

Derleme

Yeni Antikoagülan Tedaviler

Uzm.Dr. Özlem ÖZCAN ÇELEBİ*, Prof.Dr. Erdem DİKER*

Öz

Atriyal fibrilasyon en sık görülen ve prevalansı giderek artan bir ritim bozukluğudur. Atriyal fibrilasyon iskemik inme riskinde 3-5 kat artışla ilişkilidir. Uzun zamandır atriyal fibrilasyonda iskemik inmenin önlenmesinde asetilsalisilik asit (ASA) ve kumadin deriveleri kullanılmaktaydı. Ancak ASA'nın etkinliğinin az olması klinik kullanımını sınırlamaktadır. Varfarinin etkinliğinin yüksek olmasına rağmen ilaçla ilişkili bazı nedenlerle (ilaç ve gıda etkileşimi, monitorizasyon zorunluluğu gibi) gerektiği kadar kullanılamamaktadır. Yeni oral antikoagülanlar ise etkinlik ve kullanım kolaylıkları nedeniyle umut vaat etmektedirler.

Anahtar Kelimeler: Antikoagülasyon, Atriyal fibrilasyon, Yeni antikoagülanlar

New Anticoagulant Therapies

Abstract

Atrial fibrillation is the most common arrhythmia and is increasing in prevalence. Atrial fibrillation is associated with a 3-5 fold increase in the risk of ischemic stroke. Acetylsalicylic acid (ASA) and coumadin derivatives have been used for stroke prevention in atrial fibrillation for a long time. However the low efficiency of ASA limits its use. Despite its high efficiency, warfarin remains underused in clinical practise due to the drug related reasons (drug and food interactions, required monitoring, etc). New oral anticoagulants are promising due to the effectiveness and ease of use.

Keywords: Anticoagulation, Atrial fibrillation, New anticoagulants

*Özel Medicana International Ankara Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Yazışma Adresi: Özlem Özcan Çelebi, Medicana International Ankara Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara. e-posta: drozlemoz79@yahoo.com
Geliş Tarihi: 01.04.2015 Kabul Tarihi: 29.07.2015

Giriş

Atriyal fibrilasyon toplumda en sık görülen ritim bozukluğu olması yanında tromboemboli riskinde ciddi artışla ilişkilidir.¹ Tromboembolizmin en önemli klinik sonucu ciddi mortalite ve morbidite nedeni olabilen inmedir. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda iskemik inmenin, atriyal fibrilasyonu olmayan hastalardaki iskemik inmeyle karşılaştırıldığında daha kötü seyirli olduğu bilinmektedir. Atriyal fibrilasyonda tromboembolizmin önlenmesi için yakın zamana kadar ASA ve varfarin dışında alternatif ilaç tedavileri olmaması önemli bir sorun teşkil etmekteydi. Şöyleki ASA'nın tromboembolizmin önlenmesinde etkinliği azdır. Varfarin ise genetik polimorfizm ve gıda-ilaç etkileşimleri nedeniyle çok dar bir terapötik pencereye sahiptir. Üstelik etkinliğinin ve doz ayarlamasının efektif yapılabilmesi için düzenli monitörizasyon gerekmektedir. Bu kısıtlılıkları aşmak için yeni oral antikoagülan ilaçların geliştirilmesine yönelik çalışmalar son yıllarda hızlanmıştır. Erken dönem çalışmalarının sonuçlarının umut verici olması bu alanda hızla iler-

lemeyi sağlamıştır. Valvüler olmayan atriyal fibrilasyonda inmenin önlenmesinde klinik kullanım onayı alan üç molekül dabigatran, rivaroksaban ve apiksabandır. Yeni oral antikoagülanların klinik kullanıma girmesiyle beraber valvüler olmayan atriyal fibrilasyonda tromboembolinin önlenmesinde yeni bir dönem başlamıştır. Yeni oral antikoagülanlar etkin ve güvenilir olmaları nedeniyle klinik kullanımda hekimlere ve hastalara büyük kolaylıklar sağlayacaklardır. Diğer taraftan bu yeni ilaçlarla ilgili bazı noktalar (kanama durumunda ne yapılacağı, renal yetmezlikte kullanım sınırlamaları gibi) bu ilaçların hangi hastalarda kullanılması gerektiği sorusunu gündeme getirmiştir.

Yeni antikoagülan ajanlar

Yeni antikoagülan ajanlar koagülasyon kaskadında varfarinden farklı olarak yalnızca bir basamağı etkilerler. Faktör IIa (trombin) ve faktör Xa inhibisyonu ile koagülasyon kaskadını efektif olarak bloke ederler. İnhibisyon basamağı dışında da yeni antikoagülan ajanlar varfarine göre birçok açıdan farklılıklar içerir (Tablo 1).

Tablo 1: Varfarin ve yeni oral antikoagülanların karşılaştırılması

Özellik	Varfarin	Yeni antikoagülanlar
Etki başlangıcı	yavaş	hızlı
Doz aralığı	değişken	sabit
İlaç etkileşimi	sık	nadir
Gıda etkileşimi	var	yok
Monitörizasyon gerekliliği	var	yok
Etkinin ortadan kalkması	yavaş	hızlı
Renal disfonksiyon	etkilenmez	etkilenir

1- Direkt trombin inhibitörleri

Trombin fibrinojeni fibrine çevirerek pıhtılaşmayı sağlamaktadır. Direkt trombin inhibitörleri koagülasyon kaskadını serbest veya fibrine bağlı trombini inhibe ederek bloke ederler.² Bu grubun ilk üyesi olan ximelegatranın valvüler olmayan atriyal fibrilasyonda inmenin engellenmesinde varfarine non-inferior olduğu bildirilmiştir.³ Ancak ximelagatrana bağlı oluşan hepatotoksisite nedeniyle ilaç klinik kullanıma girememiştir.

