som følge av legemiddelinteraksjoner

Nedsatt absorpsjon (Farmakokin. interakt)	
	Kolestyramin
Øket vitamin K inntak (Farmadyn. interakt)	
	Vitamin K preparater
	Grønnsaker (broccoli)
Øket metabolisme (induksjon) (Farmakokin. interakt)	
	Barbiturater
	Karbamazepin
	Rifampicin
	Haloperidol
	Griseofulvin
	Spirolonaktone
Øket utskillelse (Farmakokin. interakt)	
	Diuretika
	Rifampicin
Øket syntese av koagulasjonsfaktorer (Farmadyn. interakt)	
	Perorale antikonseptiva

Faktorer som bidrar til interindividuell variasjon i vedlikeholdsdose av warfarin



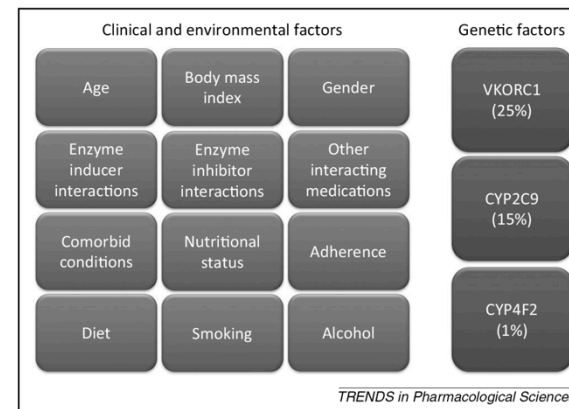
Key:

- Drug interactions (5–10%)
- Other factors (30–40%)
- CYP2C9 (up to 15%)
- VKORC1 (up to 25%)
- Age, height, weight (10–20%)

TRENDS in Pharmacological Sciences

Fra Jonas et al (2009) TIPS 30: 375

Determinanter for warfarin-respons



TRENDS in Pharmacological Sciences

Fra Pirmohamed et al (2013) TIPS 36: 133

Dosering av warfarin

- Dosering individualisert etter pasientens respons (INR)
- Bruk av høy initial dose (loading dose) ikke anbefalt
 - Kan øke komplikasjoner forårsaket av blødning
 - Gir ikke hurtigere beskyttelse
- Låg initial dose anbefales til eldre og syke (leversykdom, feilernæring)
- Vedlikeholdsdose fra 2 - 10 mg/dag
- Farmakogenetikk-basert doseringsalgoritme (IWPC) mest nyttig ved lav (< 3 mg/dag) og høy (> 7 mg/dag) dosering

Fordeler og ulemper ved bruk av warfarin

- Fordeler
 - Klinisk erfaringsgrunnlag
 - Klinisk farmakologisk erfaringsgrunnlag
 - Lav kostnad
 - Tilgjengelig biomarkør, INR
 - Tilgjengelig antidote
- Ulemper
 - Variabel dose og respons
 - Behov for regulær monitorering
 - Interaksjoner med legemidler, matvarer og alkohol

Indikasjoner for perorale antikoagulantia

- Profylakse eller behandling av
 - Venøs trombose
 - Lungeemboli
 - Tromboemboliske komplikasjoner
- Etter hjerteinfarkt, for å redusere risiko for død, nytt infarkt, slag eller systemisk emboli
- Kritisk ekstremitets-ischaemi
- Hindre eller behandle hjerteemboli

Kontraindikasjoner for perorale antikoagulantia

- Graviditet
- Alvorlig blødning
- Nylig kirurgisk inngrep på CNS eller øye
- Nylig slag; intrakraniell blødning
- Alvorlig nyre- og leversykdom
- Alvorlig hypertensjon
- Protein C mangel (økt risiko for hudnekrose)
- Tidligere hudnekrose
- Manglende compliance
- Amming ingen kontraindikasjon

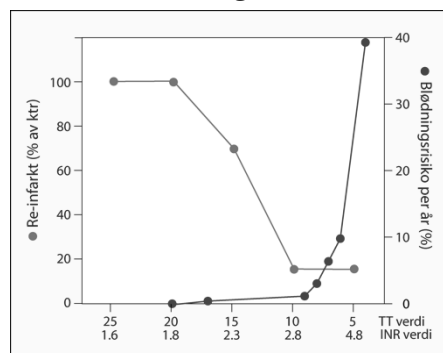
Bivirkninger ved perorale antikoagulantia

