

Oral Antikoagulan Kullanımına Bağlı Kanamaların Yönetimi

Prof. Dr. Zeynep ÇAKIR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi

Acil Anabilim Dalı

Plan

- Tanımlar
- Oral Antikoagulan tanımı
- Major/Minor kanama tanımı
- Minor kanama yönetimi
- Major kanama yönetimi
- Özet

Tanımlar

- Tromboz, atheroskleroz ve farklı medikal ve cerrahi durumlarda oluşan önemli bir komplikasyondur
- Günümüzde ölüm nedenlerin başında trombotik hastalıklar gelmektedir
- Patolojik kan pıhtısı oluşumunu engelleyici veya oluşmuş pıhtı ve pıhtının yol açtığı klinik sonuçları azaltmaya yönelik etkili birçok farmakolojik ajan kullanılmaktadır.
- Bu amaçla kullanılan ilaçlar antikoagulanlar, antitrombositer ilaçlar ve trombolitik ilaçlar olmak üzere üç grupta toplanmaktadırlar.

Oral Antikoagulan-Kullanım Alanları

- Atrial fibrilasyonu olan hastalarda (inmeden koruma).
- DVT'den koruma ve önleme
- Pulmoner emboli tedavisi
- Kardiyovasküler olaylardan sekonder koruma

Oral Antikoagulan

Faktör Xa ve Trombine dolaylı yollardan etki eden ve yaklaşık 50 yıldır kullanılan Standart Heparin, DMAH ve Vitamin K Antagonistleri (Warfarin) hastalarda iskemik olayları önlemede etkinliği kanıtlanmış olmasına rağmen,

Birtakım HANDİKAPLARI nedeniyle yeni nesil antikoagülanlar geliştirme ihtiyacı doğmuştur

Oral Antikoagulan Handikapları

Warfarin'in tromboza karşı efektif bir koruyuculuk sağladığı ancak;

- Dar terapötik penceresi
- Geniş doz yanıt varyasyonu
- Çeşitli ilaç, besin ve hastalık etkileşimlerinin olması
- Rutin INR ölçümünün gerekliliği

Oral Antikoagulan-Yeni Nesil Avantajları

- Antikoagulan etkinliği değerlendirmek için ölçüm gerektirmemesi
- Sabit dozla etkinlik sağlayabilmesi
- Düşük yan etki insidansı

Yeni Nesil Oral Antikoagulan Avantajları

- Hızlı etki başlangıcı
- Oral alınmaları
- Besin, ilaç ve hast etkileşimleri min.
- Laboratuvar takibi gerektirmemesi
- Etkinlikleri yüksek
- Intrakranial kanama açısından daha güvenli

Yeni Nesil Oral Antikoagulan Dezavantajı

- Doz atlandığında etkinlik kaybı
- BFT bozukluğunda kullanım kısıtlılığı
- Komorbid durumlarda doz ayarlama algoritmaları
- yokluğu
- İzlem metotlarının olmaması

Yeni Nesil Oral Antikoagulan

- Dabigatran (RE-LY): Direkt Trombin (Faktör IIa) inhibitörü 'Pradaxa'
- Rivaroxaban (ROCKET-AF): Direkt Faktör Xa inhibitörü 'Xarelto'
- Apixaban (ARISTOTLE): Direkt Faktör Xa inhibitörü 'Eliquis'
- Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48): Direkt Faktör Xa inhibitörü 'Savaysa'

Warfarin	Yeni Nesil Oral Antikoagulan
Sık izlem, sık doz ayarı	Düzey takibi gerekmiyor
İlaç gıda, ilaç hastalık, ilaç ilaç etkileşimi	İlaç gıda etkileşimi az
Uzun yarı ömür(20-60 saat)	Daha kısa yarı ömür
Antikoagulan etkisinin geç başlaması(2-5 gün)	Antikoagulan etkisi erken başlangıçlı
Daha ucuz	Pahalı
İNR takibi ile ilaç uyumu takip edilebilir	İlaç uyumsuzluğunun anlamının bir yolu yok
ORTAK KOMPLİKASYON KANAMA	

Kanama Ciddiyetinin Değerlendirilmesi

- Fizik muayene
- Hikaye
- Vital bulgular
- Laboratuvar
- Komorbiditeler
- Eş zamanlı tedaviler
- Son doz antikoagülanın ne zaman alındığı
- Kasıtlı bir aşırı alım olup olmadığı