Valvüler olmayan atriyal fibrilasyonda tromboembolinin önlenmesinde FDA (Food and Drug Administration) onayı alan ilk direkt trombin inhibitörü dabigatran'dır. Oral biyoyararlanımının yaklaşık %6 olması nedeniyle dabigatran eteksilat olarak ön ilaç formundadır ve mikrozomal esterazlarla etkin formu olan dabigatrana dönüştürülür. Dabigatran hem pıhtıya bağlı hem de serbest trombini inhibe eder. Dabigatran %80 oranında değişmeden renal olarak atılır. Sitokrom P450 sistemiyle etkileşimi olmadığı için ilaç veya gıdalarla etkileşimi sınırlıdır. Dabigatran, P-glikoprotein transport sistemi için substrat rolü oynadığından bu sistemi kullanan ilaçlarla etkileşebilir (amiodaron, verapamil, klaritromisin, kinidin, ketokanazol ve rifampisin).⁴ Verapamil ve dabigatranın beraber kullanılması gereken hastalarda dabigatran dozu 110 mg bid'e azaltılmalıdır. Antiaritmik bir ilaç olan dronedarone ile beraber kullanıldığında dabigatranın serum seviyesi %70-140 oranında artmaktadır. Bu nedenle dronedaronla beraber kullanılırken kanama açısından dikkatli olunmalıdır. Antitrombotik bir ajan olan klopidoğrelle dabigatran beraber kullanıldığında hem kanama zamanının hem de platelet inhibisyon oranının monoterapiye kıyasla değişmediği gözlenmiştir. Dabigatranın proton pompa inhibitörleriyle veya digoksinle etkileşimi yoktur.⁵⁻⁶

Dabigatranın eliminasyonu esas olarak renal yolla olduğundan CrCl>15 ml/dk olan hastalarda ise kullanımı kontrendikedir. Dabigatran kullanan hastalarda yılda

en az bir defa renal fonksiyonların değerlendirilmesi önerilmektedir.⁷

Dabigatranın hemodiyalizle atılabilmesi ilaç intoksikasyonu veya kanama durumlarında önemli bir avantaj sağlamaktadır.⁸ Dabigatranın diyalizle atılabilmesine rağmen diyaliz hastalarında kullanımı kontrendikedir. Yarı ömrü 12-17 saattir ve günde iki doz olarak uygulanır. Dabigatran aktive protrombin zamanını, ekarin pıhtılaşma zamanını ve trombin zamanını uzatır ancak INR üzerinde anlamlı etkisi yoktur.

Dabigatranın valvüler olmayan atriyal fibrilasyonlu hastalarda tromboembolinin önlenmesinde onay almasını sağlayan çalışma RE-LY çalışmasıdır.⁹ RE-LY varfarinle dabigatranın karşılaştırıldığı bir noninferiority çalışmasıdır. Açık etiketli, geniş çaplı, randomize bir çalışma olan RE-LY'de valvüler olmayan atriyal fibrilasyonu ve tromboemboli için en az bir risk faktörü olan (inme veya tromboemboli öyküsü, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun <%40 olması, NYHA sınıf II veya üzeri kalp yetersizliği, >75 yaş veya 65-74 yaş arasında olup ek olarak diabetes mellitus, hipertansiyon veya koroner arter hastalığı olması) yaklaşık 18200 hastada farklı dabigatran dozları (110 ve 150 mg bid) ile varfarin (INR 2-3 aralığında olacak şekilde) karşılaştırılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların ortalama CHADS2 skoru 2.1'dir. Varfarin grubunda hastaların %64'ü çalışma süresince terapötik INR aralığındadır. Çalışma sonuçlarına baktığımızda; çalışmanın birincil sonlanım noktası olan inme veya sistemik tromboembolizmin önlenmesinde 110 mg bid dabigatranın varfarine non-inferior olduğu (%1,53'e %1,69, p<0,01); 150 mg bid dozunun ise varfarinden üstün olduğu (%1,1'e %1,69, p<0,01) bildirilmiştir. İstatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da mortalite dabigatran 150 mg bid grubunda varfarine kıyasla daha azdır (p=0,051). Majör kanama 110 mg bid dozunda varfarinden daha az oranda iken, 150 mg bid dozunda varfarinle benzer orandadır. Ancak gastrointestinal kanama oranı 150 mg bid dozunda dabigatran alan grupta varfarine kıyasla anlamlı olarak daha fazladır.

Hemorajik inme her iki dabigatran dozunda da varfarin grubuna kıyasla anlamlı olarak azdır. Dabigatranın olumlu etkisi hem daha önce varfarin kullanan hem de kullanmayan hastalarda benzerdir.

