

ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ

Mahmut Töbü

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

Günümüzde ölüm nedenlerinin başında trombotik hastalıklar gelmektedir. ABD’de her yıl altı milyon kişi trombotik olaylardan etkilenmekte ve iki milyon kişi ise ölmektedir. Tromboz gelişimi damar bütünlüğünün bozulması ve/veya damar endotel hücre uyarılması ile pıhtılaşma sistemindeki doku faktörü yolu ve trombositlerin uyarılması ile gelişmektedir.

Antikoagulan ilaçlar; warfarin (Coumadin), standart heparin (SH: anfraksiyone heparin), düşük molekül ağırlıklı heparin ve pentasakkarit olup başlıca venöz tromboemboli tedavisi ve profilaksisinde, prostetik kalp kapağı ile ilgili ya da atrial fibrilasyona bağlı emboli gelişiminin önlenmesinde, seçilmiş hasta grubunda strok ve myokard infarktüsü tekrarını önlemede kullanılırlar.

Standart heparin (SH-anfraksiyone heparin), yaklaşık 50 yıldır trombotik hastalıkların tedavisinde kullanılan temel ilaç konumundadır.

Standart heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinler: klinik kullanımı

Heparin

Etki mekanizması

Heparin, molekül ağırlığı, antikoagülan aktivite ve farmakokinetik özellikleri ile heterojen bir yapı gösterir.

Heparin çeşitli konumlarında sülfat kökleri içeren idorinük asit ve D-glukozaminden oluşmuş bir polisakkarittir. Molekül ağırlığı ortalama olarak verilmektedir (3000-30.000 Da; ortalama 15.000 Da). Canlı dokulardan elde edildiğinde, her sentez aşamasında standardizasyon problemleri yaşanmaktadır. Heparin molekülünün antikoagülan etkisi için bir plazma faktörü olan antitrombin (AT)’e gereksinim duyar. Heparindeki pentasakkarit zinciri yoluyla molekül AT ile bağlanır. Böylece hem standart heparin hem de DMAH antitrombin yoluyla faktör Xa’yı inaktive eder. Faktör Xa inhibisyonuna karşın, AT aracılı trombin inaktivasyonu için heparin-antit-

rombin ve trombin kompleksine gereksinim vardır ve bu radaki heparin molekülü 18 sakkarit ünitesinden büyük olmalıdır. Diğer bir mekanizma olan heparin kofaktör II (HCII) aracılığıyla trombinin inaktivasyonu olup bunun için en az yirmidört sakkarit ünitesine gereksinim vardır.

Standart heparin, DMAH’lere göre dolaşımdan daha hızlı temizlenir.

Heparin AT aracılığı ile etki yaptığından bir indirekt trombin inhibitörü olarak kabul edilmektedir. Heparin-AT kompleksi trombin yanında, FXIa, FXa ve FIXa’yı da inhibe etmektedir.

Heparin kullanımına bağlı sınırlamalar

Heparin kullanımına ait bazı sınırlamalar söz konusudur. Heparin plazma proteinlerine, trombositlerden salınan proteinlere (Platelet Faktör 4) ve endotel hücrelerine bağlanır. Böylece hem tedavi sırasında etkin dozda farklılıklara hem de tromboz ile giden heparine bağlı trombositopeni (HIT) gelişimine yol açar. Heparin akut faz proteinlerine de bağlanırlar ve bu şekilde akut faz yanıtı artmış olgularda ilaç etkinliğinin azalmasına neden olurlar. Heparin’n fibrine bağlı trombin ve trombüs içinde aktive trombositlere bağlı Faktör Xa’yı inaktive etme yeteneği azdır. Bu ise heparin tedavisi sırasında trombüsün giderek büyümesine ya da heparin kesildikten sonra pıhtı oluşumunun tekrar aktive olmasına neden olmaktadır.

