

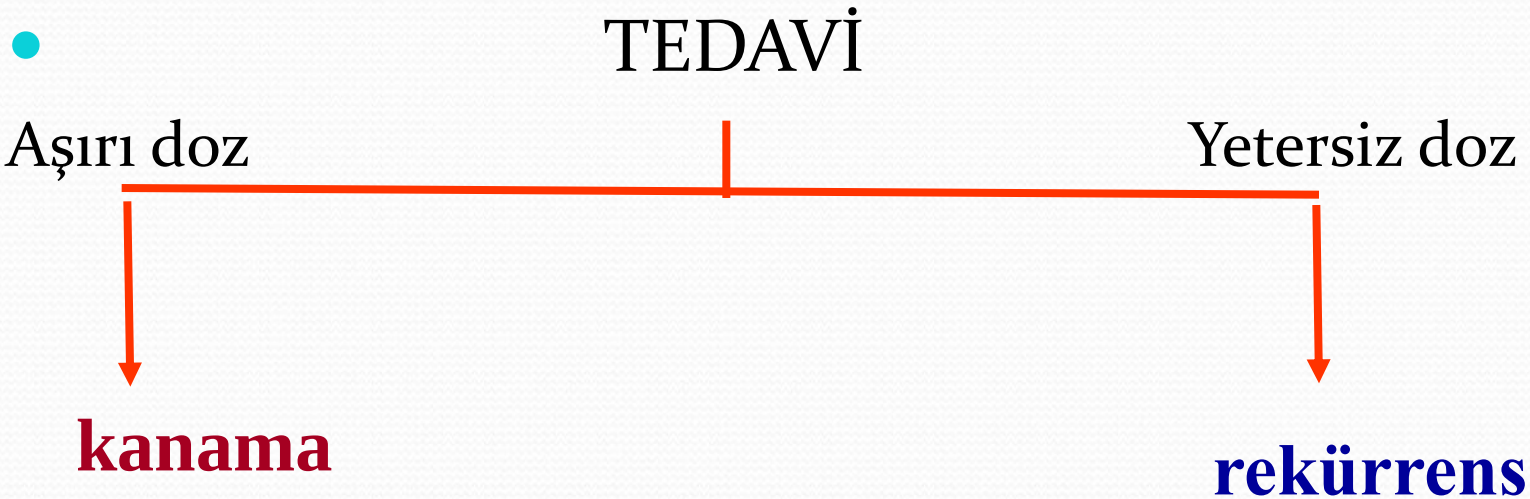
Pulmoner Emboli'de Antitrombotik ve Antifibrinolitik Tedaviler

DR.TURGUT DOLANBAY
Kafkas Üniversitesi Acil Tıp A.D.

- Günümüzde pulmoner embolinin yeni klavuzlar ve çalışmalar ışığında yapılan güncellemesinde akut dönemdeki primer yaklaşım benzer şekilde devam etmektedir.

- PE tedavisindeki yeni güncellemeler daha çok yeni kullanıma giren antikoagölan ilaçlar üzerinedir.

Pulmoner emboli tedavisinde klinisyeni arada bırakan durum!



PE' de tedavi seçenekleri nedir ?

- MEDİKAL TEDAVİ
 - Antikoagulasyon
 - Trombolizis
- CERRAHİ TEDAVİ
 - Embolektomi
 - VCI Filtresi

Medikal tedavide hangi ilaçlar kullanılmaktadır ?

- Antikoagulanlar
 - Standard heparin (UFH)
 - Düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH)
 - Vit. K antagonistleri
- Trombolitikler
 - Streptokinaz
 - Urokinaz
 - Rekombinan doku plazminojen aktivatörü (rt-PA)
- Yeni antikoagulanlar
 - Uzun etkili pentasakkaridler (Fondaparinux, idraparinux)
 - Oral direkt trombin inhibitörleri (ximelagatran)

Antikoagülanlar



Antikoagülan Tedaviye Nasıl Başlayalım?

- Heparin ile en az 5 günlük başlangıç tedavisi
- Heparin ile birlikte ya da 24 saat sonra başlanıp en az 3 ay sürdürülen oral antikoagülan tedavi

Standard Heparin(UFH) Uygulaması

- Sürekli infüzyon
- İntermittan infüzyon
 - Kanama riski
- İntermittan subkutan
 - Başlangıç antikoagülan yanıt düşük

UFH için önerilen tedavi

İV Heparin

Uygulama şekli	Başlangıç dozu	Devam dozu
Standard	5000-10000 IU	1300 IU/saat
Ağırlık bazlı	80 IU/kg	18 IU/kg/saat

İnfüzyon hızı aPTT=1.5-2.5xkontrol (45-70 sn) olacak şekilde ayarlanır

Heparin tedavisine direnç söz konusu mu ?