RE-LY çalışmasında dabigatranın hem 110 mg (%0,72) hem de 150 mg (%0,74) grubunda varfarine kıyasla (%0,53) miyokard enfarktüsü oranını artırdığı göz-

lenmiştir ancak bu sadece dabigatranın 150 mg bid dozunda istatistiksel anlamlılığa erişmiştir. Çalışma sonlandıktan sonra çalışmaya katılan merkezlerin çalışma sonu vizitleri yapılırken bazı verilerin rapor edilmediği gözlenmiş ve çalışmanın tüm verileri yeniden değerlendirilmiştir.¹⁰ Bu yeni analizlerde inme ve kanama sonlanım noktaları açısından önceki analizlerle benzer veriler elde edilirken miyokard enfarktüsünün dabigatranın hem 150 mg hem de 110 mg bid dozlarında varfarinden farklı olmadığı gösterilmiştir.

RE-LY çalışmasında dabigatran alan hastalarda varfarin alanlara kıyasla dispeptik yakınmaların daha fazla olduğu bildirilmiştir (%11'e %6). Ancak bu durum ilacın bırakılmasına neden olmamıştır. RE-LY çalışması dabigatranın valvüler olmayan atriyal fibrilasyonlu hastalarda tromboembolinin önlenmesinde klinik onay almasını sağlamıştır.

RE-LY çalışmasını tamamlayan hastalarda dabigatranın 110 mg bid ve 150 mg bid dozlarının uzun dönemde birbiriyle karşılaştırıldığı faz 3 çalışma olan RELY-ABLE çalışması halen devam etmektedir. Ancak şu an için atriyal fibrilasyonda tromboembolinin önlenmesinde dabigatranın CrCl >30 mL/dk olan hastalarda 150 mg bid dozunda kullanılması önerilmektedir.

2- Faktör Xa İnhibitörleri

Faktör Xa inhibitörleri koagülasyon kaskadını direkt trombin inhibitörlerinden daha önceki basamakta inhibe ederler. Bu grubun iki önemli üyesi olan rivaroksaban ve apiksaban yakın zamanda valvüler olmayan atriyal fibrilasyonda tromboembolizmin önlenmesi için FDA onayı almıştır. Faktör Xa inhibitörleri aktive protrombin zamanını ve protrombin zamanını uzatabilirler.

Ancak aktive protrombin zamanının ve protrombin zamanının ölçülmesi faktör Xa inhibitörlerinin farmakodinamik etkinliğini değerlendirme konusunda yardımcı olmaz.¹¹ Son dönemde yeni geliştirilen faktör Xa düzeyi ölçüm yöntemleriyle (düşük molekül ağırlıklı heparinin etkinliğini gösteren faktör Xa inhibitörlerinin ölçümünde kullanılan ölçüm testlerinden farklı testlerle) ilgili çalışmalar devam etmektedir. Tablo 2'de faktör Xa inhibitörlerinin, varfarin ve dabigatranın farmakokinetik özellikleri özetlenmiştir.

a) Rivaroksaban

Rivaroksaban faktör Xa inhibitörüdür. Hem serbest hem de pıhtıya bağlı faktör Xa'yı ve protrombinaz aktivitesini inhibe eder. Bioyararlanımı doz bağımlıdır ve gıda ile beraber alındığında artmaktadır. Bu nedenle rivaroksabanın >10 mg/gün dozunda kullanıldığında gıda ile beraber alınması gereklidir.¹² Metabolizması gastrik pH'dan etkilenmemektedir. Dolayısıyla proton pompa inhibitörleri veya antiasitlerle beraber kullanılabilir. Rivaroksaban, P-glikoprotein transport sistemi ve sitokrom 3A4 sistemi için substrattır. Bu nedenle rifampin, fenitoin ve karbamazepin gibi bu sistemin güçlü indükleyicileriyle beraber kullanılması önerilmez. Benzer şekilde ketokonazol, itrakonazol ve ritonavir gibi sistemin güçlü inhibitörleriyle beraber kullanılması da önerilmez.¹³⁻¹⁴ Bazı hastalarda klopidoğrelle beraber rivaroksaban kullanılması durumunda kanama zamanının uzadığı bildirilmiştir.¹⁵⁻¹⁶ Hafif ve orta dereceli karaciğer yetmezliğinde rivaroksaban kullanılabilir. Ancak ciddi karaciğer yetmezliğinde kullanımı ile ilgili veri yoktur. Rivaroksaban dozunun vücut ağırlığına göre değiştirilmesi gerekli değildir. Renal yetmezlik durumunda ise doz ayarlaması gereklidir. Kreatinin klirensi <15 mL/dk olan hastalarda rivaroksabanın kullanılması önerilmezken, CrCl 15-

Tablo 2: Yeni oral antikoagülanların ve varfarinin özellikleri

	Varfarin	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
Etki mekanizması	Faktör II,VII,IX,X sentez inhibisyonu	Faktör IIa inhibisyonu	Faktör IIa inhibisyonu	Faktör IIa inhibisyonu	Faktör IIa inhibisyonu
Ön ilaç	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır
Biyoyararlanımı	Değişken	%6-7	%80	%50	%50
Doz	Değişken	110-150 mg bid	1x20 mg	5 mg bid	1x60 mg
Yarı ömrü (saat)	20-60	11-17	5-14	5-14	9-11
Atılım (% renal/hepatik)	Hepatik	85/15	33/66	25/75	%35/65
Proteine bağlanma (%)	99	35	90-95	85-90	40-59
Monitörizasyon	Gerekli	Gerekli değil	Gerekli değil	Gerekli değil	Gerekli değil
Antidot	Vitamin K	İdarucizumab	Andexanet alfa (FDA onayı yok)	Andexanet alfa (FDA onayı yok)	Andexanet alfa (FDA onayı yok)

49 mL/dk olanlarda rivaroksaban 15 mg/gün dozunda kullanılabilir.¹⁷ Gençlerde rivaroksabanın yarı ömrü 5-9 saat iken bu süre yaşlı hastalarda 11 saate kadar uzamaktadır. Bu nedenle yaşlı hastalarda kanama riski de yüksek olduğu için dikkatli kullanılmalıdır. Ancak rivaroksabanın yaşlı hastalarda daha düşük dozlarda kullanılmasını öneren herhangi bir veri yoktur. Ek olarak yaşlı hastalardaki fayda genç hastalarla benzerdir.

