



Türkiye Klinikleri

GOLD JOURNAL

Cilt / Vol : 2 Sayı / No : 6 Yıl / Year : 2017

Oral Antikoagülan Tedavinin Geri Döndürülmesi

Editör: Prof. Dr. Yıldray ÇETE

Türkiye Klinikleri Gold Journal

Cofact®

faktör II, VII, IX, X 10mL ve 20mL
Heparinsiz

15
dakikada
hedef
INR



Türkiye Klinikleri

GOLD JOURNAL

Türkiye Klinikleri tüm işlemlerini elektronik ortamda internet üzerinden yürütmektedir. İşlemlerinizi "kullanıcı adı ve şifrenizi" kullanarak www.turkiyeklinikleri.com adresinden yapabilirsiniz.

Yeni kayıt olmak için; www.turkiyeklinikleri.com adresinden önce "Online Makale İşlemleri" butonuna daha sonra "Yeni Kullanıcı" linkine tıklayınız.

Sorularınız için;

Bilgi İşlem Servisi

Tel: 0312 286 56 56 / 115

e-posta: bilgisistem@turkiyeklinikleri.com

Türkiye Klinikleri Dergilerine makale göndermek için; www.turkiyeklinikleri.com adresindeki "Online Makale İşlemleri" butonunu tıklayınız (Yalnız bu yolla gönderilen makaleler işleme alınmaktadır).

Makale yazım kuralları için; www.turkiyeklinikleri.com adresindeki "Dergiler ve Kitaplar" butonundan ilgili derginin internet sitesine erişerek "Yazım Kuralları" linkini tıklayınız.

Makalelerle ilgili görüşmek için;

Yazı İşleri Servisi

Tel: 0312 286 56 56 / 119

e-posta: yazisleri@turkiyeklinikleri.com

Türkiye Klinikleri Dergilerine abone olmak ve yayınlanmış diğer sayılarına ulaşmak için; www.turkiyeklinikleri.com adresindeki "Online Alışveriş" linkini tıklayınız.

Abone işlemleriyle ilgili görüşmek için;

Abone ve Halkla İlişkiler Servisi

Tel: 0312 286 56 56 / 118

e-posta: abone@turkiyeklinikleri.com

Türkiye Klinikleri Dergilerine reklam vermek için;

Pazarlama Satış-Proje Servisi

Tel: 0312 286 56 56 / 152

e-posta: pazarlama@turkiyeklinikleri.com

Medikal Direktör: Dr. Deniz Akagündüz Akgül

Medikal Danışman: Dr. Figen Yavuz

YAYIN HAKKI: Türkiye Klinikleri Gold Journal'da yayınlanan yazılar, resim, şekil ve tablolar yayıncının yazılı izni olmadan kısmen veya tamamen herhangi bir vasıta ile basılamaz, çoğaltılamaz. Bilimsel amaçlarla (kaynak göstermek kaydıyla) özetleme ve alıntı yapılabilir. Dergide yayınlanan yazı, şekil ve resimlerden yazarları, ilan ve reklamlardan firmaları sorumludur.

Bu çalışmada; içerik düzenlemesi, redaksiyon ve dizgi-tasarım Türkiye Klinikleri tarafından gerçekleştirilmiştir.

Türkiye Klinikleri dergileri halka açık yerlerde satılmaz. Sağlıkla ilgili kişi ve kurumlara abonelik usulü gönderilir.

Yayına verilmiş tarihi: 22.12.2017

All procedures regarding Türkiye Klinikleri publications are online. Türkiye Klinikleri web site can be reached through www.turkiyeklinikleri.com, all transactions can be made with a user-name and password.

New Users; can be reached through <http://www.turkiyeklinikleri.com/default/en-index.html>. Use Online Article Submission link and then click on New Registration.

For questions and comments;

Data Processing Department

Phone: +90 312 286 56 56 / 146

E-mail: bilgisistem@turkiyeklinikleri.com

To send articles to Türkiye Klinikleri Journals; click on Online Article Submission link at <http://www.turkiyeklinikleri.com/default/en-index.html>. For consideration, all articles must be submitted online. Articles submitted in other forms will not be considered.

Rules and regulations for manuscript writing; can be reached through <http://www.turkiyeklinikleri.com/default/en-index.html>. Use "Journals and Books" link to reach the list of journals. Click on related journal to reach "Editorial Policies" regarding the journal.

For question regarding manuscripts;

Manuscript Editing Department

Phone: +90 312 286 56 56 / 146

E-mail: yazisleri@turkiyeklinikleri.com

To subscribe and to reach former issues of Türkiye Klinikleri Journals; click on "Online Subscription" at <http://www.turkiyeklinikleri.com/default/en-index.html>.

To subscribe;

Subscription and Public Relations Department

Phone: +90 312 286 56 56 / 146

E-mail: abone@turkiyeklinikleri.com

To place advertisements;

Marketing Sales-Project Department

Phone: +90 312 286 56 56 / 146

E-mail: pazarlama@turkiyeklinikleri.com

Medical Director: Deniz Akagündüz Akgül, MD

Medical Advisor: Figen Yavuz, MD

COPYRIGHT: All articles, drawings, figures and tables published in Türkiye Klinikleri Gold Journal cannot be reproduced in whole or in part without prior written permission from the publisher. Only for scientific purposes summarizing and quotations can be done with the condition of proper citations listed as references. Responsibility of the articles, figures and photos belongs to authors. And advertising parties are fully responsible for their advertisements.

In this study, content editing, proofreading, and typesetting-design are performed by Türkiye Klinikleri.

Türkiye Klinikleri Journals cannot be sold by second parties, but will be distributed to persons in the related fields of health through subscriptions.

BASILDIĞI YER-BASIMCI-YAYIMCI

Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş. adına

İmtiyaz Sahibi ve Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Prof. Dr. Hikmet Akgül

Yönetim Yeri:

Türkocağı Cad. No:30 06520 Balgat/Ankara/Türkiye

Tel : 0 312 286 56 56

Faks : 0 312 220 04 70

e-posta : info@turkiyeklinikleri.com

web : www.turkiyeklinikleri.com



Türkiye Klinikleri

Online ISSN: 2564-7083

PUBLISHING HOUSE-PUBLISHER

On behalf of Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş.

General Manager:

Prof. Hikmet Akgül, MD

Administration Address:

Türkocağı Cad. No:30 06520 Balgat/Ankara/Türkiye

Phone : +90 312 286 56 56

Fax : +90 312 220 04 70

e-mail : info@turkiyeklinikleri.com

web : www.turkiyeklinikleri.com

Türkiye Klinikleri

GOLD JOURNAL

Cilt Vol 2 Sayı No 6 Yıl Year 2017

İÇİNDEKİLER CONTENTS

ÖN SÖZ

1 Oral Antikoagülan Tedavinin Geri Döndürülmesi

12 Kaynaklar

*Dergide yayımlanan makalelerin yazar kurum bilgilerinde OHAL nedeni ile değişiklikler oluşmuş olabilir.
Bu değişiklikler nedeni ile oluşabilecek her türlü sorumluluk yazar(lar)ın kendisine ait olup, yayınevi herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.*

Dergide yayımlanan şekil/resimlerin renkli hâli için:
<http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/gold-journal/2564-7083/>

ÖN SÖZ

Değerli Meslektaşlarım,

Sonradan edinilen kanama bozukluklarının içerisinde, çok sayıda faktör eksikliği ile seyreden K vitamini antagonisti olarak kullanılan antikoagülan ilaçların önemli bir yeri vardır. Bu ilaçların kullanımına ikincil olarak gelişen kanamalar, basit bir klinik tablo ile karşımıza çıkabileceği gibi zaman zaman hayatı tehdit eden kanama tablosu da gelişebilir. Hayatı tehdit eden kanamalı durumlardan, elektif ya da acil cerrahi geçirmesi gereken ve vitamin K antagonisti ya da direkt oral antikoagülan kullanan hastaların yönetimine kadar oldukça geniş bir spektrumu olan klinik tablonun konu ile ilgili hekimler tarafından kanıta dayalı, maliyet etkin olarak tedavi edilmesi de gerekmektedir.

Taze donmuş plazma, antikoagülasyona bağlı meydana gelen, yaşamı tehdit eden kanamalar, yaşam kurtarıcı veya elektif cerrahi girişim gerekliliği olan antikoagüle hastalar ya da doğumsal olarak pıhtılaşma faktör eksikliği olan hastaların aşırı kanama durumları ve girişimsel işlem veya cerrahi öncesi kullanılmak üzere uzun zamandır mevcut olan bir üründür. Ancak; acil koşullarda elde edilmesi için zaman gerektirmesi, elde edildikten sonra çözülme gerektirmesi, bir kan ürünü transfüzyonu olarak allerjik reaksiyonlar, enfeksiyon geçişi gibi yan etkilere sahip olması ve tedavi için gerekli olan hacim miktarının kalp yetmezliği başta olmak üzere bazı klinik durumlarda fazla olması gibi nedenler kullanımlarını sınırlamaktadır.

Protrombin kompleks konsantreleri, insan protrombin proteinlerini yani vitamin K bağımlı faktörleri ve doğal antikoagülan proteinleri içeren liyofilize ürünlerdir. Aktif ve inaktif formlarının yanı sıra, dünya genelinde içerdikleri faktör sayısına göre üç ya da dört faktörlü protrombin kompleks konsantreleri mevcuttur.

Protrombin kompleks konsantreleri; kullanıma hazır şekilde bulunmaları, hacim yükü oluşturmamaları ve hastalık geçiş riskinin daha düşük olması gibi nedenlerle son yıllarda yayımlanan birçok kılavuz tarafından önerilmektedirler.