Laboratuvar

- PT, aPTT, INR
- Dabigatran için dilue trombin zamanı, ekarin pıhtılaşma zamanı ve kromojenik ekarin testidir. Acil servis bünyesinde olmak üzere bu testler yaygın kullanım alanlarına sahip değildir. Yokluklarında TT (trombin zamanı) ve aPTT kalitatif değerlendirme için kullanılabilir
- TT çok düşük ilaç konsantrasyonlarında bile dabigatrana mükemmel şekilde duyarlıdır. Bu yüzden normal bir TT klinik olarak risk oluşturan dabigatran seviyelerinin mevcudiyetini ekarte edebilmekte ancak uzamış bir TT önemli/önemsiz ilaç seviyesi ayırımını yapamamaktadır.

Laboratuvar

- Apiksaban, edoksaban ve rivaroksabanın antikoagülan aktivite ölçümünü değerlendirmek için tercih edilen test kromojenik anti -Xa testiidir
- Anti Xa testi imkanı yok ise edoksaban ve rivaroksabanın kalitatif değerlendirmesi için PT kullanışlı olabilir. PT ve aPTT apiksabana duyarsızdır. Uzamış PT klinik olarak önemli apiksaban seviyelerini öngörebilir.

Majör Kanama Tanımı

Biri veya daha fazlası mevcut ise kanama major kanama olarak adlandırılır

- Hemodinamik instabilite ile ilişkili olan
- Anatomik olarak kritik bir bölgede meydana gelen
- 2 ünite veya daha fazla eritrosit süspansiyonu transfüzyonu gerektiren Hemoglobin seviyelerinde 2 g/dl veya daha fazla düşüşe neden olan (bazal değer biliniyor ise)

Bunların dışında kalan tüm kanamalar major olmayan kanamalar olarak adlandırılmaktadır. Majör olmayan kanamaların da müdahale ve yatış gerektirebileceği unutulmamalıdır.

Hemodinamik İnstabilite

- Nabiz > 100 atım/dk
- Sistolik kan basıncının < 90 mmHg olması
- Takiplerinde Sistolik kan basıncında > 40 mmHg düşüş olması
- Ortostatik kan basıncı değişiklikleri (ayağa kalkıldığında sistolik kan basıncındaki düşüşün 20 mmHg veya daha fazla veya diyastolik kan basıncındaki düşüşün 10 mm Hg veya daha fazla olması)
- Ortalama arteriyel basıncın < 65 mmHg olması

Kritik Bölgede Kanama

- Organ fonksiyonunu riske atan kanamalardır.
- Bu kanamalar cerrahi müdahale gerektirebilir

İntrakraniyal kanama	İntrapanakimal, subdural, epidural, subdural kanamalar
Diğer santral sinir sistemi hemorajiler	İntraokuler, intra veya ekstra aksiyal spinal hemorajiler
Perikardiyal tamponat	
Havayolu	Posterior epistaksis
Hemotoraks, İntra Abdominal Kanama, retroperitoneal kanama	
Ekstremiteler kanamaları	İntramüsküler ve intra artiküler kanama

Hemodinamik yetmezlikle sonuçlanabilmesine rağmen intraluminal gastrointestinal kanama kritik bir kanama bölgesi olarak değerlendirilmemektedir.

Majör Kanama Yönetimi

- Antikoagülan ve antiplatelet ajanlar kesilmeli
- Havayolu kontrolü
- Geniş hacimli intravenöz damar yolu(Kolloidlerin kristaloidlere üstünlüğü bulunmamaktadır)
- Hipotermi ve asidoz düzeltilmelidir(Koagülopatiyi kötüleştirebileceklerinden ve kanamaya neden olabileceklerinden)
- Erken Cerrahi aktivasyon(konsultasyon)
- Antidot tedavisi

- Semptomatik anemisi veya aktif kanaması olan hastalar hemoglobin seviyesi 7 g/dL ve üzeri olacak şekilde eritrosit transfüzyonu(koroner arter hastalığı varsa hgb> 8 g/dl)
- Platelet sayısı 50 X10⁹/L ve üzeri olacak şekilde platelet transfüzyonu,
- Fibrinojen >100 mg/dL olacak şekilde kriyopresipitat transfüzyonu