Rivaroksabanın valvüler olmayan atriyal fibrilasyonlu hastalarda tromboembolizmin önlenmesindeki etkinliği ROCKET-AF çalışmasında araştırılmıştır.¹⁸ Çalışmaya valvüler olmayan atriyal fibrilasyonu olup inme, sistemik embolizm veya transiskemik atak öyküsü olan veya tromboemboliz için en az 2 risk faktörü (kalp yetersizliği veya LVEF $\leq$ %35, hipertansiyon, $\geq$ 75 yaş, diabetes mellitus) olan 14264 hasta alınmış ve 20 mg/g dozunda rivaroksaban ile varfarin (INR 2,5 hedefinde) karşılaştırılmıştır. Hastaların ortalama CHADS2 skoru 3,5'dur. Yani RE-LY çalışmasına kıyasla daha yüksek riskli bir popülasyon değerlendirilmiştir. Hastaların çalışma süresince teröpatik INR aralığında olma yüzdesi ise %57'dir. Hastalar ortalama 770 gün süresince takip edilmiştir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası olan inme veya sistemik tromboembolizmin önlenmesinde rivaroksabanın varfarine non-inferior olduğu bildirilmiştir (%2,12'e %2,42, p=0,117). Hemorajik inme ise varfarin grubunda anlamlı olarak fazladır (%0,44'e %0,26, HR 0,58, CI 0,38-0,89). Majör kanama her iki grupta benzerken; intrakranyal kanama rivaroksaban grubunda anlamlı olarak daha azdır (%0,7'e %0,49, p=0,019). İstatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da mortalite rivaroksaban grubunda varfarine kıyasla daha azdır (p=0,07).

Bu çalışmanın sonuçları rivaroksabanın valvüler olmayan atriyal fibrilasyonlu hastalarda tromboembolizin önlenmesinde klinik kullanım onayı almasını sağlamıştır. Kreatinin klirensi >50 mL/dk olan hastalarda önerilen 20 mg/g dozunda akşam yemeği ile beraber alınmasıdır.

b) Apiksaban

Faktör Xa inhibitörüdür. Apiksaban hem serbest hem de pıhtıya bağlı faktör Xa'yı ve protrombinaz aktivitesini inhibe eder. Apiksaban %87 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Metabolizması esas olarak sitokrom 3A4 sistemi ile yapılır. Dolayısıyla rifampin, fenitoin ve karbamazepin gibi bu sistemin güçlü indükleyicileriyle ve ketokonazol, itrakonazol ve ritonavir gibi sistemin güçlü inhibitörleriyle beraber kullanılması önerilmez.¹⁹⁻²⁰

Apiksabanın absorpsiyonu yavaş olduğundan günde iki doz olarak uygulanması önerilmektedir. Valvüler olmayan atriyal fibrilasyonlu hastalarda tromboembolizin önlenmesinde önerilen doz 5 mg bid'dir. Ancak ≥ 80 yaş, ≥ 60 kg ve serum kreatinin düzeyi $>1,5$ mg/dL durumlarından en az ikisinin bulunması durumunda doz 2,5 mg bid olması önerilmektedir.²¹

AVVEROES çalışmasında varfarin alamayan valvüler olmayan atriyal fibrilasyonlu hastalarda 5 mg/g dozunda apiksabanın tromboembolizin önlenmesinde standart ASA tedavisine (81-324 mg/g) üstün olduğu gösterilmiştir.²² Ek olarak apiksabanın net olumlu sonuçları nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Majör kanama ve intrakranyal kanama apiksaban ve ASA gruplarında benzer bulunmuştur.