Heparin tedavisi başlangıç dozu

Heparin tedavi uygulaması subkutan ve intravenöz yolla olmaktadır. Subkutan tedavi düşük doz (12 saat arayla 5,000 U), orta doz (12 saat arayla 12,500 U ya da 15,000 U) ve yüksek terapötik doz (>35,000 U toplam günlük doz iki eşit doza bölünerek) şeklindedir. Başlangıçta 5000U bolus sonrası 15,000 U heparin subkutan 12 saat arayla verilmesi ile 30,000 U nin sürekli infüzyon olarak verilmesi karşılaştırılmış, 24 saatte aPTT ile tedavi edici düzeye ulaşma subkutan yolda olguların %37’sinde iken sürekli infüzyonda %71’du-



Tablo 1. Heparin doz ayarlaması

aPTZ (s)	Bolus (U)	Stop (dak)	İnfüzyon hızı (ml/saat)	Sonraki aPTZ
< 50	5000	0	+3 (+2880)	6.saat
50-59		0	+3 (+2880)	6.saat
60-85		0	0 (0)	ertesi sabah
86-95		0	-2 (-1920)	ertesi sabah
96-120		30	-2 (-1920)	6.saat
> 120		60	-4 (3840)	6.saat

Heparin konsantrasyonu 40 Ü/ml.
Başlangıç dozu 5000 ünite İV bolus .
Sonra 24 saatte 32000 ünite infüzyon.
İlk aPTZ bolus uygulamadan 6 saat sonra

Tablo 2. Vücut ağırlığına göre heparin uygulaması

APTZ (s)	Doz değişikliği (U/kg/saat)	Ek tedavi
< 35	+ 4	80 U / kg bolus
35- 45	+ 2	40 U / kg bolus
46- 70	0	0
71- 90	-2	0
> 90	- 3	İnfüzyona 1 saat ara ver

Heparin 25 000 U, 250 cc %5 Dextroz içinde
Başlangıç dozu 80 U / kg, infüzyon 18 U/kg
İlk aPTZ bolus uygulamadan 6 saat sonra bak
aPTZ terapötik düzeye gelince günde 1 kez kontrol

zeyinde gerçekleşmiştir. Subkutan uygulama ile tepe plazma düzeyine 3 saatte ulaşmaktadır.

Venöz tromboembolizm olguları için heparin dozu kiloya bağlı olup 80 U/kg bolus ve bunu 18 U/kg/saat infüzyon ile devam edilmesidir. Koroner trombozlu olgularda ise daha düşük dozlar uygulanır. American College of Cardiology' ye göre anstabil anjina ve ST segment yüksekliği olmayan miyokard infarktüsü olgularında 60-70 U/kg (maksimum 5000U) bolus sonrası 10-15 U/kg/saat (maksimum 1000 U/saat) infüzyondur. Rekombinant t-PA uygulanan akut ST segment yüksekliğine sahip miyokard infarktüsü olgularında 60 U/kg (maksimum 4000 U) bolus ve 12 U/kg (maksimum 1000 U/saat) infüzyondur. Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri ile birlikte perkutan koroner girişim uygulanan olgularda ise 70 U/kg bolus ve ek boluslarla aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) değerini 200 saniyenin üzerinde tutmaktır. Trombolitik tedavi ve glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri ile heparine ait kanama riski artmaktadır. Yakın zamanda geçirilen cerrahi,

travma ve invaziv girişimler, hemostatik defekt varlığı kanama riskini arttırmaktadır.

