

# WARFARİN KULLANAN HASTALARDA SIK KARŞILAŞILAN PROBLEMLER VE ÇÖZÜMLERİ\*

R.G Hart, R.L. Talbert, K. Kadri, M. Amato \*\*  
Kısaltarak çevirenler : N. Dericioğlu\*\*\*, O. Sarıbaş\*\*\*\*

Günümüzde kullanılan antiagregan ajanlar iskemik inme riskini ancak %25 oranında azalttığından daha etkili ilaçlara gereksinim duyulmaktadır. Warfarin gibi oral K vitamini antagonistleri 40 yılı aşkın bir süredir inme profilaksisinde kullanılmaktadır. Son 10 yıldır warfarin tedavisinde uygulanan INR monitörizasyonu ve daha düşük antikoagülasyon düzeyiyle kanama riski önemli ölçüde azalmış, bu da warfarine olan ilgiyi yeniden gündeme getirmiştir.

Bir hastaya warfarin ile antikoagülasyon indikasyonu bulunduğu zaman hastada kanama riskinin ne olduğu saptanmalı (yeni geçirilmiş veya tekrarlayan gastrointestinal kanama, kontrol altına alınamayan hipertansiyon, hasta uyumsuzluğu, kronik alkolizm, ciddi karaciğer bozukluğu kanama riskini artırır) ve hastanın tedaviden göreceği yararlar karşılaştırılmalıdır. Hasta için hedef INR belirlenmeli ve takipteki INR değerlerinin en az 2/3'ünün terapötik sınırlar içinde tutulmasına çalışılmalıdır. INR'de 0. 2'lik bir düşüş veya artış, progresif olmadığı sürece, dikkate alınmayabilir ve kontrol INR'ye bir ay sonra bakılır. Bu arada warfarin ile etkileşime girdiği bilinen bir ilaç başlandıktan veya kesildikten 1-2 hafta sonra INR'nin ölçülmesi uygundur.

Antikoagüle edilen hastaların eğitimi başarılı bir tedavi için gereklidir. İlacı tarif edildiği gibi kullanmanın ve belli aralıklarla INR değerini ölçtürmenin önemi vurgulanmalıdır. İlacın yan etkileri hakkında da bilgi verilmelidir. Normal ve dengeli bir beslenme önerilmeli bol miktarda K vitamini alınımından kaçınılmalıdır. Kanama riskini artıracak fiziksel aktivitelerden uzak durulmalıdır. Bayan hastalara warfarin kullanırken (teratojenik etki nedeniyle) gebe kalmamaları gerektiği söylenmelidir. Mümkünse alterne tedaviden kaçınmak ve

hastalara her gün aynı dozda ilaç önermek uyumu ve dolayısıyla tedavinin başarısını artırabilir.

Poliklinikte sık karşılaşılan bazı sorunlara yönelik çözüm önerileri aşağıda sunulmuştur.

## 1-Poliklinik koşullarında warfarin tedavisine başlanırken protein C ve S düzeylerine bakmak veya warfarin ile antikoagülasyon sağlanıncaya kadar heparin vermek gerekli midir?

Bilindiği gibi warfarin protein C ve S sentezini inhibe eder. Bu antikoagülanların katabolik yarılanma ömrü protrombin yani Faktör II'ninkinden daha kısadır. Warfarin tedavisine başlandıktan sonra prokoagülan faktörler (2, 7, 9 ve 10) ile endojen antikoagülanlar (protein C ve S) arasındaki denge antikoagülanlar aleyhine bozulur. Protein C ve S eksikliği, warfarine bağlı deri nekrozundan sorumludur ancak bu komplikasyon oldukça nadir görülür. Eğer hastanın öz veya soy geçmişinde atipik, açıklanamayan veya tekrarlayan tromboz öyküsü yoksa , hasta akut devrede değilse ve protein C ve S eksikliğine neden olabilecek bir hastalığı (nefrotik sendrom gibi) yoksa bu antikoagülanların düzeyine bakmak gerekli değildir.

## 2-Warfarin tedavisine başlanmadan önce hangi laboratuvar parametrelerine bakılmalıdır?

INR, aPTT, hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı, tiroid ve karaciğer fonksiyon testleri ile serum albumin düzeyine bakmak gerekir. Hematolojik testler warfarin kullanımına kontrendikasyon bulunup bulunmadığını araştırmak amacıyla yapılırken diğer testler, koagülasyon sistemini etkileyebilecek, warfarinin farmakodinami veya farmakokinetiğini değiştirebilecek bir hastalık olup olmadığını anlamakta yardımcı olur.

