

## Kardiyak Hastalarda Warfarin Tedavisi

### Warfarin Therapy in Patients with Cardiac Disease: Review

Dr. Ekrem YETER,<sup>a</sup>  
Dr. Murat AKÇAY,<sup>a</sup>  
Dr. Osman KULOĞLU<sup>a</sup>

<sup>a</sup>2. Kardiyoloji Kliniği,  
Ankara Atatürk Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, ANKARA

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Murat AKÇAY  
Ankara Atatürk Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
2. Kardiyoloji Kliniği, ANKARA  
durmuratakay@yahoo.com

**ÖZET** Kardiyovasküler hastalıkların tam ve tedavisindeki gelişmeler ve operasyon tekniklerindeki ilerlemelere rağmen tromboembolik komplikasyonlar mortalite ve morbiditenin en korkulan sebebi olarak kalmıştır. Antikoagulan tedavide yeni araştırılan ajanlar olmakla birlikte halen warfarin elde bulunan en etkili ajan olarak kullanılmaktadır. Ancak kanama komplikasyonları nedeniyle yakın monitörizasyonu ve dikkatli kullanılması gerekmektedir. Bazen gereksiz endikasyonlarda kullanıldığı gibi genellikle yetersiz dozda kullanılarak yetersiz antikoagülasyon sağlanmakta ve optimal tedavi hedeflerine ulaşılamamaktadır. Warfarin, aktivasyonu için K vitaminine bağımlı olan pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX ve X un karaciğerde sentezini inhibe eder. Warfarin aynı zamanda antikoagulan protein C ve S'yi de inhibe eder. Warfarin ağızdan verildiğinde tamamen emilir ve 24 saat içinde antikoagulan etkisi başlar. Fakat pik etki 3-4 gün sonra oluşur. Tam bir antikoagulan etki için 5-7 gün geçmesi gerekir. Çünkü var olan pıhtılaşma faktörlerinin tükenmesi gereklidir. Warfarin inaktif metabolitlerine dönüşüncaya kadar karaciğerde birikir ve idrarla atılır. Hızlı antikoagülasyon gerektiren hastalar oral antikoagulan ile birlikte intravenöz heparin beraber başlanır ve INR veya protrombin zamanının hedef değerine ulaşincaya kadar en azından 2 gün birlikte verilir ve sonrasında heparin dozu azaltılarak kesilir. Hastaya warfarin başlandığında hedef değere ulaşincaya kadar günlük olarak 2-3 gün takip edilir. Sonrasında 1-2 hafta, haftada 2-3 kez daha sonra aylık takip edilir. Burada kalp hastalıklarından özellikle atriyal fibrilasyon, mekanik kalp kapak, akut miyokard infarktüsü ve ilgili tromboemboliye yatkınlık durumlarında warfarin tedavisini tartıştık.

**Anahtar Kelimeler:** Warfarin; koroner arter hastalığı; gebelik; protez kalp kapak; atriyal fibrilasyon

**ABSTRACT** Although development of treatment and definition of cardiovascular diseases and progresses in operating technique, thromboembolic complications remain a troublesome cause of mortality and morbidity. New agents are being researched, nevertheless warfarine has been used to be an effective agent, but close monotarization and cautious use is necessary due to hemorrhagic complications. Sometimes it is given at indications where it is not supposed to be used or at insufficient dosage resulting at suboptimal therapy. Warfarin inhibits hepatic synthesis of clotting factors II, VI, I, IX, and X, which depend on vitamin K for activation; it also inhibits the anticoagulant proteins C and S. Warfarin is completely absorbed when given orally and produces an anticoagulant effect within 24 hours, but the peak effect may not occur until 3 to 4 days after drug administration. A steady anticoagulation state requires 5 to 7 days because existing clotting factors must be depleted first. Warfarin accumulates in the liver until it's broken down into inactive metabolites and excreted in urine. Patients who need rapid anticoagulation usually are started on oral warfarin and intravenous heparin concurrently, until the patient's international normalized ratio (INR) is in the therapeutic range for at least 2 days; the heparin then can be tapered and discontinued. When a patient starts warfarin therapy, he'll need daily monitoring of his prothrombin time (PT) and INR from after his second or third dose until he reaches the target therapeutic range and stays in that range for at least 2 consecutive days. Once a patient reaches the therapeutic range, the frequency of monitoring usually is decreased, typically to two to three times weekly for 1 or 2 weeks, then monthly. Herein we are discussing warfarine therapy in the cardiovascular diseases and predisposition to thromboembolic situations.

