

İLAÇLARA BAĞLI KANAMALARDA NE YAPALIM ?

Yrd.Doç.Dr.Celal Katı
Omu Tıp Fakültesi Acil Tıp AD.,Samsun

HEMOSTAZ

I-Pihtılaşmayı sağlayan sistemler

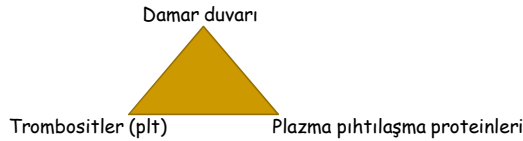
- *Trombositler
- *Pihtılaşma faktörleri
- *Tromboxan A2

II-Pihtılaşmayı önleyen sistemler

- *Prostasiklin
endotelden salınır
- *Nitrik oksit
trombosit agregasyonunu önlerler
- *Antitrombin III
Plazmada bulunurlar
- *Protein C

HEMOSTAZ

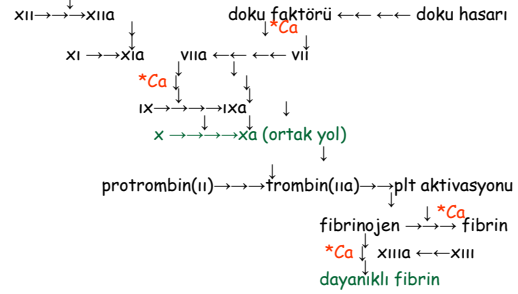
- Damar hasarından sonra kanamanın durabilmesi için gerçekleşen normal pıhtılaşma sürecine **HEMOSTAZ** denir.



- *Fizyolojik bir olaydır.
- ***Hemostazı başlatanlar**
 - damarın zedelenmesi,
 - kesilmesi

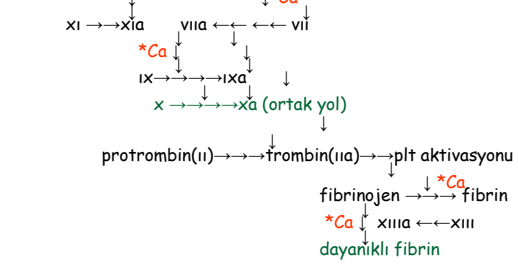
İntrensek yol (aPTT)

Yüzey teması



Ekstrensek yol (PT)

doku faktörü ← ← ← doku hasarı



Kan pıhtılaşma faktörleri

- I → Fibrinojen
- II → Protrombin
- III → Doku tromoplastini
- IV → Kalsiyum
- V → Proakselerin
- VII → Prokonvertin
- VIII → Antihemofilik Globulin (AHG)
- IX → Christmas Faktörü, PTC
- X → Stuart-Prower faktörü
- XI → Plazma tromboplastin antedadanı
- XII → Hageman Faktörü
- XIII → Fibrin stabilize edici faktör

İlaça bağlı kanama

Mekanizma

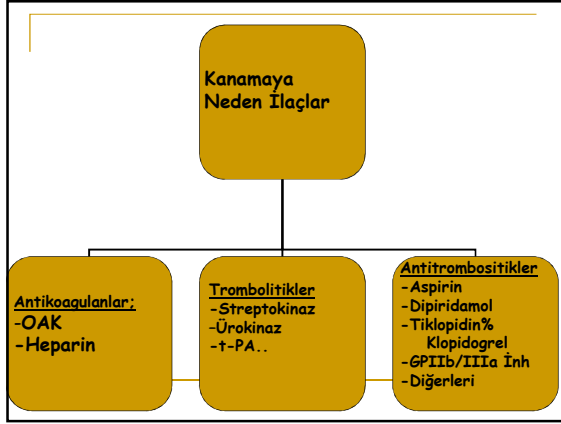
- Trombositopeni
- Platelet disfonksiyonu
- Aplastik anemi
- Vasküler purpura

Antitrombotik ilaçlar

Pıhtı oluşumunu engelleyen ilaçlar.