Valvüler olmayan atriyal fibrilasyonlu ve inme için en az bir risk faktörü (inme veya tromboemboli öyküsü, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun $\leq$ %40 olması, NYHA sınıf II veya üzeri kalp yetersizliği, >75 yaş veya medikal tedavi alan diabetes mellitus ya da hipertansiyon) olan hastalarda tromboembolizmin önlenmesinde apiksabanın etkinliğini varfarinle karşılaştıran geniş çaplı randomize bir çalışma olan ARISTOTLE çalışmasına 18201 hasta alınmıştır.²³ Bu çalışmada hastalar yaklaşık 1,8 yıl süresince izlenmiştir. Hastaların CHADS2 skoru ortalama 2,1'dir ve çalışma süresince varfarin grubunda terapötik aralıkta olma oranı %66'dır. ARISTOTLE çalışmasında inme veya sistemik embolizm apiksaban grubunda 212 hastada (%1,27/yıl), varfarin grubunda ise 265 hastada (%1,6/yıl) bildirilmiştir (non-inferior bazında p<0,001 ve üstünlük bazında p=0,01). Hemorajik inme oranı apiksaban grubunda varfarin grubuna kıyasla %49 oranında azdır (%0,24/yıl'a %0,47/yıl, p<0,001). Majör kanama oranı apiksaban grubunda varfarine kıyasla anlamlı olarak azdır (%2,13/yıl'a %3,09/yıl, p<0,001). Benzer şekilde majör ve majör olmayan ancak kliniğe yansıyan kanama olayları apiksaban grubunda varfarin grubuna kıyasla daha az orandadır. İntrakranyal kanama oranı apiksaban grubunda %0,33/yıl iken; varfarin grubunda bu oran %0,80'dir (p<0,001). Bu çalışmayla, apiksabanın atriyal fibrilasyonu ve inme için en az bir risk faktörü olan hastalarda varfarine kıyasla inme veya sistemik embolizm riskini %21, majör kanama riskini %31 ve ölüm riskini %11 oranında azalttığı gösterilmiştir. Sonuç olarak apiksaban tüm nedenlere bağlı mortalitede anlamlı azalmaya neden olduğu gösterilen ilk yeni nesil antikoagülandır.

Apiksaban, ARISTOTLE çalışmasından sonra valvüler olmayan atriyal fibrilasyonlu hastalarda tromboembolizmin önlenmesinde klinik onay almıştır.

c) Edoksaban

Edoksaban faktör Xa inhibitörü olup bu grubun klinik kullanıma giren en son üyesidir. Halen ülkemizde kullanımı olmayan edoksaban hızlı absorbe olmaktadır ve biyoyararlanımı yaklaşık olarak %58'dir. Yarı ömrü yaklaşık 9-11 saat olup, atılımının 1/3'ü renal yolla 2/3'ü gastrointestinal sistemle olmaktadır.²⁴ HOKUSAI çalışmasında tekrarlayan venöz tromboembolilerin önlenmesinde varfarine non-inferior olduğu gösterilmiştir.²⁵ Edoksabanın valvüler olmayan atriyal fibrilasyonda inmenin önlenmesi açısından etkinliğini araştıran en geniş çaplı çalışma ENGAGE AF-TIMI 48 çalışmasıdır.²⁶ Bu çalışmaya CHADS2 skoru ≥ 2 olan 21105 hasta alınmıştır. Hastalar 3 gruba ayrılmış ve ilk gruba 60 mg/gün edoksaban, 2. gruba 30 mg/gün edoksaban ve 3. gruba doz ayarlamalı varfarin verilmiştir. Hastalar yaklaşık 2,8 yıl süresince izlenmiştir. Hastaların ortalama CHADS2 skoru 2,8'dir. Çalışma sonunda primer sonlanım noktası olarak inme 60 mg edoksaban grubunda %1,18 iken varfarin grubunda %1,5'dir (non-inferioriti için $p < 0,001$, superioriti için $p = 0,02$). 30 mg edoksaban grubunda ise inme oranı %1,61'dir (inferioriti için $p = 0,005$, superioriti için anlamlı değil). Hemorajik inme hem yüksek hem de düşük doz edoksaban grubunda varfarine kıyasla anlamlı olarak düşük iken, iskemik inme oranı yüksek doz edoksaban grubunda varfarinle benzerken, düşük doz edoksaban grubunda varfarine kıyasla anlamlı olarak azdır. Hem düşük doz hem de yüksek doz edoksaban grubunda varfarine kıyasla majör kanama, fatal kanama ve intrakranyal kanama oranı anlamlı olarak azdır. Gastrointestinal kanama oranı düşük doz edoksaban grubunda varfarinle benzerken, yüksek doz edoksaban grubunda varfarinden anlamlı olarak fazladır. Edoksabanın çalışma sonuçları valvüler olmayan AF hastalarında varfarinin önemli bir alternatifi olacağına işaret etmektedir. Edoksabanın önerilen dozu 30-60 g/gün'dür. Ancak CrCl 30-50 mL/dk, vücut ağırlığı < 60 kg ve güçlü P-gp inhibitörü (verapamil, kinidin veya dronedarone) kullananlarda dozun yarıya indirilmesi önerilmektedir.

Yeni antikoagülanlar hangi hastalarda tercih edilmeli ?

Yeni antikoagülan ilaçlar majör ortopedik operasyonlar sonrası venöz tromboemboli profilaksisi ve tedavisinde ve valvüler olmayan atriyal fibrilasyonlu hastalar-

