



# BÖLÜM 6

## Antikoagülan Tedavi

Turab YAKIŞAN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

En sık görülen kardiyovasküler hastalıkların (akut koroner sendromlar, nonvalvüler atriyal fibrilasyon, iskemik inme ve venöz tromboembolizm) nedenleri olan arteriyel tromboz ve venöz tromboz, yanlış yerde düzensiz hemostazın sonuçlarıdır. Artan trombosit reaksiyonları, hasarlı bir arter duvarı ile bağlantılı olarak arteriyel trombozun ana mekanizmasıdır ancak hiperkoagülasyon, özellikle akut koroner sendromlarda önemli bir rol oynar. Bu işbirlikçi mekanizmalar antiplatelet ve antikoagülan ilaçların sıklıkla birlikte kullanılma gereksinimine neden olur. Venöz tromboembolizm, mekanik olarak sadece kan akışı yavaşlamasıyla değil, aynı zamanda bazı pıhtılaşma faktörlerinin işlev kazanmasına bağlı hiperkoagülasyon (trombofili) ve daha az sıklıkla doğal olarak oluşan antikoagülan proteinlerin genetik eksiklikleri veya işlev bozuklukları gibi nedenlerle oluşur. Asistolik sol atriyumda kan stazı ve trombüs oluşumu da atriyal fibrilasyonda sistemik tromboembolizmin ana mekanizmasıdır. Buna göre, pıhtılaşmayı inhibe eden ilaçlar, venöz tromboembolizmin birincil ve ikincil profilaksisinin temel dayanağıdır ve nonvalvüler atriyal fibrilasyonu olan hastalarda sistemik embolizasyonun primer profilaksisidir.

### HEMOSTAZ

Bir damar duvarı yaralandığında kanamayı durdurmak için kullanılan fizyolojik bir mekanizma olan hemostaz, damar duvarı, kan trombositleri, pıhtılaşma ve fibrinoliz proteinleri arasındaki karmaşık etkileşimlerden kaynaklanır. Hemostaz, yaralanan kan damarı seviyesinde kan pıhtılarının oluşumunu sınırlayan ve intravasküler trombüs oluşumunu önlemeye yardımcı olan pıhtılaşma önleyici proteinler ve fibrinoliz gibi doğal olarak oluşan biyolojik sistemler tarafından düzenlenir.

Vücudun kanamayı durdurduğu ve yaralı kan damarlarını onardığı fizyolojik mekanizma olan hemostaz, damar duvarının, trombositlerin ve bir dizi plazma proteininin (pıhtılaşma ve fibrinoliz faktörleri) koordineli hareketinden kaynaklanır. Genetik, kazanılmış nedenler veya her ikisine birden bağlı hemostaz kusurları kanama bozukluklarına yol açar. Öte yandan, artmış trombosit fonksiyonu ve pıhtılaşma reaksiyonları, en sık görülen kardiyovasküler hastalıkların (akut koroner sendromlar, iskemik inme, valvüler olmayan atriyal fibrilasyon ve venöz tromboembolizm) mekanizması olan trombozun patogeneğinde rol oynar (1,2).

Fizyolojik hemostaz sistemi geleneksel olarak ikiye ayrılır. Trombositlerin geçici bir tıkaç oluş-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Yozgat Şehir Hastanesi, turabyakisan@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8254-7218

tedavisine geçilmelidir. UFH'den DOAK'a geçilirken; UFH kesildikten 2 saat sonra (renal yetmezlik durumunda daha uzun süre) DOAK'a geçiş önerilmektedir. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin'den (DMAH) DOAK'a geçerken bir sonraki heparin dozundan 2 saat önce yeni oral antikoagülan verilmeli, heparin kesilmelidir. DOAK' tan VKA'ya geçerken; INR 2 olana kadar DOAK ile VKA birlikte kullanılmalı, ardından DOAK kesilmelidir. DOAK' tan parenteral antikoagülanlara geçiş yapılırken; sıradaki DOAK dozu yerine parenteral antikoagülan başlanabilir (51).

