

Derleme

Klinik Pratikte Yeni Oral Antikoagülanların Kullanımı

Doç.Dr. Gökür TEKİN*

Öz

Varfarin ve kumarin türevleri, 50 yıldan daha uzun bir süredir tromboembolik hastalıkların tedavisinde temel taşı olmuştur. Son yıllarda, varfarinin iyi bilinen dezavantajlarını ortadan kaldırabilecek yeni ilaçlar geliştirilmiştir. Varfarin tüm vitamin K bağımlı faktörlerin etkilerini azaltırken, yeni ajanlar etkilerini trombin ya da faktör Xa üzerinden gösterirler. Pıhtılaşmanın hedefe yönelik engellenmesinin yanında varfarin ve yeni ilaçlar arasında farklı farmakolojik ve klinik özellikler mevcuttur. Bu derlemede yeni oral antikoagülanların varfarinle karşılaştırmalı farmakolojik özellikleri, sınıf etkileri, farklılıkları, güncel endikasyonları ve bazı pratik noktalar özetlenecektir

Anahtar Kelimeler: Atrial fibrilasyon, Oral antikoagülanlar, Tromboembolizm

The New Oral Anticoagulants in Clinical Practice

Abstract

Warfarin and related coumarin derivatives have been the mainstay of the management of thromboembolic disease for more than five decades. Recently, several new drugs have been produced to overcome the well-known disadvantages of warfarin. In contrast to warfarin, which lowers the functional levels of all of the vitamin K-dependent clotting factors, the new agents target either factor Xa or thrombin. With targeted inhibition of coagulation, the new oral anticoagulants have pharmacologic and clinical features that distinguish them from warfarin. Focusing on these features, comparative pharmacology of the new oral anticoagulants with that of warfarin, the class effects of these drugs, their differentiating features, their current indications, and various practical issues will be summarised in this review.

Keywords: Atrial fibrillation, Oral anticoagulants, Thromboembolism

* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Yazışma Adresi: Gökür Tekin, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara. e-posta: goknurtek@yahoo.com

Geliş Tarihi: 01.04.2014, Kabul Tarihi: 15.06.2015

Giriş

Bir vitamin K antagonisti olan varfarin 50 yıldan daha uzun bir süredir tromboembolik hastalıkların tedavisinde birinci seçenek olarak kullanılmaktadır. Varfarinin tromboembolik hastalardaki klinik etkinliği tatminkardır. Ancak dar tedavi aralığı, çoklu ilaç ve besin etkileşimi bu ilacın güvenilirliğini ve faydasını olumsuz yönde etkilemektedir.¹ Bu nedenle, son yıllarda oral yoldan kullanılabilen, yiyeceklerle veya diğer ilaçlarla etkileşimi olmayan, yan etkisi az, sabit dozda verilebilen ve laboratuvar izlemi gerektirmeyen yeni oral antikoagülan (YOAK) ilaçların geliştirilmesi üzerine yoğunlaşmış ve bu ihtiyacı karşılayacak ilaçların klinik kullanımı söz konusu olmuştur. Dabigatran eteksilat, rivaroksaban ve apiksaban birçok randomize kontrollü çalışmada olumlu etkinlikler göstererek tedavi kılavuzlarında yer almışlardır.² Bu derlemede, yeni oral antikoagülan ilaçların varfarin ile karşılaştırılmalı farmakolojik özellikleri, klinik kullanım endikasyonları ve günlük pratikteki kulla-

nımlarında karşılaşılabilecek önemli sorunlar irdelenecektir.

Yeni oral antikoagülanların farmakolojik özellikleri

Yeni oral antikoagülanların etki mekanizmasının varfarin ile aynı olmaması klinik kullanımda bazı farklılıklara neden olmaktadır (Tablo 1).³ Yeni ajanlar etkilerini doğrudan trombin ya da faktör Xa üzerinden gösterirken, varfarinin, vitamin K bağımlı faktörlerin etkilerini azaltması dolaylıdır. Bu nedenle ilaçlar arasında farklı farmakodinamik özellikler ortaya çıkmaktadır (Tablo 2).⁴