Hemostatik ilaçlar

Kanamayı durduran, pıhtı oluşmasını kolaylaştıran ilaçlar



İlaçlara Bağlı Major Kanamalar;

İlaçlara bağlı kanamaların yaklaşık %1'i major kanamadır.

Major Kanamalar;

- İntrakraniyal kanama
- Retroperitoneal kanama
- Hastaneye yatış gerektiren kanamalar
- Transfüzyon gerektiren kanamalar
- Fatal ya da yaşamı tehdit edici kanama

İlaca bağlı kanama

- AMI sonrası 21000 hastaya başlanan ilaç sonrası kanama açısından yapılan değerlendirmede
- Kanama nedeniyle hospitalizasyon oranı
Aspirin = 3.2
Warfarin = 5.9
Aspirin + tiklopidin veya klopidogrel = 6.8
Aspirin + warfarin = 8.3

Buresly K, Eisenberg M.J, Zhang X, Pilote L. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. Arch Intern Med 2005; Apr 11;165(7):784-9.

I-ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR

- Antikoagülan mekanizmaların etkinliğini artırır.
- Pıhtılaşma faktörlerinin sentezini bozarlar.
- Özellikle venöz trombusların oluşumunu engellerler.
- Terapötik aralıkları dardır.
- Etki mekanizmalarına göre 2 gruba ayrılırlar:
 - 1- Heparin
 - 2- Oral antikoagülanlar

Antikoagülanlar

- **Heparinler**
*Düşük molekül ağırlıklı Heparin (DMAH)
*Unfraksiyone Heparin (UFH)
- **Oral Antikoagülanlar**
*Coumadin ve türevleri
warfarin (en sık kullanılan) (Coumadin® 5mg/10mg)
dikumarol
etilbiskumasetat
* indandion türevi
fenindion
- Aşırı dozda, kanama yaparlar
- Protrombin zamanı ile etkileri değerlendirilir
- Antidot : K vitamini

Yeni Antikoagülanlar

- **Trombin inhibitörleri:**
Abcimax, eptifibatide, tirofiban, hirudin, bivaluridin, argatroban
- **Hirudin:**
en güçlüsü,
pıhtı içindeki trombinin bağlanmasını engeller
- antidotu yok
- monitorizasyonu yok

Antikoagülan etkinin yoğunluğu

- DVT
- Yapay kalp kapakçıkları
- İskemik inme
- AF
- Antifosfolipit antikor sendromu
- VTE

Antikoagülan etkileri

- İlaç verildikten en az 48-72 saatlik bir latent süreden sonra tam olarak ortaya çıkar.
- Bu süre içinde, acil durumlarda heparin ile antikoagülasyon hemen başlatılmalıdır.
- Herhangi bir AK kullanımı kanama riskinin artırır.

OAK Bağlı Kanamalarda Risk Faktörleri

Kanama riski ile hedeflenen antikoagülasyon tedavi yoğunluğu arasında güçlü bir ilişki vardır.

- Major kanama riski INR 2.0-3.0 de 3.0 den yüksek değerlere göre daha azdır
- **INR 4.5 den** yüksek bağımsız risk faktörü
- Yaş
- **GIS kanama öyküsü**
- **İnme öyküsü**
- Kadınlarda **minör kanama** daha fazla
- İSK Warfarin tedavisinde 3 kat artmıştır

Riskli hastalar

- Stroke öyküsü
- 65 yaş ve üstü
- GIS kanama öyküsü
- Yüksek antikoagülan seviyesi
- Yüksek riskli hastalar % 53
- Orta riskli hastalar % 12
- Düşük riskli hastalar % 3 kanama meydana gelir

OAK tedavi

- Yaşlı hastalarda İSK'ya eğilim artar.
- Belirti ve Bulguları:
 - Ani başlangıç.....
 - Fokal nörolojik belirti
 - Baş ağrısı
 - Bulantı, Kusma
 - HT
- OAK'a bağlı İSK'da % 50- 60 mortalite
- Optimal tedavi ?
- Genel önlemler önerilmektedir.

