

GELENEKSEL VE YENİ PARENTERAL ANTİKOAGÜLANLAR

Uzm.Dr. Aydan Akdeniz, Prof.Dr. Eyüp Naci Tiftik

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, MERSİN

Yazışma yazarı: Prof.Dr. Eyüp Naci Tiftik

tiftikenaci@hotmail.com

CLASSIC AND NEW PARENTERAL ANTICOAGULANTS

Anticoagulants are drugs that inhibit coagulation by increasing the effectiveness of anticoagulant factors and inhibiting of clotting factors. Parenteral anticoagulants can be divided into direct and indirect anticoagulants. Parenteral indirect anticoagulants include unfractionated heparin, low molecular weight heparins, fondaparinux and danaparoiditir. Also, parenteral direct anticoagulants include hirudins, bivaluridin and argatroban.

Key words: Anticoagulants ; Heparin ; Partial Thromboplastin Time

GELENEKSEL VE YENİ PARENTERAL ANTİKOAGÜLANLAR

Antikoagülan ilaçlar, antikoagülan faktör etkinliğini artırarak, ve pıhtılaşma faktörlerini inaktive ederek pıhtılaşmayı inhibe eden ilaçlardır. Parenteral antikoagülanlar direkt ve indirekt antikoagülanlar olmak üzere 2'ye ayrılır. Parenteral indirekt antikoagülanlar unfraksiyone heparin, düşük molekül ağırlıklı heparinler, fondaparinux ve danaparoidi içerir. Parenteral direkt antikoagülanlar da hirudinleri, bivaluridini ve argatrobanı içerir.

Anahtar kelimeler: Antikoagülanlar ; Heparin ; Kısmi Tromboplastin Zamanı

GELENEKSEL VE YENİ PARENTERAL ANTİKOAGÜLANLAR

Antikoagülan ilaçlar, antikoagülan faktör etkinliğini artırarak, ve pıhtılaşma faktörlerini inaktive ederek pıhtılaşmayı inhibe eden ilaçlardır. Özellikle venöz trombozların oluşmasını engellerken, arteriyel tromboz karşı etkisi azdır. Parenteral kullanılan antikoagülanlar etki mekanizmalarına göre plazma kofaktör aracılı olup olmamalarına göre, direk ve indirekt antikoagülanlar olmak üzere 2 ana gruba ayrılır. Güncel kullanılan indirekt antikoagülanlar unfraksiyone heparin, düşük molekül ağırlıklı heparinler, fondaparinux ve danaparoiditir. Bu ilaçların intrensek antikoagülan aktiviteleri hiç yoktur yada çok azdır. Antitrombinin etkisini artırarak antikoagülan etki gösterirler. Güncel kullanılan direk antikoagülanlar trombin hedef alır. Bu ilaçlar rekombinant hirudinler, bivaluridin ve argatrobandır.

1-İndirek parenteral antikoagülanlar

a) Unfraksiyone heparin (UFH): İlk defa McLean heparinin antikoagülan özelliğini keşfetmiştir (1). Domuz yada sığır barsağından elde edilir. Ortalama 45 sakkarit ünitesinden meydana gelmiş olup, ortalama molekül ağırlığı 15.000 daltondur (3.000-30.000). Yüksek afiniteli pentasakkarid içeren heparinin 1/3 lük kısmı antikoagülan etkiye sahiptir. Heparinin antikoagülan etkisi 3 şekilde olur. Birincisinde antitrombine bağlanır. Trombin, Faktör Xa, Faktör IXa, Faktör XI ve Faktör XIIa'nın inaktivasyonunun katalizler. Antitrombinde konformatif bir değişikliğe yol açarak yavaş inhibitör etkiden çok hızlı bir inhibitör etki yapmasına yol açar (1000-4000 kat). İkinci olarak heparin, heparin kofaktör II'ye bağlanarak trombinin inaktivasyonunu katalizler. Bu etki pentasakkaritlerden bağımsız olarak yüksek heparin dozlarında meydana gelir. Üçüncü olarak ta heparin

Faktör IXa'ya bağlanır ve Faktör X'un aktivasyonunun inhibe eder. Bu etki de çok yüksek doz heparin varlığında meydana gelir.

Heparin retiküloendotelial sistemde ve karaciğerde metabolize edilir. İdrarla atılır. Böbrek fonksiyonları terapötik dozlarda eliminasyonu etkilemez.

Heparin oral absorbe olmaz. İntravenöz verildiğinde etkisi hemen başlar. SC verildiğinde pik plazma düzeylerine 2-4 saatte ulaşır. SC kullanımda biyoyararlanımı azaldığı için daha yüksek dozlar gerekir. Heparinin yarılma süresi doza bağlı olup genelde 45 dakika-1 saattir. Biyoyararlanımı plazma proteinlerine bağlandığı oranda azalabilir. Bu da antikoagülan cevapta değişikliklere ve heparin rezistansına yol açar. Heparin endotel hücrelerine ve makrofajlara da bağlanabilir.