Tablo 1: Varfarin ve yeni oral antikoagülanlar³

Özellik	Varfarin	Yeni ajanlar
Başlangıç etkisi	Yavaş	Hızlı
Doz miktarı	Değişken	Sabit
Diyet ile etkileşimi	Var	Yok
İlaç etkileşimi	Birçok ilaçla	Az sayıda ilaçla
Monitörizasyon	Gerekli	Gerekli değil
Kesildikten sonra etki süresi	Uzun	Kısa

Tablo 2: Farmakolojik özellikler⁵

Özellik	Varfarin	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban
Hedef molekül	Vit K epoksid redüktaz	Trombin	Faktör Xa	Faktör Xa
Ön ilaç	Hayır	Evet	Hayır	Hayır
Biyoyararlanım (%)	100	6	80	50
Zirve etki zamanı	4-5 gün	1-3 saat	2-4 saat	1-3 saat
Kullanım	Günde 1	Günde 2	Günde 1	Günde 2
Yarılanma zamanı (s)	40 saat	12-17 saat	9-12 saat	9-14 saat
Renal atılım (%)	Yok	80	65	25
Antidot	Var	Yok	Yok	Yok
Diyalizle atılım	Yok	Var	Yok	Yok

Rivaroksaban ve apiksaban doğrudan oral faktör Xa inhibitörleridir. Aktif ilaç olmaları nedeni ile biyoyararlanımları yüksektir (>%50) ve ağızdan alımlarından 1-3 saat sonra plazma zirve seviyesine ulaşırlar. Doğrudan oral trombin inhibitörü olan dabigatran ise bir ön ilaç olup, plazma esterazlar tarafından aktiveleştirilmektedir ve bu yüzden biyoyararlanımı düşüktür (%6,5).⁶ Ancak ilacın emiliminin artması için eklenen tartarik asit sayesinde başlangıç etkisi hızlıdır ve plazma zirve süreleri diğer yeni ajanlarla benzerdir.⁷ Bu ilaçların aksine varfarinin yeterli antikoagülan etkinliği için birkaç güne ihtiyaç vardır. Bu nedenle pıhtılaşma riskinin yüksek olduğu durumlarda ya da aktif trombotik olay varlığında, varfarinin etkin düzeyi sağlanıncaya kadar, parenteral antikoagülanlarla birlikte kullanılması gerekir.¹ Buna karşın YOAK'ların hızlı başlangıç etkinlikleri nedeni ile böyle bir uygulamaya ihtiyaçları yoktur.

Tüm yeni ajanların aktif formlarının bir kısmı böbrek yolu ile vücuttan atılır. Ancak böbrekten atılım oranları ilaçlar arasında farklılık göstermektedir. Dabigatranın %80'i, rivaroksabanın üçte biri, apiksabanın ise dörtte biri değişmeden böbrekler tarafından vücuttan temizlenmektedir.⁸ Bu nedenle başta dabigatran olmak üzere, tüm YOAK'ların ciddi böbrek yetersizliği varlığında (kreatinin klirens <30 mL/dk) vücutta birikimi söz konusudur ve kreatinin klirensine göre doz ayarlaması yapılması gerekmektedir. Varfarinin ise sadece inaktif metabolitleri böbrekten atıldığı için, böbrek yetersizliği bir sorun teşkil etmemektedir.

Birçok ilaç, diyetle alınan vitamin K miktarı ve sık görülen genetik polimorfizmler, varfarinin metabolizmasını ve farmakodinamiğini etkileyerek etkin doz ihtiyacını değiştirmektedir. Bu durum terapötik etkinliğin takibi için sık laboratuvar koagülasyon izlemi ile doz titrasyonu yapılmasına yol açmaktadır. Buna karşın yeni antikoagülanların bilinen çok az ilaç etkileşimi olması ve vitamin K ile etkileşimi olmaması nedeni ile böyle bir iz-

leme ihtiyaç yoktur ve sabit dozda hiçbir laboratuvar takibi yapılmadan kullanılabilirler.⁹