- Hyppige
 - Blødning
 - Urinvegene (40%), nese-tannkjøtt (18%), magetarm (15%), øye (13%), CNS (3%), andre (8%)
- Sjeldne
 - Teratogen effekt- **unormal bendannelse**
 - **Hypersensitivitet** (feber, erytem, hepatitt, nefropati, aganulocytose)
 - Hudnekrose
 - Alopeci

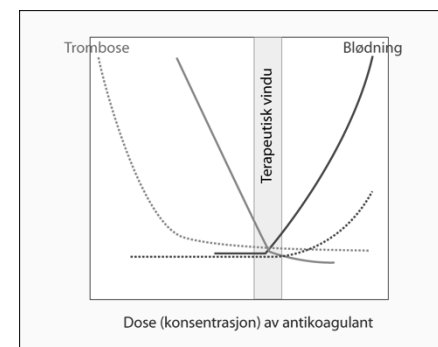
Faktorer som øker blødningsfaren ved antikoagulantia

- Intensiteten av behandlingen
- Samtidig klinisk sykdom
- Samtidig bruk av andre legemidler (interaksjoner)
- Høy alder
- Genetisk variabilitet (CYP2C9 og VKORC1 haplotype)

Terapeutisk gevinst (beskyttelse mot reinfarkt) og blødningsrisiko i forhold til behandlingsintensitet



Warfarin: Liten terapeutisk virkningsbredde



INR testen

- En matematisk korreksjon av protrombin ratio (PT ratio) for forskjeller i tromboplastin reagenser
 - Forholdet mellom pasientens koagulasjonstid og standard normal koagulasjonstid
- Standardisert mot WHO-referanse tromboplastin
- Standardisert mot referanse normalplasma
- Tilpasning av det aktuelle tromboplastin reagenset til WHO-standard v.h.a. ISI (intern. sensitivity index)

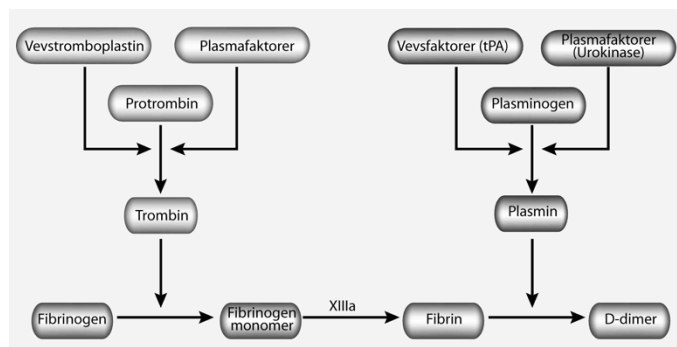
$$INR = \left(\frac{\text{Pasientens PT i sekunder}}{\text{Mean normal PT i sekunder}} \right)^{ISI}$$

INR, International Normalized Ratio;
ISI, International Sensitivity Index

Terapeutiske INR-nivåer

Effekt	INR	TT (%)
Ubehandlet	1.0	>60
Moderat	2.0	17
Middels	3.0	9
Sterk	4.0	6
Intens	5.0	5
Blødningsfare	>5.0	<5
Ventilpasienter, CHD	2.5-3.5	7-12
Andre indikasjoner	2.0-3.0	9-17

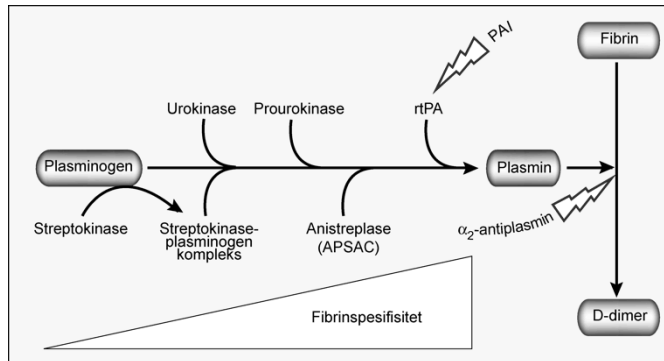
Fibrinolysesystemet - sammenligning med koagulasjonssystemet