Klinik direnç :(<0%5)

*APTT terapötik düzeyde
iken rekürren PTE*

- Malignite (Adeno CA)
- Lupus antikoagulanları

İnvitro direnç :(%20)

*Yeterli heparin(>35000 U)ile
APTT subterapötik*

- Veriliş hatası
- Hızlı heparin klirensi(Masif PTE)
- Heparin inhib.(AT₃ azlığı)
- Heparin nötraliz. (Antikor)
- Birlikte İV nitrogliserin
- Artmış FVIII düzeyi

Heparinin en önemli yan etkisi ?

Kanama

Majör kanama :% 5

Risk düşük ise : % 1,

Yüksek ise : % 11

Risk faktörleri;

- Yaş
- Kanama bölgesi varlığı
- İnvazif girişimler
- Geçirilmiş operasyon
- Karaciğer hastalığı
- Ciddi trombositopeni
- Eş zamanlı antiplatelet ta da trombolitik ilaç

Heparinin diğ er yan etkileri

- Heparine bağı lı trombositopeni (HIT)
 - Benign HIT
 - İmmün HIT
- Osteoporoz
- Serum aminotransferazlarında yükselme
- Hiperkalemi
- Hipokalsemi
- Eozinofili
- Deri reaksiyonları
- Allerjik reaksiyonlar
- Alopesi

Heparin kaynaklı trombostopeni (HIT)

- Benign HIT
 - Erken dönemde ve nonimmün mekanizma ile oluşur. Reverzibldir.
- İmmün HIT (%01-02)
 - Paradoksik olarak arteriyel- venöz trombotik komplikasyonlarla birlikte.
 - Platelet faktör 4 + heparine karşı IgG antikorları gelişir.
 - Tedavinin 5-15. günü trombosit sayısı, $100.000/\text{mm}^3$ altında ya da başlangıç değerinin $>\%30 - 50$ düşer.
Heparin kesildiğinde trombosit sayısı 10 günde normale döner.
 - UFH ile tedavide LMWH'lere göre daha sıklıdır.

Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin (LMWH) UFH'ne göre avantajları nelerdir ?

- Plazma yarı ömrü uzundur. Günde tek ya da iki doz
- Renal yolla atılır, plasentayı geçmez
- Subkutan yola uygulanır
- Hospitalizasyon süresi çok daha kısadır
- Monitorizasyon gereksizdir
- Hemoraji riski daha az (UFH: % 10, DMAH: % 3)
- Uzun süreli kullanımda osteoporoz riski daha azdır
- HIT'e daha az yol açar

LMWH' ler PE tedavisinde etkin midir ?

EVET !

- Yüksek Riskli Olmayan PTE tedavisinde (101 hastada) nadroparin etkin ve güvenilir.
- Akut PE tedavisinde (13 meta analiz çalışması) PE nüksünü önlemede, mortaliteyi azaltmada DMAH, en az UFH kadar etkin, majör kanama oranı daha az

Düşük-molekül ağırlıklı heparin (LMWH)

AVANTAJ

Öngörülebilir Antikoagulan
yanıt

Düşük dozlarda biyoyararlılığı
daha iyi

Dozdan bağımsız klirens

Yarı ömrü daha uzun

MEKANİZMA

Plazma proteinlerine & diğer proteinlere(aktifleşmiş
trombosit ve endotel h.'den salınan) daha az bağlanır

endotele daha az bağlanır

makrofaja daha az bağlanır

makrofaja daha az bağlanır

Düşük-molekül ağırlıklı heparin (LMWH)

Akut PE tedavisinde;

- Ayaktan gelen akut DVT (PE yok) tedavisinde UFH kadar etkilidir.
- VTE tekrarlama oranı ,kanama ve mortalite açısından her 2 tedavi arasında fark yoktur..
- Laboratuvar izlem gerektirmez.

Düşük-molekül ağırlıklı heparin (LMWH)

TEDAVİ DOZLARI

Enoxaparine (Clexane 40, 60, 80, 100, 120 mg)

1-1.5 mg /kg sc

Nadroparine (Fraxiparine 0.4, 0.6 ml))
(Fraxodi 0.6, 0.8, 1 ml)

0.1 ml / 10 kg

Daltaparine (Fragmin 2500, 5000IU)

2 X 100 IU/kg

Warfarin için Kesin Kontrendikasyonlar

- Uyumsuz hastalar
- Belirgin karaciğer hastalığı
- SSS ve göz operasyonu geçirenler
- Gebelik

Warfarin'de İlaç Etkileşimi

ETKİSİNİ ARTIRANLAR

- Klorpromazin
- Kloral Hidrat
- Geniş spektrumlu antibiyotikler
- Allopurinol
- Simetidin
- Trisiklik antidepresanlar
- Disulfram
- Laksatifler
- Yüksek doz salisilatlar
- Tiroksin
- Klofibrat
- Flukonazol
- İzoniazid
- Metronidazol

