

YENİ ORAL ANTİKOAGÜLANLAR

PROF. DR. TUFAN TÜKEK

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ABD

- Varfarin etkinliđinin kanıtlanmıř olmasına rađmen suboptimal ve dūřuk kullanım oranı nedeniyle yeni oral antikoagūlan (YOAK) ilaçlar geliřtirilmiřtir.

- **Dabigatran (RE-LY)** Direkt trombin inhibitörü
- **Rivaroksaban (ROCKET-AF)** Direkt faktör Xa inhibitörü
- **Apiksaban (ARISTOTLE)** Direkt faktör Xa inhibitörü

Dabigatran

Rivaroksaban

Apiksaban

• Etki başlangıcı	0,5-2st	3-4st	3-4st
• Doz	2x110-150mg	1x20mg	2x5mg
• Yarı ömür	11-15st	5-13st	9-14st
• Atılım	Renal (%80)	KC, renal	renal, gayta
• Ön ilaç	Evet	Hayır	Hayır

- Her üç YOAK'ın özellikle dabigatranın değişen oranlarda renal atılımı mevcuttur.
- Bu nedenle renal işlevler bu ilaçlar kullanırken rutin takip edilmelidir

- Kreatinin klirensi <30 ml/dk olan hastalarda ve protez kalp kapağı olan hastalarda YOAK'ların kullanımı önerilmemekte
- Kreatinin klirensi 30-49 mL/dk arasında doz ayarlaması gerekmektedir
- Kreatin klirensi ≤ 15 ml/dk olan hastalarda bu ajanlar kullanılmamalı

- **CHA2DS2-VASc skoruna göre**
- 0 iken 1 hastayı kurtarmak için
 - varfarinle 3333 hasta,
 - dabigatranla 2315 hasta,
 - rivaroksaban ile 2665 hasta,
 - apiksaban ile 2637 hasta tedavi edilmeli
- 1 iken 2000, 1464, 1623, 1611 hasta

- **CHA2DS2-VASc skoru 2-9 iken**

- varfarinle 109 hasta,
- dabigatranla 78 hasta,
- rivaroksaban ile 88 hasta,
- apiksaban ile 87 hasta tedavi edilmeli

Rivaroksaban

Potent selektif Xa inhibitörü

- Geri dönüşümlü faktör Xa inhibisyonu
- GİS emilimi iyi, biyoyararlanımı %80. Günde tek doz.
- Gençlerde 5-9 s, yaşlılarda 11-13 s yarılanma ömrü.
- %66 sı renal, %34 ü feçesle atılıyor.
- Renal yetmezlikte dikkat
- KC de metabolize ediliyor, KC yetmezliğinde dikkat

Rivaroksaban

- Non valvüler atrial fibrilasyonlu 14264 hasta
- İnme ve sistemik embolizasyon açısından varfarinle aynı (2011 NEJM)
- RECORD 1 çalışması: Enoksaparine karşı
- RECORD 2 çalışması: Çift kör, randomize
- RECORD 3 çalışması: Total diz protezi sonrası profilakside.

Rivaroksaban

- RECORD 4: Randomize, çift kör, faz III çalışma, total diz protezi profilaksisinde
- Sonuç olarak, total kalça ve diz protezi operasyonlarından sonra VTE profilaksisinde enoksaparine göre semptomatik VTE önlenmesinde anlamlı olarak daha başarılı.

Apiksaban

- Faktör Xa' yı geri dönüşümlü olarak inhibe eder.
- GİS emilimi %50, yarılanma ömrü 9-14 s
- KC de metabolize edilir
- %25 böbreklerden, geri kalanı feçesle atılır.
- INR ve aPTT yi doz bağımlı olarak uzatır, bu etkisi terapötik dozlarda minimaldir.