Bu derlemede, başta vitamin K antagonisti kullanımına ikincil kanamalar olmak üzere, yeni nesil oral antikoagülan kullanımına bağlı oluşan kanamalı durumların yönetimi de ayrıntıları ile sunulmaktadır. İyi okumalar dilerim.

Prof. Dr. Yıldırım Çete
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Acil Tıp Ana Bilim Dalı

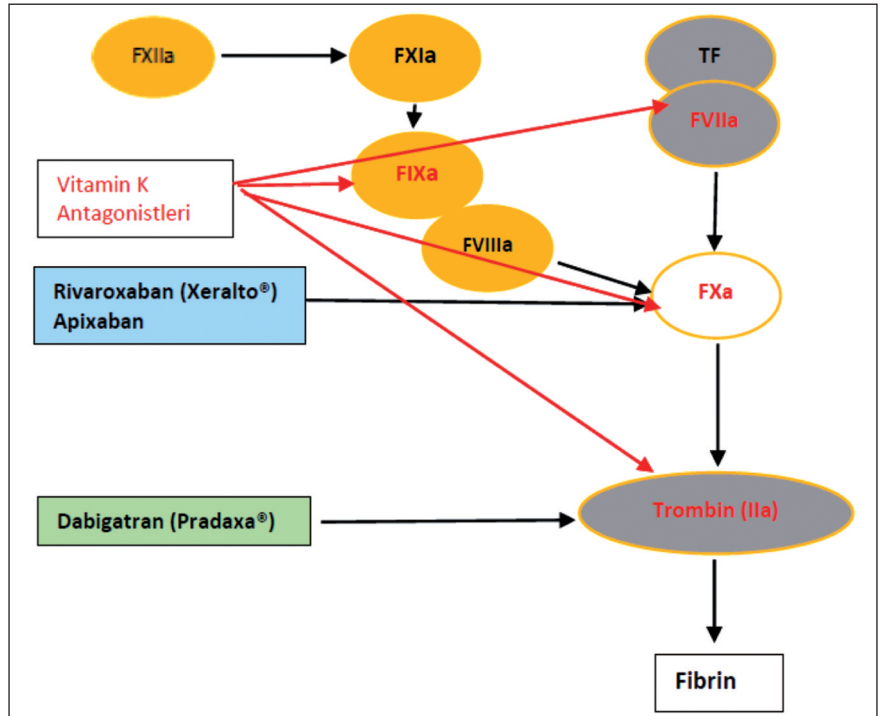
Oral Antikoagülan Tedavinin Geri Döndürülmesi

Mehmet Ali KARACA^a
Bülent ERBİL^a

^aAcil Tıp AD,
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Yazışma Adresi/Correspondence:
Mehmet Ali KARACA
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Acil Tıp AD,
Ankara, TÜRKİYE
mehmetalikaraca@gmail.com

Vitamin K antagonistleri (VKA) 50 yıldan daha fazla süredir, anfraksiyone heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) de yaklaşık 35 yıldır arteriyel ve venöz tromboembolinin tedavisinde kullanılmaktadır. Son 10 yıldır direkt oral antikoagülanlar (DOAK) da bu tedavide yerini almaya başlamıştır (Şekil 1).



ŞEKİL 1: Oral antikoagülanların etki mekanizması.

Dumont B1, Faille D, Aizenberg N. [New oral anticoagulant drugs: dabigatran, rivaroxaban and apixaban. Present and future]. Med Sci (Paris) 2011;27(5):493-500. doi: 10.1051/medsci/2011275014. Epub 2011 May 25.

VİTAMİN K ANTAGONİSTLERİ (VARFARİN)

Primer ve sekonder tromboembolik olayların önlenmesi için çok etkin bir tedavi olmasına rağmen aşırı antikoagülasyona bağlı sorunlar gelişebilmek-

tedir. Varfarine bağı en yaygın görülen komplikasyon kanamadır ve varfarin alan hastaların %1'inde kanama riski bulunmaktadır. Son yıllarda bu oranın bazı ülkelerde %1,7'ye kadar yükseldiği rapor edilmiştir. Varfarin tedavisi alan hastalarda intrakraniyal kanama ve ölüm dâhil olmak üzere hastaneye yatış gerektiren majör kanamaların oranı yılda %1,2-8,1'dir. VKA alan çok sayıda hastada varis dışı üst akut gastrointestinal (Gİ) kanama oranları %8-10 olarak saptanmıştır.

Varfarin tedavisinin başlandığı ilk üç ay, kanama riskinin en yüksek olduğu dönemdir. İlk aylarda gelişen kanamalar sıklıkla Gİ ve üriner sistemde görülmektedir. Kanama vakalarının çoğunluğu klinik olarak ciddi değildir. Kanamanın meydana gelişi, altta yatan organa özgü lezyonlara bağlıdır ve nedenler dikkatle araştırılmalıdır.

Kanama riski antikoagülasyon rejiminin gücüne bağlı olmakla birlikte, en ciddi kanama olayları tedavi düzeyinin çok üstünde olan "international normalized ratio (INR)" düzeyleri ile ilişkili olarak gelişmektedir. Kanama için majör faktör INR düzeyidir. INR düzeyi 2,0-2,9'dan 3,0-4,4'e çıktığında kanama riskinin iki kat; INR düzeyi 4,5-6,0 olduğunda ise bu riskin dört kat arttığı gösterilmiştir. INR düzeyinde her 0,5'lik yükselme, majör kanama (sıklıkla intrakraniyal) riskini 1,43 oranında artırmaktadır. Tablo 1'de INR düzeyleri ile kanama oranları arasındaki ilişki görülmektedir.

Gözlemsel çalışmalar; kanama riskinin ayrıca yaş, kanama öyküsünün bulunması ve spesifik yandaş hastalıklara bağlı olduğunu da göstermektedir. Genel olarak yaşlı hastalar varfarine bağı antikoagülan etkiye daha çok duyarlıdır. Mevcut tedaviye ek olarak hastaya yeni ilaçların başlanması kanama riskinde artışa neden olmaktadır. Varfarin metabolizmasını sıklıkla etkileyen ilaç-

lar; antibiyotikler, amiodaron, statinler, antikonvülsanlar ve bazı bitkisel ürünlerdir. Düşük ve orta düzey alkol alımlarının varfarin metabolizması üzerine etkileri minimumdur, fakat ağır alkoliklerde düşme olaylarında artış, alkole bağı gastrit, kötü beslenme gibi eşlik eden faktörler kanama riskini artırmaktadır.

Varfarine bağı kanamaya neden olan değiştirilebilir risk faktörleri Tablo 2'de görülmektedir. Bu risk faktörleri, kanamayı öngörme skorlamalarında (örneğin; atriyal fibrilasyon için HAS-BLED: hipertansiyon, anormal karaciğer ve böbrek fonksiyonu, inme, kanama öyküsü veya yatkınlığı, dengeless INR, yaşlılık >65 yaş, alkol veya madde kullanımı) kullanılmaktadır.

Oral antikoagülan (OAK) kullanımı esnasında hastaların %1'i majör kanama nedeni ile kaybedilmektedir. İntrakraniyal kanama en yüksek ölüm riskine sahiptir; OAK kullanan intrakraniyal kanamalı hastaların %60'a yakını kaybedilmektedir. Yüksek mortaliteye neden olan en önemli etken, antikoagülasyonun geri döndürülmemesidir. Bu konuda üst Gİ sistem kanamalı hastalarda yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır. Üst Gİ sistem kanamalı hastalarda başvuru sırasında INR düzeyinin 1,5 ve üzeri olmasının mortalite için bağımsız ve geçerli bir prediktör faktör olduğu, INR düzeyinin 1,8 ve altına düşürülmesinin resüsitasyonun önemli bir parçası olduğu ve mortalite oranında azalma sağladığı gösterilmiştir.

OAK'ya bağı kanamalar ölümcül, majör ve minör olarak sınırlansa da kanama için standart bir tanım bulunmamaktadır (Tablo 3).

Rehberlerde, VKA ile tedavi edilen hastalar için üç farklı risk durumu belirtilmektedir:

TABLO 1: INR düzeyleri ile kanama oranları arasındaki ilişki.*

INR düzeyi	Yılda 100 hastada görölme oranı	Kırk sekiz saat içinde kanama gelişme riski
2-2,9	4,8	1/4.000
3-4,4	9,5	1/2.000
4,5-6,9	40,5	1/500
>7,0	200	1/100

* Baglin T. Management of warfarin (coumarin) overdose. Blood Rev 1998;12(2):91-8.

TABLO 2: Antikoagülan tedavide kanama komplikasyonları için risk faktörleri.¹

Risk faktörü kategorisi	Spesifik risk faktörleri
Yaş	>65 yaş
Kardiyak	Kontrollsüz hipertansiyon
Gastrointestinal	Gİ kanama, aktif peptik ülser ve karaciğer yetmezliği öyküsü
Hematolojik/onkolojik	Trombositopeni (trombosit sayısı <50 109/L), trombosit fonksiyon bozukluğu, koagülasyon bozuklukları, malignite varlığı
Nörolojik	İnme, bilişsel ya da psikolojik hastalık öyküsü
Renal	Böbrek yetmezliği
Travma	Yakın dönemde travma, düşme öyküsü (son yıl >3'ten fazla düşme öyküsü veya tekrarlayan yaralanmalı düşmeler)
Alkol	Aşırı alkol alımı
İlaçlar*	Aspirin, COX-1 spesifik steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar, (COX-II inhibitörlerin trombosit fonksiyonları üzerinde etkisi yoktur, fakat varfarin üzerine vardır), hemostaz üzerine etkili "doğal ilaçlar"

*Çoklu ilaç kullanımı olanlarda varfarinin etkilerinin dikkatli takibi riskin azaltılması için kritiktir.