**Key Words:** Warfarin; coronary artery disease; pregnancy; heart valve prosthesis; atrial fibrillation

**K** vitamini koagülasyon proteinlerinden faktör II, VII, IX, X' un N terminal bölgelerinde, glutamat rezidülerinin gama karboksil glutamatlara karboksilasyonu için bir kofaktördür.<sup>1,2</sup> K vitamini koagülasyon proteinlerinin karboksilasyonunu sınırlar. Karboksilasyon, fosfolipid yüzeylere K vitamini bağımlı koagülasyon proteinlerinin bağlanmasını artırır, böylece koagülasyon hızlanır.<sup>3</sup> Warfarin kumarin derivativesi olup, Vitamin K epoksid redüktaz enzimini bloke eder. KH2 oluşumunu önler. Fenilbütazon,<sup>4</sup> sülfonpirazon,<sup>5</sup> metronidazol,<sup>6</sup> simetidin, omeprazol, trimetoprim-sülfometaksazol,<sup>7</sup> amiodaron<sup>8</sup> warfarinin metabolizmasını inhibe eder. Barbitüratlar, rifampisin, karbamazepin, kronik alkol tüketimi, büyük miktarda şarap tüketimi,<sup>9</sup> warfarinin hepatik metabolizmasını artırır. 2. ve 3. kuşak sefalosporinler<sup>10</sup> K vitamininin siklik dönüşümünü inhibe ederek, tiroksin<sup>11</sup> koagülasyon faktörlerinin metabolizmasını arttırarak, salisilat,<sup>12</sup> asetaminofen,<sup>13</sup> heparin warfarin benzeri bir etki ile,<sup>14</sup> sülfonamidler ve geniş spektrumlu antibiyotikler bakteriyel florayı yok edip K vitamini yetersizliğine neden olarak, klofibrat ise bilinmeyen bir mekanizma ile warfarinin etkisini artırır. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar,<sup>15</sup> penisilin,<sup>16</sup> moksalaktam, eritromisin,<sup>17</sup> anabolik steroidler<sup>18</sup> de warfarinin etkisini artırır.

#### ■ PRATİKTE WARFARİNİN DOZ AYARI VE TAKİBİ

Warfarin genellikle günde 5 mg dozunda başlanmakla birlikte, yaşlılarda başlangıç dozunun düşük olması önerilir.<sup>19,20</sup> Antikoagülan etki genellikle 2-7 günde başlar. INR günlük takip edilmeli, hedef INR değerine ulaşıp, INR' nin 2 gün stabil seyrettiği gözlemlendikten sonra 2 hafta süreyle haftada 2-3 kez, daha sonra aylık INR takibi yapılmalıdır.

#### ■ INR DEĞERİ YÜKSEK OLAN HASTALARIN TEDAVİSİ

INR değeri kanama riski ile ilişkili olup, INR' nin 4' ün üzerine çıkması kanama riskini artırır. Kanaması olmayan bir hastanın INR değeri tedavi hedefinin üzerinde ancak 5'in altında ve cerrahi için hızlı bir INR düşüşü istenmiyorsa warfarin dozu azaltılır veya bir doz atlanır. INR değeri 5-9 arasın-

da kanaması olmayan bir hastada warfarinin 1-2 dozu atlanır ve daha düşük dozda tekrar başlanır. Alternatif olarak warfarinin 1 dozu atlanır ve K1 vitamini 1-2,5 mg oral yoldan verilir. Cerrahi veya dış çekimi gibi nedenlerle hızlı INR düşüşü isteniyorsa K<sub>1</sub> vitamini 2-5 mg oral olarak verilir, 24 saat içinde beklenen INR değeri sağlanamadıysa tekrar 1-2 mg K1 vitamini oral olarak verilebilir. INR değeri 9'un üzerinde olan kanamasız bir hastada 3-5 mg K1 vitamini oral yoldan verilerek 24-48 saat içinde hedef INR değerine ulaşılabilir. Ciddi kanaması veya ciddi warfarin doz aşımı (INR>20) olan hastalarda 10 mg K1 vitamininin intravenöz yoldan yavaş infüzyonuna ilaveten durumun ciddiyetine göre taze donmuş plazma veya protrombin kompleks konsantresi verilir. Gerektiği takdirde K1 vitamini 12 saate bir tekrar verilir. Hayatı tehdit eden kanama olduğu takdirde 10 mg K1 vitamininin yavaş infüzyonuna ilaveten protrombin kompleks konsantresi verilir.<sup>21</sup>

Yaş (>65), inme hikayesi, GİS kanama hikayesi, renal yetmezlik, anemi kanama için major risk faktörleri olup, iki veya 3 riske sahip hastaların kanama riski yüksektir.