İV heparin dozu hasta ağırlığına göre hesap edilir. 80 U/kg bolus sonrası 18 U/kg/saat infüzyon ile uygulanır. 4-6 saat sonra aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) değerine doz ayarlanır. Tablo 1' de uygulama gösterilmiştir (2). Bunun dışında 5000U bolus ve 1333-1680U/saat infüzyon uygulamaları da mevcuttur (2). Geniş venöz tromboemboliler ve masif pulmoner embolide ağırlık bazlı uygulamalar tercih edilirken, kanama riski yüksek olanlarda daha düşük başlangıç dozlu heparin yapılabilir, veya başlangıç dozu iptal edilebilir. Obezite ve heparin biyoyararlanımını azaltan durumlarda, antikoagülasyon aciliyeti olan durumlarda daha yüksek başlangıç dozlarına ihtiyaç duyulur. Profilaktik doz heparin genellikle SC günde 2-3 kez verilir. Genelde preoperatif 2 saat önce 5000U verilir. Postoperatif olarak ta günlük her 8-12 saatte bir verilir.

Heparin başlamadan önce altta yatan kanama öyküsü, yeni geçirilmiş travma ve/veya cerrahi öyküsü, hemoglobin ve trombosit sayıları, APTT ve protrombin zamanı (PTZ) araştırılmalıdır. Karaciğer fonksiyon testlerinde asemptomatik yükselmeler de olabileceği için transaminazlar da gerekirse takip edilebilir. Heparin başlanmasından 4-6 saatte bir sonra APTT ölçülür. APTT, kontrol değerinin ortalamasının 1,5-2,3 misli olacak şekilde heparin dozu planlanır. Gerekirse tekrarlayan heparin bolus tedavisi yapılabilir, gerekirse heparin dozu tutulabilir. APTT değerlerinde bir standardizasyon olmadığı için her laboratuvar kendi normal değerleri ve terapötik dozlarını belirlemelidir. Tedavi öncesi APTT'nin uzun olduğu durumlarda (lupus antikoagülan gibi) ve yüksek doz heparin tedavisi gerektiren girişimsel kardiyoloji işlemlerinde APTT bakılmaz. Heparin dozu takibinde anti-faktör Xa ölçümleri de yapılabilir. Anti-faktör Xa bakılacağı zaman da valide edilmiş olmalıdır. Profilaktik doz heparin uygulamalarında APTT bakılmasına gerek yoktur.

Trombosit takibi heparin induced trombositopeni (HIT) için yapılır. Özellikle son 100 gün içinde UFH alan hastaya UFH yada düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) başlanacağı zaman her 24-48 saatte bir trombosit değerine bakılmalıdır. Ayrıca postoperatif UFH alan hasta yüksek HIT riskine sahiptir (>%1). Bu hastalarda da günlük trombosit sayısına 4-14 gün yada heparin kesilinceye kadar bakılmalıdır. Postoperatif kateter açıklığı için kateter flush uygulamaları, ve medikal ve obstetrik hastalarda profilaktik heparin uygulamalarında HIT riski %0,1-1 dir. Bu hastalarda trombosit sayısına 4-14 gün yada heparin kesilinceye kadar her 2-3 günde bir bakılması uygundur. UFH'nin kateter flush olarak uygulandığı diğer medikal hastalıklarda HIT riski <%0.1 dir. Bu nedenle bu hastalarda HIT için rutin takibe gerek yoktur. Ancak HIT saptanması için yapılan bu yaklaşım, diğer medikal durumlarda standart değildir.

Tablo 1: Derin ven trombozunda ağırlık bazlı unfraksiyone heparin uygulaması

Başlangıç dozu	80U/kg bolus, sonrası 18U/kg/saat infüzyon (4-6 saat boyunca)	
APTT sonucu	Plan	Yeni APTT
APTT <35 sn (<1,2 X kontrol)	80U/kg bolus, sonrası 22U/kg/saat infüzyon	6 saat
APTT 35-45 sn (1,2-1,5 X kontrol)	40U/kg bolus, sonrası 20U/kg/saat infüzyon	6 saat
APTT 46-70 sn (1,5-2,3 X kontrol)	İnfüzyonda değişiklik yapılmaz	6 saat, ardışık 2 terapötik değer sonrası sabah APTT
APTT 71-90 sn (2,3-3 X kontrol)	16U/kg/saat infüzyon	6 saat
APTT >90 sn (3 X kontrol)	İnfüzyonu 1 saat tut, sonrası 15U/kg/saat infüzyon	6 saat