Gİ: Gastrointestinal.

1. Asemptomatik hastalarda VKA aşırı dozu,
2. Aşırı doz olsun/olmasın spontan veya travmaya bağlı kanama,
3. Elektif ya da acil cerrahi ya da diğer invazif işlemler.

Bu rehberler, risk altındaki durumlar ve kanama olaylarının yönetimini ve böylelikle tedaviye bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmayı amaçlamaktadır. Rehberler aile hekimlerine, analistlere, hemşirelere, acil servis doktorlarına, primer olarak veya hastanede VKA tedavisini düzenleyenlere yönelik hazırlanmıştır.

Rehberlerde, bu hastaların yönetimi kanamanın ciddiyetine göre düzenlenmektedir.

KANAMA ŞİDDETİNİN SINIFLANDIRILMASI

Kanamanın ciddiyetini saptamaya yönelik çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Rehberler Fransa'da mevcut klinik uygulama ve deneyimlere göre

adapte edilmiştir. Varfarine bağlı ciddi, potansiyel ciddi kanama aşağıda belirtilen özelliklerden en az birini içermektedir:

- Geleneksel yöntemlere göre durdurulamayan eksternal kanamalar,
- Hemodinamik instabilite, sistolik kan basıncının <90 mmHg veya normalden 40 mmHg düşük olması veya ortalama arteriyel basıncın 65 mmHg'dan düşük olması veya şok bulgularının olması,
- Kanamayı durdurabilmek için cerrahi, girişimsel radyolojik işlemler, endoskopi gibi acil prosedürlere ihtiyaç duyulması,
- Eritrosit transfüzyonuna ihtiyaç duyulması,
- Hayatı tehdit eden kanama veya fonksiyon kaybına neden olan kanamalar, örneğin; intrakraniyal ya da intraspinal kanama, intraoküler veya retro-orbital kanama, hemotoraks, hemoperitonium, hemoperikardium, derin kas hematomu ve/veya sinir basısı sendromu, akut Gİ kanama ve hemartroz.

TABLO 3: Oral antikoagülasyona bağlı kanamaların tanımı.²

Ölümçül	Kanamaya bağlı ölüm
Majör	İntrakraniyal
	Retroperitoneal
	İntraoküler
	Kas içi kanama ve kompartman sendromu
	Kanama için invazif prosedürlerin gerekli olması
	Herhangi bir açıklıktan aktif kanama ve beraberinde sistolik kan basıncı <90 mmHg, oligüri veya hemoglobin düzeyinde >2 g/dL düşme
Minör	Diğer kanama türleri

Bunların dışındaki kanamalar “ciddi olmayan kanama” olarak sınıflandırılmaktadır.

1. Ciddi olmayan kanamaların yönetimi: Bu konu ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden öneriler profesyonel konsensüse dayanmaktadır. Kanama türü ve hastanın tıbbi ve sosyal çevresi uygunsa (örneğin; burun kanaması kolaylıkla kontrol altına alınabiliyorsa) hastanın yönetiminde primer bakı verilmesi yeterlidir. Hızlı şekilde INR düzeyine bakılmalıdır. INR düzeyi yüksekse uygun tedaviyle düşürülmelidir. Kanamanın kaynağı araştırılmalıdır. Sonraki yönetim, kanamanın türü ve ilk tedaviye yanıtı göre planlanmalıdır. Kanama hızlı şekilde kontrol altına alınamazsa “ciddi olmayan kanama” olarak değerlendirilmemeli ve hasta, antikoagülasyonun düzeltilmesi için hastaneye yatırılmalıdır.

Avustralya rehberlerine göre; INR düzeyi ≥ 2 ve ciddi olmayan fakat klinik olarak önem taşıyan kanamalarda; varfarin kesilmeli, vitamin K1 5-10 mg intravenöz (IV) verilmeli, INR düzeyine göre doz ayarlaması yapılarak protombin kompleks konsantresi [prothrombin complex concentrate (PCC)] 35-50 IU/kg IV verilmelidir. Eğer PCC bulunamazsa taze donmuş plazma (TDP) 15 mL/kg dozunda verilmelidir.

Minör kanama vakalarında; varfarin kesilmeli, bir gün sonra INR düzeyi bakılmalı ve hedef tedavi aralığına ulaşılan kadar varfarin dozu ayarlanmalıdır. Kanama riski yüksek vakalarda INR düzeyi $>4,5$ ise vitamin K1 1-2 mg oral veya 0,5-1 mg IV olarak verilmelidir. İngiliz rehberlerinde, minör kanamalı vakalarda IV vitamin K1 tedavisinin daha etkin olduğu ve 6-8 saat sonra INR düzeyinde önemli oranda düzelme saptandığı belirtilmektedir.

2. Ciddi kanamaların yönetimi: Varfarine bağlı ciddi kanamanın bir örneği, intrakraniyal kanamadır. Amaç, gecikme olmaksızın en kısa sürede koagülasyonun düzeltilmesidir (Hedef INR=1,5).

Varfarin etkisinin en hızlı şekilde düzeltilmesi, PCC (Cofact®) ve vitamin K'nın kombine verilmesi ile sağlanmaktadır. PCC verilmesi sadece vitamin K verilmesine göre daha hızlı INR düzelmesi sağlamaktadır.

Çalışmalarda trombotik komplikasyonlar görülmemiştir. PCC, INR'nin hızlı düzeltilmesinde

TDP'den daha etkilidir. Az sayıda hasta ile yapılan ve kontrol grubu bulunmayan bazı çalışmalarda da rekombinant aktive Faktör VII'nin de aşırı antikoagülasyonun tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiştir. Fakat bu ilaç hakkında yeterli çalışma olmadığı ve uygun dozları bilinmediği için henüz tavsiye edilmemektedir.

Öneriler: Ciddi kanamalı hastalar hastaneye yatırılmalıdır. Kanamanın yeri ve özelliğine göre cerrahi, endoskopik veya endovasküler tedavi seçenekleri arasında en uygun yöntem belirlenmelidir.

Hastaların hastaneye kabulünde INR düzeyine hızlı bir şekilde bakılmalıdır. Sonuçların geç öğrenilmesi nedeni ile tedavi geciktirilmemelidir. Mümkünse INR düzeyi hasta başında hızlı şekilde bakılmalıdır. Bu koşullarda laboratuvar dışı test kurallarına uyulmalıdır.

Ciddi kanamalı vakalarda INR düzeyi en kısa sürede, normal değerlere (INR=1,5) düşürülmelidir. Varfarin tedavisi kesilerek, PCC hastanın kilosu, mevcut INR'si ve hedeflenen INR'ye göre doz hesaplanarak IV yolla ve beraberinde 5-10 mg vitamin K1 verilmelidir. Avustralya rehberlerinde, farklı olarak PCC tedavisine 150-300 mL TDP eklenmesi önerilmektedir. Masif kanama varsa uygun tedavi (hipovoleminin düzeltilmesi, gerekli ise RBC transfüzyonu vb.) verilmelidir.

PCC verilemiyorsa TDP 15 mL/kg dozunda verilmelidir. Rekombinant aktif Faktör VII yararı hakkında yeterli veri olmadığı ve uygun doz bilinmediği için hayatı tehdit eden kanamaların acil tedavisinde tavsiye edilmemektedir.

PCC acil servislerde hazır olarak bulundurulmıyorsa, bölümler arası (acil servis, yoğun bakım ünitesi ve ameliyathane) ve hastane eczanesi arasında konsensüs sağlanarak ve ilaçlar kayıt altında tutularak acil serviste birkaç ünite hazır bulundurulmalıdır (profesyonel konsensüs).

PCC tedavisinden sonraki 30 dk içinde INR düzeylerine bakılmalıdır. PCC, hastanın ihtiyacına göre tedavi öncesi INR'si, kilo ve hedeflenen INR'sine göre bireysel doz hesaplanarak verilmiş ise ikinci doza ihtiyaç yoktur. Ancak, kanamanın devam etmesi durumunda INR düzeylerine göre doz tekrarı yapılabilir. Tablo 4a, Tablo 4b doğrul-

tusunda, ülkemizde bulunan ticari formlarda PCC verilmesi durumunda INR değerlerinin 15-20 dk içinde normale dönmesi beklenmektedir.

INR düzeyi 6-8 saatte bir tekrarlanmalı, durum hâlâ kritikse günlük kontrollere devam edilmelidir.

3. Travma hastalarında kanamanın yönetimi: Varfarin alan travma hastalarının yönetimi hakkında çok az veri bulunmaktadır. Tavsiyeler bazı profesyonel konsensüslere dayanmaktadır.

Öneriler: INR düzeyi hemen ölçülmelidir. Travmanın türüne göre yönetim spontan, ciddi olmayan veya ciddi kanama yönetimine göre planlanmalıdır. Kafa travmalarında hastalar hastaneye yatırılmalı ve en az 24 saat gözlenmeli, nörolojik semptomlar varsa hemen, yoksa 4-6 saat içinde beyin görüntülemesi yapılmalıdır.

4. Elektif veya acil cerrahi veya diğer invazif işlem gereken hastaların yönetimi: Kanama riski prosedürün türü ve hastanın özelliklerine bağlıdır. Tromboz riski, varfarin tedavisinin devam edilme endikasyonunu oluşturmaktadır. Rehberlerde, tedavinin devamı veya kesilmesi ya da varfarin tedavisi yerine heparin “köprü antikoagülasyon” kullanılması önerilmektedir.

a) Varfarin tedavisinin kesilmesini gerektirmeyen prosedürler: Cerrahi ve invazif prosedürler sırasında hastaların kullandığı ek ilaçlar hemostazı zorlaştırabilmekte ve hastanın komorbiditesini artırmaktadır. Bu durumda kanama riski artacağından varfarinin kesilmesine karar verilebilir.