Heparin tedavisi ve laboratuvar izlemi

Heparin tedavisinin izlenmesi başlıca aPTT, daha yüksek dozlar gerektiğinde ACT ile yada heparin düzeyinin protamin sülfat titrasyon testi ya da anti-faktör Xa testi ile yapılır. Venöz tromboemboli olgularında kritik tedavi edici heparin düzeyi aPTT ile ölçüldüğünde ilk 24 saat içinde hastanın kontrol değerinin ya da normal aPTT' nin üst değerinin 1.5 katına ulaşmalıdır. Bu değerdeki antikoagülan yanıt protamin sülfat titrasyontesti ile 0.2-0.4 U/ml'ye, anti-faktör Xa assay ile 0.3-0.6 U/ml'ye, kromojenik anti-faktör Xa assay ile 0.3-0.7 U/ml'ye karşılık gelir. Venöz tromboembolizm olgularında ilk 24 saat içinde tedavi eden düzeye ulaşamaması tekrarlayan tromboemboli riskini arttırmaktadır. İlk 24 saat içinde aPTT ile istenen düzeye ulaşılan olgularda tromboembolinin tekrarlama riski 3 kat daha azdır. İdame aPTT ortalaması kontrol değerinin yada normal aPTT üst değerinin 1.5 ile 2.5 katı arasında olmalıdır. Bolus doz uygulamadan 6 saat sonra aPTT bakılmalıdır.

Heparin dozunun ayarlanması ile ilgili değişik uygulama protokolleri vardır. Bunlardan biri Cruickshank ve arkadaşları tarafından ortaya konan ve infüzyon dozuna göre heparin doz ayarlaması (Tablo 1) olup tedavi edici aPTT düzeyi 60-85 saniye olarak alınmıştır.

Diğer bir uygulama Raschke ve arkadaşları tarafından sunulan kiloya dayalı tedavi şeklidir.

Akılda tutulması gereken bir nokta kumadin tedavisi genellikle heparin tedavisi ile eş zamanlı başladığından her iki ilacın birlikte uygulanması kumadin kullanımına bağlı aPTT'de beklenenden daha fazla uzama olacaktır (INR de her 1 artış, aPTT'yi yaklaşık 16 saniye uzatmakta). Sonuçta tedavi dozu-

nun üzerinde aPTT saptanan 29 olgudan 10 olguda gerçekte istenen heparin düzeyinin elde edilemediği görülmüştür. Heparin kullanımına bağlı başlıca yan etkiler olan kanama, trombositopeni ve osteoporoz unutulmamalıdır. Anfraksiyone heparin alan olgularda heparine bağlı trombositopeni riski nedeniyle trombosit sayısının düzenli izlenmesi gerekmektedir. Tedavi dozunda anfraksiyone heparin kullanan olgularda 14 güne kadar ya da heparin kesilene dek günün başı trombosit sayımı yapılmalı, profilaktik doz anfraksiyone heparin ya da DMAH alanlarda 4 ile 14 gün arası ya da heparin kesilene dek her 2-3 günde bir trombosit sayımı yapılmalı, son 100 gün içinde anfraksiyone heparin alanlarda her iki heparin tedavisi başlangıcında bazal trombosit sayımı yapılmalı ve 4 saat içinde tekrarlanmalıdır

Venöz tromboembolizmin önlenmesinde başlıca perioperatif dönemde düşük doz subkutan heparin önerilmektedir. Alışılmış doz 5,000 U subkutan anfraksiyone heparin operasyondan 2 saat önce ve postoperatif her 8 ile 12 saat arayla uygulanmasıdır. Bu yolla derin ven trombozu ve pulmoner emboli riski önlenmektedir.

Klinik uygulamada heparin resistansı unutulmamalıdır. Hastanın tedavi edici dozda aPTT değerine ulaşmak için 24 saatte 35,000 U'den fazla heparine gereksinim göstermesidir. Başlıca nedenleri artmış heparin klirensi, heparin bağlayan proteinlerde artış, fibrinojen ve faktör VIII düzeyinde artış ve antitrombin eksikliği gelmektedir. Bu şekilde venöz tromboemboli olgularında aPTT yerine anti-faktör Xa heparin konsantrasyonunu 0.35-0.7 U/ml olacak şekilde düzenlemek akılcı bir yaklaşımdır.