## 3-Poliklinikte warfarin tedavisine başlandıktan ne kadar sonra ilk INR değerine bakılmalıdır?

İlk warfarin dozundan 5-7 gün sonra bakılmalıdır. Yetmiş beş yaşın üzerindeki hastalarda, karaciğer hastalığı veya konjestif kalp yetmezliği bulunanlarda INR'nin beklenmeyen bir yükselişini tespit etmek amacıyla daha erken (3-4 gün) bakmak yararlı olabilir.

\*: Warfarin for Prevention of Stroke: A Practical, Clinical Review, THE NEUROLOGIST 2: 319-341, 1996, 147 Kaynak

\*\* : Department of Medicine (R.G.H) and Pharmacology (M.A.), Texas Health Science Center, San Antonio, Texas; the University of Texas, School of Pharmacy, Austin, Texas (R.L.T), the Anticoagulation Clinic, University health System, San Antonio Texas (K.K)

\*\*\*: Araş Gör Dr ;

\*\*\*\*: Prof. Dr. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara



#### **4-Eğer laboratuvarında INR değeri çalışılmıyorsa PTZ veya PTZ oranına bakmak yeterli midir?**

Sadece PTZ veya PTZ oranına bakarak tedaviyi monitörize etmek oldukça zordur. PTZ'yi ölçmede kullanılan tromboplastinlerin sensitiviteleleri arasında belirgin farklılıklar vardır ve bu ancak ISI (International Sensitivity Index) yoluyla INR kullanılarak düzeltiler. Yine ISI değeri 1'e yakın olan tromboplastinleri tercih etmekte yarar vardır.

#### **5-Atrial fibrilasyonlu bir hastada inme profilaksisine başlarken farklı yaşlardaki hastalarda (ör: 60 ve 80 yaşında) warfarin dozu ne olmalıdır?**

Altmış yaşına kadar olan hastalarda karaciğer, tiroid hastalığı yada konjestif kalp yetmezliği yoksa günde 5 mg ile başlanabilir. Altmıştan sonraki her 10 yıl için başlangıç dozu günde 1 mg azaltılmalıdır. Seksen yaş ve üzerindeki hastalar warfarine çok duyarlı olabileceklerinden başlangıç dozu günde 2.5 mg'ı aşmamalıdır. Genç hastalarda INR 1-2 haftada dengeye ulaşırken yaşlılarda bu süre daha uzundur ve warfarin dozunu arttırmadan önce 2-3 hafta beklemek gerekir.

#### **6-Warfarin kullanan ve eklem ağrıları olan hastalarda nonsteroid antienflamatuar ajanlar (NSAİA) güvenle kullanılabilir mi?**

Bu durumda osteoartritli hastalarda tercih edilecek ilaç acetaminophen olmalıdır, çünkü daha az gastrointestinal iritasyon yapar, invitro trombosit agregasyonunu etkilemez ve etkili bir analjeziktir. Günde 2gr'dan fazla acetaminophen kullananlarda INR değeri yükselebilir. Hepatotoksisite nedeniyle günde 4 gr aşılmamalıdır. NSAİA warfarinle birlikte kullanıldıklarında gastrointestinal kanama riski artar.

#### **7- Bir hastanın INR değeri belli dozdaki warfarinle 6 aydır stabilse INR 2 ayda bir bakılabilir mi?**

INR'nin stabilitesini belirlemek oldukça güçtür. Bu değer hangi hastalarda stabil olup hangilerinde olmadığını belirleyecek kriterler saptanamamıştır. Bu nedenle ayda bir INR bakmak yararlı olacaktır. Eğer INR bir yılı aşkındır stabil gidiyorsa en fazla 6 haftada bir bakmak gerekir.

#### **8-Antikoagüle hastalarda INR'den başka hangi laboratuvar tetkiklerine bakılmalıdır?**

Genellikle kanama bulgu ve belirtileri yoksa başka bir şeye bakmaya gerek yoktur. Belki gizli kanama sonucu gelişebilecek anemiyi saptamak için yılda bir tam kan sayımı yapılabilir.