OAK Bağlı Kanamalarda Tedavi

- **INR terapötik aralığın üstünde <5 ve kanama yoksa;**
 - Dozu azalt ya da atla.....minimal yüksekse doz azaltılmayabilir
 - normale geldiğinde yeniden başla
- **INR 5-9 ise, önemli kanama yoksa**
 - 1 ya da 2 dozu atla,
 - Oral vit K ver,
 - kanama riski varsa **INR yine yüksekse**
.....vit K tekrarlanabilir

OAK Bağlı Kanamalarda Tedavi

- INR ≥ 9 ve ciddi kanama yoksa;

- Warfarin kes,
- Yüksek doz Vit K PO

INR 24-48 saat içinde beklenen değere düşmesi beklenir.

Vit K ilave et

INR terapötik değerde ise

Düşük dozda OAK yeniden başla

OAK Bağlı Kanamalarda Tedavi

- OAK Bağlı Ciddi kanama

- Warfarin kes,
- Vit K ver (10 mg IV)

-Acil durumda;

- ✓ TDP ya da PCC desteklenir
- ✓ PCC ye alternatif olarak rFVIIa
- ✓ vit K her 12 saatte tekrarlanabilir.

OAK Bağlı Kanamalarda Tedavi

- Yaşam tehdit edici kanama,

- Warfarin kes,
 - Vit K ver (10 mg IV) + PCC le
- PCC ye alternatif olarak rFVIIa düşünülür
INR ye göre gerekliyse tekrarlanır

Taze Donmuş Plazma (TDP)

- TDP geniş ve hızlı bir şekilde elde edilir, fakat kısmen koagülopatiyi tersine çevirir.
- INR nin azalması 2 saat içinde başlar ve yeterli bir dozda verilirse ve hepatik fonksiyonlar normale 24 saat içinde normal aralığa gelir.
- Düşük doz vitamin K (0.5-1 mg) koagülasyon faktörü vermeksizin INR yi hızlı düzeltmede uygun değildir.

Rekombinant faktör VIIa (rFVIIa)

- INR'yi hızla düzeltir
- 10-50 mikrogram/kg
- rFVIIa'nın infüzyon sonrası INR'yi düzeltmesi ?
- rFVIIa warfarinin etkilediği FVII'yi geçici olarak düzelttiği ancak diğer faktörleri düzeltmediği düşünülmektedir.
- Yarı ömrü kısadır

Rekombinant FVIIa (rFVIIa)

- Rekombinant FVIIa (rFVIIa) antikoagülan almayan akut intraserebral hemorajili hastalarda kullanılır.
- Erken sonuçları umut verici olmasına rağmen rFVIIa mortaliteyi azalttığını göstermede büyük çalışmalar başarısız olmuştur.
- rFVIIa warfarinle ilişkili koagülopatinin düzeltilmesi için de kullanılır.
- INR yi düzelttiği gösterilmiştir.

Protrombin Konsantr Kompleksleri (PCC)

- PCC orta derecede F 2, 9 ve 10'u etkiler. F 7 miktarı değişkendir ve doğal antikoagulan protein c ve s ihtiva eder.
- INR yi düzeltmek ve pıhtılaşma faktörlerindeki eksikliği yerine koymak için hızlı ve etkili bir tedavi sağlar.
- INR yi azaltmada, major kanamalı hastalar ya da acil cerrahi gerektirenlerde etkindir
- PCC nin klinik durumu düzeltip düzeltmediği ?
- PCC nin optimal değeri ?
- PCC ile tedavi, taze donmuş plazmaya göre daha üstün olmasına rağmen TDP tercih edilmektedir.

Warfarinle ilişkili İSK dan sonra hangi hastalar uzun zaman antikoagulan almalı ?

- Tekrar kanama riski ?
- Yaşlılarda daha fazla
- Lakuner inme
- Mikrohemorajiler
- Rekurren İSK yı tahmin etmede yardımcı olabilir.
- Warfarin tedavisinin İSK geçiren ama zorunlu olarak AK alması gerekenlerde, hasta stabil olduktan sonra 3-10 gün içerisinde başlaması gerekir.

Endikasyon varsa, yeniden AK na ne zaman başlanılmalı ?