Yeni oral antikoagülan çalışmalarından öğrenilenler

Yeni oral antikoagülanların varfarinle karşılaştırıldığı geniş randomize kontrollü çalışmalar, kapak hastalığının eşlik etmediği atriyal fibrilasyon (AF) varlığında inmenin önlenmesi¹⁰⁻¹² ile venöz tromboemboli korunma ve tedavisinde¹³⁻¹⁶ yapılmıştır. Tüm çalışmalarda öncelikle yeni ilaçların varfarinden daha kötü olmadıklarının gösterilmesi amaçlanmıştır. Yeni ajanlarla ilgili en çok bilgi atriyal fibrilasyon (AF) çalışmalarından edinilmiştir.¹⁷ Bu çalışmalarda hem hasta sayısı daha fazladır hem de hasta popülasyonunu kanama ve tromboembolik olaylar açısından daha yüksek risk teşkil eden daha yaşlı hastalar oluşturmaktadır. Ancak sonuçlar, venöz tromboembolizasyon (VTE) çalışmaları ile benzer çıkmıştır. Yapılan çalışmaların klinik sonuçları, YOAK'ların hem ortak sınıf etkilerinin olduğunu hem de bazı özellikleriyle birbirinden farklı olduğunu göstermiştir.³ Sınıf etkileri ve farklılıkları Tablo 3'de özetlenmiştir. AF çalışmalarında inme ve sistemik embolizasyondan oluşan birincil birleşik sonlanım noktasını önlemede üç yeni oral antikoagülanın varfarinden daha kötü olmadığı gösterilmiştir. Ek olarak, dabigatran 150 mg kolunda varfarine göre %34'lük ve apiksaban kolunda varfarine göre %21'lik göreceli risk azalması saptanmış ve bu iki ilaç birincil sonlanım noktasını önlemede varfarinden üstün bulunmuştur.¹⁰⁻¹² İnme nedenleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise, iskemik inmeyi önlemede sadece dabigatran 150 mg kolunun varfarine daha üstün olduğu kanıtlanmıştır (%24 göreceli risk azalması). Diğer taraftan, üç yeni oral antikoagülan ilaç ile varfarine göre belirgin olarak daha az hemorajik inme görülmüştür.¹⁰⁻¹² Tüm nedenlere bağlı mortalite oranları açısından baktığımızda ise tüm yeni ajanların varfarine göre yaklaşık %10'luk bir azalma sağladığı göze çarpmaktadır.³

Tablo 3: Yeni oral antikoagülanların varfarine kıyasla klinik etkileri³

Kategori	Etki
Sınıf etkileri	<ul style="list-style-type: none"> • Etkinlik olarak varfarin ile benzerdir • Varfarinden daha az intrakranyal kanamaya neden olmaktadır. • Hepatik toksite yaratmamaktadır. • Kardiyovasküler ölüm varfarin ile benzerdir.
Farklılıkları	<ul style="list-style-type: none"> • Varfarine kıyasla, dabigatranla miyokard enfarktüsü sıklığında hafif bir artış mevcuttur. • Varfarine kıyasla dabigatran (150 mg 2x1) ve rivaroksaban ile gastrointestinal kanama daha fazladır. • Varfarine kıyasla dabigatran (150 mg 2x1) ile iskemik inme daha azdır. • Tüm inme ve sistemik tromboembolizasyon birlikte değerlendirildiğinde dabigatran (150 mg 2x1) ve apiksaban varfarinden daha etkindir. • Majör kanama dabigatran (110 mg 2x1) ve apiksaban ile varfarine kıyasla daha az bulunmuştur. • Tüm nedenlere bağlı ölüm apiksaban ile varfarine kıyasla daha azdır.

Güvenlik sonlanım noktalarında kanama verileri göstermektedir ki; majör kanamalar açısından dabigatran 110 mg ve apiksaban varfarine göre üstün, dabigatran 150 mg ve rivaroksaban ise varfarin ile benzerdir.¹⁰⁻¹² Majör kanamalar, kanama lokalizasyonuna göre analiz edildiğinde; intrakranyal kanamalarda üç yeni oral antikoagülan varfarine göre belirgin olarak daha üstündür.¹⁷ Ancak gastrointestinal sistem kanamaları, dabigatran 110 mg ve apiksaban kolunda varfarin ile benzer saptanırken, dabigatran 150 mg ve rivaroksaban kolunda varfarine göre daha sık gözlenmiştir.¹⁹