### Direkt etkili oral antikoagülan tedavi almakta olan hastaların izlemi

DOAK kullanan hastalarda günlük pratikte rutin izlem gereksinimi yoktur. Fakat kanama, acil invaziv prosedürler ve cerrahi müdahale durumlarında, doz aşımından şüphelenildiğinde, aşırı kilolu veya zayıf olanlarda, tedavi sırasında kanama veya tromboz gelişen hastalarda ilaç düzeyini değerlendirmek için bazı testler yapılabilir. Altın standart yöntem likit kromatografi/ardışık kütle spektrometri yöntemidir ve bu yöntem rutin pratikte kullanılmamaktadır. Protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, trombin zamanı medikasyonun kalitatif olarak değerlendirilmesi açısından ilk adımda yapılacak testlerdendir. Fakat bu testler antikoagülan etkinin değerlendirilmesinde yetersizdir. Kantitatif ölçüm olarak anti-faktör Xa düzeyleri, plazma ilaç konsantrasyonları, dabigatran için dilüe trombin zamanı ve ekarin trombin zamanı direkt antikoagülan etkinin değerlendirilmesi için kullanılabilir. (51) Anti-faktör Xa ölçümünün her bir DOAK'a özel kalibre edilmiş olarak yapılması gerekir. Direkt trombin inhibitörü olan dabigatran APTZ, TZ, eTZ ve dilüe TZ testlerini uzatır. Dabigatranın APTZ'yi uzatma etkisi konsantrasyon bağımlıdır. Fakat APTZ ölçümünde kullanılan reaktifler yüksek ilaç düzeylerine hassas değildir. Bu yüzden APTZ'nin normal bulunması plazmada klinik olarak anlamlı dabigatran olmadığı anlamına gelmez, ancak dabigatranın yüksek

dozda olmadığını ispatlamış olur. Anti-faktör Xa kullananlarda ise PZ' nin normal gelmesi ilaç seviyesinin yüksek konsantrasyonlarda olmadığını gösterir. Kanama semptom ve bulguları varlığında tam kan sayımı, biyokimya özellikle karaciğer fonksiyon testleri, albümin, total billürubin, kreatinin görülmelidir. Bu testler tedavi başlangıcında, 1-3 ay sonrasında ve her 6 ile 12 ay arasında değerlendirilmelidir (52-54).

### Hepatik yetmezlik ve bazı özel durumlar

Dabigatran, apiksaban ve edoksaban orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda uygun seçeneklerdir ve doz ayarlaması gerektirmez. Tüm DOAK'lar hafif karaciğer hastalığı olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması olmaksızın düşünülebilir. Optimal antikoagülasyon stratejisi bu hasta popülasyonu için belirsizliğini korumaktadır ve DOAK tedavisine başlarken ve devamında periyodik olarak hepatik fonksiyon ve pıhtılaşma parametreleri kontrol edilmelidir (55). Obezite DOAK etkisini azaltabilir. Tüm DOAK'lar 40 kg/m<sup>2</sup>'lik bir BMI ve 120 kg'a kadar güvenli ve etkili görünmektedir. BMI >40 kg/m<sup>2</sup> ve BMI <18kg/m<sup>2</sup> verileri daha az sağlamdır ve 150 kg üstünde tercih edilmesi önerilmez. Bu sınırlarda etkisinin değerlendirilebilmesi için plazma seviyesi ölçümü önerilir (56). Diğer bahsedilmesi gereken özel durum trombositopeni olup platelet sayısı 50 bin altında düşük doz DOAK ve yakın izlem önerilir. 20 bin altında ise DOAK tedavisinden uzak durulmalıdır (57).

