

ANTI TROMBOTİK AJANLAR

Doç. Dr. Şahin ASLAN
Atatürk Üniversitesi, Araştırma
Hastanesi,
Acil Tıp AD

- Günümüzde en önemli ölüm nedenlerinden birisi

TROMBOEMBOLİK OLAYLAR

- Risk faktörleri için gerekli önlemlerin alınması önemli.....
- Ancak trombotik olaylardan korunma ve tedavi için farmakolojik önlemlerin yeri de tartışılmazdır



- Kanın pıhtılaşmasını engelleyen ya da oluşan pıhtıyı eriten ilaçlar antitrombotik ilaçlar olarak adlandırılır
- Etki profilleri yönünden;
 - Trombosit adezyon ve/veya agregasyonunu engelleyen (antitrombositler)
 - Pıhtılaşma mekanizmalarını inhibe eden (antikoagülanlar)
 - Trombusu eriten (fibrinolitikler, trombolitikler) ilaçlar olmak üzere üç grupta toplanırlar

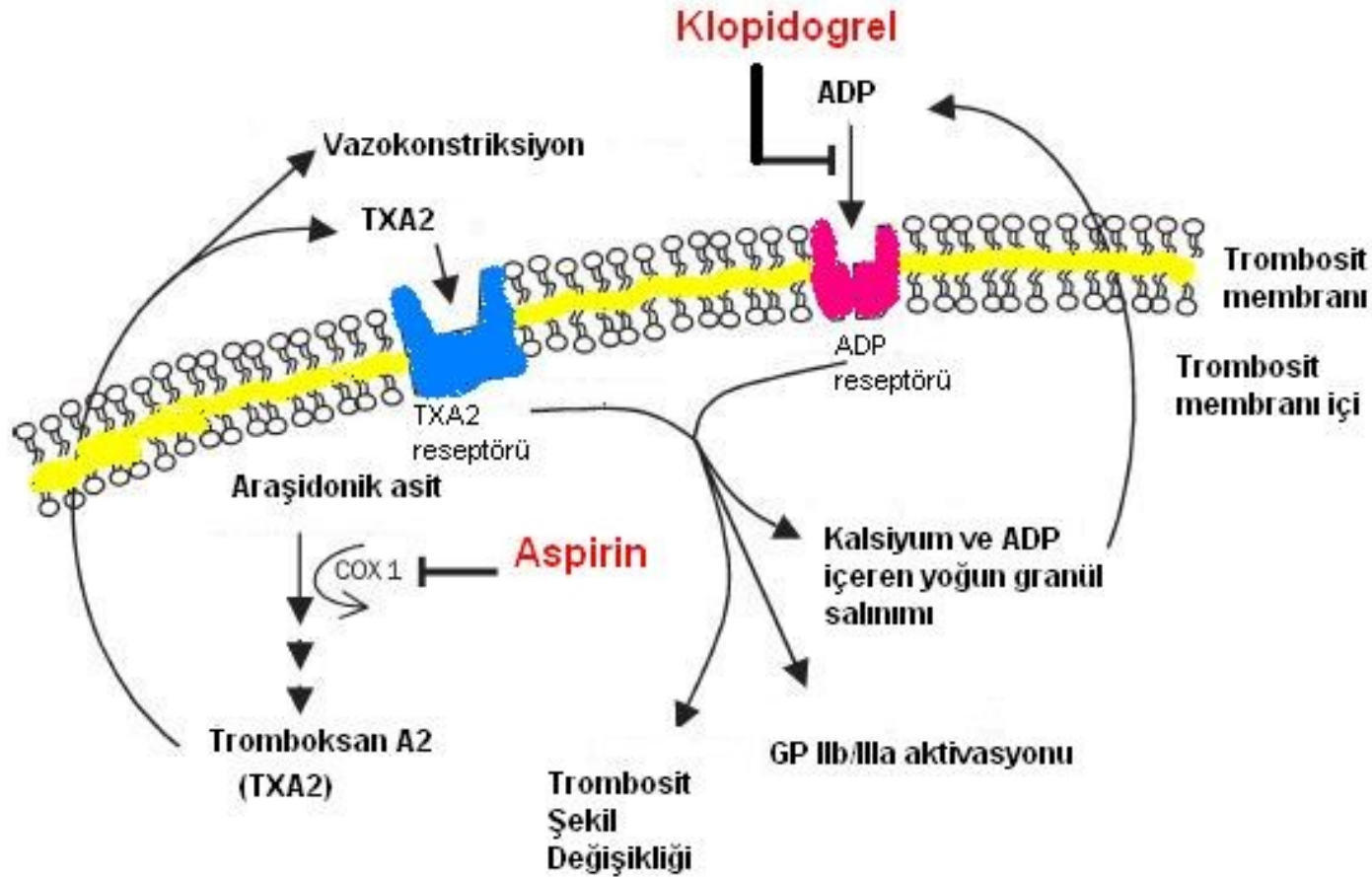


Antiagreganlar

- Arteriyel tromboembolizmin profilaksi ve tedavisinde kullanılırlar
- Kullanılan ilaçlar:
 - **Aspirin**
 - Tienopiridin türevleri: **tiklopidin**
klopidogrel (plavix 75 mg tablet)
- Trombosit **glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokajı** yapanlar