1 saat içinde 3 ünite veya daha fazla ünite eritrosit transfüzyonu ihtiyaç duyan hastalar için bir masif transfüzyon protokolünün aktivasyonu düşünülmelidir

İyonize kalsiyum seviyeleri takip edilmeli ve anormal ise kalsiyum uygulanmalı

Başvusunun ilk 3 saatindeki travma hastaları için traneksamik asitin erken uygulanması azalan kanama ve mortalite ile ilişkilidir

Majör Olmayan Kanamaların Yönetimi

- Antikoagülasyon terapötik seviyenin üzerinde mi?
- Antikoagülasyon terapötik mi? (hedef terapötik hedefler biliniyor ve test edilebiliyorsa)
- Yakında gerek duyulan bir invazif prosedür var mı?
- Hastanın altta yatan kanama riski değişti mi?(ör; yeni ilaçlar, renal veya hepatik fonksiyonda akut bozulma)
- Hasta 1 U ve daha fazla eritrosit süspansiyonu transfüzyonu gerektirecek altta yatan ciddi bir anemiye sahip mi?
- Hasta tedavi veya gözlem gerektiren medikal komorbiditelere düşkünlük veya diğer aktif medikal sorunlara sahip mi?
- Tekrar görüntüleme gerektirecek kritik bir yerde yavaş bir kanama için endişe var mı ?(ilk erken taraması negatif olan subdural hematom endişesinin taşındığı kafa travması)

Bunlardan bir tanesi varsa oral antikoagulanı geçici olarak kes

Majör Kanama Kritik Bölgede Veya Hayatı Tehdit Ediyor İse:

Oral Antikoagulan Tedaviyi kes

Warfarin alıyor ise 5-10 mg IV vit K uygula

Destek Tedavi

Bölgesel tedavi/Manuel kompresyon uygula

Antiplalet ajanları kes

Ek hastalıkları belirle ve tedavi et(trombositopeni, üremi gibi)

Erken cerrahi

Geri dönüş sağlayan ajan uygulamayı gözden geçir

Majör Olmayan Kanama Yatış, Cerrahi/Prosedürel Girişim Veya Transfüzyon Gerektiliyor İse:

Oral Antikoagulan Tedaviyi kes

Warfarin alıyor ise 5-10 mg IV vit K uygula
Warfarin almıyorsa geri dönüşü sağlayan ajan uygula

Destek Tedavi

Bölgesel tedavi/Manuel kompresyon uygula

Antiplatalet ajanları kes

Ek hastalıkları belirle ve tedavi et(trombositopeni, üremi gibi)

Erken cerrahi

Hasta stabilize olduğunda antikoagulasyona başla

Majör Olmayan Kanama Yatış, Cerrahi/Prosedürel Girişim Veya Transfüzyon Gerektirmiyor İse:

Oral Antikoagulan Tedaviyi devam etmeyi planla(uygun endikasyon varlığında aksi halde kesilmelidir)

Bölgesel tedavi/Manuel kompresyon uygula

Destek Tedavi

Ek hastalıkları belirle ve tedavi et(trombositopeni, üremi gibi)

Antiplatelet ajanları kesilmesini kar zarar göre değerlendir

Oral antikoagülasyon ilaç dozunun uygunluğunu değerlendir

Warfarin-Vitamin K Antagonistleri

- Warfarine bağı kanamalarda Vit K antagonistler kullanılabilir
- Vit K 25-50 ml salin içinde 15-30 dakikada yavaş iv uygulama INR'de 4-6 saatte hızlı bir düşüş sağlamaktadır. Oral alımda bu süre 18-24 saattir.
- K vitamininin uygulanması koagülopatide ani bir düzelme sağlayamayacağı için major kanamalı hastalarda replasman tedavileri uygulanmalıdır
- Replasman tedavilerinde PCC (protein kompleks konsantreleri) veya plazma kullanılabilir

PCC (protein kompleks konsantreleri)

- Aktive olmayan 3 faktörlü PCC' ler F2,9,10, ihmal edilebilir düzeyde F7, protein C ve S içerirken, aktive olmayan 4F-PCC'ler F2,7,9,10, protein C ve S içerirler
- Sadece 4F-PCC' ler K vitamini antagonistlerinin etkilerinin hızlı geri çevrilmesi için lisans sahibidirler.
- PCC kan grubu uyumu gerektirmez