D.M.A.H' ler

Ortalama molekül ağırlığı 5000 Da olup anfraksiyone heparinin depolimerizasyonu ile elde edilir (20). Düşük molekül ağırlığından dolayı plazma proteinlerine ve hücrelere daha az bağlanırlar. Anfraksiyone heparin gibi faktör Xa'yı inaktive eder ve plazma proteinlerine daha az bağlandığı için daha düşük dozda daha belirgin etki gösterir. Buna karşılık heparin, trombin, antitrombinden oluşan ternary kompleks oluşumu için yeterli sakkarit ünitesi (en az 18 sakkarit ünitesi olmalı) içermediğinden DMAH'lerin trombin üzerine etkisi azdır. Heparin molekülü için anti-faktör Xa/anti-faktör IIa oranı 1:1 iken DMAH'ler için bu oran molekül büyüklüğüne göre 2:1 ile 4:1 arasında değişmektedir. DMAH'ler düşük dozda subkutan biyoyararlanımı %100 olup plazma proteinlerle daha az bağlandığı için anfraksiyone heparin ile karşılaştırıldığında uygulanan doza göre yanıt ilişkisi daha belirgindir. Eliminasyon yarı ömrü subkutan uygulama sonrası 3 ile 6 saat olup standart heparinin aksine dozdan bağımsızdır. Bu yüzden DMAH'ler kiloya uygun dozda laboratuvar izlem gerektirmeden uygulanabilir.

Avrupa Farmakope'sine göre bir heparin derivativesine DMA Heparin diyebilmek için, aşağıdaki özellikleri içermesi gerekmektedir.

1. Ortalama moleküler ağırlığı 8 kDa'dan az olmalı,
2. FXa'yı inhibe etme gücü 70 U/mg Anti-Xa'dan büyük, FIIa'yı inhibe etme gücü ise 40 U/mg'dan küçük olmalı,
3. Anti-Xa aktivitesi ile anti-IIa aktivite oranı >1.5 olmalıdır.

Ancak Dünya Sağlık Örgütü, DMAH'ler için standart olarak Anti-FXa/Anti-IIa oranını 2.5 olarak bildirmiştir. Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın, elde edilen DMAH molekül olarak SH'in 1/3'ü kadardır (ortalama 5000 Da) DMAH'lerin standart heparine üstünlükleri aşağıda verilmiştir.

DMAH'lerin standart heparine üstünlükleri

1. Trombini Faktör Xa'ya göre daha az inhibe eder.
2. Deri altı yolu ile kullanıldığında biyoyararlanımı yüksektir.
3. Yarılanma ömrü daha uzun, plazma proteinleri ve endotel hücrelerine, makrofajlara daha az bağlanır.
4. Günde tek veya iki doz olarak kullanılabilirler.
5. Özel koşullar dışında laboratuvar izlemi gerektirmeden devamlı antitrombotik etki gösterirler.
6. Platelet Faktör 4'e daha az bağlanır, HIT (Heparine bağlı immün trombositopeni) daha az sıklıkla görülür.
7. Osteoklast aktivasyonu ve osteopeni sıklığı daha azdır

DMAH'ler venöz tromboembolinin önlenmesi ve tedavisinde standart heparin kadar etkilidirler. Bunun yanında stroke ve anstabil anjinada kullanılmaktadır. Mekanik kalp kapağı replasmanı sonrası antikoagulan tedavide ve oral antikoagulanın kontendike olduğu mekanik kapak olgularında anfraksiyone heparin kadar etkilidir.

DMAH'ler profilaksi amacıyla sabit dozda, tedavi amacıyla ise vücut ağırlığına göre uygulanır. Laboratuvar izlemi genellikle gerekli değildir. Ancak böbrek yetmezliği ve obesite olgularında laboratuvar izlemi yapılmalıdır. Bu amaçla pıhtılaşmaya dayalı anti-faktör Xa testi (Heptest), kromojenik anti-faktör Xa testi uygulanabilir. Tedavinin kiloya göre ayarlanarak subkutan uygulanması ile ortalama 4 saatte anti-faktör Xa aktivitesi ortalama 4 saatte pik yapar ve bu izlem yapılacağı zaman önerilen dönemdir. Tek başına anti-Xa aktivitesinin inhibisyonu ile yeterli antitrombotik etki yaptığı klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Her bir molekül kendine ait özel moleküler ve yapısal farklılıklar gösterir Bu yüzden tedavi sırasında anti-Xa aktivitelerine bakarak DMAH'ler arasında değişim yapmak uygun değildir. Günde tek doz uygulama sırasında hedef anti-Xa aktivitesi tinzaparin için 0.85 U/ml iken nardoparin ve dalteparin için sırasıyla 1.3 U/ml ve 1.05 U/ml dir.