Tedavi öncesi APTT'si uzun olan hastalarda APTT kullanılarak güvenilir bir takip yapılamaz. Bu hastalarda öncelikle bunun sebebi araştırılmalıdır. Karaciğer hastalığı, yaygın damar içi pıhtılaşması gibi koagülasyon sisteminin tümüyle etkilendiği durumlarda heparin uygunluğu vakaya göre değerlendirilerek karar

verilir. Lupus antikoagülanlı hastalarda ise UFH kullanılacaksa anti-faktörXa aktivitesi 0.3-0.7 U/mL olmalıdır. Düşük molekül ağırlıklı heparinler için farklı terapötik anti-faktör Xa aktiviteleri mevcuttur.

Terapötik oranda APTT eldesi için büyük dozlara ihtiyaç duyulması heparin rezistansı olarak adlandırılır. Genellikle başlangıç bonus dozları hariç, 24 saatte >35.000U heparine ihtiyaç duyulduğunda düşünülmelidir. Koroner revaskülarizasyon tedavisi sırasında 2 ayrı çalışmada sıklığı %21-26 olarak rapor edilmiştir (3,4). Bu çalışmalarda heparin rezistansının göstergeleri antitrombin düzeylerinin \leq %60, trombosit sayısının > 300.000/ μ L, yaş \geq 65 ve heparin tedavisi olarak gösterilmiştir. Bunun dışında heparin klerensinin artması, heparin bağlayan proteinlerin düzeylerinin artması, fibrinojen ve VIII düzeylerinin artması, aprotinin diğer nedenleridir (5,6). Heparin rezistansı olan hastalarda anti-faktör Xa aktivitesi bakılması gerekir.

Koruyucu olarak benzil alkol içeren heparin solüsyonlarının çocuklarda ciddi reaksiyonlara hatta ölümlere açtığı gösterilmiştir (2). Gebelik esnasında, yeni doğanda ve çocukluğun erken dönemlerinde koruyucusuz heparinlerin kullanılması gerekir.

b) Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH): UFH'den oluşturulmuştur. Yaklaşık olarak 15 sakkarit ünitesinden meydana gelmiş olup, ortalama molekül ağırlığı 4000 daldondur (2000-9000). DMAH ler etkisini antitrombin yoluyla, faktör Xa'yı inaktive ederek gösterir.

Karaciğerde metabolize edilir. İdrarla atılır. Kreatinin klerensi <30/mL/dak olanlarda plazma seviyesi önemli oranda artar. Doz azaltılması gerekir.

Plazma düzeyleri SC kullanım sonrası 3-5 saat, İV kullanım sonrası 2 saatte pik düzeye yükselir. Yarılanma süresi 2 saattir. Plazma düzeyleri stabil düzeye 2-4 günde ulaşır.

Farklı molekül ağırlıklarına göre trombin inhibisyonuna göre farklı farklı anti-Faktör Xa oranları mevcuttur. Enoxaparin için 100U anti faktör Xa aktivitesi/mg, dalteparin için 156 IU anti faktör Xa aktivitesi/mg, tinzaparin için 70-120 IU anti-FXa aktivitesi/mg bulunur.

UFH'nin anti-faktör Xa /anti-faktör IIa oranı 1/1 iken, DMAH lerde bu oran 2/1-8/1 arasında değişir. Ancak şimdiye kadar bu oranlarla DHAA'lerin rekürren tromboz yada kanama gibi bir komplikasyonuyla ilişkisi saptanmamıştır. DMAH'lerin monitörizasyonuna gerek yoktur. Ancak obezlerde, böbrek yetmezliği olanlarda, çocuklarda ve gebelerde anti-faktör Xa bakılmasını öneren çalışmalar da vardır (1). Günlük tek doz DMAH yapılmasını takiben 4. saatteki anti-faktör Xa hedef değerleri enoxaparin için >1 IU/mL, tinzaparin için 0.85 IU/mL, nadroparin için 1,3 IU/mL ve dalteparin için 1,05 IU/mL dir. 12 saatte bir uygulanan enoxaparin ve nadroparin için ise 0,6-1 IU/mL dir.

Protamin sülfat verildiği zaman anti-faktör Xa aktivitesinin tam bir nötralizasyonu sağlamaz. Çünkü DMAH fragmanları düşük sülfat yükünde dansiteye sahiptir. Verilmek istendiği zaman da, ilk 8 saat içinde DMAH verilmişse her 100 anti-faktör Xa aktivitesi için 1 mg protamin verilir. İkinci bir doz gerektiğinde yada 8 saati geçmişse 0,5 mg protamin yapılır.