Fysiologiske faktorer involvert i fibrinolyse og trombolyse

- Plasmin (fibrinolysin), proteinase som degraderer fibrin (men også faktorer som fibrinogen, faktorene II, V, og VIII)
- Plasminogen activator (PA) diffunderer inn i koagelet og katalyserer dannelsen av plasmin fra plasminogen
- Tissue-type plasminogen activator (TPA) kommer fra endotel i små kar og fra fagocytter.
- Urokinase dannes i nyrene, og inngår i vevsremodulering

Virkningssteder for fibrinolytika



Farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaper til fibrinolytika

Egenskap	Streptokinas	Urokinas	Alteplase	Retepase	Tenecteplase
Preparat	Fra β -hemolytiske streptokokker	Fra human neonatal nyre	Rekomb. glykosylert tPA	Rekomb. tPA	Rekomb. glykosylert tPA
Molekylvekt	47000	32400	70000	39600	65000
T1/2 (min)	10-25	7-20	4-9	11-16	15-24
Clearance (mL/min)	-	-	380-570	250-450	99-119
Eliminasjonsvei	Lever	Lever	Lever	Lever/nyre	Lever
Fibrin spesifisitet	Ingen	Ingen	++	+	+++
PA aktivering	Indirekte	Direkte	Direkte	Direkte	Direkte
Antistoff dannelse	+++	Ingen	Ingen	Ingen	+/- (<1%)

Indikasjoner for fibrinolytika

Indikasjon	Streptokinas	Urokinas	Alteplase	Retepase	Tenecteplase
Kateter okklusjon	✓		✓		
DVT	✓				
MI	✓		✓	✓	✓
Perif. art. okkl.	✓				
Lungeemboli	✓	✓	✓		
Slag			✓		

Kontraindikasjoner for fibrinolytisk terapi

- Kirurgi, innenfor 10 dager
- Gjenoppliving, innenfor 10 dager
- Nylig blødning fra mage-tarm
- Tidligere cerebrovaskulær hendelse
- Svær hypertensjon
- Aktiv blødning

Antidoter til antikoagulantia /fibrinolytika

Antidote mot	Antidote	Mekanisme
Warfarin	Vitamin-K	
Heparin	Protamin	Kompleksdannelse
Fibrinolytika	Aminokapronsyre	Bindes til plasmin(ogen)
	Traneksamsyre (Cyclokapron)	Bindes til plasmin(ogen)
	Aprotinin	Hemmer flere proteaser

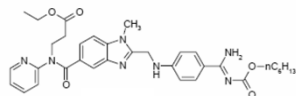
Det ideelle antikoagulasjonslegemiddel

Property	Ideal anticoagulant	Vitamin K antagonist
Administration	Oral	Oral
Onset/offset of action	Rapid (several hours)	Slow (several days)
Therapeutic window	Wide	Narrow
Variability in dose response	Little or no inter-individual or intra-individual variability	Considerable inter-individual and intra-individual variability
Interactions	Little or no interaction with food or other drugs	Multiple interactions with food and other drugs
PK/PD	Predictable	Unpredictable and variable
Coagulation monitoring	No routine monitoring required	Regular monitoring required
Dose adjustment	None required	Required
Efficacy	Highly effective in reducing thromboembolic events	Effective in reducing thromboembolic events when properly controlled
Safety profile	Good, especially with regard to bleeding	Difficulties in maintaining patients within the target therapeutic range (INR 2.0–3.0); contributes to an increased risk of bleeding

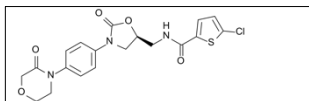
INR, international normalized ratio; PK/PD, pharmacokinetics/pharmacodynamics.