Pentasakkarit (fondaparinux)

Heparin zincirinin üzerinde, AT'e bağlandığı beş şeker ünitesinden oluşan özel bir bölümdür. AT'e bağlanma sadece anti-Xa inhibisyonu yapmakta, anti-IIa'yı inhibe etmemektedir. Bu nedenle pentasakkarit indirekt selektif Xa inhibitörüdür. Sentetik yoldan elde edilir ve her seferinde aynı kalitede ürün elde edilmektedir. Günümüzde pentasakkarit ortopedik cerrahi sonrasında ven tromboz profilaksisinde onay almıştır. Gerek kardiyoloji alanında, gerek diğer cerrahi işlemlere ve gerekse medikal hastalarda tromboz profilaksisinde ve tedavisinde, pulmoner emboli tedavisinde çalışmalar yapılmaktadır. Fondaparinux başlıca standardizasyon sorunu olmayışı, uzun yarı ömrü ve tek ve sabit doz kullanılması ve PF4 ile etkileşiminin olmayışı ile üstünlüklere sahipken parenteral uygulanışı, kanama riskinin DMAH'den fazla olması, TFPI salınımının olmayışı, maliyet yüksekliği ve nötralize edilememesi olumsuz yönleridir.

Warfarin

Warfarin, K vitamininin K vitamini epoksid durumuna dönmesini engelleyerek K vitaminine bağlı proteinlerin terminal bölgelerinin gama karboksilasyonunu bloke eder. Sonuçta pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX ve X'un azalmasına yol açar. Ayrıca antikoagulan proteinler olan protein C ve protein S' i inhibe ederek erken dönemde prokoagulan etki oluşturur. Bu nedenle heparin balanmdan doğrudan warfarin başlanmasının önemli sakıncaları vardır. Warfarin etkisi için ortalama 36 saatlik süreye gereksinim vardır. Bu süre içinde hastada mevcut hiperkoagülabilitate önlenemeyecektir. Bu süre içinde yarılanma ömürleri yaklaşık 7 saat gibi az olan doğal antikoagulanların plazma düzeyleri daha da azalacağından özellikle deride görülen trombotik olaylar (warfarine bağlı deri nekrozu) gelişebilir. Faktör II, VII ve X'da azalma protromin zamanı ile ölçülür. Laboratuvarlar arasındaki farklılıklar ve kullanılan tromboplastine bağlı değişiklikleri önlemek için International Normalized ratio (INR), klinik uygulamada standarttır. INR monitorizasyonu warfarin tedavisinin ilk 2 ile 3 dozu gerekmez. Genelde kabul edilen yaklaşım, başlangıçta haftada iki kez, sonra haftalık, ardından her iki ile üç hafta arayla ve sonra da aylık kontrollerdir. INR stabil ve terapötik kaldığı zaman bir sonraki izlem aşamasına geçme kararı verilebilir. INR uzun süre stabil olsa bile aylık kontroller yapılmalıdır. INR terapitik aralıkta değilse neden araştırılmalıdır. Doz ayarlaması haftalık toplam dozun % 5 ile 20 oranında artırılması ya da azaltılması ile olur. Aşırı INR değerleri warfarin dozuna ara verilmesi hatta K vitamini uygulamasını gerektirebilir.