Aspirin trombosit prostaglandin metabolizmasında siklooksijenaz enzimini (irreversibl) bloke ederek tromboksan A2 yapımını engeller.



ASPIRİN

- Önerilen aspirin dozu 75-160 mg/gün'dür
- 30 mg/gün'lük dozlarında terapötik antiagregan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir
- Daha yüksek dozların (160-325mg/gün) ek bir yarar sağlamadığı anlaşılmıştır



ASPIRİN

- Yan etkileri:
 - Gastrointestinal şikayetler
 - Gastrointestinal kanama (eroziv gastrit)
- Yan etkilere karşı proton pompa inhibitörleri ya da barsakta açılan aspirin tabletleri kullanılabilir
- Ameliyat olacak hastalarda aspirin ameliyattan en az 5 gün önce kesilmelidir
- Acil ameliyat durumlarında kanama açısından yakın izlenmeli
- Profilaktik amaçla trombosit transfüzyonu yapılması gereksizdir
- Kontrendikasyonları:
 - Aktif peptik ülser
 - Hemorajik diyatez
 - Aspirine bağlı astım



TİKLOPİDİN VE KLOPİDOGREL

- Tienopiridin türevleri adenozin difosfat (ADP) ile trombosit agregasyonunu inhibe ederler
- Antiagregan etkiyi ilaç karaciğerde metabolize olduktan sonra ortaya çıkan ara metabolitler gösterir. Etkileri alındıktan 1-2 gün sonra başlar, 4-6 günde maksimum düzeye çıkar ve ilaç kesildikten sonra daha birkaç gün devam eder
- Aspirinden daha güçlü bir etkiye sahiptirler
- **Koroner** (yeni MI, uap), **Serebrovasküler** (geçici iskemik nöbet, tamamlanmamış inme), **Periferik arter hastalıklarında kullanılırlar**
- Bazı yan etkileri tehlikeli olabilir. Ayrıca pahalıdırlar



- TIKLOPİDİN
- Ticlid, tablet 250 mg, 2x1 /gün
- Önemli yan etkileri; nötropeni ve agranülositoz, TTP, deri döküntüleri, ishal

- KLOPİDOGREL
- Plavix, tablet 75 mg, 1x1/gün.
- Tiklopidine göre yan etki daha azdır
 - Nötropeniye yol açmaz. TTP?!



Trombosit GPIIb/IIIa antagonistleri

- Trombosit agregasyonu için son ortak yol fibrinojen ile trombosit yüzeyindeki glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerinin bağlanarak trombosit agregasyonunu bloke ederler
- Agregasyon için trombositlerde aktivasyon sonucu yapısal değişikliğe uğrayan Glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerine fibrinojenin bağlanarak köprüler kurması gerekir
- Hereditör bir kalitatif trombosit hastalığı olan Glanzman hastalığında bu reseptörler bulunmadığından ya da işlev görmediğinden trombositler kümeleşemez. İşte bu gruptaki yeni ilaçlar bu reseptörleri bağlayarak fibrinojenin köprü yapmasını engellemekte, hastalarda geçici olarak Glanzmann hastalığı fenotipi yaratmaktadırlar



- **-Abcixmab: Reopro** (monoklonal antikor)
- Kullanım alanları:
 - Akut koroner sendromlar (Unstabl angina, Non ST elev. MI)
 - İnvaziv kardiyolojik girişimleri (anjiyoplasti, stent koyma)
 - i.v bolus ve infüzyon şeklinde uygulanır
- Yan etkileri,
 - kanama ve geçici trombositopenidir
- **Diğer yeni ilaçlar:**
 - sentetik peptidlerden-----eptifibatid (İntegrilin)
 - sentetik küçük moleküllerden----**tirofiban (Aggrastat)**
 - oral yolla kullanılmak üzere geliştirilen küçük moleküller deneme aşamasındadır



ANTIKOAGULAN İLAÇLAR

- **Heparin**
 - Standart (fraksiyonlanmamış) heparin
 - Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH)
- **Oral antikoagülanlar**
- **Yeni antitrombotik ilaçlar:** heparinoidler
Direkt antitrombin etkisi gösterenler: Hirudin, hirulog, argatroban