Venöz tromboembolizasyon çalışmalarında ise benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır. Akut VTE tedavisinde yeni nesil oral antikoagülanların varfarin tedavisinden daha kötü olmadıkları ve kanamalı inme, kafa içi kanama riskinde anlamlı bir azalmaya yol açtıkları, majör kanama riskinde varfarine kıyasla belirgin artışa yol açmadıkları gösterilmiştir.¹³⁻¹⁶

Klinik kullanım endikasyonları

Yeni ajanların bugüne kadar onaylanan kullanım endikasyonları ve dozları Tablo 4'de özetlenmiştir.^{20,21} Ancak, ülkeler arasında bu ilaçların kullanım endikasyonları ve dozlarında farklılıklar bulunmaktadır. Ülkemizde, rivaroksaban, apiksaban ve dabigatran valvüler olmayan AF hastalarında inmenin önlenmesinde, belli koşullar sağlandığında endikedir. Ayrıca rivaroksaban ve dabigatranın ortopedik cerrahi sonrası VTE'nin önlenmesinde ve derin venöz tromboemboli tedavisinde kullanımı da onaylıdır.

Tablo 4: Yeni oral antikoagülan kullanım endikasyonları ve dozları^{2,20,21}

	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban
AF'de inmenin önlenmesi	150 mg 2x1, (KrKl 30-49 mL/dk, ≥80 yaş veya verapamil tedavisi altında olanlarda 110 mg 2x1)	20 mg 1x1, (KrKl 30-49 mL/dk olanlarda 15 mg 1x1)	5 mg 2x1, (Yaş ≥80, kreatinin ≥1,5 mg/dL ve kilo ≤60 kg'dan birden fazlasının bulunması durumunda 2x2,5 mg)
Akut VTE tedavisi	Akut faz parenteral antikoagülan tedaviyi takiben, dabigatran 150 mg 2x1, ≥80 yaş ve verapamil tedavisi altında ise 110 mg 2x1	Rivaroksaban 15 mg 2x1 3 hafta, devamında 20 mg 1x1	Apiksaban 10 mg 2x1, 7 gün, devamında 5 mg 2x1
Kalça/Diz protezi sonrası VTE'den korunma	220 mg 1x1, diz için 12 gün, kalça protezi için 35 gün	10 mg 1x1, diz için 12 gün, kalça protezi için 35 gün	2.5 mg 2x1, diz için 12 gün, kalça protezi için 35 gün

AF: Atriyal fibrilasyon, VTE: Venöz tromboembolizasyon, Kr Kl: Kreatin Klirensi

Oral antikoagülan ajan seçimi

Yeni ilaçların etkinliklerinin hızlı başlaması, yemeklerle belirgin bir etkileşime girmemeleri, monitörizasyon gerektirmemeleri, birçok hasta ve doktorun bu ilaçlardan birini tercih etmesine yol açmıştır. Ancak çalışma protokollerinin farklı olması ve şimdiye kadar yeni oral antikoagülanları birbirleriyle kıyaslayan bir klinik çalışmanın yapılmamış olması dolayısıyla bu ilaçlardan hangisinin hangi durumda en iyi tercih olduğu bilinmemektedir. Bu durumda elde edilen veriler ışığında, yeni nesil oral antikoagülan seçiminde hasta ilişkili belirli faktörler ilaç seçiminde yol gösterici olabilir. Hasta özelliklerine göre hangi ilacın uygun olabileceği Tablo 5'de özetlenmiştir.³ Öncelikli olarak uzun dönem antikoagülasyon ihtiyacı olan bir hastada varfarin mi yoksa yeni ajanlardan birinin mi tercih edileceği kararı verilmelidir. Mekanik protez kapacağı olan ya da kapak hastalığının eşlik ettiği AF durumunda YOAK'ların çalışması olmadığı için varfarin tercih edilmelidir. Eğer bir hasta uzun süredir varfarin kullanıyor ve INR değerleri kararlı seyrediyorsa YOAK'lara geçmeye gerek yoktur. Fakat bu durumda hasta tercihi gözönünde bulundurularak yeni ajanlar tercih edilebilir. Karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda da YOAK'ları tercih etmek uygun değildir. Çünkü YOAK'ların hemen hepsi bir miktarda olsa karaciğerden metabolizma ol-