To nye perorale antikoagulantia

Dabigatran



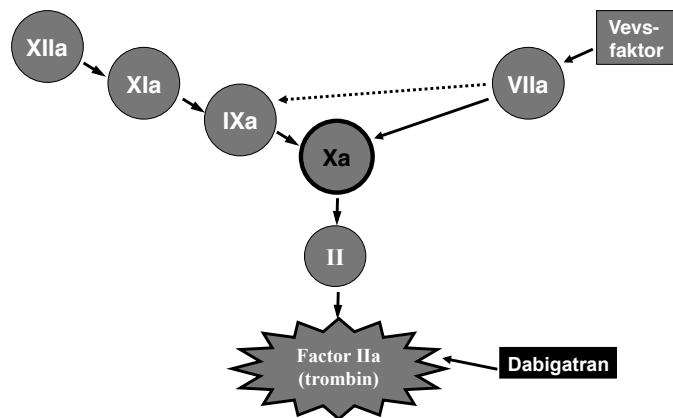
Rivaroxaban



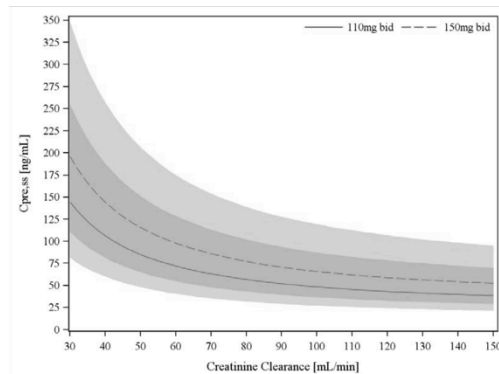
Dabigatran (Pradaxa)

- Direkte trombin inhibitor, et ideelt target fordi plateaggregering stimuleres av trombin.
- Farmakokinetikk:
 - Prodrug. Dekomponeres i åpen forpakning i fuktige omgivelser.
 - Fettholdig mat hemmer absorpsjon men påvirker ikke F.
 - Peroral administrasjon. F = 3-7, øker til 75 % når tablettene tygges. C_{max} etter 1.5–3 timer. Maks effekt etter 2 timer. Tid for C_{ss} er 3 dager.
 - V_d = 60 L. Proteinbinding 35 %.
 - t_{1/2} = 12 timer ved normal nyrefunksjon. Metaboliseres ikke av P450.
 - 80 % utskilles i urinen etter iv administrering. Obs nyresvikt. Glukuronideres og glukuronidene er aktive og utskilles i gallen.

Direkte trombin hemming



Dabigatran ved nedsatt nyrefunksjon



Dabigatran (forts)

- **Bruk :**
 - Behandling og profylakse ved tromboembolisk sykdom, venøs trombose, slag og emboli hos flimmer-pasienter. Ingen antidote. Obs. nyresykdom.
 - Trygg dosering mellom 12.5 til 300 mg/d, prediktable virkning. Hurtig innsettende virkning.
 - Hyppig monitorering (NRI) ikke nødvendig; NRI korrelerer dårlig til plasma konsentrasjonen.
 - Dose-respons i forhold til effekt og toksisitet.
 - Antagonist: Idarucizumab (Praxbind), monoklonalt antistoff-fragment som inaktiverer dabigatran. 100% effekt innen noen timer.

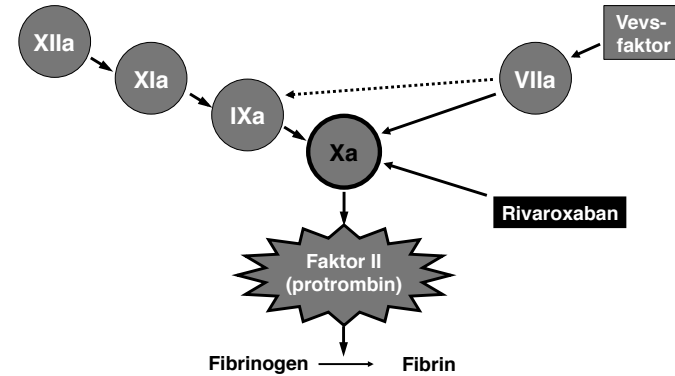
Dabigatran (forts)

- **Bivirkning og interaksjoner:**
 - Blodningsfare, lik den for warfarin. Dyspepsi (35%). Mulig økt infarkttilbøyelighet sammenliknet med warfarin (plateaktivering).
 - Færre interaksjoner enn warfarin. Substrat for P-glykoprotein effluks pumpen: Blodnivået øker ved pumpehemmere som kinidin, ketokonazol, amiodaron, verapamil, og senkes av induktorer av pumpen, rifampicin.
 - Endring av GI- pH, ved proton pumpe hemmere, hemmer absorpsjonen.