- Hem nonvalvuler AF de inme profilaksisinde hem de akut DVT tedavisinde varfarine kıyasla noninferior bulunmuştur
- Daha az kanama yan etkisi gözlenmiştir

Dabigatran eteksilat

- Oral trombin inhibitörüdür
- Bir ön ilaç
- KC de metabolize ediliyor (sitokrom P450)
- Biyoyararlanımı %6, bu nedenle etkin plazma düzeyi için çok yüksek dozlarda kullanımı gerekiyor.
- Yarılanma ömrü 8 saat
- %80 i renal atılım
- aPTT yi doz bağımlı olmadan uzatır

- RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) AF hastalarında inme ve sistemik emboli açısından dabigatran ve varfarinin etkinlik ve güvenliliklerinin kıyaslandığı prospektif ve randomize bir çalışmadır
- Dabigatran günde 2 kez 110mg veya 150mg verilmiş, varfarin dozu ise INR 2-3 arası tutulacak şekilde ayarlanmıştır.

- Primer sonlanımlarda inme ve sistemik emboli açısından dabigatran 110mg dozu varfarinden non-inferior
- Dabigatran 150 mg dozu ise varfarinden daha üstün
- Major ve ölümcül kanamalar açısından düşük doz dabigatran varfarine göre daha az riskli iken yüksek doz dabigatran varfarinle benzer riskli saptanmıştır

- İnrakraniyal kanamalar ise her iki dozda da varfarinden daha düşük oranda gözlenmiştir

Varfarin kullanan bir non-valvüler AF hastasında;

- a.** İstlenen antikoagülasyon seviyesini (INR 2-3) elde etmek mümkün olamıyorsa (TTR < %70 ise),
- b.** INR takibi çeşitli nedenlerden dolayı düzenli yapılamıyorsa,
- c.** Varfarine bağlı yan etkiler meydana gelmişse,
- d.** Varfarin kullanmakta iken tromboembolik bir olay yaşanmışsa

YOAK lar düşünölmelidir

YOAK'ların avantajları

- Varfarine nispetle intrakraniyal kanama açısından daha güvenlidir.
- Tromboembolik olayları önleme açısından en az varfarin kadar etkin, bazıları da varfarinden daha etkindir.
- Koagülasyon takibi gerektirmemektedir.
- Gıdalarla ve ilaçlarla etkileşimleri son derece azdır.

- **Yeni nesil oral antikoagülanlara klinik yaklaşım**

- Yeni oral antikoagülanların hepsi vitamin K antagonistlerine kıyasla non-inferiorite göstermiştir
- Tüm yeni nesil oral antikoagülanlar hemorajik inme ve intrakraniyel kanama riskinde anlamlı bir azalmaya yol açmış, major kanama riskinde varfarine kıyasla belirgin artışa yol açmamışlardır

- Her üç ajan ile yapılan analizler inme hikayesi olan hasta alt grubunda tekrar edildiğinde, ana çalışmalara paralel sonuçlar ortaya çıkmıştır

- Yeni ilaçların etkinliklerinin hızlı başlaması,
- Yemeklerle belirgin bir etkileşime girmemeleri,
- Monitörizasyon gerektirmemeleri nedeniyle avantajlı gözükmektedirler

- Varfarin tedavisinden yeni oral antikoagülanlardan birine geçerken INR 2'ye düşene kadar beklenmeli, tersi durumda ise INR etkin düzeye çıkana kadar ikili tedavi devam etmelidir
- Benzer şekilde düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinden yeni nesil oral antikoagülanlara geçiş esnasında bir sonraki heparin dozundan 2 saat önce yeni nesil oral antikoagülan başlanmalı ve heparin tedavisi hemen sonlandırılmalıdır.

- Dikkat edilmesi gereken diğer önemli bir noktada P-glikoprotein inhibitörü kullanan hastalarda (örneğin verapamil, amiodarone, quinidine vb.) bu ajanlardan kaçınılması veya düşük doz kullanımı gerekliliğidir