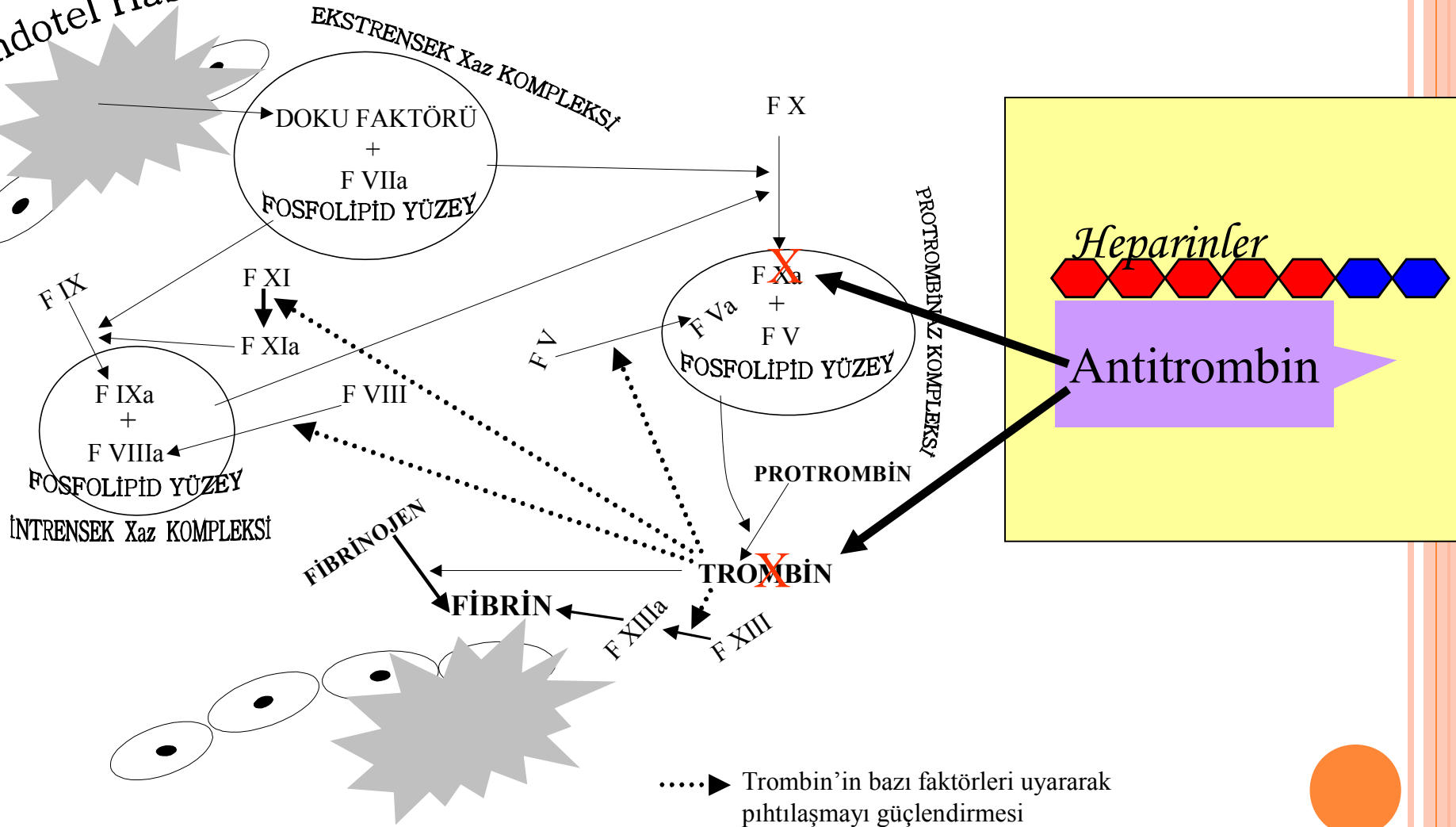


Heparinler

- Glukozaminoglikan yapısındadır
- Vücutta mast hücreleri ve bazofil lökositlerde bulunur
- Plazmada Antitrombin-III'ü (AIII) aktif duruma getirerek etkisini gösterir
- Endirekt bir trombin inhibitörüdür Heparin ideal bir antitrombin değildir
- AntiTrombin yalnız trombini değil, faktör Xa'yı ve F XIIa, F XIa ve IXa'yı da inaktive eder
- Düşük molekül ağırlıklı heparinlerde ise antitrombin etkiden çok anti-Xa etkilidirler