Rivaroxaban (Xarelto)

- Et oxazolindinon. Direkte og selektiv hemmer av faktor Xa og derigjennom hemming av både den indre og vevs-pathway. Reversibel og rask hemming. Ingen effekt på plater.
- Farmakokinetikk:
 - Mat hemmer absorpsjonshastigheten men øker F.
 - Peroral administrasjon, en dose pr dag. F = 70 - 100 %. Rask absorpsjon; Cmax etter 2 -4 timer. Maks effekt etter 3 timer, og effekten varer i opp til 12 timer. Vd= 50 L. Proteinbinding > 90 %. Low clearance legemiddel. t1/2 = 7 - 11 timer.
 - Elimineres ved renal utskillelse (30%) og metabolisme via P450. Obs nyrefunksjon. Noe økt F hos eldre, trolig pga nedsatt nyrefunksjon.

Direkte faktor Xa hemming



Rivaroxaban (forts.)

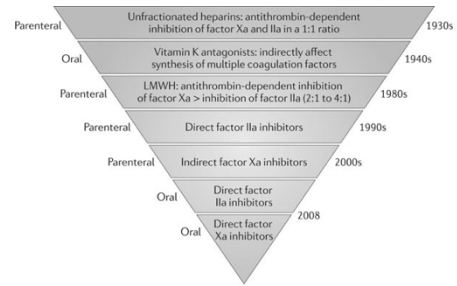
- Bruk :
 - Behandling og profylakse ved tromboembolisk sykdom, venøs trombose, slag og emboli hos flimmer-pasienter. Ingen antidot.
- Bivirkning og interaksjoner:
 - Blødningsfare. Hodepine og kvalme. Økt leverenzymmer.
 - Få interaksjoner, med lege- og fødemidler.
 - Induserer ikke P450. Trolig nedsatt metabolisme ved P450 og P-glykoprotein (ketoconazol) hemmere.
 - Endring av GI- pH ved proton pumpe hemmere, påvirker ikke absorpsjonen. Ingen kinetisk men dynamisk interaksjon med NSAIDs.

Farmakologiske egenskaper ved nye perorale antikoagulantia

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Target	Thrombin	FXa	FXa	FXa
Pro-drug	Yes	No	No	No
Dose regimen	BID (150 mg or 110 mg, or 75 mg dose daily for patients with CrCl <30 ml/min)	OD/BID (15 mg or 20 mg)	BID (5 mg or 2.5 mg)	OD (60 mg with adjustment to 30 mg if required)
Bioavailability (%)	6.5	80-100 (10 mg dose) 60% (20 mg dose)	66	50
Half-life (h)	12-14	5-13	8-15	5-11
Protein binding	35	>90	87	55
Time to full effect (h)	1-3	2-4	1-2	1-2
Linear PK	Yes	Up to 15 mg daily	Yes	Yes
Interaction with diet	NA	Affects pharmacological activity. In elderly subjects with dietary vitamin K deficiency the PT is prolonged compared to subjects with healthy diets	NA	NA
Metabolism by CYP	No	3A4, 2J2 (60%)	3A4/5 (15%)	3A4 (<4%)
P-gp substrate	Yes	Yes	Yes	Yes
Renal clearance as unchanged active drug (%)	80	50	25	50
Elimination half-life (h) with CrCl >80 ml/min	13.8	8.3	15.1	NA
Elimination half-life (h) with CrCl >50-79 ml/min	16.6	8.7	14.6	NA
Elimination half-life (h) with CrCl >30-49 ml/min	18.7	9.0	17.3	NA
Elimination half-life (h) with CrCl <30 ml/min	27.5	9.5	17.3	NA

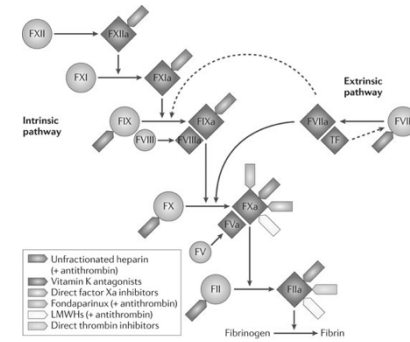
Fra Pirmohamed et al (2015) TIPS 36: 153

Historien



Nature Reviews | Drug Discovery

Virkningsted for antikoagulantia



Nature Reviews | Drug Discovery