Enoxaparin:

DVT profilaksisinde karın cerrahisinde SC 40 mg/gün operasyondan 2 saat önce başlanır. DVT riski azalınca kadar genelde 7-10 gün devam edilir. Kalça ve diz cerrahisinde 30 mg/12saatte bir operasyondan 12 saat önce başlanarak verilir. Operasyon sonrasında da risk azalınca kadar 10 gün veya warfarin başlanıncaya kadar, ve hatta daha da uzatılarak 35 gün verilir. Kalça cerrahisinde 40 mg/gün operasyondan 9-15 saat öncesinde başlanarak günde tek doz olacak şekilde 10-35 gün devam verilir. Morbid obezlerde ve obezite cerrahisinde 40-60 mg/gün 12 saatte bir önerilir (7,8). Ciddi medikal durumu olan immobil hastalarda 40 mg/gün DVT riski azalınca kadar verilir. Gebelikte DVT'nin tekrarını önlemek için 40 mg/gün başlanır. Postpartum 6 hafta devam edilir.

Akut DVT tedavisinde warfarin ile beraber enoxaparin başlanır. 24 saat boyunca INR >2 oluncaya kadar devam edilir. Bu süre genelde 5-7 gün sürer. Hastanede yatan hastalar için doz, 1 mg/kg/12 saat, yada 1.5 mg/kg/gün, hastaneden yatmayanlar için ise 1 mg/kg/gündür. Obezlerde doz gerçek ağırlığa göre hesaplanır. Gebelerde DVT de 1 mg/kg/12saat başlanır, ve doğumdan 24 saat öncesine kadar kullanılır. Doğum sonrası 3-6 hafta kadar devam edilir (8).

Perkutan koroner işlem (PCI) planlanan hastaya, son 12 saatte uygulanmamışsa 1 mg/kg SC tek doz enoxaparin uygulandıktan sonra işlem yapılır. ST elevasyonlu miyokard infarktüstlü hastada 30 mg IV puşe sonrası 1 mg/kg/12saat SC devam edilir. 75 yaş üstü hastalarda puşe yapmadan 0.75 mg/kg/12saat SC yapılması

daha uygundur. Mekanik kapaklı hastalarda ise doz SC 1 mg/kg/12saattir. Enoxaparin ve UFH etkinliklerinin karşılaştırıldığı metaanalizlerde enoxaparinin PCI'da mortalite ve kanama sıklığını azaltmada heparinden daha üstün olduğu gösterilmiştir (9,10).

Çocuklarda başlangıç olarak; > 2 aylık olanlarda profilaksi dozu 0,75 mg/kg/12 saat, tedavi dozu 1,5 mg/kg/12 saat, 2 ay-18 yaş olanlarda profilaksi dozu 0,5 mg/kg/12 saat, tedavi dozu 1 mg/kg/12 saattir. Doz idamesi ise anti faktör Xa titrasyonuna göre yapılır (11). Çocuklarda enoxaparin anti-faktör Xa titrasyonu tablo 2'de gösterilmiştir.

Yaşlılarda kanama riski fazladır. Özellikle <45 kg altına çok dikkat edilmelidir.

Tablo 2:Çocuklarda enoxaparin anti-faktör Xa doz titrasyonu

Anti-faktör Xa seviyesi	Doz titrasyonu	Sonraki anti-faktör Xa ölçümü için geçen zaman
< 0,35 U/ml	%25 doz artırılır	Sonraki dozdan 4 saat sonra
0,35-0,49 U/ml	%10 doz artırılır	Sonraki dozdan 4 saat sonra
0,5-1 U/ml	Aynı dozda tutulur	1 gün sonra, daha sonra 1 hafta ve 1 ay sonra (her dozdan 4 saat sonra bakılır)
1,1-1,5 U/ml	%20 doz azaltılır	Sonraki dozdan önce
1,6-2 U/ml	3 saat doz tutulur ve doz %30 azaltılır	Sonraki dozdan önce, daha sonra sonraki dozdan 4 saat sonra
>2 U/ml	Bütün dozlar anti-faktör Xa düzeyi 0,5 U/ml oluncaya kadar tutulur. Daha sonra doz %40 azaltılır.	Sonraki doz ve her 12 saatte bir anti-faktör Xa düzeyi 0,5 U/ml oluncaya kadar

Tinzaparin:

DVT profilaksisi için kalça protez operasyonundan 2 saat önce 50 IU/kg, sonrasında 50 IU/kg/gün 7-10 gün, preoperatif antikoagülan uygulanmayanlarda ise postoperatif 75 IU/kg/gün başlanır ve 7-10 gün devam edilir. Diz replasman cerrahisinde de postoperatif 75 IU/kg/gün başlanır ve 7-10 gün devam edilir. Her iki replasman cerrahisinde DMAH'ın başlanması preoperatif 12 saat, postoperatif 12 saati bulursa tedavinin süresi 35 güne uzatılır. Diz operasyonundan sonra da 75 IU/kg/gün başlanır, 7-10 gün devam edilir. Genel cerrahi operasyonlarında ise operasyondan 2 saat önce olmak üzere 3500 IU/gün başlanır, 7-10 gün devam edilir.