Endotel Hasarı



HEPARİNİN KLİNİK UYGULAMA ALANLARI

- **Venöz tromboembolizm (VTE):** Derin Ven Trombozu, Pulmoner Emboli
- **İskemik kalp hastalığı:** Unstabil angina, Akut miyokard infarktüsü, post-trombolitik tedavi
- **Diğerleri:** İnme (embolik), ekstrakorporel dolaşım, hemodiyaliz
- **Heparinin kontrendikasyonları:**
 - Hemorajik diyatez: Konjenital ve akkiz
 - Habis hipertansiyon
 - Serebral kanama
 - Peptik ülser ve GİS'in diğer anatomik lezyonları
 - Nöroşirurji, göz cerrahisi, epidural anestezi



Unfraksiyone heparin

- Antitrombinik etki
- Plazma yarılanma ömrü 30 dk-3 saat
- DMAH'ya göre avantajlı:
 - UFH yarı ömrü kısa
 - aPTT ile takip
 - Antidotu ile tam nötralizasyon



Unfraksiyone heparin

- “hedef aPTT değeri”, 1.5-2.5 katı (hasta bazal değ)
- Subkutan UFH; nonmonitorize
 - yükleme doz 333 IU/kg, idame 2x250 IU/kg
- Hedef aPTT, ulaşıldığında (genellikle ilk 24 saat) tedaviye warfarin eklenir
 - Heparin **en az 5 gün** verilmeli
 - INR'nin ilk 2-3 gün içinde **2.0-3.0 aralığına ulaşması** warfarinin **yeterli antikoagülasyonu sağladığını göstermez !**



Unfraksiyone heparin

- Mutlak kontrendikasyon
 - Heparin aşırı duyarlılığı
 - Ağır trombositopeni
 - DIC dışı aktif kanama
 - İntrakraniyal kanama kuşkusu
- Heparinin antidotu protamin sülfattır
 - Protamin sülfat
 - 50 mg (10-30 dk) yavaş IV
 - SF içinde infüzyon (>1 saat)

1 mg protamin sülfat → 100 IU UFH'i nötralize
(Heparin kesildikten sonra 30 dakika içinde uygulanacak ise !)

• Son iki saatte verilen heparin dozunun
nötralize edilmesi önerilmekte !

DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLİ HEPARİNLER

- UFH'e göre, DMAH:
 - faktör Xa'yı 1000 kat fazla inhibe ederler
 - biyoyararlanımları daha iyi
 - yarılanma süreleri daha uzun (2-4 kat)
 - daha az majör kanama
 - PT ve aPTT uzatmazlar
 - Monitörizasyona gerek yoktur
 - Trombositopeni ve osteoporoz riski daha düşük



DMAH

- Böbrek yetmezliğinde tercih UFH
- DMAH kullanma zorunluluğu varsa
 - günlük doz % 50 azaltılmalı ve
 - Antifaktör Xa aktivitesiyle doz ayarı
- $80 < VA < 50$ kg DMAH dozu, plazma antifaktör Xa düzeyi ile kontrol edilmelidir



DMAH

- Halen ülkemizde bulunan **DMAH preperatları**
 - Nadroparin (Fraxiparine)
 - Dalteparin (Fragmin)
 - Enoxoparin (Clexane)
 - Parnaparin (Fluxum)
- Standart heparin preperatlarındaki üniteler ile DMAH preperatlarındaki heparin üniteleri eşdeğerde değildir
- Biri diğeri yerine kullanılamaz
- DMAH preperatlarının da üniteleri birbirlerinden farklıdır
- Etkinlik ve kanama komplikasyonu açısından birinin diğeri üstünlüğü gösterilememiştir
- Hekim bu preperatlardan birini seçmeli ve gerek tedavi, gerekse profilakside hep aynı preparatı kullanmalıdır



DMAH

- **VTE TEDAVİSİNDE**
- DVT ve PE tedavisinde standart heparin ve DMAH arasında belirgin bir fark yoktur
- Dozlar: VTE tedavisinde;
 - Fraxiparine: 90 IÜ/kg, sc, günde 2 kez
 - Fragmin: 100 IÜ/kg, sc, günde 2 kez
 - Clexane: 100 IÜ/kg, sc, günde 2 kez
- Tedaviye ortalama 7 gün devam edilir
- Standart heparin tedavisinde olduğu gibi aynı zamanda oral antikoagülana da başlanır
- Üstüste 2 gün hedeflenen INR'ye 2-3 ulaşmadıkça heparin kesilmez
- DMAH'lerde trombosit sayımı 2 günde bir yapılmalıdır



DMAH

○ Diğer kullanım alanları:

- Unstabil angina
- Non ST elevasyonlu Miyokard infarküsü
- Cerrahi ve **medikal hastalıklarda VTE profilaksisi**



○ Heparin tedavisinin **komplikasyonları**

- **Kanama:** (% 5) Hastaya ait risk faktörleri varlığında (kısa süre önce geçirilmiş ameliyat ya da travma, peptik ülser, malignite, karaciğer hastalığı, Hemostaz bozuklukları, ileri yaş gibi)
- **Heparine bağlı trombositopeni**
- **Osteoporoz**
- **Diğerleri** (nadir): Aşırı duyarlılık, deri nekrozu, alopesi, hafif transaminaz yüksekliği, hipoaldosteronizm



DMAH İLE BAŞLAYAN KANAMADA NE YAPILMALI?