#### ■ CERRAHİ GEREKTİĞİNDE ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ ALAN HASTALARA YAKLAŞIM

Çoğu hastada cerrahiden 4-5 gün önce warfarinin kesilerek INR' nin 1,2'nin altına düşmesi beklenmelidir. Bu hastalar perioperatif 2-3 gün süresince korumasız kalmakla birlikte genelde düşük riske sahiptirler. Bu korumasız dönemde heparin verilebilir.<sup>22</sup> Orta dereceli tromboemboli riski taşıyan hastalara 12 saate bir 5000 ünite heparin veya 3000 ünite düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) yapılır, postoperatif 12 saat sonra heparin veya DMAH ile birlikte warfarin başlanır ve INR düzeyi istenen seviyeye gelene kadar 4-5 gün birlikte devam edilir. Kanama riski yüksek olan hastalara heparin veya DMAH başlanması operasyondan 24 saat veya daha sonrasına geciktirilebilir. Yüksek tromboembolizm riskine sahip hastalarda perioperatif olarak verilen düşük doz heparin veya DMAH, warfarin kesildikten sonra yeterli koruma sağlamayacaktır. Perioperatif 24 saat önce kesilir. Eğer perioperatif antikoagülasyonun devamının

hayati önem taşıdığı düşünülüyorsa heparin 1300/saat ünite intravenöz heparin infüzyonu preoperatif 5. saate kadar devam ettirilir. Postoperatif 12 saat sonra heparin veya DMAH, warfarin ile birlikte başlanır ve INR düzeyi arzu edilen seviyeye gelene kadar 4-5 gün birlikte devam edilir. Atriyal fibrilasyon gibi düşük tromboembolizm riski olan hastalarda warfarin dozu operasyondan 4-5 gün önce azaltılır, INR düzeyi 1,3-1,5 arasına gelince cerrahiye izin verilir. Öncesinde antikoagülan tedavi kesilmeksizin, transe- namik asit veya epsilon aminokaproik asitli ağız yıka- ma solusyonları kullanılarak diş ile ilgili işlemler ya- pılabilir.<sup>23,24</sup>

## GEBELİK SÜRESİNCE ANTİKOAGÜLASYON

Oral antikoagülanlar plasentadan geçer. 1. trimesterda oral antikoagülanlara maruz kalınması ile ka- rakteristik embriyopati oluşabilir. Oral antikoagü- lanlara 1. trimesterden sonra maruz kalma duru- munda daha az sıklıkla SSS anomalileri veya fetal kanama görülebilir.<sup>25</sup> Bu nedenle özel durumlar dı- şında gebelik boyunca özellikle 1. trimesterda oral antikoagülanlardan kaçınılması gerekir. Heparin plasentayı geçmez, ancak heparinin koruyucu et- kisi ve antikoagülan etkisi warfarine göre daha dü- şüktür. Gebelikte antikoagülasyon için 3 seçenek vardır: 1. Gebelik boyunca heparin veya DMAH, 2. Doğum 40. haftada planlanıyorsa 38. haftaya kadar warfarin, daha sonra heparin veya DMAH kullanı- lır, 3. Doğum 40.haftada planlanıyorsa ilk trimesterda heparin veya DMAH kullanılır, 2. trimesterden itibaren doğuma 3 hafta kalıncaya ka- dar warfarin, son 3 hafta içinde heparin veya DMAH kullanılır. Prostetik kapaklı gebelerde an- fraksiyone heparin dozu yüksek başlanıp (15000- 20000 ünite/12 saat), aPTT değeri normalin 1,5 katı olacak şekilde doz ayarlanmalıdır. DMAH dozu en- jeksiyondan 4-6 saat sonra, anti Xa seviyesi 0,7- 1,2/ml olacak şekilde ayarlanmalıdır. Eğer bu şekilde kontrol edilemeyecekse prostetik kapaklı gebelerde DMAH kullanımı kontrendikedir.