DVT ve pulmoner emboli tedavisinde ise 175 IU Faktör Xa/kg (max: 18000IU) başlanır. Beraberinde warfarin de başlanıp INR 2 nin üzerine çıkılana kadar tinzaparine devam edilir.

Çocuklarda warfarin ile beraber tedaviye başlanır. 6. günde yada daha sonra eğer INR 2'inin üzerine çıkmazsa tinzaparin kesilir. Günde 1 kez doğum ile < 2 aylık arasında 275 anti-Xa/kg, 2-12 aylık bebeklerde 250 anti-Xa/kg, 1-5 yaşındaki çocuklarda 240 anti-Xa/kg, 5-10 yaşındaki çocuklarda 200 anti-Xa/kg ve 10-16 yaşındaki çocuklarda ise 175 anti-Xa/kg dozunda verilir.

Fransada kalça protez ameliyatı yapılan hastalarda, enoxaparin ile tinzaparinin etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmada enoxaparin grubunda daha yüksek FXa, tinzaparin grubunda daha yüksek FIIa düzeyleri saptanmıştır (12,13). Bu da tinzaparinin, enoxaparinden daha fazla anti FXa aktivitesine, daha az FIIa aktivitesine sahip olduğunu göstermektedir.

Dalteparin:

16 miligramında 2500IU anti-FXa aktivitesi bulunur.

Morbid obezlerde doz %30 artırılır. Akut hastalık halinde immobil hastalarda 5000 IU/gün dozda profilaksi yapılır.

Total kalça replasman cerrahisinde profilaksi 3 şekilde yapılır. Operasyondan 2 saat önce 2500 IU verilir. Operasyon sonrası 4-8 saat sonra 2500 IU daha verilir. Operasyondan 10-14 saat önce 5000IU verilir. Operasyon sonrası 5000 daha verilir. Üçüncü tercih ise operasyon sonrası 4-8 saat sonra 2500 IU verilir. Her 3 yöntemde de 5000 IU/gün tedavi idame ettirilir. Tedavi süresi 10-14 gün olup, gerektiğinde tedavi süresi 35 güne kadar çıkarılır.

DVT profilaksisinde abdominal operasyonlarında, düşük orta risk grubunda operasyondan 2 saat önce 2500 IU yapılır, ameliyat sonrası 2500 IU/günde 5-10 gün devam edilir. Yüksek risk grubunda ise operasyon öncesi akşam 5000 IU yapılır ve 5000 IU/gün 5-10 gün devam edilir. Abdominal kanser cerrahisinde ise operasyondan 1-2 saat önce 2500 IU, operasyondan 12 saat sonra 2500 IU ve 5-10 gün süreyle 5000 IU/gün verilir.

DVT tedavisinde 200 IU/kg/gün ya da 100 IU/kg/12 saat başlanır. Günlük maksimum doz 18.000 IU dir. Kanada çalışmasında 46-56 kg için 10.000 IU, 57-68 kg için 12.500 IU, 69-82 kg için 15.000 IU ve ≥ 83 kg için ise 18.000 IU uygulaması da mevcuttur. Kanama riski yüksek ise 100 IU/kg/12 saat tercih edilir.

Nadraparin: Değişen miktarlarda anti-FXa aktivitesi vardır. Morbiz obezlerde doz %30 artırılır.

Kalça protez operasyonundan 12 saat önce 38 IU/kg (max 3800 IU) yapılır. Postoperatif 12 saat sonra bir doz daha, ve daha sonra günde tek doz 38 IU/kg devam eder. 4. gün doz 57 IU/kg/gün e çıkarılır. Ve en az 10 gün, mobilize olana kadar devam edilir.

Genel cerrahi operasyonlarından 2-4 saat önce 2850 IU yapılır. Sonrasında 2850 IU günde tek doz ve en az 7 gün, hasta mobilize olana kadar yapılır.

DVT tedavisinde 171 IU/kg/gün başlanır. Hedef plazma anti-FXa düzeyi: 1.2-1.8 IU/ml olmalıdır. Kanama riski yüksek olanlarda doz 86 IU/kg günde 2 doz olup hedef plazma anti-FXa: 0.5-1.1 IU/ml dir.

Parnaparin :

Cerrahi operasyondan 2 saat önce 3200 IU, sonrasında 3200 IU/gün 7 gün, yüksek DVT şüphesi olanlarda ve ortopedik cerrahilerde bu dozlar 4250 IU/gün olup tedavi süresi 10 gündür (12).