- INR düzeltildikten sonra heparin IV hemen kullanılır.
- Düşük riskli hastalarda 7-14 gün sonra OAK önerilir.
- PCC kullanarak INR normale getirilmişse, düşük doz heparin ya da düşük doz DAAH kanamadan 48 saat sonra başlanabilir.
- Nonvalvuler AF li yaşlı hastalarda iskemik inmeden korunmak için uzun dönemde İSK nın nüksüne karşı OAK kullanmak daha faydalı
- AF de sekonder önlem için ya da prostetik kalp kapakçıklı hastalarda AK yokluğunda tromboemboli riski çok yüksektir, AK yeniden başlamada kar-risk oranı çok önemlidir

HEPARİN

- IV /sc kullanılır.
- Etkisi hızlı başlar.
- Oluşmuş trombus üzerine etkisi yoktur.
- Antitrombin III'e bağlanarak trombin-AT III oluşumunu artırarak indirekt antikoagülasyon sağlar.
- Protamin ile nötralize edilir (1 mg/100 U)
- Heparin dozu parsiyel tromboplastin zamanı ölçülerek yapılır.

Normal değeri: 24-36 sn.

Heparinler

- DVT düşük doz
- Akut VTE
- AKS
- Açık kalp cerrahisi çok yüksek doz
- Kan pıhtılaşmasını önler
- Platelet disfonksiyonu
- Kapiller geçirgenlik artışı
- Trombositopeni

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

- faktör Xa ve trombini inhibe eder.
- uzun yarı ömürlü.
- doz ayarlaması kolay.
- etkisi ölçülemez.
- protamin ile tam olarak nötralize edilemez.

- cerrahi ya da travma,
- kanamaya eğilim, hemostaz bozuklukları,
- malignensi,
- kc hastalıkları,
- peptik ülser,
- ileri yaş,
- kadın cinsiyet

- Yeni VTE li hastalar ve klinik olarak önemli heparin ilişkili kanamalarda **heparin kesilir** ve vena kava filtreleri düşünülür.
- 20 mg/dk dan az ve total doz 50 mg dan çok olmayacak şekilde IV verilir.
- 25-50 mg dan daha fazla bolusa gereksinim nadirdir.
- Eğer heparin sc olarak verilmişse sc formunun uzamış emiliminden dolayı protamin sülfat sürekli olarak küçük dozlarda verilebilir.

- Aspirin
- Tiklopidin ve Klopidoğrel
- Glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonistleri
- Dipiridamol
- Diğerleri

- Trombositler
 - Aktivasyon
 - Adezyon
 - Agregasyon

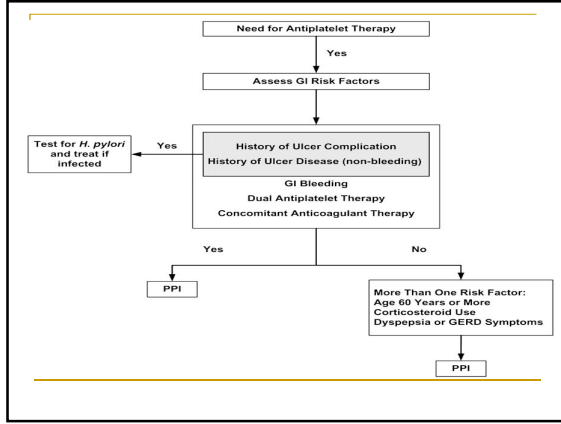
Antitrombotik ilaçlar bu olayları engeller.