## ORAL ANTİKOAGÜLANLARIN KLİNİK UYGULAMALARI

Oral antikoagülanlar primer ve sekonder venöz tromboembolizmin önlenmesi, prostetik kalp ka-

pağı ve atriyal fibrilasyonu olan hastalarda sistemik embolizmin önlenmesi, yüksek riskli hastalarda ve periferik arteriyel hastalığı olan hastalarda akut mi- yokard infarktüsünün önlenmesi, akut miyokard infarktüslü hastalarda ölüm, rekürren MI ve inme- nin önlenmesi, mitral darlıklı yüksek riskli hasta- larda sistemik embolizmin önlenmesi için orta derece yoğunlukta (INR 2-3) kullanılırlar.<sup>26</sup> Oral antikoagülanlar ile tedavi suresince yıllık major ka- nama riski %3, yıllık mortalite hızı %0,6 dır. Re- kürren tromboembolizmin mortalite hızı %5-7'dir. Bu nedenlerle antikoagülasyonla bağlı kanamadan ölüm riski ile tromboemboliden ölüm riski tartıl- malı ve buna göre tedaviye başlanılmalıdır. İdiyo- patik proksimal ven trombozisli hastalarda oral antikoagülan tedavi, 3 aydan sonra kesildiğinde re- kürrens riskinin %10-27 arasında olduğu yayınlan- mıştır. Tedavi süresi 6 aydan daha fazla olduğunda rekürrens riski %7'ye düşmüştür.<sup>27</sup> Orta yoğunluk- taki antikoagülan tedavi (INR 2-3), daha yoğun an- tikoagülan tedavi (INR 2-3) kadar etkilidir ve kanama riski daha azdır.<sup>28</sup> Proksimal ven trombo- zu, rekürren trombozu olan hastalarda tedavi süre- si, distal ven trombozu, izole epizodu olan hastalara göre daha uzun olmalıdır. Antitrombin II- I eksikliği, protein C eksikliği, protein S eksikliği, antifosfolipid antikor sendromu, homozigot faktör V Leiden genotipi, idiyopatik ven trombozisi, idi- yopatik proksimal ven trombozisinin rekürrensi, malignite koplifikasyonu sonucu ortaya çıkan trom- bozu olan hastalara sürekli antikoagülan tedavi ve- rilmelidir.

## KORONER İSKEMİK OLAYLARIN PRİMER ÖNLENMESİ

Yaşları 45-69 arasında olan 5499 erkekle yapılan bir çalışmada<sup>29</sup> INR 1.3-1.8 olacak şekilde warfarin ile günde 75 mg aspirin kombinasyonu plasebo ile karşılaştırılmış, primer son noktanın akut miyo- kardiyal iskemi (nonfatal MI, iskemik ölüm) oldu- ğu çalışmada warfarin ile birlikte aspirin kombinasyonu kolunda plaseboya oranla relatif risk %34 daha düşük saptanmış (p= 0.006). Kombi- nasyon tedavisi etkin olmakla birlikte hemorajik inme riskinin arttığı gözlenmiştir. Kanama riskinin olması ve INR takibi gerektirmesi nedeniyle warfa-

rin, yüksek riskli hastalarda primer korumada aspirine tercih edilmez.

## AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ

Akut miyokard infarktüsülü hastalarda oral antikoagülanların etkinliğini değerlendiren bir randomize çalışmada pulmoner emboli ve inmede belirgin azalma görülmüş ancak mortalitede anlamlı bir değişim gözlenmemiştir.<sup>30</sup> Yedi randomize çalışmanın metaanalizinde AMİ'li hastaların oral antikoagülanlar ile 1 ve 6 yıllık tedavi periyodunda mortalite ve nonfatal reinfarkt kombine son noktasında %20 azalma görülmüş.<sup>31</sup>