UFH'nin IV ve SC dozları, nadraparin ve parnaparin arasındaki karşılaştırmalı çalışmalarda da 6400/12800 günde tek ya da 2 doz parnaparinin rekürren DVT ve pulmoner emboli profilaksisinde en az diğerleri kadar etkin ve güvenli olduğu gösterilmiştir(8,9,12). Yapılan çalışmada tüm cerrahi operasyonlardan önce uygulanan parnaparinin DVT önlemede en az UFH kadar etkili olduğu, hatta genel cerrahi operasyonlarında istatistiksel anlamlı olarak daha iyi koruma sağladığı gösterilmiştir (12).

Certoparin : 8000 IU/12 saat dozunda kullanılmaktadır. Pulmoner embolisi olan ve olmayan rekürren DVT li hastalar randomize edilerek UFH ve certoparin karşılaştırıldığında, certoparinin pulmoner emboli varlığından bağımsız olarak DVT gelişimini ve pulmoner emboliye bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (14).

Ardeparin : Total diz protez ameliyatı sonrası 25,35,50 IU SC dozlarda ardeparin ile warfarinin VTE profilaksisindeki etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ardeparinin en az warfarin kadar etkin olduğu, 50IU dozlarda ciddi kan kayıplarına neden olan kanamaların olduğu, 35 IU nun aynı etkinlikte korumayı sağladığı ve ancak daha az kanamaya neden olduğu gösterildi (15).

Reviparin: AntiFXa aktivitesi UFH den 5 kat daha fazla, 3 kat daha uzundur. Düşük orta risk cerrahi grubunda (karın ve genel cerrahi operasyonları) 1750IU/gün profilaksi için yeterli iken, yüksek riskli ortopedik cerrahi operasyonlarında profilaksi dozu 4200 IU/gündür (16).

Bemiparin: Klinik kullanımda olanlar içinde düşük molekül ağırlığa (3600 Da), en uzun yarılanma süresi (5,3 saat) ve en büyük anti-faktör Xa / anti-faktör IIa oranına sahip DMAH dir (8/1) (17). Kalça cerrahisinde 3500 IU/gün, abdominal cerrahide 2500 IU/gün kullanılır. Ortopedik cerrahide enoxaparin ile karşılaştırıldığında daha az enjeksiyon yeri komplikasyonuna sahiptir (17).

AVE5026 (semuloparin), RO-14 (bemiparin derivesi): Hem DVT tedavisinde hem de total kalça protezi operasyonlarında çalışmalar devam etmektedir.

UFH ve DMAH'nin komplikasyonları:

Kanama; hastanın yaşı, komorbiditeler, antikoagülasyon için altta yatan hastalık, heparin dozu, APTT değeri, diğer antitrombotik ilaçların kullanımı ile direkt ilişkilidir. Travma ve invaziv işlemler bile kanamayı artırabilir. UFH, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla kombine edilirse kanama riski artar. UFH etkisini nötralize etmek için protamin sülfat kullanılır (her 100 U UFH için 1 mg protamin sülfat). Protamin yavaş IV infüzyon verilir. İnfüzyon hızı 20 mg/dakikayı aşmamalıdır. Total doz her 10 dakikada 50 mg'ı aşmamalıdır. Protamin sülfat, DMAH'in etkisini tamamen nötralize edemez. Ancak çeşitli uygulama şemaları da mevcuttur. Enoxaparin ilk 8

saat içinde verilmişse, 1 mg enoxaparin için 1 mg protamin sülfat, 8 saati geçmişse yada ikinci bir protamin dozuna ihtiyaç duyuluyorsa, her 1 mg enoxaparin için 0,5 mg protamin sülfat verilir. Dalteparin ve tinzaparin için ise her 100 anti-faktör Xa U için 1 mg protamin sülfat verilir. Protamine bağlı anaflaksi de meydana gelebilir.

Tıbbi hata; konsantr haldeki UFH'in kateter açıklığı sağlamak için katetere flush uygulanması yada IV porta uygulanması. Kanamalara yol açabilir.

Heparin induced trombositopeni; UFH de daha sıktır. Nadir olmasına karşın ölümcül olabilir.

Diğer komplikasyonlar; nonimmün trombositopeni, cilt reaksiyonu ve lokal alleejik reaksiyon, anaflaksi, hiperkalemi, osteoporoz.

c) Fondaparinux: UFH ve DMAH'de bulunan antitrombin bağlayan pentasakkaridin sentetik bir analogudur. Molekül ağırlığı 1728 dir. Spesifik anti-Xa aktivitesi DMAH'den çok yüksektir (700 IU/mg). Trombine bağlanmaz. SC kullanıldığında yarılanma süresi 17 saattir. İdrarla değişmeden atılır.