maktadır.² İlaç seçiminde böbrek yetersizliğinin derecesi de diğer önemli bir noktadır. Genel olarak kreatinin klirensi 30 mL/dk altında olanlar, bu grup ilaçlar için uygun adaylar değildir ve randomize kontrollü çalışmaların çoğunda bu hasta grupları çalışmalara dahil edilmemişlerdir. Kreatinin klirensi ≤ 15 mL/dk olan hastalarda YOAK'lar kullanılmamalı, 15-30 mL/dk olan hastalarda dabigatrandan ziyade faktör Xa inhibitörlerinin düşük dozları tercih edilmeli, 30-50 mL/dk olan hastalarda ise kanama riskine göre doz seçimi yapılmalıdır.^{22,23} Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda başlanması halinde ise her 3 ayda bir, böbrek fonksiyonları normal olanlarda ise yılda bir kreatinin klirensi ölçülmelidir.⁵

Tablo 5: Oral antikoagülan seçimi^{3,5}

Hasta uyumu yoksa	Varfarin ya da hiçbiri	Doz atlanması YOAK'larda daha fazla trombotik olaya neden olmaktadır.
KC disfonksiyonuna eşlik eden INR yüksekliği	Varfarin	Tüm yeni ajanların karaciğer metabolizmasına ihtiyacı vardır
Kr KL < 15 mL/dk	Varfarin	Bu hasta grubu çalışmalara alınmamıştır.
Kr KL 15-30 mL/dk	Rivaroksaban ya da apiksaban	Oral Faktör Xa inhibitörleri böbrek disfonksiyonundan daha az etkilenir.
Dispepsi ya da üst GIS semptomları	Rivaroksaban ya da apiksaban	Dabigatran ile dispeptik şikayetler % 10 oranında görülmektedir.
Yakın zamanda GIS kanama	Apiksaban	Gastrointestinal kanama dabigatran (150 mg 2x1) ve rivaroksaban (20 mg 1x1) ile varfarine göre daha fazladır.
Günde çift doz kullanım uyumunda zorluk	Rivaroksaban	Günde tek doz kullanılabilen tek ajandır.
Yakın zamanda akut koroner sendrom	Rivaroksaban ya da apiksaban	Dabigatran ile miyokard enfarktüsünde artış tespit edilmiştir.
Kanser	DMAH	DMAH'ler varfarinden daha iyidir, YOAK'larla yeterli veri yoktur.
Gebelik	DMAH/varfarin	YOAK'ların gebelikte onayı yoktur.

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, YOAK: Yeni oral antikoagülan

Gastrointestinal kanama bakımından risk altındaki hastalarda ise apiksaban daha güvenli bir seçenek olarak ön plana çıkmaktadır. Özellikle 75 yaş üzerinde dabigatran (150 mg günde 2 kez) ve rivaroksabanın varfarin ile kıyaslandığında daha fazla gastrointesinal sistem kanamaya neden olduğu gösterilmiştir.²⁴ Dabigatranın içerdiği tartarik asit nedeni ile %10 oranında dispeptik şikayetler gelişebilmektedir. Bu nedenle, bu tarz şikayetleri olanlarda ilk seçenek olarak dabigatranı tercih etmemek daha uygun olabilir.⁷ Dabigatran çalışmalarında miyokard enfarktüsü sıklığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hafif bir artış tespit edilmiştir.²⁵⁻²⁷ Yakın dönemde akut koroner sendrom öyküsü olanlarda dabigatran ilk seçenek olarak düşünülmemelidir. İlaç alımının da uyum sorunu olan hastalarda günlük tek doz kullanımını nedeniyle rivaroksaban tercih edilebilir. Ancak, YOAK'ların kısa yarı ömürleri nedeni ile doz atlanması daha fazla trombotik olaya neden olacağı için, sırf hasta düzenli varfarin tedavisine uyum sağlayamıyor diye yeni ajanlara geçiş yapmak doğru bir yaklaşım değildir. İlaç kullanımı düzenli olmayanlarda YOAK'lar değil, varfarin tercih edilmelidir. YOAK'ların gebelikte kullanım onayı yoktur. YOAK'lar ile yapılan çalışmalarda hasta gruplarının sadece küçük bir bölümünü kanser hastaları oluşturduğu için yeterli veri bulunmamaktadır. Kanser hastalarında varfarinin doz ayarlanmasındaki zorluklar nedeni ile öncelikli olarak düşük molekül ağırlıklı heparinleri tercih etmek önerilmektedir.¹