Warfarin ile ilaç, herbal ürünler ve gıda etkileşimleri Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Warfarin etkileşimleri

Warfarin etkisini arttıranlar

İlaçlar
asetaminofen
alkol
Amiodaron
Anabolik steroidler
Simetidin
Ciproflaksasin
Disulfram
Eritromycin
Flukonazol
İnfluenza aşısı
İsoniazid
İtrakanazol
Lovastatin
Metranidazol
Miconazol
NSAİ
Norfloksasin
Ofloksasin
Omeprazol
Fenitoin
Propafenon (rythmonorm)
Propanolol
Kininler
Salisilat
Tamoxifen
Tetrasiklin
Tiroksin
Trimethoprim/sulfametoxazole (Bactrim)
Herbal ürünler
Sarımsak
E vitamini

Warfarin etkisini azaltanlar

Azotioprin (imuran)
Barbitüratlar
Karbamazepin (tegetrol)
Kolestiramin
Griseofulvin
Nafsilin
Rifampin
Sukralfat
Trazodon (Desirel)
Gıdalar
Avokado
Yüksek K vitamini içerikli enteral beslenme
Yüksek K vitamini içeren gıdalar
(brokoli, lahanası, mayonez, ıspanak, şalgam, nane)

Antikoagulan Tedavi

Warfarin tedavisi endikasyonları, hedefler ve tedavi süresi

Tedavi Endikasyonu	Hedef INR (± 0.5)	Tedavi süresi
VTE önlenmesi		
Ortopedik cerrahi		
Elektif total kalça replasmanı	2.5	28-35 gün
Elektif total diz artroplastisi	2.5	En az 10 gün
Kalça kınığı cerrahisi	2.5	28 ile 35 gün
VTE		
Alt ekstremitte DVT ve pulmoner emboli	2.5	Reversibl risk faktörüne bağlı ilk epizod: 3 ay İdiopatik ilk epizod: 6 ile 12 ay. Kanserli olgularda sürekli uygulanabilir Kanserli olgularda DMAH ile 3-6 ay tedavi ardından sürekli warfarin tedavisi Antifosfolipit antikorlu olan ya da 2 ya da daha fazla trombofilik durumu olanlar sürekli Antitrombin ya da Protein C ya da S eksikliği, Faktör V leiden ya da protrombin 20210 gen mutasyonu, homosisteinemi, ya da yüksek faktör VIII düzeyi olanlar: sürekli Aşık olarak dükümante edilmiş iki epizod varlığı: sürekli
Atrial Fibrilasyon		
Yüksek riskli strok	2.5	sürekli
Persistan yada paroksizmal atrial fibrilasyon	2.5	sürekli
Atrial flutter	2.5	sürekli
Elektif kardiyoversiyon	2.5	sürekli
Valvuler kapak hastalığı		
Mitral valvuloplasti operasyonu		
Mekanik kapak	2.5	operasyondan 3 hafta önce ve 4 hafta sonrasına dek
Biyoprotez kapak	3	uzun süre
Koroner kalp hastalığı	2.5	uzun süre
INR izlemi kolay yapılabilen olgular	Aspirin ile 2.5	
Myokard infarktüsü yüksek riskli olgular	Aspirinsiz 3.5 Aspirin ile 2-3 arası	uzun süreli (dört yıla kadar) 3 ay

Antikoagulant ilaçlar; profilaktik doz ve profilaksi durumları

İlaç	Profilaksi dozu	Profilaksi durumları
Standart heparin	Her 8 ile 12 saat arayla 5000 IU	DVT ve pulmoner emboli gelişme riski taşıyan hastalarda Periferik arter embolisi profilaksisi
Dalteparin	5000 IU / gün	Aspirin ile birlikte anstabil anjina ve non-Q myokard enfarktüsü DVT yatkınlık durumları: eklem replasman tedavisi, abdominal cerrahi, çmmobil medikal hastalar
Enoxaparin	40 mg / gün	Aspirin ile birlikte anstabil anjina ve non-Q myokard enfarktüsü DVT yatkınlık durumları: eklem replasman tedavisi, abdominal cerrahi, çmmobil medikal hastalar
Nadroparin	38 IU/kg/gün	
Tinzaparin	3500 IU/gün	
Fondaparinux (Arixtra)	2.5 mg/gün	Kalça ve diz protezi ya da abdominal cerrahi sonrası DVT profilaksisi