Günde tek doz kullanılır. Koagülasyon testleri monitörizasyonda kullanılmaz. Monitörize edilmek istenirse de fondaparinux spesifik anti-Xa aktivitesi bakılmalıdır (18). Ancak terapötik bir değer gösterilmemiştir. 2,5 mg verildiğinde 4 saat sonra ulaşılan plazma konsantrasyonu 0,20-0,40 mcg/mL iken, 7,5 mg verildiğinde 0,5-1,5 mcg/mL değerine ulaşılır. Ciddi böbrek yetmezliğinde kullanılmaz. Orta derece böbrek yetmezliğinde (Cr Cl 30-50 mL/dak) ya doz %50 azaltılır yada UFH verilir. DVT profilaksisinde 2,5 mg/gün kullanılırken, 50-100 ağırlığı olan bir hastada DVT tedavisinde 7,5 mg/gün başlanır. Protamin sülfat fondaparinuxa bağlanmaz. Kanama durumuna faktör VIIa kullanılır.

Fondaparinux, platelet faktör 4 (PF-4) için düşük afiniteli olduğundan HIT antikorlarına karşı reaksiyon vermez. Kemik metabolizması üzerinde sınırlı etkisi vardır. Gebelerde yeterli veri olmadığı için, yaygın olarak kullanılmaz.

Fondaparinuxun uzun etkili analogları vardır (idraparinux, idrabiotaparinux) (18). SC haftalık kullanılıp çalışmaları sürmektedir.

d) Danaparoid: Düşük molekül ağırlıklı bir heparinoiddir. Glikozaminoglikanların karışımından oluşur (%84 heparan sülfat, %12 dermatan sülfat, %4 kondroitin sülfat). FXa ve FIIa'yı inhibe ederek etki gösterir. Yüksek riskli hastaların operasyonlarda profilaktik olarak onaylanmıştır. HIT antikorları ile düşük reaktivite gösterdiğinden HIT'te kullanımı mümkündür (19). Ancak yarılanma süresi 25 saattir. Pahalı olması nedeni ile kullanılabilirliği azalmıştır. Danaproid INR'yi uzatmaz. Antidotunun olmaması kanamalarda problem yaratmaktadır.

2-Direkt Trombin İnhibitörleri (DTI):

Trombin bir tripsin benzeri serin proteazdır. Diğer plazma proteinlerine bağlanmayıp selektif olarak trombine bağlandıklarından kan sayımı ve biyokimya değerlerindeki günlük değişimlerden çok fazla etkilenmezler. PF-4'e heparinden daha düşük oranda bağlandıklarından HIT riski heparine göre daha düşüktür. Heparin ile aynı antikoagülan etki oluşturmalarına rağmen kanama riski özellikle bivaluridinde olmak üzere daha düşüktür. Heparinden diğer farkları antidotu olmayışıdır. Bununla beraber DTI ilişkili kan kayıplarında aktive protrombin complex konsantreleri veya FVIIa kullanılabilir. Vit K ile inhibe olmazlar, ve yiyecek ve ilaç etkileşimi fazla değildir. Yarılanma süreleri IV kullanımda 1 saat iken, SC kullanımda 2 saattir. Böbreklerle atılır. CrCl < 60 mL/dak olursa doz azaltılır. Ciddi böbrek yetmezliğinde kontrendikedir. Monitörizasyonda her ne kadar APPT kullanılsa da yüksek dozlarda lineer artış göstermediğinden, ideal değildir (1). Ayrıca APTT rejanlarının DTI'lara karşı sensitivitesi değişkenlik gösterir. Bütün DTI ler INR'yi uzatır.

a) Hirudin: 65 aminoasitli bir polipeptittir. Orjinal olarak sülügün salgı bezlerinden elde edilir (hirudo medicinalis). Rekombinat hirudinlerin doğal hirudinden farklı 63 aminoasit pozüsyonunda tirozin reziduları sülfatlı değildir. 2 formu vardır. Lepirudin ve desirudin.

Lepirudin; HIT tedavisinde kullanılır. IV 0,15 mg/kg/saat dozunda kullanılır. 0,4 mg/kg başlangıç dozu gerekebilir. APTT ile takip edilir. Başlangıç değerinin 1,5-2,5 misli hedef kabul edilir. Lepirudine karşı antikor oluşumu %40 oranında görülür. Anaflaksi görülebilir.