Protamin sülfat

- DMAH'ın %30-70'ini nötralize edilir
 - DMAH 8 saat içinde verilmişse 100 antiXa ünitesine* karşılık 1mg protamin
 - DMAH 8 saatten önce verilmişse protamin dozu daha düşük olmalı
- *1mg enoxaparin 100 anti Xa ünitesine eşittir.*
Sonuç : 1 mg enoxaparin ~ 1 mg protamin ile



Tablo 2. Vücut ağırlığına göre UFH uygulaması (19)

Değişken	Heparin dozu
Başlangıç heparin dozu	80 IU/kg bolus, sonra 18 IU/kg /saat infüzyon
aPTT* < 35 sn (1.2 x kontrol)	80 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 4 IU/kg/saat artır.
aPTT 35-45 sn (1.2-1.5 x kontrol)	40 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 2 IU/kg/saat artır.
aPTT 46-70 sn (1.5-2.3 x kontrol)	Heparin dozlarında değişiklik yapma.
aPTT 71-90 sn (2.3-3.0 x kontrol)	İnfüzyon hızını 2 IU/kg/saat azalt.
aPTT >90 sn (>3.0 x kontrol)	İnfüzyonu 1 saat durdur, sonra infüzyon hızını 3 IU/kg/saat azalt.

*aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

Tablo 4. Ülkemizde bulunan düşük molekül ağırlıklı heparinler ve terapötik dozları

Enoksoparin	1 mg/kg/12 saat veya 1,5 mg/kg/24 saat (180 mg'ı geçmeyecek)
Dalteparin	100 IU/kg/12 saat veya 200 IU/kg/24 saat (18000 IU'yi geçmeyecek)
Nadroparin	85.5 IU/kg/12saat veya 171 IU/kg/24 saat (17100 IU'yi geçmeyecek)
Tinzaparin	175 IU/kg/24 saat
Parnaparin *	6400 IU/24 saat

* DVT tedavisinde

Sentetik pentasakkaritler : Faktör Xa inhibisyonu

Fondaparinux : 7.5 mg SC (50-100kg)

İdraparinux : 2.5 mg / haftada bir S.C.



ORAL ANTİKOAGÜLANLAR

- K vitamini antagonisti etki göstererek karaciğerde sentezleri K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II, VII, IX, X) yapımını bozarlar
- K vitamini antagonistleri, en sık “warfarin”
- Faktör II, VII, IX ve X sentez inhibisyonu
- Başlangıç dozu 5 mg/gün
- Etkileri geç başlar (yaklaşık 48-72 saat)
- Heparin tedavisinin ilk 24 saatinde eklenir



Oral antikoagülanlar

- Oral antikoagülan tedavide hastanın izlenmesinde laboratuvar testi olarak protrombin zamanı kullanılır
- **INR:**İnternational normalized ratio değeri
 - VTE, Atrial fibrilasyon-----**INR:2-3**
 - Protez kalp kapağı: Biyolojik----**INR:2-3**,
Mekanik----**INR:2.5-3.5**
 - Antifosfolipid sendromu-----**INR: 3-4**
 - İskemik inme-----**INR: 2.5-3.5**



ORAL antikogölanlar

○ ORAL antikogölanlar için kontrendikasyonlar

- Hemorajik diyatez (trombositopeni, koagölopati)
- Serebrovasköler hastalık (hemorajik infarkt)
- Ağır hipertansiyon
- Böbrek yetmezliğı ve hematüri
- Karaciğer hastalığı
- Gastrointestinal anatomik lezyonlar (ölser, özofagus varisi, ölseröz kolit)
- Gebelik
- Psikoz, demans, alkolizm ve ilaç bağımlılığı



ORAL ANTİKOAGÜLANLAR

- Warfarin; kanama, KCFT bozulma, alopesi, dermatit ve ürtiker yapabilir
- Teratojenik etki; özellikle ilk trimester

Ciddi kanama durumunda;

- Warfarin kesilir
- K vitamini (24 saatte nötralize eder !)

Ciddi kanama : 10 mg K1 vitamin **Yavaş İ.V. İnfüzyon**
(gerekirse 12 saat sonra tekrar !)