Tüm bu durumları gözönünde bulundurduğumuzda 75 yaşın altında olan kişilerde, üst gastrointestinal kanama öyküsü, geçirilmiş akut koroner sendrom, kreatinin klirensi 30-60 mL/dk ve HAS-BLED kanama skoru ≥ 3 den oluşan 4 risk faktöründen hiçbiri yoksa apiksaban, dabigatran veya rivaroksabandan herhangi biri tercih edilebilir, herhangi bir risk faktörü varsa apiksaban ya da rivaroksaban seçilebilir. Benzer şekilde eğer hasta 75 yaş üstünde ise ve yukarıda tanımlanan 4 risk faktöründen hiçbiri yoksa apiksaban veya rivaroksaban, herhangi bir risk faktörü varsa sadece apiksaban güvenli bir seçenek olarak düşünülebilir.

Kanama yönetimi

Yeni oral antikoagülan kullanımı sırasında gelişen kanama durumunda, ilaç etkilerini antagonize etmek amacıyla kullanılacak bazı umut verici ajanlar geliştirilmiş olmasına rağmen, klinik uygulamada bulunan bir antidot ilaç bulunmamaktadır. Varfarine bağlı kanamalarda, vitamin K, taze donmuş plazma ve koagülas-

yon faktörleri verilmesi etkili olurken, YOAK kullanan hastalarda ortamda faktör eksikliği olmaması ve hasta kanında trombin veya faktör Xa inhibitörü varlığı nedeniyle bu tedavi yöntemi etkisiz kalmaktadır.²⁸

Kanama tedavisi kanamanın ciddiyetine, kanamanın yerine, hastanın özelliklerine, antikoagülasyon endikasyonuna, hangi YOAK'ın alındığına, YOAK dozuna, birlikte kullanılan diğer ilaçların varlığına göre bireyselleştirilmelidir. Bu ilaçların kısa yarı ömürleri nedeni ile en iyi antidot zamandır ve son YOAK dozunun ne zaman alındığı çok önemlidir. Özellikle dabigatran kullanan hastada yarı ömrü belirlediği için renal işlevlerin bilinmesi kanama ile mücadelede yararlı olacaktır. Kreatinin klirensi ne kadar düşükse, hemostazın normalleşmesi için gereken süre o kadar uzayacaktır.²¹ Orta- ciddi veya yaşamı tehdit edici kanaması olan hastaların tedavisinde farklı algoritmalar önerilmiş olmakla birlikte, ilk yapılması gereken tedavi, dozu atlama, kanama alanının belirlenmesi, lokal ve cerrahi kanama kontrolünün sağlanması, sıvı ve gerekirse kan ürünleri takviyesidir. Acil durumda veya kanamanın devamı durumunda protrombin kompleks konsantresi (PCC), rekombinant FVIIa ve aktif PCC etkinlikleri kanıtlanmamış olsa da düşünülebilir. Yine oral aktif kömür tüm YOAK'lar için ilaç son 2 saatte alınmışsa gastrointestinal emilimini azaltmak amacıyla verilebilir.²⁹ Dabigatran plazma proteinlerine bağlanmadığı için acil şartlarda diyalizle kandan temizlenebilir, bu nedenle özellikle son 4 saat içinde dabigatran alınmışsa hemodiyaliz yapılması faydalı olabilir.³⁰