Antikoagülant ilaçlar; tedavi dozu ve tedavi endikasyonları

İlaç	Tedavi dozu	Tedavi endikasyonu
Standart heparin	80 IU/kg bolus ile başla, ardından 18 IU/ kg/ saat infüzyon	DVT ya da PE tedavisi Emboli ile seyreden atrial fibrilasyon Arterial ya da kardiyak cerrahi sırasında pıhtılaşmayı önlemek Periferik arter embolizasyonu tedavisi Tüketim koagülopatisi tedavisi
Dalteparin	12 saat aryla 100 IU/kg ya da 24 saat aryla 200 IU/kg	
Enoxaparin	Her 12 saat aryla 1 mg/kg ya da 24 saat aryla 1.5 mg/kg	Hastanede PE ile birlikte DVT' nin warfarin ile birlikte tedavisi Ayaktan PE olmaksızın DVT' nin warfarin ile birlikte tedavisi
Nadroparin	Her 12 saat aryla 87 IU/kg	
Tinzaparin	24 saat aryla 175 IU/kg	DVT ya da PE' nin warfarin ile birlikte tedavisi
Fondaparinux (Arixtra)	5 mg (hasta 50 kg' dan az) 7.5 mg (hasta 50-100 kg arasında) 10 mg (hasta 100 kg' dan fazla)	DVT ya da pulmoner embolide warfarine geçerken

Kaynaklar

1. Fareed J, Hoppensteadt DA, Bick RL. An update on heparins at the beginning of the new millenium. Semin Thromb Hemost 2000;26(suppl 1):5-21.
2. Hoffman Mionroe D.M. A cell-based model of hemostasis. Tromb Haemost 2001;85:958-65.
3. Linhardt RJ, Günay NS. Production and chemical processing of low molecular weight heparins. Semin Thromb Hemost 1999;25:5-16.
4. Weitz J. Low-molecular weight heparins. N Eng J Med 1997; 337: 688-99.
5. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic therapy. Chest 2004; 126: 188S.
6. Weitz J, Hudoba M, Massel D et al. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-dependent inhibitors. J Clin Invest 1990; 86:385-91.
7. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal vein thrombosis. N Engl J Med 1986; 315:1109-1114.
8. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, et al. Relation between the time to achieve the lower limit of APTT therapeutic range and recurrent venous thromboembolism during heparin treatment for deep vein thrombosis. Arch Intern Med 1997; 157: 2562-2568.
9. Demir M, Vural Ö. Düşük molekül ağırlıklı heparinler: temel kavramlar. II. Ulusal Tromboz, Hemostaz ve Anjioloji Kongresi, 7-8 Kasım 2001
10. Steven RK. Practical Challenges in the management of oral anticoagulation Prog Cardiovasc 2005; 20:80-85.
11. Breuil A/L. and umland E.M. Outpat'ent management of ant'coagulat'on therapy/ Am Fam Physicians 2007; 75:10311042.
12. Fareed J, Bick R. Differentiation of low molecular weight heparins: Practical implications. Clin Appl Thrombosis/Hemostasis 2004; 10(4): 299-300.
13. Walenga JM, Jeske WP, Bara L, Fareed J, Samama MM. Development of a synthetic heparin pentasaccharide as an antithrombotic drug. In: New therapeutic agents in thrombosis and thrombolysis, eds: Sasahara AA, Loscalzo J, II.edition, Marcel Dekker Inc., New York, 2003, pp:241-264.
14. The Artemis Study Group. Arixtra significantly lowers thr risk of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. PR Newswire, July 14, 2003.