- **Taze dondurulmuş plazma** , Protrombin kompleks konsantresi



Oral antikoagülanlar

- Oral antikoagülanlarla tedaviye devam **süresi**:
- 1-Distal tromboz (geçirilmiş VTE öyküsü yok)-----3 ay
- 2-Proksimal DVT ya da PE:
 - Geçirilmiş VTE öyküsü yok-----3-6 ay
 - Geçici klinik risk faktörü var(ortopedik cerrahi, travma)-----1.5-3 ay
 - Metastazlı kanser-----Uzun süre
 - Laboratuvar(genetik) risk faktörü var-----6-12 ay (FV Leiden)
 - -----yaşam boyu(AT, PC, PS eksiklikleri)
- 3-Tekrarlayan VTE-----6-12 ay ya da yaşam boyu
- 4-Gebelikte VTE-----Doğuma kadar heparin(DMAH
Doğumdan sonra 4-6 hafta oral
antikoagülan.



· Warfarin (Coumadin)- **İLAC ETKİLEŞİMLERİ**

· **-Warfarin'in etkisini artıranlar**

- Asetaminofen
- Asetoheksamid
- Allopurinol
- Androjenik ve anabolik steroidler
- Alfa-metildopa
- Barsak florasını bozan antibiyotikler
- Sefaloridin
- Kloramfenikol
- Klorpromazin
- Klorpropamid
- Simetidin
- Klofibrat
- Diazoksit
- Disulfiram
- Etakrinik asit
- Glukagon
- İndometasin
- İsoniazid

· **Warfarin'in etkisini azaltanlar**

- Antipirin
- Barbitüratlar-Fenobarbital
- Karbamazepin
- Klortalidon
- Kolestiramin
- Dijital
- Alkol

Fondaparinux

Heparin zincirinin antitrombine bağlanan
Pentasakkarit molekülü

- Faktör Xa sentetik/selektif bir inhibitörü
- Trombin oluşumunu ve trombüs gelişimini önler
- Yarılanma süresi 15-20 h (gün tek doz sc)
- Heparine bağlı immün trombositopenide kull
- Doz ayarı ve laboratuvar testi gerektirmez
- VA<50 kg 5 mg/gün, 50-100 kg 7,5 mg/gün, >100 kg 10 mg/gün



Fondaparinux

- Aktif kanama ve akut bakteriyel endokarditte kesin kontrendike
- Onyedili yaş altında etkinliği bilinmemekte
- BY (kreatinin klerensi <30 mL/dk) kullanılmamalı
- VA <50 kg ile yaş >75 , kanama riskini arttırıyor
- Hamile kadınlarda relatif kontrendike



- Direkt trombin inhibitörleri

- Hirudin

- Bivalirudin

DİĞER ANTİKOAGÜLANLAR

- Argatroban

- Melagatran/Ximelagatran

- Heparine bağlı trombositopenide kullanım alanı bulmaktadırlar



Trombolitik ajanlar

○ Birinci kuşak ilaçlar

- Streptokinaz
- Ürokinaz
- stafilokinaz

Plazminojeni plazmine çevirirler
Fibrin spesifiteleri değişik...
Yarılanma ömürleri...

○ İkinci kuşak ilaçlar

- t-PA
- Anistreplaz(izole edilmemiş plazminojen-streptokinaz aktivatör kompleks APSAC)

○ Üçüncü kuşak ilaçlar

- Rekombinant doku tipi plazminojen aktivatör mutantları
 - Tenekteplaz
 - Reteplaz
 - Lanoteplaz....
- Bakteriyel (Rekombinant stafilokinaz)
- Hayvan plazminojen aktivatörleri (Vampir-yarasa)



Trombolitik ajanlar

- Acilde kullanım alanları
 - Akut miyokard enfarktüsü (AMI)
 - Derin ven trombozu (DVT)
 - Pulmoner emboli (PE)
 - Akut iskemik inme (AIS)
 - Akut periferik arter tıkanıklığı
 - Kalıcı kateterlerin Tıkanıklığı



TROMBOLİTİK TEDAVİNİN KONTRENDİKASYONLARI

Mutlak

- Aktif kanama varlığı
- Hemorajik veya orijini bilinmeyen inme
- Son 6 ay içindeki iskemik inme
- SSS tümörleri
- Son 3 hafta içindeki majör travma
- Cerrahi girişim veya kafa travması

Göreceli

- Son 6 ay içindeki TIA
- Gebelik/postpartum ilk hafta
- Kompres edilemeyen girişim yerleri
- Travmatik resüsitasyon
- Refrakter hipertansiyon (sistolik basınç >180 mmHg)
- İlerlemiş karaciğer hastalığı
- İnfektif endokardit
- Aktif peptik ülser