Peri - prosedürel yaklaşım

Dikkat edilmesi gereken bir başka nokta ise, perioperatif dönemde YOAK ilaç tedavisine ne zaman ara verileceği konusudur. Burada en belirleyici faktörler hastanın böbrek işlev kapasitesi, operasyon kanama riski ve yeterli lokal kanama kontrolünün yapılabilirliğidir.³¹ Tablo 6'da cerrahi girişimlerden önce YOAK tedavisinin

kesilme süreleri özetlenmiştir.²⁷ Post-operatif dönemde kanama kontrolü sağlandıktan sonra en erken dönemde YOAK ilaç tedavisinin yeniden başlanması önerilmektedir. Etkilerinin hızlı sonlanması ve yeniden başladığında 2 saat içinde etkinliklerinin ortaya çıkması dolayısıyla, perioperatif dönemde intravenöz heparin ya da ciltaltı düşük molekül ağırlıklı heparin ile köprüleme tedavisi gerekmemektedir.²⁹

İlaç etkileşimleri

Yeni oral antikoagülanların etkileşim gösterdiği ilaçlar bilinmeli ve hastaya bu ilaçlar reçete edilirken kullandığı diğer ilaçlar dikkatlice sorgulanmalıdır. Amiodaron, dronedaron, verapamil, kinidin, ketokonazol gibi P-gp (permeability glycoprotein) inhibisyonu yapan ilaçları kullanan hastalarda dabigatran tercih edilmemeli ya da düşük dozda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.⁸ Öte yandan P-gp indüksiyonu yapan eş zamanlı rifampisin kullanımında YOAK'ların terapötik etkinliğinin azalabileceği akılda tutulmalıdır.³² CYP3A4 inhibisyonu yapan ketokonazol, klaritromisin, ritonavir ve diğer proteaz inhibitörleri kullanan hastalarda dabigatran, rivaroksaban ve apiksabanın kan düzeyi ve etkinliği artacağı için dikkatli olunmalıdır.⁸

Yiyeceklerin rivaroksaban emilimi ve biyoyararlanımı üzerinde olumlu etkisi mevcuttur, bu nedenle rivaroksabanın yiyeceklerle birlikte alımı önerilmektedir.⁸ Diğer YOAK'lar üzerinde yiyeceklerin etkisi bildirilmemiştir. Yine proton pompa inhibitörleri ve H₂-blokerleri ile birlikte kullanımda kontrendikasyon yoktur. Dabigatran tartarik asit ile kaplı olması nedeni ile dispeptik yakınmalar ortaya çıkabilir. Yiyeceklerle veya proton pompa inhibitörleri ile birlikte alınması gastrointestinal şikayetlerde azalmaya neden olmakla birlikte, dabigatranın emilimi pH bağımlı olduğundan proton pompa inhibitörleri alanlarda ilaç etkinliğinde azalma gözlenebilir.³³

Tablo 6: Yeni oral antikoagülanlarda pre-operatif yaklaşım²⁹

	Düşük kanama riski	Yüksek kanama riski
Dabigatran		
KrKl ≥50 mL/dk	24-36 saat önce kes	48-72 saat önce kes
KrKl <50 mL/dk	≥48 saat önce kes	≥96 saat önce kes
Rivaroksaban		
KrKl >30 mL/dk	≥24 saat önce kes	≥48 saat önce kes
KrKl 15-30 mL/dk	≥36 saat önce kes	≥48 saat önce kes
Apiksaban		
KrKl >30 mL/dk	≥24 saat önce kes	≥48 saat önce kes
KrKl 15-30 mL/dk	≥36 saat önce kes	≥48 saat önce kes

Kr Kl: Kreatin Klirensi

Sonuç

Son 10 yılda, antikoagülasyon alanında önemli gelişmeler olmuş ve tedavi seçenekleri artmıştır. Yeni ilaçların etkili ve güvenli oldukları büyük randomize kontrollü çalışmalar ile kanıtlanmıştır. VTE tedavisinde, AF'ye bağlı gelişen tromboembolinin ve majör ortopedik cerrahilerde sonrasında gelişen VTE'nin önlenmesinde, YOK'lar ilgili tedavi kılavuzlarında yerlerini almış ve günlük pratikte yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Varfarin alternatifi ilaçlar sabit dozda kullanılmakta ve laboratuvar izlemi gerektirmemektedir. Bu hasta uyumunu arttıran önemli bir avantajdır. Ancak kanama komp-