da tromboembolizmin önlenmesinde hem USA hem de Avrupa'da onay almış ve klinik kullanıma girmiştir. Ülkemizde ise şu an için dabigatran ve rivaroksaban klinik kullanımdadır ancak sigorta kurumlarınca sadece majör ortopedik operasyonlar sonrası venöz tromboemboli profilaksisi için geri ödeme kapsamındadırlar. 2012 yılında Avrupa Kalp Topluluğu (ESC) tarafından yayınlanan atriyal fibrilasyon kılavuzunda valvüler olmayan atriyal fibrilasyonlu hastalarda CHA2DS2-Vasc skoru 1 (sınıf 2a öneri) veya ≥ 2 (sınıf 1 öneri) olanlarda dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve varfarin önerilmekte ve hasta özellikleri gözönünde bulunarak seçimin yeni antikoagülanlar lehine yapılabileceğinin altı çizilmektedir.²⁷ Venöz tromboemboli profilaksisinde eğer hastanın ciddi renal veya hepatik yetersizliği yoksa yeni antikoagülanların tercih edilmesi uygun olacaktır. Benzer şekilde akut venöz tromboemboli tedavisinde de yeni antikoagülanların seçilmesi özellikle monitörizasyon gerekmeyeceği için uygun olacaktır. Ancak valvüler olmayan atriyal fibrilasyonlu hastalarda durum biraz karışıktır. Eğer hasta daha önceden varfarin tedavisi almamış veya varfarine uyumu az ve INR terapötik aralıkta tutulamıyorsa yeni antikoagülanlara geçiş yapılması düşünülmelidir. Ancak eğer hasta varfarin tedavisine uyum sağlamış ve INR düzeyi stabil seyrediyorsa bu hastalarda tedavi rejiminin değiştirilmesi çoğunlukla gerekmeyecektir. Ancak artık INR'nin terapötik aralıkta olduğu süre oranı en az %70 olduğunda tedavi hedefine ulaşılmış kabul edilmektedir.²⁸ Bu nedenle INR takiplerinde bu durumun gözönünde bulundurulması gereklidir. Göz önünde bulundurulması gereken bir diğer husus ise hastaların varfarin tedavisi alırken düzenli poliklinik vizitlerine ihtiyacı olmasının olumlu yanları da olabileceğidir. Şöyle ki özellikle hasta başka ilaç tedavileri de alıyorsa INR ölçüm vizitlerinin her biri hastanın kontrolü açısından bir fırsat oluşturacağı için monitörizasyon dolayısıyla hastane viziti gerektirmeyen yeni antikoagülanlara geçilmesi hastanın gözlem altında kalmamasına neden olacaktır. Bu nedenle varfarin tedavisine uyum sağlamış ve INR düzeyi stabil seyreden hastalarda eğer hasta yeni antikoagülanlara geçmek istiyorsa kar-zarar dengesi iyice değerlendirilip karar verilmelidir. Tablo 3'de hangi hastada hangi grubun seçilmesi gerektiği kısaca özetlenmiştir.

Yeni antikoagülanların kullanılmasına karar verildiğinde tercihin faktör Xa inhibitörü mü yoksa direkt trombin inhibitörü mü olması gerektiği konusunda da tablo 3 fikir vermektedir. Ancak klinik durumu özellik içermeye-

yen hastalarda bir grubun diğerine üstün olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

Tablo 3: Hangi durumda hangi ajan seçilmeli

Klinik durum	İlaç seçimi
Mekanik kalp kapağı veya valvüler atriyal fibrilasyon	Varfarin (yeni antikoagülanların bu konuda çalışması yok)
INR yüksekliği olan karaciğer yetmezliği	Varfarin
İlaçlara uyum sorunu	Varfarin veya hiçbirsey (yeni antikoagülanların yarı ömrü kısa olduğu için doz atlanması durumunda etki kaybolur)
CrCl <30 mL/dk	Varfarin
Dispepsi	Rivaroksaban veya apiksaban
Yakın zamanda GİS kanama öyküsü	Apiksaban (dabigatran (150 mg) ve rivaroksabanda GİS kanama varfarine kıyasla daha yüksek oranda bildirilmiş, apiksabanda ise daha azdır)
Varfarin alırken yakın zamanda iskemik inme öyküsü	Dabigatran (150 mg dabigatran varfarine kıyasla iskemik inmeyi anlamlı olarak azaltmış)
İki doz rejimine uyumsuzluk	Rivaroksaban veya varfarin

Yeni antikoagülan ajanlar nasıl başlanmalı ?

Halen herhangi bir antikoagülan tedavi altında olmayan hastalarda hemen başlanabilir. Düşük molekül ağırlıklı heparin alan hastalarda son dozu takip eden ilk dozda yeni antikoagülan ajan verilebilir. Varfarin tedavisi alan ve INR<2 olan hastalarda da yeni antikoagülanlara hemen başlanabilir. Varfarin tedavisi altında olup INR değeri terapötik aralıkta ise varfarin kesilir ve yakın monitörizasyonla INR<2 olunca yeni antikoagülan ajan başlanabilir. Yeni oral antikoagülan ajan başlanacak hastalardan özellikle iki grup yakın izlenmelidir. Bunlardan birincisi gastrointestinal polip veya ülserasyon olan hastalar ikincisi ise renal fonksiyon bozukluğunun sık görüldüğü yaşlı hastalardır. Özellikle gastrointestinal sorunları olan hastalarda dabigatranın yüksek dozlarından ve rivaroksabandan kaçınılması düşünülmelidir. Son dönemdeki bazı veriler dabigatrana bağlı özellikle yaşlı hastalarda kanama vakaları bildirmektedir.²⁹⁻³⁰ Bu nedenle kanama riski olan hastalarda yeni antikoagülan ajanlar dikkatli kullanılmalıdır. Tüm yeni oral antikoagülanlar mekanik kalp kapağı olanlarda ve gebelik-laktasyonda kontrendikedir.

Yeni oral antikoagülanlarda doz atlanması durumunda eğer iki doz tedavi rejimi gerektiren dabigatran veya

apiksaban kullanılıyorsa unutulmuş dozun hemen alınması ve sonrasında ikinci dozun zamanında alınması şeklinde olmalıdır. Rivaroksaban için ise unutulmuş dozun hemen alınması ve diğer gün normal tedavi rejimine devam edilmesi yeterlidir.