Üçüncü kuşak trombolitikler

Tablo 2. Trombolitik ajanların tavsiye edilen kullanım dozları

Trombolitik ajan	Tavsiye edilen doz
Reteplaz	10+10 milyon ünite bolus 30 dakika ara ile
Tenekteplaz	0.5 mg/kg bolus
Lanoteplaz	120.000 ünite/kg bolus
Monteplaz	0.22 mg/kg bolus
Pamiteplaz	0.1 mg/kg bolus
Stafilokinaz	20-30 mg/30 dakika



PE'de TROMBOLİTİK TEDAVİ

- Persistan hipotansiyon/masif PE kullanılır
 - sistolik TA < 90 mmHg veya değerin 40 mmHg altında ise
- Hipotansiyon yok, kanama riski düşük hastalarda
 - ciddi hipoksemi
 - geniş perfüzyon defektlerinin varlığı
 - sağ ventrikül disfonksiyonu,
 - Sağ ventrikülde serbest trombüs
 - foramen ovale açıklığı



Masif PE'de trombolitik tedavi

İlaç	Plazma yarılanma süresi (dk)	Yükleme dozu	İnfüzyon dozu (IV)	Önerilen tedavi süresi
Streptokinaz	18 – 25	250000 IU, 30 dk	100000 IU/saat	24 saat
Ürokinaz	13 – 20	4400 IU, 10 dk	4400 IU/kg/saat	12 saat
rt-PA	2 – 6	Gerekmiyor	50 mg/saat	2 saat



Ülkemiz için uygun olabilecek bir reperfüzyon stratejisi

	Litik	PKG
Deneyimli PKG merkezinden >90 dak	+	<90
Ağrı süresi <3 saat	+	>3
Yaş < 75	+	>75
Risk altındaki alan < 15 mm ST sapması	+	>15
Şok yoksa	+	varsa
Majör kanama yoksa	+	varsa



FİBRİNOLİTİK / TROMBOLİTİK TEDAVİ:

- Olanaklar kısıtlı ve görüldükten 90 dak içinde primer PKG UYGULANAMAYACAĞSA, kontrendikasyon yoksa İV fibrinoliz yapılmalıdır
- STEMI'nin ilk 12 saati içindeki hastalarda
 - En az 2 komşu ekstremite veya prekordiyal derivasyonda ST elevasyonu $> 0,1$ mV
 - Yeni gelişen sol dal bloğu
 - Kontrendikasyon yoksa İV fibrinoliz yapılmalıdır
- Semptomların başlamasından itibaren ilk 3 saat içinde fibrinolitik tedavi verilmesi daha etkilidir



FİBRİNOLİTİK / TROMBOLİTİK TEDAVİ:

	Başlangıç tedavisi	İlave heparin tedavisi
Streptokinaz (streptase, kabikinase)	1,5 milyon U/30-60 dak- 100mL D5H2O	Hiçbiri İV heparin 24-48h
rt-PA (alteplaz) (actilyse)	15mg bolus 0,75mg/kg/30 dak 0,5mg/kg/60 dak 100mg/90 dak da	İV heparin 24-48h
retaplaz	10+10 milyon ünite bolus 30 dakika ara ile	İV heparin 24-48h



Aspirin

- SK ile kullanıldığında reoklzyon %24 den %11'e
- Aspirin +fibrinolitik uygulamasında tekrarlayan iskemi sıklığı %25 iken aspirin verilmeyenlerde %41
- Sonuç:
 - Tüm AMI'lı hastalarda hastaneye varışlarında ve sonrasında günlük aspirin (165-325 mg) almaları tavsiye edilmektedir



Heparin vs DMAH

- İndirek trombin inhibitörü
 - Bolus 60u/kg + infüzyon 12u/kg/h
 - Max bolus 4000u
 - Max infüzyon 1000u/h
 - aPTT 50-70 sn
- DMAH
 - Enoxaparin (clexane) 2 x 1mg/kg (sc)
 - Deltaparin (fragmin) 2 x 120 u/kg (sc)
 - Nadroparin (fraxiparin)



Glikoprotein IIb / IIIa inhibitörleri

- Plak rüptürü → Doku fct → + FVIIa → koagülasyon kaskadı → PLT aktivasyonu
- GP IIb / IIIa reseptörü PLT agregasyonunun son ortak yolağı
- GP IIb / IIIa inhibitörleri, bu reseptörlerin aktivasyonunu kontrol eder
 - Abciximab
 - Eptifibatid
 - Tirofiban (agratat)

Geri dönüşümsüz

Geri dönüşümlü



Klopidogrel

- PLT- ADP reseptörlerini geri dönüşümsüz olarak inhibe eder, PLT agregasyonunu azaltır
- Etki mekanizması aspirinden farklı
- Plavix
 - Yüksek riskli AKS hastalarında ilk 4 saatte heparin + ASA + klopidogrel → sonuçlar daha iyi
 - Elektif PKG en az 6 saat önce verildiğinde 28 günlük istenmeyen iskemi olayları azalır
 - 300mg yükleme + 75mg idame



