

BÖLÜM 50



Atriyal Fibrilasyonda Yeni Kuşak Oral Antikoagulanlar

Ahmet KARADUMAN¹

GİRİŞ

Oral antikoagülanlar, uzun zamandır venöz ve arteriyel tromboembolizmin önlenmesi ve tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Yakın zamana kadar varfarin gibi K vitamini antagonistleri mevcut tek oral antikoagülanlardı. Bu durum, dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve edoksabanı içeren K vitamini antagonisti olmayan oral antikoagülanların (YOAK'lar) yakın zamanda piyasaya sürülmesiyle değişmiştir. Varfarinin sınırlamalarının üstesinden gelmek için tasarlanan YOAK'lar, oral antikoagülasyonda devrim yaratmıştır çünkü en az varfarin kadar etkilidirler, ancak NOAC'lar rutin pıhtılaşma takibi olmadan sabit dozlarda verilebildiği için günlük hayatta kullanımı daha kolaydır. Ayrıca, bir sınıf olarak, NOAC'lar varfarine göre önemli ölçüde daha az intrakraniyal kanama ile ilişkilidir. Bu önemli bir avantajdır çünkü beyin içine kanama antikoagülasyon tedavisinin en korkulan komplikasyonudur. Amerika Birleşik Devletleri'nde rivaroksaban

ve apiksaban elektif kalça veya diz replasmanı ameliyatından sonra venöz tromboembolizmin (VTE) önlenmesi için ruhsatlandırılmıştır ve dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban VTE tedavisi ve atriyal fibrilasyonu (AF) olan hastalarda inmenin önlenmesi için onaylanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde bu endikasyon için onaylanmamış olmasına rağmen, rivaroksaban Avrupa'da akut koroner sendromlu (AKS) stabilize hastalarda tekrarlayan iskeminin önlenmesi için lisanslıdır. Bu incelemeler ışığında, bu bölümde YOAK'ların farmakolojik profillerini varfarin ile karşılaştırmak, onaylanmış her bir endikasyon için YOAK dozlarını belirlemek, bugüne kadar YOAK'lar ile gerçekleştirilen faz III çalışmalara genel bir bakış sağlamak YOAK'lar ile devam eden çalışmalarını kısaca tartışmak YOAK'lar ile ortaya çıkan gerçek dünya verilerini gözden geçirmek ve YOAK'lar için potansiyel fırsatları vurgulamak ve kalan zorlukları belirtmeyi planlıyoruz.

¹ Uzm. Dr., Bitlis Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, ahmetkaradumanmd@gmail.com

nial kanama ve ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir. Majör gastrointestinal kanama riski dabigatran ile varfarinden daha yüksekken, MI riski benzerdi. Bu çalışmadaki majör gastrointestinal kanama sonuçları, yeni varfarin kullanıcılarına kıyasla yeni dabigatran kullanıcıları arasında daha düşük gastrointestinal kanama ve intrakranial kanama oranları bildiren önceki FDA Mini Sentinel Modüler Program analizinin sonuçlarından farklıydı. Farklı sonuçlar, 2 hasta popülasyonundaki yaş farklılıklarını yansıtabilir ve devam eden analizler bu olasılığı ele almaktadır.

Ekim 2010 ve Kasım 2012 tarihleri arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde inme önleme amacıyla rivaroksaban veya dabigatran alan 2579 AF'li hastada yapılan retrospektif bir analiz, 2 yıllık süre zarfında majör kanama ve intrakranial kanama oranlarının sırasıyla %0,5 ve %0,2 olduğunu ve ölümcül kanama oranının sadece %0,08 olduğunu göstermiştir. Majör kanama olayı yaşayan 13 hastadan 8'i bu endikasyon için faz III çalışmalarından çıkarılmıştır. Dolayısıyla, gerçek dünyadaki gözlemsel çalışmalardan elde edilen kanıtlar, faz III randomize çalışmaların sonuçlarını doğrulamakta ve YOAK'ların olumlu güvenlik profilini vurgulamaktadır.

Ayrıca aşırı vücut ağırlığına sahip hastalarda YOAK'ların dozajı hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır. Düşük vücut ağırlığına sahip hastalarda apiksaban ve edoksaban dozları azaltılsa da, dabigatran ve rivaroksaban dozları azaltılmamaktadır. Vücut ağırlığı >150 kg olan hastalar için doz ayarlamasının gerekli olup olmadığı bilinmemektedir çünkü bu hastaların çok azı klinik çalışmalara dahil edilmiştir. Vücut ağırlığı <60 kg veya >150 kg olan hastalarda YOAK'ların farmakodinamik ve farmakokinetiğini, vücut ağırlığı bu değerler arasında olan hastalarla karşılaştıran çalışmalar bu bilgiyi sağlayacaktır.

SONUÇ

Özetle, YOAK'lar oral antikoagülasyonu kolaylaştırır ve AF'li hastalarda veya nüks riski yüksek VTE'li hastalarda tromboembolik olayların uzun süreli önlenmesi için antikoagülasyon alımını artırma potansiyeline sahiptir. Artan aşinalık, gerçek dünya çalışmalarının umut verici sonuçları ve genişleyen endikasyonlarla birlikte, YOAK'lar giderek daha fazla endikasyon için varfarinin yerini almıştır. Bununla birlikte, ciddi böbrek yetmezliği olan veya mekanik kalp kapakçığı olan hastalar için karşılanmamış ihtiyaçlar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Loke YK, Kwok CS. Dabigatran and rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism—systematic review and adjusted indirect comparison. *J Clin Pharm Ther.* 2011; 36:111–124.
2. Raskob GE, Gallus AS, Pineo GF, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement: pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials.
3. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010; 363:2487–2498.
4. Turpie AG, Haas S, Kreutz R, et al. A non-interventional comparison of rivaroxaban with standard of care for thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery in 17,701 patients with propensity score adjustment.
5. Cohen AT, Spiro TE, Buller HR, et al. Extended-duration rivaroxaban thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: MAGELLAN study protocol. *J Thromb Thrombolysis.* 2011; 31:407–416.
6. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, Weitz JI; ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med.* 2011; 365:2167–2177.
7. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI; AMP-LIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368:699–708. doi: 10.1056/NEJMoa1207541. CrossrefMedlineGoogle Scholar
8. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvamme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ; RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboem-

- bolism.N Engl J Med. 2013; 368:709–718.
9. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014; 383:955–962.
 10. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation.N Engl J Med. 2011; 364:806–817.
 11. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit.*Ann Intern Med*. 2005; 143:241–250.
 12. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al; ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome.N Engl J Med. 2012; 366:9–19
 13. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, Cal- lreús T, Rosenzweig M, Lip GY. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in “real-world” patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study.*J Am Coll Cardiol*. 2013; 61:2264–2273. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.020.CrossrefMedlineGo- ogle Scholar
 14. Vaughan Sarrazin MS, Jones M, Mazur A, Chrischilles E, Cram P. Bleeding rates in Veterans Affairs patients with atrial fibrillation who switch from warfarin to dabigatran.*Am J Med*. 2014;