Cilt cerrahisini içeren çalışmalarda, varfarin alan hastalarda kanama sıklığı 1/6.219 olarak belirtilmiştir. Varfarin ile tedavi edilen 65 hastalık bir çalışmada, hastalara katarakt cerrahisi uygulanmış ve ciddi kanama rapor edilmemiştir. Fransız Gastrointestinal Endoskopi Birliği, Fransız Romatoloji Birliği, Fransızca konuşan dental cerrahi birlikleri, prosedürlerini varfarini kesmeden gerçekleştirdiklerini bildirmişlerdir.

Öneriler: Varfarin tedavisi kesilmeden yapılacak işlemlerde INR düzeyi 2-3 olmalıdır. Bu işlemler cilt ameliyatı, katarakt cerrahisi ve düşük kanama riski bulunan romatolojik prosedürler, bazı dental ve gastrointestinal endoskopik işlemlerdir.

Diğer girişimlerde varfarin tedavisi kesilmelidir veya acil durumlarda etkisi geri döndürülmelidir (Tablo 5). Perioperatif kanama komplikasyonlarını önlemek için INR düzeyi 1,5'i aşmamalıdır (beyin cerrahisi için 1,2). Subkütan enjeksiyonlar

TABLO 4a: Hedef INR $\leq 2,1$ 'e ulaşmak için mL cinsinden önerilen PCC dozları.³

Başlangıçtaki INR vücut ağırlığı	7,5	5,9	4,8	4,2	3,6	3,3	3,0	2,8	2,6	2,5	2,3	2,2
50 kg	40	40	40	30	30	30	20	20	X	X	X	X
60 kg	50	50	40	40	30	30	30	20	X	X	X	X
70 kg	60	50	50	50	40	40	30	30	X	X	X	X
80 kg	60	60	60	50	50	40	40	30	X	X	X	X
90 kg	60	60	60	60	50	50	40	30	X	X	X	X
100 kg	60	60	60	60	60	50	40	40	X	X	X	X

X: PCC infüzyonu önerilmez.

TABLO 4b: Hedef INR $\leq 1,5$ 'e ulaşmak için mL cinsinden önerilen PCC dozları.³

Başlangıçtaki INR vücut ağırlığı	7,5	5,9	4,8	4,2	3,6	3,3	3,0	2,8	2,6	2,5	2,3	2,2
50 kg	60	60	60	50	50	50	40	40	30	30	30	30
60 kg	80	70	70	60	60	60	50	50	40	40	40	30
70 kg	90	80	80	70	70	70	60	60	50	40	40	40
80 kg	100	100	90	90	90	80	80	70	60	50	50	40
90 kg	100	100	100	90	90	90	80	80	70	60	50	40
100 kg	100	100	100	100	100	90	90	80	70	70	60	50

varfarin tedavisini kesmeyi gerektirmez. Fakat kanama riskinden dolayı intramusküler enjeksiyonlar önerilmez.

b) Risk seviyesi ve varfarin tedavisinin kesilmesinin gerekli olduğu “köprü antikoagülasyon” işlemleri: Tromboemboli riskinin yüksek olması nedeni ile varfarin tedavisinin endike olduğu durumlarda sıklıkla operasyon öncesi ve sonrası heparin (anfraksiyone heparin veya DMAH) önerilmektedir. Köprü tedavisi ayrıca cerrahiden sonraki oral antikoagülan tedavinin verilemediği ilk 24-48 saatlik süre içinde önerilmektedir.

Bir meta-analizde, mekanik kalp kapakları olan vakalarda VKA tedavisinin kesilmesinin trombotik komplikasyonlara neden olduğu belirtilmiştir. Antikoagülan tedavi verilmediğinde tromboz ve emboli komplikasyon oranları yılda 100 hastada 1,8 ve 8,6 olarak saptanmıştır. Cerrahi işlem uygulanan 180 hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, hastaların hiçbirinde tromboz gelişme-

diği belirtilmiştir. Çok sayıda hastanın alındığı retrospektif olarak yapılan başka bir çalışmada ise VKA kesilmesi sonrası köprü tedavisi verilmeden cerrahi uygulanan 996 hastanın altısında kapak trombozu rapor edilmiştir.

DİREKT ETKİLİ ORAL ANTİKOAGÜLANLAR

Direkt etkili oral antikoagülan olarak kullanılan ilaçlar; direkt oral trombin inhibitörü dabigatran eteksilat (*Pradaxa*; *Boehringer Ingelheim*) ve direkt oral aktive Faktör X (FXa) inhibitörü rivaroksaban (*Xarelto*; *Bayer Health Care*), apiksaban (*Eliquis*; *Bristol-Myers Squibb*) ve edoksaban (*Lixiana*/ *Sa-vaysa*; *Daiichi-Sankyo*)’dır. Bu ilaçlar; Avrupa Birliği’nde ve Kuzey Amerika’da venöz tromboemboli profilaksisi ve tedavisi, atriyal fibrilasyona (kapak hastalıklarına bağlı olmayan) bağlı inme ve sistolik emboli olaylarının önlenmesi için kullanım lisansı almıştır. Rivaroksaban bunlara ek olarak, Avrupa Birliği’nde kardiyak belirteçlerin yükseldiği akut

TABLO 5: Varfarin etkisinin geri döndürülmesi (Avustralya Rehberi).⁴

Klinik	Yönetim
INR yüksek fakat <4,5; Kanama yok	- Varfarin kesilir ya da dozu azaltılır. Bir iki gün aralıkla INR düzeyi ölçümü yapılır ve terapötik düzeye ulaşılan kadar tedaviye düşük dozla devam edilir - INR düzeyi terapötik dozdan çok az yüksekse (en fazla %10), iki gün içinde INR tekrarlanır. Doz azaltılması gerekemeyebilir - Yüksek risk veya yatış endikasyonu yoksa ayaktan yönetilebilir
INR 4,5-10; Kanama yok	- Varfarin kesilir; INR yüksekliğinin nedenleri araştırılır (örneğin; antibiyotik tedavisi) - Sadece yüksek kanama riski varsa ve acil olarak varfarinin etkisinin geri döndürülmesi gerekli ise vitamin K1 (2,0 mg oral ya da 1 mg IV) verilir 24 saat içinde INR tekrarlanır, INR terapötik düzeye yaklaşıncaya varfarin düşük dozdan tedavi edilir - Acil serviste ya da serviste kısa süreli izlem önerilir
INR>10; Kanama yok	- Kanama riski düşük; varfarin kesilir, vitamin K1 oral 5,0 mg ya da 3,0 mg IV verilir - Kanama riski yüksek; varfarin kesilir ve vitamin K1 5 mg IV verilir - Kanama olmayan vakalarda acil servis konsültanı tarafından ya da hematoloğa konsülte edilerek PCC (25-50 IU/kg) ve TDP (150-300 mL) verilebilir 6-12 saat içinde INR bakılmalıdır. INR terapötik düzeye yaklaştığında varfarin tedavisine yeniden başlanır
Varfarine bağlı ciddi kanamalar	- Varfarin kesilir, vitamin K1 5-10 mg IV ve PCC (25-50 IU/kg) verilir. Ölümcül ya da organı tehdit eden kanamalarda TDP (150-300 mL) eklenir - Eğer PCC yoksa; varfarin kesilir, vitamin K1 5-10 mg IV ve TDP 15 mL/kg dozunda verilir - Eğer TDP yoksa; varfarin kesilir, vitamin K1 5-10 mg IV ve PCC (25-50 IU/kg) verilir - INR<5,0 ve kanama duruncaya kadar hasta yakından izlenir, cerrahi tedavi gerekliliğinde, majör ya da hayatı tehdit eden kanamalarda INR<1,5 düşürülmelidir
Varfarine bağlı minör kanamalar	- Kanamayı durdurmak için standart önlemler/prosedürler gerçekleştirilir - INR 4,5-10 ve standart önlemler yetersiz ise vitamin K1 2 mg oral ya da 1,0 mg IV verilir - INR >9 ve kanama riski artıyorsa TDP düşünülmalıdır.

Kaynak 4’ten uyarlanmıştır.

koroner sendromlarda majör kardiyovasküler olayların sekunder olarak önlenmesinde de kullanılmaktadır.

Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri:

Rivaroksaban, apiksaban ve endoksaban spesifik olarak Faktör Xa (Endojen antitrombinden bağımsız olarak etki göstermektedir) inhibitörüdür, dabigatran doğrudan trombin üzerinde etkisini göstermektedir. Faktör Xa ve trombin plazmada serbest ve pıhtıya bağlı formda bulunmaktadır. Pıhtıya bağlı formları diğer indirekt inhibitörlerden (anfraksiyone heparin, DMAH ve fondaparinux) etkilenebilir iken direkt inhibitörlerin etkisine hassastır, bu da pıhtı içindeki fibrinojenin aktivasyonunun devam etmesine ve trombusun büyümesine engel olmaktadır. Trombin oluşumundaki önemli rolünden dolayı Faktör Xa antikoagülanlar için ideal bir hedeftir. Şekil 1'de DOAK'ların etki mekanizması; Tablo 6'da ise DOAK'ların farmakolojik özellikleri karşılaştırmalı olarak görülmektedir.

ORAL DİREKT TROMBİN İNHİBİTÖRLERİ

Dabigatran: Direkt ve reversibl trombin inhibitörü olan dabigatran, trombine yüksek afinite ve

spesifite ile bağlanmakta, fibrine bağlı olan ve olmayan trombinin inaktive etmektedir. Dabigatran eteksilat bir ön ilaçtır, hızla absorbe olur ve barsaklarda, plazma ve karaciğerde spesifik olmayan esterazlarla hidrolize olarak aktif molekül olan dabigatrana çevrilir.