İskemik İnmede fibrinolitik Tedavi

○ Tromboliz

- Semptomların başlangıcından itibaren ilk 4.5 saatte uygulanır
- rtPA (Actilyse Flakon, 50 mg)
- 0,9 mg/kg total doz maksimum 90 mg
- %10'u iv bolus geri kalan 1 saatte infüzyon
- 2 saat boyunca her 15 dakikada bir nörolojik muayene
- İlk 24 saat boyunca heparin ve aspirin uygulanmamalıdır



İskemik İnmede fibrinolitik Tedavi

- İlk 4,5 saat içinde başvurularda (dahil etme kriterleri)
- Yaş ≥ 18
- Klinik ve radyolojik olarak anlamlı nörolojik defisit ile beraber iskemik inme tanısı
- Trombolitik tedavi düşünülmeli !!!
- Tekrarlayan nörolojik muayenede hastanın bulguları düzeliyorsa; trombolitik uygulanmaz !!!



Tromboliz kontrendikasyonları

- İlk 3 saat içinde başvurularda (dışlama kriterleri)
 - Kafa travması yada son 3 ayda geçirilmiş stroke
 - Subaraknoid kanamayı düşündüren bulgular
 - Son 7 günde komprese edilemeyecek bir bölgeye arteriyel ponksiyon öyküsü
 - Herhangibir zamanda intrakraniyal kanama öyküsü
 - Artmış kan basıncı sistolik>180, diastolik >110mmHg
 - Muayenede aktif kanama bulgusu
 - Akut kanama diyatezi;
 - Trombosit<100.000
 - Son 48 saatte heparin alımı (aPTT>normal)
 - Antikoagulan kullanımı ve INR >1.7 veya PT> 15 saniye
 - Kan şekeri<50mg/dl
 - BT'de multilobar infarkt (hipodens alan>1/3 serebral hemisfer)



Tromboliz Komplikasyonları

- Major komplikasyon
 - İntrakraniyal hemoraji % 4-6
 - Orolingual anjioödem %1
 - Akut hipotansiyon
 - Sistemik kanama



İskemik inmede Antiagregan İlaçlar

○ Aspirin

- tPA verilemeyen hastalarda ikinci kere inmeyi önlemede köşe taşı
- 325 mg tb
- İlk 48 saate verilmeli (sınıf 1 uygulama)
- tPA verilmesi için kontrendikasyon oluşturmaz
- Ucuz
- Plaseboya göre %20-25 oranında önleme



İskemik inmede Antiagregan İlaçlar

○ Dipyridamol

- 200 mg/gün PO bid
- İnme riskini %15 azaltır
- Aspirinle kombine edildiğinde riskte %37 azalma

○ Klopidoğrel

- Daha az yan etki
- Aspirinden daha etkili değil
- Aspirin kullanamayan hastalarda tercih edilebilir
- Pahalı



İskemik inmede Antikoagülanlar

○ Heparin, DMAH

- Atrial Fibrilasyonu Olmayan Hastalarda Yararlı Değil. Kullanılmaz !!!
- Tekrarlama riski yüksek olan TİA'da
- Semptomlarla uyumlu bölgede bilinen yüksek dereceli stenoz
- Kardiyoembolik kaynak
- Antiplatelet tedavi altında TİA



İskemik inmede Antikoagülanlar

- Warfarin
 - AF ve TİA'sı olan hastalarda inmenin önlenmesinde kullanılır
 - INR takibi gerekli $2,5 < \text{INR} < 3,5$ olacak şekilde



TeŞekkürler



Tablo 1: Bazı fibrinolitik ilaçların özellikleri

Özellik	SK	t-PA	r-PA	TNK-tPA	SAK
Plazma yarı ömrü(dk)	23-29	4-8	15	20	6
Fibrin spesifite	-	++	+	+++	++++
Plazminojen aktivasyonu	indirekt	direkt	direkt	direkt	indirekt
Doz	1.5 MU/60 dk	100mg/dk	2x10MU bolus 30dk arayla	0.5mg/kg/bolus	20-30mg/kg/dk
Antijenite	+	-	-	-	+
90.dk açıklık	+	+++	++++	+++	+++(+)?
Hipotansiyon	+	-	-	-	-
Hemorajik inme	+	++	++	++	?
Mortalitede düşüş	+	++	++	++	?
Fiyat	+	+++	+++	+++(?)	++(?)
Beraber heparin	?	+	+	+	+
Kanama (intraserebral olmayan) (16. kaynaktan uyarlanmıştır)	+++	++	++	+	?