ETKİSİNİ AZALTANLAR

- K vitamini Barbitüratlar
- Rifampin
- Kolestiramin
- Oral kontraseptifler
- Tiazidler
- Sukralfat
- Kortikosteroidler
- Nafsilin

Antikoagölan tedavi süresi ve yoğunluğu

	Süre	INR
Geçici risk fak + baldır DVT	6 hafta	2.0-3.0
Geçici risk fak + proksimal DVT	3 ay	2.0-3.0
Cerrahi girişim / travma..PE	6 ay	2.0-3.0
Tekrarlayan VTE + irreversible risk	> 12 ay	2.0 -3.0
İdiyopatik VTE	6 ay ~	2.0-3.0 1.5-2.0

Yeni oral antikoagülanlar

- Dabigatran,
 - Rivaroksaban,
 - Apiksaban
-
- -warfarin kadar etkili olan yeni grup ilaçlar warfarinden daha güvenli olduğu kabul edilmektedir.

Yeni antikoagülanlar

- Direkt trombin inhibitörleri

- Lepirudine
- Bivaluridine
- Argotaban
- Xmelagatran
- Dabigatran

- Faktör X a inhibitörleri

- Fondaparinux
- Rivaroksaban
- Apiksaban

- Sentetik ve semisentetik heparin analogları

- nadroparin

Trombolitik Tedavi

- Hızlı pıhtı erimesi
- Akciğer doku reperfüzyonu
- Sağ kalp yetmezliği düzelir.
- Insitu PE kaynağı (pelvis ve derin bacak DVT) eritilir (PE nüksü önlenir)
- Geç dönemde kronik pulmoner hipertansiyonu önler .

Trombolitik İlaçlar

- Streptokinaz (SK): C grubu b hemolitik streptokok
- Ürokinaz (UK): İnsan idrarı, insan embriyonu böbrek hücre kültürü
- Rekombinan doku plazminojen aktivatörü (rt-PA): rekombinan DNA teknolojisi

Trombolitikler ve Tedavi Dozları

	Yükleme Dozu	İdame Dozu	Süre
Streptokinaz	250.000 Ü (30 dak.) 1.500.000 Ü (1-2 saat)	100.000 Ü (sa.)	24 sa.
Ürokinaz	4400 Ü/kg (10 dak.) 1.000.000 Ü (10 dak.)	2200 Ü/kg (sa.) 2.000.000 Ü (110 dak)	12-24 sa.
rt-PA	100 mg (2 saat)	-	

Trombolitik tedavi kontindikasyonları

Mutlak

- Aktif kanama
- Yakın geçmişte intra kranyal kanama

Rölatif

- 10 gün içinde: Büyük cerrahi, doğum, biyopsi ya da basılmaz bir damara ponksiyon
- 15 gün içinde geçirilmiş ciddi travma.
- 1 ay içinde geçirilmiş beyin / göz cerrahisi
- 20 içinde geçirilmiş GIS kanama
- Kardiyopulmoner resüsitasyon

Trombolitik Tedavi Komplikasyonları

- Kanama..... % 6.3

- Majör kanama (fatal, intrakranial, cerrahi / transfüzyon gerektiren)
- İntrakranial kanama (%1.2) (% 50'si ölür)
 - *Serebral anevrizma, tümör, infarktüs, travma, cerrahi, diastolik kan basıncı fazla* ise risk artar

- Diğer

- Ateş, allerjik reaksiyon, bulantı, kusma, myalji, baş ağrısı

Trombolitik Tedaviye Bağlı Kanamanın Kontrolü

- Uygulama yapılan damara elle bası
- Adjuvan antikoagülasyonun kesilmesi
(gerekirse protamin sülfat)
- Taze donmuş plazma

Cerrahi Embolektomi

- İlk tedavi seçeneği değil.

- **Endikasyonları:**

Yüksek Riskli PTE olup:

- Trombolitik tedavinin kontrendike olduğu olgular
- Yoğun medikal tedavi + trombolizise yanıt vermeyen olgular