#### **9-Hasta ilacını tarif edildiği gibi kullanmasına rağmen INR değerinde fluktuasyonlar oluyorsa bunun nedeni ne olabilir?**

Diyet değişiklikleri (özellikle K vitamini içeren yiyecekler), eşlik eden hastalığı alevlenme veya remisyonlar (konjestif kalp yetmezliği gibi), ilaç etkileşimleri, alkol alımı, fiziksel aktivitedeki değişiklikler INR'de oynamaya neden olabilir. Warfarin kullanım şemasındaki karışıklığın hasta uyumunu güçleştirilmesi bir diğer faktördür. INR'nin fluktuasyon gösterdiği hastalarda kanama riski daha yüksek olduğundan yakın takip gerektiği unutulmamalıdır.

#### **10-Hastanın INR değeri son birkaç aydır stabilken şimdi 8 olarak geldi. Bu durumda ne yapılmalı?**

İlk yapılacak iş olası bir laboratuvar hatasını ekarte etmek için testi tekrarlamaktır. Sonuç yine aynı şekilde gelirse ve hastanın kanaması yoksa warfarin tedavisine geçici olarak ara verip hergün veya günün başında INR'ye bakmak gerekir. Kanama riski çoksa K vitamini verilebilir, ancak bu durumda INR değerini kontrol etmenin zor olacağı da akılda tutulmalıdır. Parenteral K vitamini INR'yi 8 saatte etkilemeye başlar ve 24 saatte normale döndürür. Eğer kanama varsa bunun yeri ve miktarına göre K vitamini ve taze donmuş plazma verilmelidir. Kanama yoksa ve INR değeri 6-10 arasındaysa K vitamini kullanımı genellikle tavsiye edilmektedir. Kanamanın ciddi boyutlarda olduğu durumlarda donmuş plazma veya protrombin konsantreleri vermek gerekir. K vitamininin optimum dozu, hangi durumlarda ve ne şekilde verileceği konusunda kesin bir fikir birliği yoktur. Az sayıda hastalarla yapılan sınırlı çalışmalar intravenöz yoldan verilen K vitamininin subkutan veya oral kullanıma göre daha üstün olduğunu savunmaktadır. Optimum doz bilinmemektedir, ancak kanaması olmayan ve antikoagülasyonun süreklilik gerektirdiği hastalarda warfarin rezistansı gelişmemesi için 10 mg'ı aşan dozlardan kaçınmak gerekir.

#### **11-Hastanın gelecek hafta dışıde kanal tedavisi var. Bu ve benzeri cerrahi girişimlerde ne yapılmalı?**

Bu durumlarda genellikle lokal kanama kontrolü ciddi kan kaybını önler. Yüksek dozda antikoagülen kullanan hastalarda transenamik veya aminokaproik asitli solüsyonlarla ağız çalkalamak ciddi kanamayı engeller. Daha ciddi cerrahi girişimlerde tromboemboli riski göz önüne alınarak birkaç seçenektten biri uygulanabilir. Yüksek riskli hastalarda (ör: mekanik kalp kapağı olanlar) warfarinden yüksek doz (ortalama 12 saatte bir 17500 ü)

subkutan heparine geçilebileceği gibi preoperatif dönemde 3-5 gün süreyle düşük moleküler ağırlıklı heparin de verilebilir. Hasta yatırıldıktan sonra operasyondan 3 saat öncesine kadar intravenöz yoldan heparin verilebilir. Postoperatif dönemde heparine başlanabilir. Warfarin ise bir veya iki gün sonra eklenir. Kısa vadede düşük tromboemboli riski taşıyan hastalarda operasyondan 5-7 gün önce tedavi kesilip INR'nin normale dönmesi beklenebilir. Postoperatif dönemde warfarine yeniden başlanır. Eğer cerrah düşük doz antikoagülasyonun büyük risk oluşturmayacağını düşünüyorsa operasyondan 2-3 gün önce warfarin kesilerek INR normalin 1.5 katına kadar düşürülebilir.

## **12-Antikoagüle hastalar özel bir klinikte mi takip edilmeli?**

Antikoagülasyon klinikleri hastalar için en iyi koşulları sağlar ancak iyi bir nörolog sistematik bir yaklaşımla etkili warfarin tedavisi uygulayabilir. Bu konuda özel olarak yetiştirilecek bir hemşire INR değerlerini doktorla birlikte gözden geçirmek koşuluyla hastaların takibinde kolaylık sağlayabilir. Yine antikoagüle hastaların her 3-6 ayda bir kontrole gelmeleri uygundur. Başarılı bir antikoagülasyonda INR değerlerinin en az yansı hedef (INR:2-3) değerler içinde, yine 2/3'ü 1.8-3.2 arasında bulunmalıdır.