WARIS (warfarin reinarction study),<sup>32</sup> ASPECT (Anticoagulants in secondary prevention of events in coronary thrombosis),<sup>33</sup> ASPECT II,<sup>34</sup> AP-RICOT II (In the antitrombotics in the prevention of reocclusion in coronary thrombosis),<sup>35</sup> WARIS II,<sup>36</sup> CARS (Coumadin aspirin reinfarction study),<sup>37</sup> CHAMP (Combined Hemotherapy and mortality prevention study),<sup>38</sup> ATACS (in the antithrombotic therapy in acute coronary syndromes),<sup>39</sup> OASIS (Organization to assess strategies for ischemic syndromes)<sup>40</sup> gibi çalışmalarda, akut miyokard infarktüsülü hastalarda oral antikoagülan, aspirin ve kombinasyonları değerlendirilmiştir. Bu klinik çalışmalardan çıkan sonuçlara göre yüksek yoğunluktaki oral antikoagülasyonun (INR 3-4), aspirinden çok daha etkili ancak kanama riskinin daha fazla olduğu, orta yoğunluktaki warfarin (INR 2-3) aspirin kombinasyonunun aspirinden daha etkili olduğu ancak kanama riskinin daha fazla olduğu, orta yoğunluktaki warfarin ile aspirin kombinasyonunun yüksek yoğunluktaki warfarin kadar etkili olduğu ancak kanama riskinin benzer olduğu; orta yoğunluktaki warfarin tedavisinin ölüm ve reinfarkt önlemede aspirinden daha etkili olmadığı; düşük yoğunluktaki warfarin (INR<2,0) ile aspirin kombinasyonunun tek başına aspirinden daha etkili olmadığı fakat kombinasyon tedavisinde kanama sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür.<sup>40</sup> Aspirin ile orta yoğunluktaki warfarin kombinasyonu ve yüksek yoğunluktaki warfarin tedavisi tek başına aspirin tedavisinden daha etkili olmakla birlikte daha çok kanama ile ilişkili olduğundan sıkı kontrolü yapılamadığında kabul edilemez kanama-

lara neden olabilir. Uzun dönem tedavide aspirin ile klopidogrel kombinasyonu alternatif olabilir.

## PROSTETİK KALP KAPAKLARI

Prostetik kalp kapağı bulunan hastalarda yapılan bir çalışmada warfarin alan grup ile antiplatelet ilaç alan grup karşılaştırılmış, warfarin alan grupta tromboembolik komplikasyonlar belirgin olarak düşük, kanama insidansı ise yüksek bulunmuştur.<sup>41</sup> Biyoprotez kalp kapağı olan hastalarda yapılan bir çalışmada orta yoğunluktaki oral antikoagülasyonun (INR: 2-2,25), yüksek yoğunluktaki antikoagülasyon (INR: 2,5-4) kadar etkili olduğu ve kanama komplikasyonunun daha az olduğu bulunmuş.<sup>42</sup> Mekanik kalp kapağı bulunan hastalarda yapılan bir çalışmada yüksek yoğunluktaki rejim (INR: 7,4-10,8) ile düşük yoğunluktaki rejim arasında (INR: 1,9-3,6) etkinlik açısından fark bulunmamış ancak yüksek yoğunluklu rejim daha çok kanamaya neden olmuş. Aspirin ve dipiridamol verilen mekanik kalp kapaklı hastalarda yapılan bir çalışmada, yüksek yoğunluktaki rejim (INR: 3-4,5) ile düşük yoğunluktaki rejim (INR: 2-3) arasında etkinlik açısından fark saptanmamasına rağmen yüksek yoğunluktaki rejim kolunda kanama daha çok görülmüş.<sup>43</sup> Bir çalışmada warfarine (INR 3-4,5) ilave olarak verilen aspirin (100 mg) kombinasyonu tek başına warfarin kullanılmasından daha etkili bulunmuş. Bu kombinasyon tüm sebeplerden ölümden, kardiyovasküler ölümden ve inmede azalma sağlamış. Serebral kanamayı içeren major kanamada her iki tedavi kolu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.<sup>44</sup> Hollanda'da 4 merkezde 16081 mekanik kalp kapaklı hastada yapılan bir çalışmada, INR<2,5 olduğunda embolik olay insidansında keskin bir artış saptanmış. INR>5 olduğunda ise kanama oranında artış izlenmiştir.<sup>45</sup> European Society of Cardiology, birinci jenerasyon kapaklar için INR' nin 3-4,5 olmasını; mitral konumdaki ikinci jenerasyon kapaklar için INR' nin 3-3,5 olmasını, aort konumundaki ikinci jenerasyon kapaklar için INR' nin 2,5-3 olmasını tavsiye etmektedir.<sup>46</sup> The American College of Chest Physicians, mekanik protez kapaklı çoğu hastada INR' nin 2,5-3,5 olmasını, aort pozisyonundaki bileaflet mekanik kapaklı düşük riskli hastalar ve bi-

yoprotez kapaklı hastalar için INR' nin 2-3 olmasını tavsiye etmektedir.<sup>47</sup>