Dabigatranın plazma konsantrasyonları ve antitrombin etkileri doza bağımlıdır ve bu etkiler önceden tahmin edilebilmektedir. Oral alımdan iki saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşılmaktadır. Dabigatran doza bağlı lineer farmakokinetik etkiye sahiptir ve yaklaşık üç günlük alımdan sonra sabit plazma konsantrasyonlarına ulaşılmaktadır. Oral alımdan sonra ortalama yarılanma ömrü tek doz sonrası sekiz saat, çoklu dozlarda ise 12-14 saattir. Yarılanma ömrü, kreatinin klerensi <30 mL/dk olduğunda dozlardan bağımsız olarak >24 saat yükselebilmektedir. Dabigatranın ana atılım yeri böbreklerdir ve %80'i böbreklerden atılmaktadır. Ciddi böbrek yetmezliğinde (kreatinin klerensi <30 mL/dk) yarılanma ömrü iki katına çıkmaktadır. Dabigatran plazma proteinlerine az oranda bağlanmaktadır, bu nedenle diyalizle ilaç uzaklaştırılabilmektedir.

TABLO 6: Direkt oral antikoagülanların farmakolojik özellikleri.⁹

Ajan	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Endoksaban
Kaynak	Sentetik	Sentetik	Sentetik	Sentetik
Moleküler ağırlık (Da)	628	436	460	548
Hedef	Trombin	FXa	FXa	FXa
İnhibisyonun tipi	Direkt	Direkt	Direkt	Direkt
Ön ilaç	Evet (eteksilat olarak)	Hayır	Hayır	Hayır
Biyoyararlanım (%)	6	80-100	50	62
T _{max}	0,5-2 saat	2-4 saat	3-4 saat	1,5 saat
Proteine bağlanma (%)	35	92-95	87	55
Yarılanma ömrü	14-17 saat	5-13 saat	12 saat	6-11 saat
Metabolizma	Glukoronidasyon (<%10)	CYP3A4>CYP2J2	CYP3A4/5>CYP21A2, SC8, 2C9/19, 2J2	Hidroliz>CYP3A4/5
Renal atılım (% uygulanan doz)	5 (4 değişmemiş)	66 (33 değişmemiş)	27 (22 değişmemiş)	35 (24 değişmemiş)
Renal atılım (% emilen doz)	85 (80 değişmemiş)	73 (37 değişmemiş)	54 (44 değişmemiş)	56 (39 değişmemiş)
Biliyer-fekal atılım (% uygulanan doz)	~95 (absorbe olmamış fraksiyon)	34	56	62
Spesifik antidot	Yok	Yok	Yok	Yok
Tersine döndürmek için kullanılan prokoagülan ajanlar*	PCC, aktive olmuş PCC, rFVIIA	PCC, aktive olmuş PCC, rFVIIA	PCC, aktive olmuş PCC, rFVIIA	PCC, aktive olmuş PCC, rFVIIA
İzlem testi	Rutin olarak gerek yok. Seyreltilmiş trombin zamanı	Rutin olarak gerek yok. Anti-Xa analizi	Rutin olarak gerek yok. Anti-Xa analizi	Veri yok. Anti-Xa analizi
İlk ruhsatlandığı tarih (ülke)	2008 (AB)	2008 (AB)	2011 (AB)	2011 (Japonya)

* Sınırlı kanıt, yalnızca hayatı tehdit eden kanamalarda kullanılır.

DOAK: Direkt oral antikoagülanlar; AB: Avrupa Birliği; FXa: Aktive Faktör X; PCC: Protrombin kompleks konsantresi; rFVIIA: Aktive Faktör VII; T_{max}: Maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı.

ORAL FAKTÖR XA İNHİBİTÖRLERİ

Çeşitli direkt anti-Xa ilaçlar (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) geri dönüşümlü olarak aktif Faktör X'u bloke etmektedir. Direkt trombin inhibitörlerine göre bu ilaçların yüksek biyoyararlanım (rivaroksaban: %80, apiksaban: %60, edoksaban: %50), daha hızlı plazma tepe konsantrasyonuna ulaşma (bir-dört saat) ve daha kısa yarılanma ömrü (altı-14 saat) vardır. Rivaroksaban ve apiksaban yüksek oranda proteinlere bağlandığı için diyaliz yararlı değildir.

Rivaroksaban: Faktör Xa'nın direkt inhibitörüdür ve geri dönüşümlü olarak Faktör Xa'nın aktif alanına yüksek spesifite ile bağlanıp Faktör Xa'yı inhibe etmekte ve plazmada yeni trombin moleküllerinin oluşumunu baskılamaktadır. Rivaroksaban hızlı absorbe olmakta ve maksimum plazma konsantrasyonuna iki-dört saatte ulaşmaktadır. Rivaroksabanın, açlık durumunda 10 mg doz alımında oral biyoyararlanımı %80-100'e ulaşmaktadır. İlaç etkisi doza bağımlıdır.

Rivaroksabanın yarılanma ömrü beş-13 saattir. Eliminasyonu ikili modda gerçekleşmekte; üçte biri idrardan değişiklik olmadan atılırken, üçte ikisi metabolik yıkıma uğramakta ve yarısı böbreklerden atılırken kalan yarısı hepatobiliyer sistemden atılmaktadır.

Apiksaban: Faktör Xa'nın direkt inhibitörüdür ve hem serbest hem de fibrine bağlı faktör Xa ve aktif protombinazı inhibe ederek bağımsız endojen antitrombin gibi etki göstermektedir. Oral absorpsiyonu hızlıdır, alımdan bir-üç saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmaktadır. Apiksabanın oral biyoyararlanımı %66'dır ve çoklu dozlarda, doza oranlı olarak artmaktadır. Sağlıklı genç erişkinlerde yarılanma ömrü sekiz-15 saattir. Apiksaban ve metabolitleri çoklu eliminasyon yolu ile atılmaktadır, bunlar; böbreklerden atılım (emilen dozun %25'i), hepatik metabolizma ve barsaklardan atılımdır (yaklaşık %55).

DİREKT ORAL ANTİKOAGÜLANLARIN ETKİNLİKLERİNİN MONİTÖRİZASYONU

Hastaların çoğunluğunda rutin olarak DOAK'nın antikoagülan etkilerinin takibi gerekli değildir. Fakat vücut ağırlığının yüksek olması, kreatinin klerensinde yükselme, metabolizmayı etkileyen ilaçların kullanımında ve absorpsiyonda azalma du-

rumlarında, aşırı doza bağlı kanama vakalarında (kazara, bilinçli, düşük vücut ağırlığına bağlı ilacın vücutta birikmesi, böbrek fonksiyonlarında bozulma) bu ilaçların etkilerinin monitörizasyonu gerekli olabilmektedir. DOAK'ya bağlı antikoagülasyon derecesinin saptanmasında üç test tipi vardır:

1. İlaç düzeyleri,
2. Spesifik testler ve
3. Kalitatif bilgi sağlayan nonspesifik koagülasyon testleri.

Tablo 7'de DOAK'ların koagülasyon testleri üzerindeki etkileri görülmektedir.

DİREKT ORAL ANTİKOAGÜLANLARA BAĞLI KANAMA KOMPLİKASYONLARI

DOAK ilaçların incelendiği çalışmalara genel olarak bakıldığında, kanama sıklığı standart tedavilere göre benzer ya da daha düşük olmakla birlikte, dünya genelinde bu oranlar tam olarak bilinmemektedir.

Retrospektif olarak dabigatran ve rivaroksaban kullanımına bağlı gastrointestinal kanamaların incelendiği çalışmada, dabigatrana bağlı Gİ kanama oranı %5, rivaroksabana bağlı kanama oranı ise %1 olarak saptanmış ve kanamaların özellikle ileri yaş grubu hastalarda geliştiği gösterilmiştir.

DİREKT ORAL ANTİKOAGÜLANLARA BAĞLI KANAMALARIN YÖNETİMİ

DOAK'ların genel olarak kısa yarılanma ömürlerinin olması klinikte pratik olarak antidot kullanımını sınırlamaktadır. Fakat özellikle dabigatranın yarılanma ömrü (yaklaşık 27 saat) böbrek yetmezliği olanlarda uzamaktadır. Bu nedenle böbrek yetmezliğine bağlı dabigatranın uzamış yarılanma ömrü olan ve hayatı tehdit eden kanamalı hastalarda spesifik antidotların kullanımı yararlı olabilir.

Kanamalı hastaların yönetiminde ana kural; yeterli destek tedavisi, antikoagülan kullanımının kesilmesi, aşırı doz ve ciddi kanama komplikasyonlarının kontrol altına alınmasıdır.

TEDAVİ

Destek tedavisi: Kanama ile başvuran hastalara ilk olarak genel destek tedavisi ile başlanmalıdır. Diü-

TABLO 7: Direkt oral antikoagülanların koagülasyon testleri üzerindeki etkileri.¹²

Test	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban
PT	↑ veya değişmez	↑ veya değişmez*	↑ veya değişmez*
aPTT	↑	↑ veya değişmez	↑ veya değişmez
Trombin zamanı	↑	-	-
Hemoclot® testi	↑	-	-
Ecarin pıhtılaşma süresi	↑	-	-
Anti-Faktör Xa aktivitesi	-	↑	↑

PT: Protrombin zamanı, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, *: Yüksek derecede reaktif bağımlı.

rez ilaçlar atılımında etkili değildir. Diüretikler tübüler su emilimini azalttığı için ilacın glomerüler filtrasyonunu artırmamaktadır. Hipokalsemi, asidoz ve hipotermi koagülasyon mekanizmasını bozacağından düzeltilmelidir. DOAK'ların yarı ömrü kısa olduğundan, hafif kanamalı ve normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda ilaçların geçici olarak kesilmesi yeterli olabilir. Aynı zamanda antiplatelet tedavi de kesilmelidir. Hemodinamik olan, stabil olmayan ciddi kanamalarda, ek olarak transfüzyonlar (eritrosit, trombosit), spesifik ve spesifik olmayan hemostatik ajanlar kullanılabilir. Kanama kontrolü için mümkünse lokal bası uygulaması, kanayan damarlar üzerine mekanik kompresyon, GI kanamalar için endoskopik tedavi, anjiyografi ile tıkkama, en son olarak cerrahi yöntemler uygulanmaktadır.