Desirudin; Total kalça protezinde SC 15 mg/12 saat kullanılır. Operasyondan 30 dakika önce başlanabileceği gibi operasyon sonrası da başlanabilir. Monitörizasyona gerek yoktur.

b) Bivaluridin: 20 aminoasitli sentetik polipeptit olup hirudin analogudur. IV verildikten sonra yarılanma süresi 25 dakikadır. Hızlı etki gösterir. Monitörize edilmek istenirse APTT normal değerinin 1,5-2,5 misli olmalıdır. Uzamış koagülasyon testleri ilaç kesildikten yaklaşık 1 saatte normale gelir. Hem böbrek hem de karaciğerde metabolize edilirken, sadece %20'si böbrekle atılır. Daha çok perkütan koroner girişimlerde kullanılır. 0,75 mg/kg bolus ve işlem boyunca 1,75mg/kg/saat verilir. Orta ve ileri derece böbrek yetmezliğinde doz azaltılması gerekir. İmmunojenik değildir, ancak hirudine karşı oluşan antikorlar invitro bivaluridine karşı da reaksiyon verebilir (1).

c) Argatroban: 500 kDa ağırlığında küçük bir moleküldür. Yarılanma süresi 45 dakikadır. Karaciğerde metabolize edilir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda dikkat edilmelidir. İdrarla atılmaz. Böbrek yetmezliği olan HIT'li hastalarda özellikle endikedir. PCI girişimlerinde de kullanılır. 1-2 µg/kg/dak başlangıç dozu sonrası sürekli IV infüzyonla verilir. APTT normal değerinin 1,5-2,5 misli oranında tutulur. Argatroban INR üzerinde çok fazladır. Warfarine geçişte sorun yaşanabilir. Argatroban kesildikten birkaç saat sonra tekrar ölçüm yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, et al. Parenteral antikoagulanlar. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9 th ed: American College of Chest Physicians, Evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012; 141(2) (Suppl): e24S-e43S.
2. Hull RD, Garcia DA. Therapeutic use of unfractionated heparin and low molecular weight heparin. www.uptodate.com, this topic last updated: Oct 29, 2015
3. Ranucci M, Isgro G, Cazzaniga A, et al. Predictors for heparin resistance in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Perfusion 1999; 14, 437
4. Ranucci M, Isgro G, Cazzaniga A, et al. Different patterns of heparin resistance: therapeutic implications. Perfusion 2002; 17, 199
5. Hirsh J, Bauker KA, Donati MB, et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133, 141S
6. Uprichard J, Manning RA, Laffan MA. Monitoring heparin anticoagulation in the acute phase response. Br J Haematol 2010; 149, 613.
7. Borkgren-Okonek MJ, Hart RW, Pantano JE, et al. Enoxaparin thromboprophylaxis in gastric bypass patients: extended duration, dose stratification, and antifactor Xa activity. Surgery for obesity and related diseases. 2008;4(5):625-31.
8. Nutescu EA, Spinier SA, Wittkowsky A, et al. Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. Annals of Pharmacotherapy. 2009;43(6):1064-83.
9. Silvain J, Beygui F, Barthélémy O, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012;344:e553.
10. Notarbartolo A, Salanitri G, Davi G, et al. Low molecular weight heparin in the short and long-term treatment of deep vein thrombosis in diabetic subjects. Med Prax. 1988;9:393-405.
11. Duplaga BA, Rivers CW, Nutescu E. Dosing and monitoring of low-molecular-weight heparins in special populations. [Pharmacotherapy](http://www.pharmacotherapy.com). 2001 ;21(2):218-234.
12. Camporese G, Bernardi E, Noventa F. Update on the clinical use of the low-molecular-weight heparin, parnaparin. Vascular health and risk management. 2009;5:819-31.
13. Tardy-Poncet B, Nguyen P, Thiranos J-C, et al. Argatroban in the management of heparin-induced thrombocytopenia: a multicenter clinical trial. Critical Care. 2015;19(1):1-11.
14. Riess H, Becker LK, Melzer N, et al. Treatment of deep vein thrombosis in patients with pulmonary embolism: subgroup analysis on the efficacy and safety of certoparin vs. unfractionated heparin. Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis. 2014 Dec;25(8):838-844.
15. Heit JA, Berkowitz SD, Bona R, Cabanas V, Corson JD, Elliott CG, et al. Efficacy and safety of low molecular weight heparin (ardeparin sodium) compared to warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement surgery: a double-blind, dose-ranging study. Ardeparin Arthroplasty Study Group. Thrombosis and haemostasis. 1997 Jan;77(1):32-38.
16. Del Bono R, Martini G, Volpi R. Update on low molecular weight heparins at the beginning of third millennium. Focus on reviparin. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2011, 15: 959-959

17. Planes A. Review of bemiparin sodium. A new second-generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. *Expert Opin Pharmacother* 2003, 4; 1551-1561.
18. Bauer KA. Therapeutic use of fondaparinux. www.uptodate.com, this topic last updated: Jul 01, 2015
19. Acostamadiedo JM, Iyer UG, Owen J. Danaproid sodium. *Expert Opin Pharmacother*. 2000; 1: 803-814