ACC/AHA (The American College of Cardiology And The American Heart Association) aort pozisyonundaki kapaklar için INR'nin 2-3 olmasını, tek leafletli kapaklar, kafes top kapaklar ve tüm mitral pozisyonundaki kapaklar için INR' nin 2,5-3,5 olmasını, biyoprotez mitral kapaklar için operasyondan sonra ilk 3 ay INR 2-3 olacak şekilde warfarin ve sonrasında aspirin verilmesini önermektedir.<sup>48</sup> Biyoprotez aort kapakları için çoğu merkezde sadece aspirin verilmektedir ancak bu hastalarda atriyal fibrilasyon, tromboemboli öyküsü veya hiperkoagülabilité durumu varsa INR 2-3 olacak şekilde ömür boyu warfarin verilmelidir. Bu konuda 12 yayının incelendiği Bayliss ve ark. çalışmasında yeni jenerasyon mitral protez kapak takılan hastalarda INR düzeyi 2,5-3,5, eski jenerasyon mitral protez kapak takılan hastalarda ise INR düzeyi 3,5-4,5 olacak şekilde warfarin dozunun ayarlanması önerilmiştir.<sup>49</sup> Başka bir çalışmada ise hastalar geleneksel INR takibi ve kendileri ölçüm yaparak warfarin dozunu ayarlamak üzere 2 gruba ayrılmıştır. 2 yıl takip sonrasında tromboembolik komplikasyonlar warfarin dozunu kendileri ayarlayan hastalarda daha az görülmüştür.<sup>50</sup>

## ATRİYAL FİBRİLASYON

Atriyal fibrilasyon (AF) klinik pratikte karşılaşılan en yaygın ritm bozukluğudur. Ritm bozukluğu nedeniyle hastaneye yatışların yaklaşık olarak 1/3 den sorumludur. AF prevalansının %0.4-1 olduğu tahmin edilmektedir ve prevalans yaşla birlikte artmaktadır.<sup>51,52</sup> Atriyal fibrilasyonda inme riski artmaktadır.<sup>53</sup> Atriyal fibrilasyonlu hastalar için risk kriterleri skorlaması geliştirilmiştir. Geçirilmiş inme veya geçici iskemik atak geçiren hastalar 2 puan, kalp yetersizliği, diyabet, hipertansiyon ve

75 yaş üzeri 1 puan olmak üzere toplam risk skoru belirlenmiştir. Bu risk skorlamasına göre yıllık inme oranları öngörülmüştür. Bir puana sahip olan hastanın yıllık inme geçirme oranı %2,8, altı puana sahip olan bir hastanın yıllık inme geçirme oranı ise %18,2 olarak belirlenmiştir. Bir başka risk sınıflamasına göre protez kapak, mitral darlık ve inme veya geçici iskemik atak geçiren hastalar yüksek risk sınıfına sokulmuştur. Diyabet, hipertansiyon, 75 üzerinde yaş, kalp yetersizliğine sahip olma orta risk sınıfına dahil edilmiştir. Koroner arter hastalığı, tirotoksikoz, 65-74 yaşa ve kadın cinsiyete sahip olma düşük risk sınıfına ayrılmıştır. Bu risk sınıflamasına göre de antitrombotik ve antikoagulan tedavi tavsiye edilmiştir (Tablo 1).<sup>54</sup>

## DİĞER ORAL ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ ENDİKASYONLARI

Aspirin tedavisine rağmen rekürren inme riskine sahip, atriyal septum anevrizması ve beraberinde patent foramen ovalsisi olan nedeni bilinmeyen iskemik inmeli hastalarda uzun süreli antikoagulan tedavi endikasyonu vardır.<sup>55</sup> Uygun klinik çalışmalar olmadığı için sinüs ritmindeki mitral darlığı olan hastalarda, kapak hastalığı ile ilişkisi olan atriyal fibrilasyonda, iskemik serebrovasküler hastalıklarda,<sup>56,57</sup> atriyal fibrilasyon dökümanente edilememiş olmasına rağmen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azalmış hastalarda,<sup>58</sup> dilate kardiyomyopatiye<sup>59</sup> oral antikoagulan tedavi konusu netlik kazanmamıştır. Bu hususta yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