### KAYNAKLAR

1. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008;359:938-49.
2. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167-73.
3. Mann KG, Krishnaswamy S, Lawson JH. Surface-dependent hemostasis. *Sem Hematol* 1992; 29:213-226.
4. Batlle J, López-Fernández MF, Fraga EL, Trillo AR, Pérez-Rodríguez MA. Von Willebrand factor/factor VIII concentrates in the treatment of von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009; 20: 89-100.
5. Gardiner EE, Andrews RK.. Structure and function of

- platelet receptors initiating blood clotting. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 844: 263-75
6. Pantelev MA, Dashkevich NM, Ataullakhanov FI. Hemostasis and thrombosis beyond biochemistry: roles of geometry, flow and diffusion. *Thromb Res.* 2015; 136: 699-711.
  7. Hemker HC. Thrombin generation: biochemical possibilities and clinical reality. *Blood.* 2015; 16;126: 288-9.
  8. Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR. Platelets and thrombin generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1381-1389
  9. Roemisch J, Gray E, Hoffmann JN, Wiedermann CJ. Antithrombin: a new look at the actions of a serine protease inhibitor *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13: 657-70
  10. Crawley JT, Lane DA. The haemostatic role of tissue factor pathway inhibitor *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:233-42
  11. Draxler DF, Medcalf RL. The fibrinolytic system-more than fibrinolysis? *Transfus Med Rev.* 2015; 29: 102-9.
  12. Antoniou S. Rivaroxaban for the treatment and prevention of thromboembolic disease. *J Pharm Pharmacol.* 2015 Aug;67(8):1119-32
  13. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:188S-203S.
  14. Tollefsen DM, Majerus DW, Blank MK. Heparin cofactor II. Purification and properties of a heparin-dependent inhibitor of thrombin in human plasma. *J Biol Chem* 1982;257:2162-2169.
  15. Sheehan JP, Kobbervig CE, Kirkpatrick HM. Heparin inhibits the intrinsic tenase complex by interacting with an exosite on factor IXa. *Biochemistry* 2003;42:11316-11325.
  16. Weitz JI. Blood coagulation and anticoagulant, fibrinolytic, and antiplatelet drugs. In: Goodman & Gilman's *The pharmacological basis of therapeutics.* Brunton LL (Ed). 12th edition. McGraw Hill Medical. New York. 211;848-76.
  17. Lam, L.; Silbert, J.; Rosenberg, R. The separation of active and inactive forms of heparin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1976, 69,570-577
  18. Hirsh, J.; Raschke, R. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Chest* 2004, 126, 188-203.
  19. Bârzu, T.; Molho, P.; Tobelem, G.; Petitou, M.; Caen, J. Binding and endocytosis of heparin by human endothelial cells in culture. *Biochim. Biophys. Acta Bioenergy* 1985, 845, 196-203
  20. Dawes J, Bara L, Billaud E, Samama M. Relationship between biological activity and concentration of a low-molecular-weight heparin (PK 10169) and unfractionated heparin after intravenous and subcutaneous administration. *Haemostasis* 1986;16:116-122
  21. Dawes, J.; Papper, D.S.; Pepper, D.S. Catabolism of low-dose heparin in man. *Thromb. Res.* 1979, 14, 845-860.
  22. Basu D, Gallus A, Hirsh J, Cade J. A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. *N Engl J Med* 1972;287:324-3
  23. Bates SM, Weitz JI, Johnston M, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of a fixed activated partial thromboplastin time ratio to establish a therapeutic range for unfractionated heparin. *Arch Intern Med* 2001;161:385-391
  24. Greinacher A, Warkentin TE. Recognition, treatment, and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: review and update. *Thromb Res* 2005
  25. Hirsh, J.; Levine, M.N. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992, 79, 1-7
  26. Spinler SA, Inverso SM, Cohen M, Goodman SG, Stringer KA, Antman EM. Safety and efficacy of unfractionated heparin versus enoxaparin in patients who are obese and patients with severe renal impairment: analysis from the ESSENCE and TIMI 11B studies. *Am Heart J* 2003; 146:33-41.
  27. Casele HL, Laifer SA. Prospective evaluation of bone density in pregnant women receiving the low molecular weight heparin enoxaparin sodium. *J Matern Fetal Med* 2000;9:122-125.
  28. Leentjens, J.; Peters, M.; Esselink, A.C.; Smulders, Y.; Kramers, C. Initial anticoagulation in patients with pulmonary embolism: Thrombolysis, unfractionated heparin, LMWH, fondaparinux, or DOACs? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2017, 83, 2356-236
  29. Bauer KA. Fondaparinux: a new synthetic and selective inhibitor of Factor Xa. *Best Pract Res Clin Haematol* 2004;17:89-104.
  30. Herbert JM, Herault JP, Bernat A, van Amsterdam RG, Lormeau JC, Petitou M, van Boeckel C, Hoffmann P, Meuleman DG. Biochemical and pharmacological properties of SANORG 34006, a potent and long-acting synthetic pentasaccharide. *Blood* 1998;91:4197-4205
  31. Matziolis G, Perka C, Disch A, Zippel H. Effects of fondaparinux compared with dalteparin, enoxaparin and unfractionated heparin on human osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 2003;73:370-379.
  32. Ganetsky M, Babu KM, Salhanick SD, et. al. Dabigatran: review of pharmacology and management of bleeding complications of this novel oral anticoagulant. *J Med Toxicol.* 2011;7:281-7.
  33. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012; 141(suppl 2):e152S-e184S
  34. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et. al. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(suppl 4):e44S-e88S
  35. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy: part II: prosthetic valves. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:403-410.
  36. Jafri SM. Periprocedural thromboprophylaxis in patients receiving chronic anticoagulation therapy. *Am Heart J* 2004;147:3-15.

37. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141;suppl:7S-47S.
38. Barnes, G.D.; Ageno, W.; Ansell, J.; Kaatz, S. Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: Communication from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 2015, 13, 1154–1156
39. Lip GYH, Collet JP, Caterina R, Fauchier L, Lane DA, Larsen TB et al.; ESC Scientific Document Group. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace* 2017;19:1757–8
40. Stangier, J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin. Pharmacokinet.* 2008, 47, 285–295.
41. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thrombosis and haemostasis*. 2010;103:1116-1127
42. Gulseth MP, Wittkowsky AK, Fanikos J, Spinler SA, Dager WE, Nutescu EA. Dabigatran etexilate in clinical practice: confronting challenges to improve safety and effectiveness. *Pharmacotherapy*. 2011;31:1232-1249
43. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *The New England journal of medicine*. 2010;363:1875-1876
44. Wang L, Zhang D, Raghavan N, Yao M, Ma L, Frost CE et al. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. *Drug Metab Dispos* 2010;38: 448–58.
45. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
46. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Eng J Med* 2011; 365: 981-92.
47. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–104.
48. Prescribing information. Savaysa (edoxaban). Tokyo, Japan: Daiichi Sankyo Co., LTD; 2017
49. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet* 2014; 383: 955-62.
50. Schulman S. New oral anticoagulant agents—general features and outcomes in subsets of patients. *Thrombosis Haemostasis* 2014; 112: 575-82.
51. Heiddbuchel 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.
52. Conway SE, Hwang AY, Ponte CD, Gums JG. Laboratory and clinical monitoring of direct acting oral anticoagulants: what clinicians need to know. *Pharmacotherapy*. 2017;37:236–248.
53. Levy JH, Douketis J, Weitz JI. Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Nat Rev Cardiol* 2018; 15 (5): 273-81.
54. Reddy ST, Cossey TC, Savitz SI, Grotta JC. Non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) and their reversal. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 17: 67
55. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haesler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:1330–1393.
56. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S.
57. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:1308–13.
58. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315–52.