Yeni oral antikoagülan ajanları kullanan hastalarda kanama

Çalışmalarda her ne kadar varfarine kıyasla majör kanama oranını artırmadığı gösterilse de tüm antikoagülanlarda kanama riski vardır. Yeni oral antikoagülan ajanların klinik kullanımında belki de en fazla kafa karıştırıcı nokta kanama olduğunda veya antikoagülan etkinin hızla geri döndürülmesinin gerekli olduğu durumlarda (örn. acil cerrahi gerekenlerde) ne yapılması gerektiğidir. Bunun nedeni varfarinin antidotu varken yeni oral antikoagülanların henüz bir antidotunun geliştirilmemiş olmasıdır. Aslında varfarinin etkisini geri döndürmede kullanılan taze donmuş plazma ve vitamin K'nın etkinliğinin çok iyi olmadığı bilinmektedir. Zaten vitamin K antagonistlerinin etkisinin geri döndürülmesinde taze donmuş plazmadansa protrombin kompleks konsantrelerinin kullanılması önerilmektedir.³¹ Bu açıdan bakılınca aslında varfarine bağlı kanamada bile izlenmesi gereken yol çok kolay değildir. Yeni oral antikoagülanlar için antidot geliştirilmesine yönelik çalışmalar umut vericidir ve muhtemelen kısa zaman içinde günlük pratiğe girecektir. Yeni oral antikoagülanlara bağlı kanama gelişen olgularda takip, sonuçların umut verici olduğuna işaret etmektedir. Yeni oral antikoagülanların yarı ömrünün kısa olması kanama durumunda ilacın kesilmesi sonrasında etkinliğin kısa sürede kaybolmasını sağlayacaktır.¹⁷ Bu nedenle hayatı tehdit etmeyen kanamalarda ilacın kesilmesi ve destek tedavisi yeterli olacaktır. Eğer son dozdan sonra en fazla bir iki saat geçmişse aktif kömür uygulaması ilacın devam eden emilimini önlemeye yardımcı olabilir. Acil cerrahi gereken hastalarda veya majör kanamalarda ise daha etkin tedavi yöntemlerine ihtiyaç vardır. Diyaliz, majör kanamalarda veya ilaç etkisinin hızla ortadan kaldırılmasının istendiği durumlarda denenebilir. Ancak diyaliz dabigatranın eliminasyonu için efektif olmakla beraber rivaroksaban ve apiksaban için efektif değildir. Bunun nedeni rivaroksaban ve apiksabanın plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması nedeniyle diyalizle yeterince elimine edilememeleridir. Hayatı tehdit eden kanama veya acil cerrahi gereken durumlarda bir diğer tedavi seçeneği trombin ve koagülasyon faktörü konsantreleridir. Özellikle son zamanlarda faktör VIIa konsantreleri olarak kullanılır.

maya başlanmıştır. Ancak etkinliğini veya komplikasyonlarını değerlendirecek yeterli veri yoktur. Rivaroksaban için faktör konsantrasyonlarının faydalı olabileceğine dair küçük çaplı yayınlar vardır ancak bu konuda daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.³²

Yeni oral antikoagülan ilaçları kullanan hastalarda perioperatif yaklaşım

Cerrahi bir girişim öncesi oral antikoagülanların kesilmesinden önce tromboz ve kanama riskleri iyi değerlendirilmelidir. Yeni oral antikoagülanları kullanan hastalarda alınan son ilaç dozunu takiben en az iki yarılanma ömrü kadar süre geçmeden elektif cerrahi girişim yapılması önerilmemektedir.¹⁷ Ayrıca yeni oral antikoagülanların yarılanma ömürleri yaş, renal ve hepatik fonksiyonlara bağlı olduğundan hepatik veya renal yetersizliği olan hastalarda ve yaşlı hastalarda yarılanma ömrünün uzayabildiği gözönünde bulundurulmalıdır. Yeni oral antikoagülanların farmakokinetik özellikleri nedeniyle girişim öncesinde heparinle köprüleme ihtiyacı ortadan kalkmıştır.

Dabigatran kullanan hastalarda standart bir cerrahi girişimden 24 saat önce dabigatran kesilmelidir. Ancak dabigatranın eliminasyonu renal fonksiyona direkt bağımlı olduğundan CrCl'ne göre ilacın bırakılma süresi tespit edilmelidir (Tablo 4). Yeni yayınlanan bir çalışmada cerrahi girişim planlanan (pacemaker yerleştirilmesi, katarakt ve dental girişimler de dahil olmak üzere) 4591 hastada dabigatranın (110 ve 150 mg bid dozlarında)

alan hastalarla varfarin alan hastalar ilacın bırakılması ve kanama riskleri açısından karşılaştırılmıştır.³³ Dabigatran işleminden ortalama 49 saat önce (35-85 saat) ve varfarin ise ortalama 114 saat önce (87-144 saat) bırakılmıştır. Çalışma sonunda dabigatranın her iki doz grubunda da varfarin grubu ile benzer periprocedural kanama oranları bildirilmiştir.

Tablo 4: Renal fonksiyonlara göre yeni oral antikoagülanların preoperatif bırakılması

Kreatinin klirensi	Dabigatran	Apiksaban-Rivaroksaban
>80 mL/dk	24 saat	24 saat
50-80 mL/dk	36 saat	24 saat
30-50 mL/dk	48 saat	48 saat

Yeniantikoagülan ilaçların cerrahi işleminden 24-48 saat önce kesilmesi önerilmektedir.³⁴ Rivaroksaban ve apiksabanın atılımı renal fonksiyonlardan daha az etkilendiği için yarı ömürleri renal fonksiyonlara direkt bağımlı değildir.