- OAK tedaviye aspirin ilavesi kanama riskini 2 kat artırır.
- OAK ile beraber asetaminofen alınması INR > 6.0
- Aspirin ya da diğer antiplateletlerin OAK ile kombinasyonunda rekürren İSK artar ve rutinde bu kombinasyon kullanılmamalıdır.
- NSAID'lar üst GİS kanama ile ilişkili, Platelet fonksiyonlarında bozulma Mukoza üzerine direkt etki OAK ile farmakokinetik etki

- Analjezik/antipiretik/antiinflamatuvar antitrombotik etkili
- Düşük dozlarda antiagregan etki oluşur (75-300 mg)
- Trombositlerde siklooksijenaz (COX1) enzimini irreversibl şekilde inhibe eder.
- Yeni trombositler, eskilerin yerini alınca bu etki sona erer. $\pm \frac{1}{2}$ 7-10 gün

- **Aspirinin Komplikasyonları:**
 - Kanamaya eğilimi artırır
 - GIS de tahriş oluşturur
 - Beyin kanamaları oluşturabilir





2-Tiklopidin ve Klopidoğrel

- Aktive olan trombositlerden salıverilen ADP nin diğer trombositleri etkilemesini engellerler.
- **ADP reseptörlerini irreversibl olarak bloke ederler.**
- TXA₂ yolağı ile aktivasyon engellenemez, etki kısıtlıdır.
- Aspirinle sinerjistik etkiye gösterirler.

3-Glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonistleri

- Trombosit agregasyonunun son basamağını inhibe ederler.
- Trombositlerdeki Glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerini inhibe ederler
- Önceki gruplardan daha etkilidirler
- Abciximab
- Tirofiban
- Eptifibatid

4-DİPİRİDAMOL

- Trombositlerde adenilat siklazı aktive ederek c-AMP düzeyini artırır.
- Trombositlerin yüzeylere yapışmasını engeller.

Aspirine bağlı GİS kanamada tedavi

- PPI varis dışı üst GİS kanamalarının acil tedavisinde tavsiye edilir.
- İV bolus ve infüzyon PPI tedavisi endoskopik tedavi alan hastaların yeniden kanamasını etkili bir şekilde azaltmaktadır.
- Endoskopi bekleyen hastalarda ampirik yüksek doz PPI tedavisi düşünülmelidir.
- Altta yatan nedene bağlı olarak belli bir süre için oral PPI günlük tek doz taburcu edilen hastalara verilmeli.

III-FİBRİNOLİTİK İLAÇLAR

- **Fibrinoliz,**
pıhtılaşma sonucu oluşan fibrinin parçalanmasına bağlı olarak pıhtının erimesidir.
- İnaktif durumda olan plazminojen'in aktivasyonu sonucu oluşan plazmin (fibrinolizin) fibrini parçalar.
- Streptokinaz,
- Ürokinaz,
- Alteplaz (rekombinant t-PA)
- Reteplaz,
- Tenekteplaz

Kanama riski

- Kanama fibrinolitik tedavide en önemli risktir. Olguların %0.9-1 inde mg. Fibrinolitik uygulanan hastaların %4-13'ünde serebral olmayan majör kanamalar mg.
- **Intrakraniyal kanama için risk faktörleri;**
 - 75 yaş üzerinde olma
 - 70 kg dan daha zayıf olma
 - Gelişte SKB>160-170 veya DKB>95
 - İnme hikayesi
 - Kadın cinsiyet

43

Kanama Şüphesinde Yönetim

- Şiddetli baş ağrısı,
- Görme bozukluğu
- Nörolojik defisit,
- Akut konfüzyonel durum,
- Konvülsiyon
- Acil BT ya da MRG

Kanama Komplikasyonlarının Yönetimi

- Fibrinolitik kesilir
 - Antidotu yok
 - Yarı ömrü ($t_{1/2}$) kısa olduğundan kesildikten kısa süre sonra etkisi geri döner.
 - t-PA $t_{1/2}$: 4-6 dakika
 - Streptokinaz $t_{1/2}$: < 30 dakika
- Eş zamanlı UFH/DMAH alıyorsa kesilir.
- Kan tx
- SF veya intravasküler hacim genişletici ile sıvı desteği
- Cerrahi müdahaleye rağmen %60 mortalite mevcut

kaynaklar

- Management of thrombolysis-associated symptomatic intracerebral hemorrhage. Arch Neurol. 2010 Aug;67(8):965-9.
- Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008 Jun;133(6 Suppl):257S-298S.
- J Am Coll Cardiol 2008;52(18):1502-17;)

Soru ve Katkılar.....