**TABLO 1:** Atriyal fibrilasyonlu hastalar için antitrombotik tedavi.

Risk sınıfı	Tavsiye edilen tedavi
Risk yok	Aspirin 85-325 mg/gün
Bir orta risk faktörü	Aspirin 81-352 mg/gün veya warfarin (INR 2.5)
Yüksek risk veya birden fazla orta risk	Warfarin (INR 2-3)

## KAYNAKLAR

1. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2005; 127(1):415-6
2. Choonara IA, Malia RG, Haynes BP, et al. The relationship between inhibition of vitamin K1 2,3-epoxide reductase and reduction of clotting factor activity with warfarin. Br J Clin Pharmacol 1988;25:1-7.
3. Borowski M, Furie BC, Bauminger S, et al. Prothrombin requires two sequential metal-dependent conformational transitions to bind phospholipids: conformation-specific antibodies directed against the phospholipid-binding site on prothrombin. J Biol Chem 1986;261: 14969-75.
4. O'reilly RA, Trager WF. Stereoselective interaction of phenylbutazone with 13C/12C labelled racemates of warfarin in man (abstr). Fed Proc 1978;37:545.

5. Toon s, Low LK, Gibaldi, M, et al. The warfarin sulfipyrazone interaction: stereochemical considerations. *Clin Pharmacol Ther* 1986;39: 15-24.
6. O'Reilly RA. The stereoselective interaction of warfarin and metronidazole in man. *N Eng J Med* 1976;295:354-7.
7. O'Reilly RA. Stereoselective interaction of warfarin and trimethoprim-sulfamethoxazole with separated enantiomorphs of racemic warfarin in man. *N Eng J Med* 1980;302:33-5.
8. O'Reilly RA, Trager WF, Rettie AE, et al. Interaction of amiodarone with racemic warfarin and its separated enantiomorphs in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1987;42:290-4.
9. O'Reilly RA. Lack of effect of fortified wine ingested during fasting and anticoagulant therapy. *Arch Intern med* 1981;141:458-9.
10. Bechtold H, Andrassy K, Jahnchen E, et al. Evidence for impaired hepatic vitamin K1 metabolism in patient treated N-methyl-thiotetrazole cephalosporins. *Thromb Haemost* 1984; 51:358-61.
11. Owens JC, Neely WB, Owen WR. Effect of sodium dextrothroxine in patients receiving anticoagulants. *N Eng J Med* 1962;266:76-9
12. Rothschild BM. Hematologic perturbations associated with salicylate. *Clin Pharmacol Ther* 1979;26:145-52.
13. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, et al. Acetaminofen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA* 1998;279:657-62.
14. Bell WR. Acetaminophen and warfarin: undesirable synergy. *JAMA* 1998;279:702-3.
15. Schulman S, Henriksson K. Interaction of ibuprofen and warfarin on primary haemostasis. *Br J Rheumatol* 1989;28:46-9.
16. Brown CH II, Natelson EA, Bradshaw W, et al. The hemostatic defect produced by carbenicillin. *N Eng J Med* 1974;291:265-70.
17. Weibert RT, Lorentz SM, Townsend RJ, et al. Effect of erythromycin in patients receiving long-term warfarin therapy. *Clin Pharm* 1989;8:210-24.
18. Lorentz SM, Weibert RT. Potentiation of warfarin anticoagulation by topical testosterone treatment. *Clin Pharm* 1985;4:332-4.
19. Mannucci PM. Genetic control of anticoagulation. *Lancet* 1999;353:688-9.
20. James AH, Britt RP, Raskino CL, et al. Factors affecting the maintenance dose of warfarin. *J Clin Pathol* 1992;45:704-6.
21. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001;119 Suppl: 22S-38S.
22. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Eng J Med* 1997;336:1506-11.
23. Sindet-Pedersen S, Ramstrom G, Bernvil S, et al. Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. *N Eng J Med* 1989;320: 840-3.
24. Souto JC, Oliver A, ZuaZu-Jausoro I, et al. Oral surgery in anticoagulated patients without reducing the dose of oral anticoagulant: a prospective randomized study. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;54:27-32.
25. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *J Pediatr* 1975;86:459-62.
26. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention Trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998;351:233-41.
27. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Eng J Med* 1990;340:901-7.
28. Hull R, Hirsh J, Jay R, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Eng J Med* 1982;307:1676-81.
29. Cairns JA, Hirsh J, Lewis HD, et al. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 1992;102 suppl:456s-81s.
30. Goldberg RJ, Gore JM, Dalen JE, et al. Long-term anticoagulant therapy after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1985;109: 616-22.
31. Leizorovicz A, Boissel JP. Oral anticoagulant in patients surviving myocardial infarction: a new approach to old data. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:333-6.
32. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Eng J Med* 1990;323: 147-52.
33. ASPECT Research Group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:499-503.
34. van Es RF. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2. Abstract presented at the 22nd meeting of the European Society of Cardiology, Amsterdam, 2000.
35. Brower MA. Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion In Coronary Thrombolysis-2. Abstract presented at the 22nd meeting of the European Society of Cardiology, Amsterdam, 2000.
36. Hurlen M, Smith P, Abdelnoor M, et al. Warfarin aspirin Reinfarction Rstudy II. Effects of warfarin, aspirin and the two combined, on mortality and thromboembolic morbidity after myocardial infarction. Abstract presented at the 23rd meeting of the European Society of Cardiology, Stockholm, 2001.
37. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *Lancet* 1997;350:389-96.
38. Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy Mt, et al. Department of Veterans Affairs Cooperative Program Clinical Trial comparing combined warfarin and aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction: primary results of the Champ study. *Circulation* 2002;105:557-63.
39. Cohen M, Adams PC, Parry G, et al. Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users: primary end point analysis from the ATACS trial. *Circulation* 1994;89:81-8.
40. Anand SS, Yusuf S, Pogue J, et al. Long-term oral anticoagulant therapy in patients with unstable angina or suspected non-Q-wave myocardial infarction: Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) pilot study results. *Circulation* 1998;98:1064-70.
41. Mok CK, Boey J, Wang R, et al. Warfarin versus dipyridamole-aspirin and pexoxifylline-aspirin for the prevention of prosthetic heart valve thromboembolism: a prospective clinical trial. *Circulation* 1985;72:1059-63.
42. Turpie AGG, Gunstensen J, Hirsh J, et al. Randomized comparison two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet* 1988;1:1242-5.
43. Saour JN, Sieck JO, Mamo LAR, et al. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N Eng J Med* 1990;322:428-32.
44. Turpie AG, Gent M, Laupacis A, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Eng J Med* 1993;329:524-9.
45. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valve prostheses: the Leiden artificial valve and anticoagulation study. *N Eng J Med* 1995;333: 11-7.
46. Gohlke-Barwolf, Acar J, Oakley C, et al. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease: Study Group of the Working Group on Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1995;16:1320-30.
47. Stein PD, Alpert JS, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological heart valves. *Chest* 1998;114 Suppl:602S-10S.
48. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1846-588.
49. Bayliss A, Faber P, Dunning J, Ronald A. What is the optimal level of anticoagulation in adult patients receiving warfarin following implantation of a mechanical prosthetic mitral valve? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007;6(3): 390-6.
50. Eitz T, Schenk S, Fritzsche D, Bairaktaris A, Wagner O, Koertke H, Koerfer R. International normalized ratio self-management lowers the risk of thromboembolic events after prosthetic heart valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2008 Mar;85(3):949-54
51. Breckenridge A. Oral anticoagulant drugs: pharmacokinetic aspects. *Semin Hamatol* 1978;15:19-26.
52. O'Reilly RA. Vitamin K and other oral anticoagulant drugs. *Annu Rev Med* 1976;27:245-61.
53. Bovil EG, Lawson J, Sadowski J, et al. Mechanisms of vitamin K metabolism and vitamin K-dependent hemostasis: implications for warfarin therapy. In: Ezekowitz MD, editors. *The Heart as a Source of Systemic Embolisation*. New York, NY: Marcel Dekker; 1992.
54. Fuster et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(4):854-906.
55. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Eng J Med* 2001;345:1740-6.
56. Sherman DG, Dyken ML, Gent M, et al. Antithrombotic therapy for cerebrovascular disorders: an update. *Chest* 1995;108:444S-56S.
57. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-51.
58. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, et al. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981;47:525-31.
59. Pullicino PM, Halperin JL, Thompson JL. Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Neurology* 2000;54:288-94.