likasyonunun tahmin edilememesi, kanama veya acil cerrahi durumunda kullanılmak üzere antidotlarının olmaması ve maliyet sorunu başta olmak üzere problemler devam etmektedir. Günlük pratikte, antikoagülan tedavi seçimi yaparken, endikasyon, eşlik eden morbiditeler, potansiyel ilaç etkileşimleri ve hatta sosyal faktörler gözönünde bulundurulmalıdır. Sonuç olarak, antikoagülasyon tedavi seçenekleri artmıştır. Yeni nesil ajanların umut verici faz 3 çalışmaları sonuçları, klinik faz 4 çalışmalarıyla desteklenir ve özellikle antidotları bulunursa, kullanım alanları ve sıklıkları artmaya devam edecektir.

Kaynaklar

1. Evidence-Based Management of Anticoagulant Therapy. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practical Guidelines. Chest 2012;141: e152S-e184S.
2. Cove CL, Hylek EM. An updated review of target-specific oral anticoagulants used in stroke prevention in atrial fibrillation, venous thromboembolic disease, and acute coronary syndromes. J Am Heart Assoc 2013;23:e000136.
3. Weitz JI, Gross PL. New oral anticoagulants: which one should my patient use? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012;2012:536-40.
4. Scaglione F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. Clin Pharmacokinet 2013;52:69-82.
5. Thachil J. The newer direct oral anticoagulants: a practical guide. Clin Med 2014;14:165-75.
6. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. Clin Pharmacokinet 2009;48:1-22.
7. Dewald TA, Becker RC. The pharmacology of novel oral anticoagulants. J Thromb Thrombolysis 2014;37:217-33.
8. Gonsalves WI, Pruthi RK, Patnaik MM. The new oral anticoagulants in clinical practice. Mayo Clin Proc 2013;88: 495-511.
9. Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. Int J Clin Pract 2010;64:956-67.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883-91.
12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981-92.
13. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009; 361:2 342-52.
14. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010;363:2499-510.
15. EINSTEIN PE Investigators, Büller HR, Prins MH, LensinAW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012;366:1287-97.
16. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, APLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. Engl J Med 2013;368:699-708.
17. Baş DF, Topçuoğlu MA, Arsava EM. Yeni antikoagülanlar perspektifinde atriyal fibrilasyon ve inme. T J Cerebrovasc Dis 2013;19:35-45.
18. Dentali F, Riva N, Crowther M et al. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. Circulation 2012;126:2381-91.
19. Desai J, Kolb JM, Weitz JI, Aisenberg J. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants-defining the issues and the management strategies. Thromb Haemost 2013;110:205-12.
20. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010;31: 2369-429.
21. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2014;

- 35:3033-69.
22. Hariharan S, Madabushi R. Clinical pharmacology basis of deriving dosing recommendations for dabigatran in patients with severe renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2012;52:119S-25S.
23. Kubitza D, Becka M, Mueck W et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:703-12.
24. Desai J, Granger CB, Weitz JI, Aisenberg J. Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. *Gastrointest Endosc* 2013;78:227-39.
25. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY Trial. *Circulation* 2012;125:669-75.
26. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran associated with higher risk of acute coronary events: Meta-analysis of non-inferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:397-402.
27. Eikelboom JW, Weitz JI. Anticoagulation therapy: Dabigatran and risk of myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol* 2011;9:260-2.
28. Makris M, Van Veen JJ, Tait CR et al. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haematol* 2013;160:35-46.
29. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625-51.
30. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol* 2012;87:S141-45.
31. Ferrandis R, Castillo J, de Andrés J et al. The perioperative management of new direct oral anticoagulants: a question without answers. *Thromb Haemost* 2013;110:515-22.
32. Hartter S, Koenen-Bergmann M, Sharma A, et al. Decrease in the oral bioavailability of dabigatran etexilate after co-medication with rifampicin. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74:490-500.
33. Cheng JW, Barillari G. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in cardiovascular disease management: evidence and unanswered questions. *J Clin Pharm Ther* 2014;39: 118-35.