Traneksamik asit ve epsilon-aminokaproik asit sentetik antifibrinolitik ajanlardır ve yarışmalı olarak plazminojenin lizin bağlanma yerini bloke ederek plazmine dönüşümünü engellemektedirler. Traneksamik asit ayrıca plazminin yarışmasız inhibitörüdür. Bu veriler doğrultusunda antifibrinolitik ajanlar, travma nedeni ile uygulanan ortopedik ve ortopedik olmayan cerrahi tedavide kan kaybını azaltmaktadır. Bu bulgular, yeni nesil oral antikoagülanlara bağlı kanamalarda da traneksamik asit kullanımının güvenli olabileceğini düşündürmektedir.

Vitamin K ve provitaminin DOAK etkisinin geri döndürülmesinde etkinliği yoktur.

GASTRİK LAVAJ VE AKTİF KÖMÜR

Oral aktif kömür, intoksikasyon durumunda ya da ilacın alımından sonraki ilk iki saat içinde kullanılmalıdır. Gastrik lavaj, intoksikasyon ve yeni oral alımlarda etkilidir. İn vitro deneysel çalışmalar, aktif kömürün 30 mg/mL dozunda dabigatran eteksilatın

%99,9'unu bağladığını göstermiştir. Ayrıca dabigatran aşırı doz alımında gastrik lavaj ve aktif kömür tedavisinin yararlı olduğunu belirten olgu sunumları bulunmaktadır. Hızlı intestinal emilim ve hızlı etki başlangıcı dikkate alındığında, aktif kömür uygulaması oral alımdan sonraki bir iki saat içinde yapılmalıdır. Oral aktif kömür tedavisi rivaroksaban ve apiksaban emilimini de azaltmaktadır. Bir çalışmada, apiksabanın entero-enterik resirkülasyona ve intestinal geri emilime uğradığı, ilaç alımı sonrası üç saate kadar aktif kömür uygulamasının (geç aktif kömür uygulaması) bu döngüyü engellediği gösterilmiştir.

HEMODİYALİZ VE HEMOPERFÜZYON

Dabigatran plazma proteinlerine düşük oranda (%35) bağlanmaktadır ve intoksikasyon, hayatı tehdit eden kanama veya acil cerrahi işlemler öncesinde diyaliz uygulaması yararlıdır. Hayvan modellerinde, bir saat süren diyaliz ve aktif kömür perfüzyonu uygulaması ile dolaşımdaki dabigatran seviyelerinde %75-80 oranında azalma saptanmıştır. Yine çalışmalarda, tek doz dabigatran sonrası iki saatlik diyaliz uygulaması ile dabigatran düzeyinde %62; dört saatlik diyaliz uygulaması ile %68 oranında azalma gösterilmiştir. Benzer olarak, başka bir çalışmada, dört saat süren diyaliz sonrası dabigatran düzeyinde %59,3 oranında azalma saptanmıştır. Fakat hemodiyaliz, rivaroksaban ve apiksabanın yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanmasından dolayı bu ilaçların uzaklaştırılmasında etkili değildir.

ANTİDOT/DABİGATRAN MONOKLONAL ANTİKORLAR

1. Idarucizumab (Praxbind®; Boehringer Ingelheim): Dabigatran için insan kaynaklı yüksek derece selektif ve spesifik monoklonal antikorlar-

dır. Bu antikorlar geri dönüşümlü ve spesifik olarak dabigatranla güçlü bir bağ oluşturmakta ve kanama vakalarında hızlı şekilde ilaç dozunda azalmaya neden olarak dabigatranın antikoagülan etkisini tam olarak geri döndürebilmektedir. Dabigatran kullanımına bağlı hayatı tehdit eden ve kontrol altına alınamayan ciddi kanamalarda ve acil cerrahi girişim/prosedürlerde 5 g IV olarak kullanılan idarucizumab, dabigatranın etkisini dakikalar içinde etkin olarak geri çevirmektedir. Ek olarak, 5 g uygulanması ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır.

2. Andexanet alfa (ANNEXA-A ve ANNEXA-R; NCT02207725 ve NCT02220725; Portola Pharmaceuticals, ABD; FDA onayı beklemektedir): Universal Faktör Xa inhibitörlerinin etkisini geri döndüren bir ajandır, apiksaban ve rivaroksabanın antikoagülan etkisini geri döndürmek için geliştirilmiştir. Yapısal olarak yeni, hemostatik olarak inaktif rekombinant proteindir ve doğal Faktör Xa'ya benzemektedir. Kanda Faktör Xa inhibitörlerine bağlanmakta ve doğal Xa'nın inhibisyonunu engellemektedir. Pre-klinik verilere göre, bu ilaç ayrıca heparin, DMAH ve fondaparinux gibi antitrombine bağımlı Faktör Xa inhibitörlerinin etkisini de geri döndürebilmektedir.

Devam eden randomize kontrollü çalışmada (Faz 3b-4), apiksaban etkisinin geri döndürülmesi için ANNEXA-A dozu; 400 mg IV bolus 30 dk ya da 400-mg IV bolusu takiben 4 mg/dk hızında 120 dk infüzyon (toplam 480 mg), rivaroksabanın etkisinin geri döndürülmesi için ANNEXA-R dozu 800 mg IV bolusu takiben iki saat süreyle 8 mg/dk infüzyon önerilmektedir.

3. Aripazine (PER-977, ciraparantag; Perosphere Inc.): Küçük sentetik bir moleküldür ve dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve edoksabana bağlanmaktadır. Deneysel çalışmalarda, DOAK'ların antikoagülan etkilerini geri döndürerek kan kaybını azalttığı gösterilmiştir. Bu etkiler, insanların kanında aPTT ve anti-Xa analizi ile gösterilmiştir. Ayrıca PER977'nin normal koagülasyon sisteminde ve DOAK'ların karaciğerde mikrozomal metabolizması üzerine etkisi bulunmamaktadır.

TAZE DONMUŞ PLAZMA

TDP ve kriyospitat gibi plazma ürünleri, edinsel koagülasyon faktörlerinin eksikliğinde yararlıdır. Fakat DOAK'lar Faktör X veya trombini geri dönü-

şümlü ve yarışmalı olarak bloke ettiğinden, bu ilaçların antikoagülan etkilerinin geri döndürülmesinde plazma transfüzyonu etkili olamamaktadır.

PROTROMBİN KOMPLEKS KONSANTRELERİ

Direkt oral antikoagülanlara bağlı kanamalarda kullanılmak üzere spesifik antidotlar bulunmamaktadır. Dabigatran, rivaroksaban ve apiksabanın kısa yarı ömürlerinden dolayı birçok durumda bu ilaçların kullanımının kesilmesi, onların antikoagülan etkilerinin geri döndürülmesinde yeterli olmaktadır.

Ciddi kritik organ kanamalarında (örneğin; intrakraniyal kanama) antikoagülan etkilerin geri döndürülmesinde spesifik olmayan prokoagülan ilaçlar ilk sıra seçenek olmaktadır: bu ilaçlar aktive protombin kompleks konsantreleri (aPCC) (30-50 U/kg) veya aktive olmayan PCC (50 U/kg)'dir. PCC'ler inaktif Faktör II, VII, IX ve X'u içermektedir. Aktif PCC formları (aPCC), bu faktörlerin az oranda aktif formlarını içermektedir. Dabigatran ile tedavi edilen deney hayvanlarında kuyruk insizyonu sonrası kanamalarda aPCC 50 U/kg ya da 100 U/kg dozlarında kullanımı uzamış kanama zamanlarını kısaltmaktadır. Ayrıca aPCC, dabigatran ile tedavi edilen sağlıklı erişkinlerde dabigatranın etkilerinin geri döndürülmesinde PCC, aPCC ve rFVIIa grubu içinde en etkin seçenektir. Buna benzer başka çalışmalar ve olgu sunumlarında dabigatranın etkilerinin geri döndürülmesinde aPCC etkinliği gösterilmiştir.

Aktive olmayan PCC'ler ya sıklıkla Avrupa ve Kanada'da kullanılan dört faktörlü PCC formunda ya da Amerika Birleşik Devletleri'nde onay alan formu alan çok az FVII içeren üç faktörlü PCC formunda bulunmaktadır. İntrakraniyal kanama oluşturulan fare modellerinde ve böbrek yaralanması oluşturulan tavşan modellerinde PCC'lerin hematom büyümesi ve kan kaybının önlenmesinde etkisinin çok iyi olduğu saptanmıştır.

Tablo 8'de, antikoagülanların etkilerinin geri döndürülme stratejileri ve farmakolojik özellikleri karşılaştırmalı olarak görülmektedir. Aciliyetine göre DOAK'ların geri döndürülmesi için terapötik müdahaleler ise özet olarak Tablo 9'da görülmektedir.