Plazma

- Bir ünite plazma sadece vitamin K' ya bağlı pıhtılaşma faktörlerini değil, diğer koagülan faktörleri ve proteinleri de içerdiğinden spesifik olmayan bir geri dönüş sağlayan ajan olarak değerlendirilir. Plazma transfüzyonu ABO kan grubu eşleşmesi gerektirir. Bu nedenle ilk ünite plazmanın order edilmesinden uygulanmasına kadar geçen süre 90 dakikayı bulabilir. K vitamini antagonistlerinin etkilerinin hızlı bir şekilde geri döndürülmesi için gerekli olan plazma 15- 30 ml/kg iken bu dozajlama pratik olmadığından günümüzde dozaj 10-15 ml/kg olarak kullanılmaktadır

Dabigatran

- Devam eden ciddi kanaması veya hayatı tehdit eden hemorajisi olan veya acil prosedür gereksinimi
- Fab fragmanı olan ve dabigatranın trombine olan afinitesinin 350 katında dabigatrana karşı afinitesi olan **idarucizumab** kullanılabilir.
- İdarucizumab elinizde yok ise PCC veya aPCC (aktive protein kompleks konsantresi) 50 U/kg (maksimum doz 4000 u) olacak şekilde kullanılabilir
- Dabigatran serumdaki proteinlere çoğunlukla bağlanmadığından (>%85) özellikle bozulmuş renal fonksiyonu olan hastalarda ilaç seviyesi çok yüksek ise hemodiyaliz önerilmektedir.
- Eğer ilaç son 2-4 saat içinde alındı ise aktif kömür (50 g) kullanılabilir.

Apiksaban, Edoksaban Ve Rivaroksaban

- Antikoagölan etkisini geri döndürebilecek klinik olarak mümkün spesifik bir antidot günümüzde bulunmamaktadır.
- PCC ve aPCC'lerin hiçbirinin kanamalı veya acil cerrahi gereksinimi olan F Xa inhibitörleri ile tedavi edilen hastalar için etkinlik ve güvenirliliği gösterilmemiştir.
- 4F-PCC (50U/kg) oral direk faktör Xa inhibitörleri ile antikoagölasyonu sağlanan ciddi veya hayatı tehdit eden kanaması olan hastalarda makul bir seçenek
- Eğer ilaç son 2-4 saat içinde alındı ise aktif kömür (50 g) kullanılabilir.

Apiksaban, Edoksaban Ve Rivaroksaban

- Gelecekte Kullanacağımız İlaçlar :
- Andexanet alfa (andexanet): FXa inhibitörleri için klinik gelişim sürecinde olan spesifik bir geri dönüşü sağlayan ajandır.
- Ciraparantag (PER977) : Suda çözünen, küçük ve sentetik bir molekül olarak FXa ve trombinin direk ve indirek inhibitörlerini bağlar .

Özet

AJAN	Warfarin	Dabigatran	Apiksaban, Edoksaban Ve Rivaroksaban
4F-PCC	İlk Tercih	İkinci Tercih	İlk Tercih
aPCC	Endike değil	İkinci Tercih	İkinci Tercih
İdarucizumab	Endike değil	İlk Tercih	Endike değil
Plazma	4F-PCC Mevcut değilse	Endike değil	Endike değil

Özet

Warfarin	Dabigatran	Apiksaban, Edoksaban Ve Rivaroksaban
4 F PCC - INR 2-4 25 ünite/kg - INR 4-6 35 ünite/kg - INR >6 50 ünite/kg	5 gr İdarucizumab IV uygula	50 ünite/kg IV 4F PCC
Major kanama varlığında 1000 ünite	İdarucizumab yoksa 4F PCC veya aPCC 50 ünite/kg IV	4F PCC yoksa aPCC 50 ünite/kg IV
İntrakraniyal kanama 1500 ünite	Eğer ilaç son 2-4 saat içinde alındı ise aktif kömür (50 g) kullanılabilir.	Eğer ilaç son 2-4 saat içinde alındı ise aktif kömür (50 g) kullanılabilir.
4 F PCC yok ise plazma(10-15 ml/kg)		

- TEŞEKKÜRLER