Cerrahi girişim sonrası yeni oral antikoagülanların düşük kanama riskli hastalarda girişimden 24 saat sonra; yüksek kanama riski olanlarda ise 48-72 saat sonra yeniden başlanması önerilmektedir. Herhangi bir nedenle epidural veya spinal kateteri olan hastalarda yeni oral antikoagülanların son dozunu takiben yaklaşık bir yarı ömür kadar süre geçmeden kateter çekilmemeli ve kateter çekildikten sonra yaklaşık 6 saat süresince yeni doz verilmemelidir.

Kaynaklar

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991;22:983-8.
2. Cabral K.P., Ansell J, Hylek E. Future directions of stroke prevention in atrial fibrillation: the potential impact of novel anticoagulants and stroke risk stratification. J Thromb Haemost 2010;9:441-9.
3. Olsson S.B. for the Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised control trial. Lancet 2003;362: 1691-8.
4. Yasuda K, Lan L.B, Sanglard D, Furuya K, Schuetz J.D, Schuetz E.G. Interaction of Cytochrome P450 3A Inhibitors with P-Glycoprotein. J Pharmacol Exp Ther 2002; 303:323-332.
5. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. Br J Clin Pharmacol 2007;64:292-303
6. Härtter S, Sennewald R, Schepers C, Baumann S, Fritsch H, Friedman J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of comedication of clopidogrel and dabigatran etexilate in healthy male volunteers. Eur J Clin Pharmacol 2013;69:327-39.
7. Perez A, Eraso LH, Merli GJ. Implications of new anticoagulants in primary practice. Int J Clin Pract 2013;67:139-56.
8. Kazmi RS, Lwaleed BA. New anticoagulants: how to deal with treatment failure and bleeding complications. Br J Clin Pharmacol 2011;72:593-603.
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L.

- Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875-6.
11. Graff J, von Hentig N, Misselwitz F, Kubitz D, Becka M, Breddin HK, et al. Effects of the oral, direct factor xa inhibitor rivaroxaban on platelet-induced thrombin generation and prothrombinase activity. *J Clin Pharmacol* 2007; 47:1398-407.
 12. Bayer Pharma AG. Xarelto (rivaroxaban) Summary of Product Characteristics. 2012. http://www.xarelto.com/html/downloads/Xarelto-Prescribing_Information-May-2012.pdf. (accessed July 2012).
 13. Thomas TF, Ganetsky V, Spinler SA. Rivaroxaban: an oral factor xa inhibitor. *Clin Ther* 2013;35:4-27.
 14. Mueck W, Kubitz D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013 Jan 11. doi:10.1111/bcp.12075 (Epub ahead of print)
 15. Schrör K. Haemostasis and antithrombotic drugs: pharmacology and novel therapeutic approaches. *Hamostaseologie* 2006 May;26(2):104-5
 16. Brouwer MA, Jaspers Focks J, Verheugt FW. High platelet reactivity - the challenge of prolonged anticoagulation therapy after ACS. *Thromb Haemost* 2013;109(5). [Epub ahead of print]
 17. Levy JH, Faraoni D, Spring JL, Douketis JD, Samama CM. Managing New Oral Anticoagulants in the Perioperative and Intensive Care Unit Setting. *Anesthesiology* 2013 Feb 14. [Epub ahead of print]
 18. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
 19. Zhang D, He K, Raghavan N, Wang L, Crain EJ, He B, et al. Metabolism, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the factor Xa inhibitor apixaban in rabbits. *J Thromb Thrombolysis* 2010;29:70-80
 20. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009; 37:74-81.
 21. Frost C, Wang J, Nepal S, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:476-87
 22. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17
 23. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92
 24. Zafar MU, Vorchheimer DA, Gaztanaga J, Velez M, Yadegar D, Moreno PR, et al. Antithrombotic effects of factor Xa inhibition with DU-176b: phase-I study of an oral, direct factor Xa inhibitor using an ex-vivo flow chamber. *Thromb Haemost* 2007;98(4):883-88
 25. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al. Edoxapan versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(15):1406-15.
 26. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013 Nov 28;369(22):2093-104
 27. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47
 28. Ozdemir M. Editoryal yorum/Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin atriyum fibrilasyonuna yaklaşım kılavuzunun 2012 güncellemesi *Türk Kardiyol Dern Arş* 2012;40:659-662
 29. Holm J, Taskiran M. Dabigatran as cause of severe gastrointestinal bleeding in a Jehova's Witness patient. *Ugeskr Laeger* 2013;175:334-6.
 30. Lal Y, Van Heukelom J. Dabigatran, a Cause of Hematologic Emergency. *Am J Med Sci* 2012 Dec 5. (Epub ahead of print)
 31. Ghanny S, Warkentin TE, Crowther MA. Reversing anticoagulant therapy. *Curr Drug Discov Technol* 2012;9:143-9.
 32. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-9.
 33. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al; RE-LY Investigators: Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: Results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012; 126:343-8
 34. Karadağ B, Ikitimur B, Ongen Z. Perioperative management in patients receiving newer oral anticoagulant and antiagregant agents. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2012;40:548-51