Rivaroksabanın etkisinin geri döndürülmesinin araştırıldığı ve 12 sağlıklı erkeğin incelendiği

TABLO 8: Antikoagülanların etkilerinin geri döndürülme stratejileri ve farmakolojik özellikleri.¹²

Antikoagülan	Eliminasyon yarı ömrü (T1/2)	Hedef	Önerilen laboratuvar testi	Geri döndürülme stratejileri ve hemostazı sağlamak için potansiyel yaklaşımlar
VKA	Asenokumarol: (altı-sekiz saat), fenprokumarol: (90-140 saat), varfarin: 36-48 saat	Vitamin K epoksit redüktaz (Faktör II, VII, IX, X)	PT, INR	Vitamin K PO/IV, PCC, aktive PCC, TDP
Dabigatran	9-17 saat (%80 renal atılım)	Faktör IIa	Hemoclot	Idarucizumab (Praxbind®) PCC, aktive PCC, rekombinant Faktör VIIa
Rivaroksaban	9-15 saat (%33 renal atılım)	Faktör Xa	Anti-Faktör X	PCC, aktive PCC, rekombinant Faktör VIIa, Andexanet alfa*
Apiksaban	9-14 saat (%25 renal atılım)	Faktör Xa	Anti-Faktör X	PCC, aktive PCC, rekombinant Faktör VIIa Andexanet alfa*

* FDA onayı bekliyor.

TDP: Taze donmuş plazma; INR: "International normalized ratio" (uluslararası normalize oran); IV: İntravenöz; PCC: Protrombin kompleks konsantresi; PO: Peroral; PT: Protrombin zamanı; VKA: Vitamin K antagonisti.

TABLO 9: Aciliyet düzeyine göre direkt oral antikoagülanların etkinliklerinin geri döndürülmesi.¹⁹

Aciliyet düzeyi	Dabigatran	Rivaroksaban ve Apiksaban
Acil değil (>24 saat) ^a	İlacı kesin; klinik durumu ve ilgili laboratuvar testlerini monitörize edin	İlacı kesin; klinik durumu ve ilgili laboratuvar testlerini monitörize edin
İvedi acil (1-24 saat) ^a	İlacı kesin, son doz iki saat içinde alındıysa aktif kömür verin ^b ve uzun süreli (>2 saat) hemodiyaliz yapın, Idarucizumab (Praxbind®) 5 g IV	İlacı kesin, son doz iki saat içinde alındıysa aktif kömür verin ^b ve son dozdan sonra her altı saatte tekrarlayın, *Andexanet alfa
Acil (<1 saat)	İlacı kesin, son doz iki saat içinde alındıysa aktif kömür verin ^b ve uzun süreli (>2 saat) hemodiyaliz yapın ve pıhtılaşma faktörü takviyesi düşünün (Tercih sırası aşağıda listelenmiştir): • Idarucizumab (Praxbind®) • aPCC veya PCC4 • PCC3 artı rFVIIa ^c ile PCC4 oluşturun	İlacı kesin, son doz iki saat içinde alındıysa aktif kömür verin ^b ve son dozdan sonra her altı saatte tekrarlayın ve pıhtılaşma faktörü takviyesi düşünün (Tercih sırası aşağıda listelenmiştir): • PCC4 • aPCC • PCC3 artı rFVIIa ^c ile PCC4 oluşturun • PCC3 ^d * Andexanet alfa

^aHastanın klinik durumundaki değişikliklere göre müdahalelerin modifiye edilmesi gerekebilir (örneğin; durum kötüleşirse ivedi acil ya da acil tedavi seçenekleri düşünülmelidir).^bGastrointestinal kanama durumunda kontrendikedir.^cBazı sağlık sistemlerinde, rFVIIa; geri döndürme stratejisinde Faktör VII etkisini artırmak için PCC3 kombinasyonu ile kullanılmaktadır. rFVIIa mevcut değilse, PCC3'e küçük bir doz TDP (2/1 birim) ilave edilmesi düşünülebilir.^dPPC3 önerisi yalnızca bir makaleye dayanmaktadır. Yeni çalışmalar hekimin görüşünü değiştirebilir.

*FDA onayı bekliyor.

INR: "International normalized ratio" (uluslararası normalize oran); PCC4: Dört faktörlü protrombin kompleks konsantresi; PCC3: Üç faktörlü protrombin kompleks konsantresi; rFVIIa: Rekombinant Faktör VIIa; aPCC: Aktif protrombin kompleks konsantresi; TDP: Taze donmuş plazma..

randomize bir çalışmada, dört faktörlü PCC (Co-factor®)'nin 50 U/kg tek dozunun PT düzeylerinde hızlı düzelme sağladığı, etkisinin PCC infüzyonu sonrası 24 saat sürdüğü gösterilmiştir. Fakat aktif kanamalı hastalarda dört faktörlü PCC'nin etkinliğini gösteren çalışmalar bulunmamaktadır. Avustralya

rehberlerinde, dabigatrana bağlı kanamalarda PCC ve rFVIIa'nın uygulanması önerilmektedir. Buna benzer başka rehberlerde, dabigatrana bağlı kanamalarda 25 U/kg dozunda PCC kullanımı önerilmektedir. Bu öneriler, daha çok deneysel çalışmalara ve olgu serilerine dayanmaktadır.

Rivaroksabana benzer olarak apiksabanın etkinliğinin geri döndürülmesini içeren deneysel ve klinik veriler yetersizdir. Günümüze kadar apiksaban etkinliğinin hızlı geri döndürülmesinin incelendiği insan çalışmaları bulunmamaktadır. Tavşan modellerinde, apiksabana bağlı kanamalarda PCC veya rFVIIa kullanımının, kanama zamanı, PT, pıhtı oluşum zamanı ve trombin oluşum zamanlarını kısalttığı görülmüştür. Fakat sadece PCC kullanımının kan kaybını azalttığı gösterilmiştir.

REKOMBİNANT AKTİVE FAKTÖR VII

Rekombinant Faktör VIIa, temel olarak hemofili hastalarının tedavisi için geliştirilmiştir. Klinik çalışmalar, olgu sunumları ve rehberler değerlendirildiğinde, dabigatrana bağlı kanamalarda rekombinant VIIa'nın etkin olup olmadığı ile ilgili netlik

sağlanamadığı görülmektedir. Fakat rehberlerde, dabigatrana bağlı kanamalarda PCC ve rFVIIa'nın birlikte kullanımının yararlı olduğu belirtilmiştir.

Hayvan (tavşan) deneylerinde, rFVIIa'nın edoksabanın antikoagülan etkilerinin geri döndürülmesinde etkin olduğu gösterilmiştir ve bu etkinlik PT'nin normale dönmesi ile saptanabilmektedir. Benzer olarak, tavşanlarda kanama zamanları normale dönmektedir. Maymunlarda yapılan çalışmalarda da rFVIIa'nın yüksek doz rivaroksaban düzeylerini azalttığı, fakat PT ve kanama zamanını düzeltmediği gösterilmiştir. Rivaroksaban veya apiksaban ile tedavi edilen yaralı tavşan modellerinde rFVIIa kullanımı ile kanama ve aPTT zamanında azalma görüldüğü, fakat kan kaybı üzerinde etkisi olmadığı saptanmıştır.

KAYNAKLAR

- Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS, Harper PL, Salem HH, Wood EM; Warfarin Reversal Consensus Group. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Aust* 2004;181(9):492-7.
- Wiedermann CJ, Stockner I. Warfarin-induced bleeding complications-clinical presentation and therapeutic options. *Thromb Res* 2008; 122(Suppl 2):S13-8.
- van Aart L, Eijkhout HW, Kamphuis JS, Dam M, Schattenkerk ME, Schouten TJ, et al. Individualized dosing regimen for prothrombin complex concentrate more effective than standard treatment in the reversal of oral anticoagulant therapy: An open, prospective randomized controlled trial. *Thrombosis Research* 2008;118(3):313-20.
- Tran HA, Chunilal SD, Harper PL, Tran H, Wood EM, Gallus AS, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. An update of consensus guidelines for warfarin reversal. *Med J Aust* 2013;198(4):198-99.
- Radaelli F, Paggi S, Terruzzi V, Meucci G, Manes G, Saibeni S, et al. Management of warfarin-associated coagulopathy in patients with acute gastrointestinal bleeding: A cross-sectional physician survey of current practice. *Dig Liver Dis* 2011;43(6):444-7.
- Pernod G, Godiér A, Gozalo C, Tremey B, Sié P; French National Authority for Health. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). *Thromb Res* 2010; 126(3):e167-74.
- Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, et al; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin-fourth edition. *Br J Haematol* 2011;154(3):311-24.
- Majeed A, Schulman S. Bleeding and antidotes in new oral anticoagulants. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013;26(2):191-202.
- Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernández AI, Vargas-Castrillón E. Direct-acting oral anticoagulants: pharmacology, indications, management, and future perspectives. *Eur J Haematol* 2015;95(5):389-404.
- Harder S, Graff J. Novel oral anticoagulants: clinical pharmacology, indications and practical considerations. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69(9):1617-33.
- Dumont B, Faille D, Ajzenberg N. [New oral anticoagulant drugs: dabigatran, rivaroxaban and apixaban. Present and future]. *Med Sci (Paris)* 2011;27(5):493-500.
- Liew A, Eikelboom JW, O'Donnell M, Hart RG. Assessment of anticoagulation intensity and management of bleeding with old and new oral anticoagulants. *Can J Cardiol* 2013;29(7 Suppl): S34-44.
- Thigpen JL, Limdi NA. Reversal of oral anticoagulation. *Pharmacotherapy* 2013;33(11): 1199-213.
- Beg S, Patel J, Bhuva M, Collas D, Macfarlane B. Mind over matter? Gastrointestinal bleeding due to the use of novel oral anticoagulants in stroke prevention. *Gut* 2014;63 (Suppl 1):A1-A288.
- Nitzki-George D, Wozniak I, Caprini JA. Current state of knowledge on oral anticoagulant reversal using procoagulant factors. *Ann Pharmacother* 2013;47(6):841-55.
- Le Roux P, Pollack CV Jr, Milan M, Schaefer A. Race against the clock: overcoming challenges in the management of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 2014;121 (Suppl):1-20.
- Crowther M, Crowther MA. Antidotes for novel oral anticoagulants: current status and future potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35(8):1736-45.
- Gomez-Outes A, Suarez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernandez AI, Vargas-Castrillon E. Specific antidotes in development for reversal of novel anticoagulants: a review. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2014;9(1):2-10.
- Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373(6):511-20.
- Reversal of dabigatran anticoagulant effect with idarucizumab. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT 02104947*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02104947> (Ulaşım tarihi: 27.08.2015).
- Nutescu EA, Dager WE, Kalus JS, Lewin JJ 3rd, Cipolle MD. Management of bleeding and reversal strategies for oral anticoagulants: clinical practice considerations. *Am J Health Syst Pharm* 2013;70(21):1914-29.
- Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015;373(25):2413-24.
- Hunt BJ, Levi M. Andexanet alfa for factor Xa inhibitor reversal. *N Engl J Med* 2016;375(25): 2500.
- Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al; ANNEXA-4 Investigators. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375(12): 1131-41.
- Syed YY. Idarucizumab: a review as a reversal agent for dabigatran. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016;16(4):297-304.
- da Luz LT, Marchand M, Nascimento B, Tien H, Nathens A, Shah P. Efficacy and safety of the drugs used to reverse direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2017;57(7):1834-46.