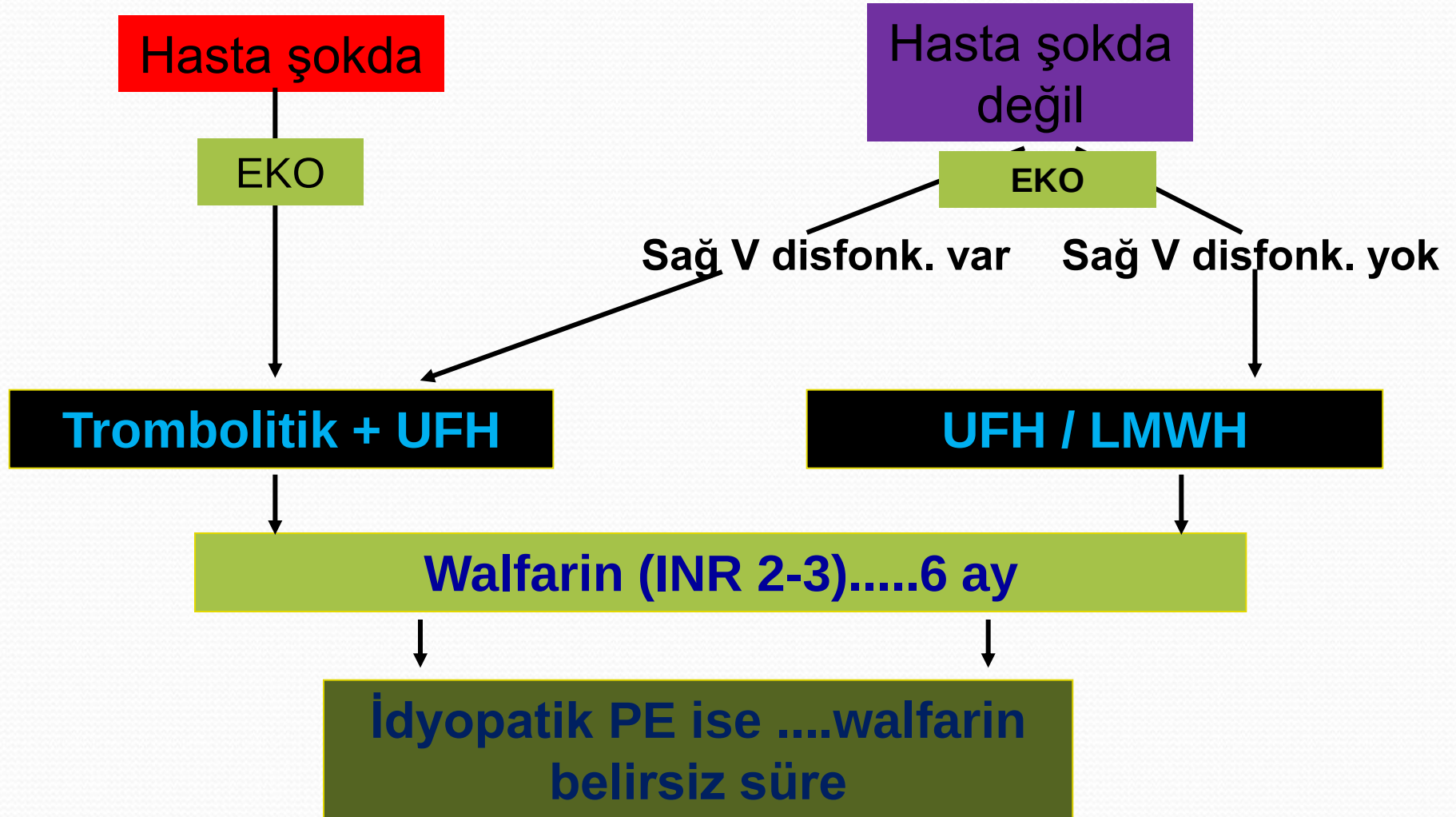
Vena Kava İnfirior Filtresi

- Rutin ve ilk tedavi seçeneği değil.

Kimlere takılmalı ?

- Antikoagülan tedavisi kontraendike olanlar
- Antikoagülan tedavisi komplikasyonu gelişmişse
- Yeterli antikoagülasyona karşın VTE tekrarlıyorsa

Yüksek Riskli PTE tedavi stratejisi



Yüksek Riskli Olmayan PE'nin başlangıç tedavisi için öneriler*

- Klinik kuşku yüksekse tanı sonuçlarını beklemeden antikoagülan tedavi başla.
- Tedavi: sc LMWH ya da iv UFH...5 g.
- Böbrek yetersizliği varsa iv UFH tercih et.(G2)
- IV UFH seçilmişse devamlı infüzyon yap
- Yüksek doz UFH kullanılacaksa doz ayarını anti Xa düzeylerine göre yap.
- Walfarini ilk gün başla ve INR stabilleşip > 2.0 olunca heparini kes.
- *Grade 2 öneriler

ÖZEL DURUMLAR

- **GEBE;** hemodinamisi stabil olan tanı almış olgularda en az 3 ay LMWH tedavisi önerilmekte. (kanıt düzeyi sınıf 1)
- **Kanserli hastalarda;** venöz tromboemboli riski artmış olsa da rutin profikalsi önerilmemekte. Tanı alan hastalarda LMWH ile tedavi düzenlenebilir.



TEŞEKKÜRLER..