Cofact®

faktör II, VII, IX, X 10mL ve 20mL
Heparinsiz

TEK PROTROMBİN KOMPLEKS KONSANTRESİ

Bireysel doz cetveli ile edinsel ve konjenital protrombin kompleks konsantre faktörlerinin eksikliğine bağlı kanamaların;

- Tedavisinde ve
- Perioperatif profilaksisinde

✓ Bireysel doz rejimine sahip

✓ Protein C ve S içeren

✓ Heparinsiz

✓ 20 nm nanofiltrasyona sahip



COFACT KISA ÜRÜN BİLGİSİ:

Beşeri Tıbbi Ürünün Adı: COFACT 250 IU/10 mL, 500 IU/20 mL IV enjeksiyon için toz içeren flakon, enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü Etkin maddeler: COFACT (4 koagülasyon faktör konsantresi), insan protrombin kompleksi içeren enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü şeklinde sunulmaktadır. Bu ürün IU cinsinden nominal olarak aşağıda belirtilen insan koagülasyon faktörlerini içerir: COFACT 250 IU: Koagülasyon faktörü II 140 – 350 IU, koagülasyon faktörü VII 70 – 200 IU, koagülasyon faktörü IX 250IU, koagülasyon faktörü X 140 – 350 IU, diğer bileşenler Protein C 111 – 390 IU, Protein S 10 – 80 IU. COFACT 500 IU: Koagülasyon faktörü II 280 – 700 IU, koagülasyon faktörü VII 140 – 400 IU, koagülasyon faktörü IX 500 IU, koagülasyon faktörü X 280 – 700 IU, diğer bileşenler Protein C 222 – 780 IU, Protein S 20 – 160 IU Terapötik endikasyonlar: -Edinsel (Kazanılmış) protrombin kompleks koagülasyon faktörlerinin eksikliğine bağlı kanamaların tedavisinde ve perioperatif profilaksisinde (Örnek olarak K vitamini antagonistleri ile tedavi veya doz aşımına bağlı oluşan eksikliğin hızla düzeltilmesi gereken durumlar) -K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörlerinden herhangi birinin konjenital eksikliğine bağlı kanamaların tedavisinde ve perioperatif profilaksisinde (saflaştırılmış spesifik koagülasyon faktör ürünü yokluğunda) Pozoloji ve uygulama şekli: Yeriye koyma tedavisinin dozajı ve süresi, hastalığın şiddetine, kanamanın yeri ve büyüklüğüne ve hastanın klinik durumuna bağlıdır. Uygulamanın miktarı ve sıklığı, her hasta bazında bireysel olarak hesaplanmalıdır. K vitamini antagonist tedavisi sırasında oluşan kanama ve kanamanın perioperatif profilaksisi: Doz, tedavi öncesindeki INR, hedeflenen INR ve vücut ağırlığına bağlı olarak ayarlanır. K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörlerinden herhangi birinin konjenital eksikliği ve spesifik koagülasyon faktör ürünü yokluğunda, kanamanın tedavisi ve perioperatif profilaksisi: Tedavi için hesaplanan gerekli doz aşağıda belirtilen ampirik bulgulara dayanmaktadır; Vücut ağırlığı kg'ı başına yaklaşık olarak 1 IU faktör VII ya da faktör IX, plazmadaki faktör VII ya da faktör IX aktivitesini sırasıyla 0.01 IU/mL arttırırken; vücut ağırlığı kg'ı başına yaklaşık olarak 1 IU faktör II ya da faktör X, plazmadaki faktör II ya da faktör X aktivitesini sırasıyla 0.02 ve 0.017 IU/mL arttırır. Gerekli olan doz aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmaktadır: Gerekli olan birim = vücut ağırlığı (kg) x gerekli olan faktör X artışı (IU/mL) x 60 Buradaki 60 (mL/kg), tahmini geri kazanım miktarıdır. Uygulama yöntemi: COFACT intravenöz olarak uygulanmalıdır. Sulandırılarak hazırlanan ürünün dakikada yaklaşık 2 mL hızında uygulanması tavsiye edilmektedir. Çözündürme: Kurutulmuş protein fraksiyonu belirtilen hacimde enjeksiyonluk suyla sulandırılmalıdır. Ürün 2°C - 8°C'de saklandı ise, COFACT ve enjeksiyonluk su flakonlarının çözündürülmeden önce oda sıcaklığına (15-25°C) getirilmesi gereklidir. Kontrendikasyonlar: Etkin madde ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri: Pıhtılaşma hastalıklarının tedavisinde deneyimli bir uzmanın tavsiyesi alınmalıdır. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri: İnsan protrombin kompleks ürünleri, K vitamini antagonist tedavisinin etkisini nötralize eder. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimi bilinmemektedir. Gebelik ve laktasyon: Gebelik kategorisi: C Laktasyon dönemi: İnsan protrombin kompleksinin anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Üreme yeteneği / fertilitite: İnsanlardaki üreme yeteneği / fertilititeyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler: Araç veya makine kullanma becerisi üzerindeki etkilerine dair bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. İstenmeyen Etkiler: İnsan protrombin kompleksi içeren ürünlerin intravenöz uygulamasında aşağıdaki yan etkiler bildirilmiştir: İmmün sistem bozuklukları: Seyrek: Replasman tedavisi bir ya da daha fazla insan protrombin kompleks faktörünü inhibe eden antikor oluşumuna neden olabilir. Böyle bir inhibisyon kendini zayıf klinik yanıt şeklinde gösterecektir. Alerjik ya da anafilaktik tipte reaksiyonlar. Genel bozukluklar ve uygulama yeri bozuklukları: Vücut sıcaklığında artış gözlenmemiştir. Vasküler bozukluklar: Tromboembolik epizot riski bulunmaktadır. Enfeksiyon ve enfestasyonlar. Doz aşımı ve tedavisi: İnsan protrombin kompleksi ürünlerinin aşırı dozda kullanımı, miyokard infarktüsü, yaygın damar içi koagülasyon, venöz tromboz ve pulmoner emboli ile ilişkilendirilmiştir. Geçimsizlikler: Bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır. Raf ömrü: 36 ay Saklamaya yönelik özel uyarılar: COFACT'ı 2°C - 8°C'de (buzdolabında) saklayınız. Işıktan korumak için flakon dış kartonu içinde saklayınız. Dondurmayınız. Donmuş ürünü çözüp kullanmayınız. Sulandırılarak hazırlanan COFACT, kullanılmadan önce 3 saate kadar oda sıcaklığında (15-25°C) saklanabilir. Ambalajın niteliği ve içeriği: 10 ml hacminde: 250 IU bir flakon (cam tip I) toz + bir flakon (cam tip I) 10 ml çözücü ile kapaklar (bromobutyl) + transfer iğnesi + dezenfeksiyon mendili, 20 ml hacminde: 500 IU bir flakon (cam tip II) toz + bir flakon (cam tip I) 20 ml çözücü ile kapaklar (bromobutyl) + transfer iğnesi + dezenfeksiyon mendili Ruhsat Sahibi: Centurion Pharma İlaç ve San. Tic. Ltd. Şti. Hoşsohbet sok. No:6 Balmırcu – Beşiktaş İSTANBUL Tel: 212 275 07 08 Faks: 212 27461 49-272 61 28 Ruhsat Numarası: 53-54 İlk Ruhsat Tarihi / Ruhsat Yenileme Tarihi: İlk ruhsat tarihi: 14.08.2009 Küb'ün Yenilenme Tarihi: 03.02.2012 Perakende satış fiyatı: COFACT 250 IU/10 mL: 733,65 TL, COFACT 500 IU/20 mL: 1.438,56 TL (25.04.2017 itibarı ile) Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. www.centurion.com.tr. Reçete ile satılır.

centurion



Cofact®

faktör II, VII, IX, X 10mL ve 20mL
Heparinsiz

TEK PROTROMBİN KOMPLEKS KONSANTRESİ

Bireysel doz cetveli ile edinsel ve konjenital protrombin kompleks konsantre faktörlerinin eksikliğine bağlı kanamaların;

- Tedavisinde ve
- Perioperatif profilaksisinde

✓ Bireysel doz rejimine sahip

✓ Protein C ve S içeren

✓ Heparinsiz

✓ 20 nm nanofiltrasyona sahip



centurion