

# İN MENİN ÖNLENMESİNDE YENİ ORAL ANTİKOAGÜLAN AJANLAR

## *New Oral Anticoagulant Agents for Stroke Prevention*

Murat ALPUA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, KIRIKKALE

### ÖZ

### ABSTRACT

Non-valvüler atrial fibrilasyonla ilişkili inme en sık strok tipleri arasında bulunmakta ve yaşlı popülasyonda gün geçtikçe önemi artmaktadır. Günümüze kadar venöz tromboembolizm ve atrial fibrilasyon gibi kronik antikoagülan tedaviye ihtiyaç duyulan durumlar için tedavi seçeneği olarak yalnız varfarin mevcuttu. Ancak günümüzde non-valvüler atrial fibrilasyonlu hastalarda strok önleyici olarak kullanabileceğimiz yeni oral antikoagülanlar piyasaya çıkmıştır. Bunlar dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve edoksabandır.

Stroke associated with non-valvular atrial fibrillation is one of the most important subtypes of stroke, and its importance is becoming more apparent in elderly. Until now, warfarin had been one of the only treatment options for long-term anticoagulation of patients with atrial fibrillation, venous thromboembolism, or other conditions that require chronic anticoagulation. New oral anticoagulants are being evaluated in the prevention of stroke associated with non-valvular atrial fibrillation in addition to treatment with the conventional oral anticoagulant, warfarin. Dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban are the new anticoagulants.

**Anahtar Kelimeler:** *İnme, atrial fibrilasyon, yeni oral antikoagülan*

**Keywords:** *Stroke, atrial fibrillation, new oral anticoagulant*



**Yazışma Adresi / Correspondence:**

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji A.D., Kırıkkale, TÜRKİYE

**Telefon:** 0318 3335010

**Geliş Tarihi / Received:** 29.06.2014

Dr. Murat ALPUA

**E-posta:** dr.muratalpua@yahoo.com

**Kabul Tarihi / Accepted:** 14.12.2014

## GİRİŞ

Arteriyel trombozlar ve inme günümüzde önde giden mortalite ve morbidite sebeplerindedir. Günümüzde bu hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde ruhsat almış oral (Varfarin ve diğer vitamin K antagonistleri) ve parenteral (Heparin, düşük molekül ağırlıklı heparinler, hirudin, argatroban) antikoagülan ilaçlar mevcuttur. Son yıllarda bu tedavi seçeneklerine alternatif olabilecek yeni oral antikoagülanlar da kullanılmaya başlanmıştır. Bunlardan dabigatran, rivaroksaban ve apiksaban FDA onayı almışken, edoksaban henüz onay beklemektedir. Bu derlemede bu yeni oral antikoagülanlarla ilgili temel bilgileri derledik.

### Dabigatran

Dabigatran eteksilat nonvalvüler atrial fibrilasyonlu hastalarda strok ve sistemik embolizmden korunma amaçlı FDA onayını Ekim 2010'da almıştır (1-3). Dabigatran eteksilat serbest ve fibrine bağlı trombinin inhibe eden geri dönüşümlü direkt trombin inhibitörü olan dabigatranın ön ilacıdır. Şu haliyle FDA tarafından onaylanmış formlar 150mg'dan günde 2 kez ve kanama riski yüksek olan hastalarda 110mg'dan günde 2 keredir.

Dabigatranın eliminasyonu %80 renal olduğu için bu açıdan renal fonksiyonların yakın takibi de gerekmektedir. Dabigatran varfarin gibi sitokrom enzimleriyle metabolize olmadığı için bu şekilde metabolize olan ilaçlarla etkileşime girmez. Ancak dabigatran, p-glikoprotein substratı olduğu için rifampin ve ketokonazol gibi ilaçlarla etkileşime girebilir. Aktif kanama ve dabigatrana karşı hipersensitivite öyküsü olması kontrendikasyonları oluşturmaktadır (1-3). Klinik çalışmalarda sık gözlenen ilaç yan etkileri ise dispepsi ve kanama olaylarıdır. Daha nadir yan etkiler ise anemi, allerjik ödem ve anafleksidir.

Dabigatranın inme önlenmesinde FDA onayını almasını sağlayan birçok çalışma vardır. Bunlardan biri RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy) çalışmasıdır (4). Bu çok merkezli, dabigatranın 2 dozunun (2x150 mg ve 2x110 mg) efektif INR dozunda varfarin ile randomize edildiği 18000'den fazla nonvalvüler atrial fibrilasyonlu hastanın katıldığı çok uluslu bir çalışmadır. Yıllık strok ya da sistemik emboli geçirme yüzdesi varfarin grubunda %1.69 iken 110 mg dabigatran grubunda %1.53 ve 150 mg dabigatran grubunda %1.11'di. Major kanama oranları varfarin grubunda yıllık %3.36 iken 110 mg grubunda %2.71 ve 150 mg dabigatran grubunda %3.11'dir. Hemorajik İnme yüzdeleri de her iki dabigatran grubunda varfarin grubuna kıyasla düşük saptanmıştır. Dabigatran ve varfarin grupları arasında mortalite oranları açısından fark saptanmamıştır (4).

### Rivaroksaban

Rivaroksaban nonvalvüler atrial fibrilasyonlu hastalarda inme riskini ve sistemik emboli riskini azaltma için 2011 Kasım ayında FDA onayını almıştır (2,3,5). Rivaroksaban aktivitesi için kofaktöre ihtiyaç duymayan oral kullanılan Faktör Xa inhibitörüdür. FDA tarafından AF'si olan hastalarda sistemik emboli ve inme profilaksisinde önerilen dozlar kreatin klirensi 50ml/dk'nın üstünde olan hastalarda akşam alınan 20 mg/gün, kreatin klirensi 15-50 ml/dk olan hastalarda 15 mg/gündür. Kreatin klirensi 15 ml/dk'nın altında olan hastalara rivaroksaban önerilmez. Yeterli klinik veri olmadığı için orta ve ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda Rivaroksaban kullanımı önerilmemektedir.

Rivaroksaban oral alımdan 2-4 saat sonra pik plazma düzeyine ulaşarak antikoagülan etkinliğini göstermeye başlar. Rivaroksaban sitokrom sistemi ile metabolize olduğu için birçok ilaçla etkileşime girmektedir. Bunlar arasında diltiazem, fenitoin, karbamazepin, ketokonazol, itrakonazol ve ritonavir gibi sitokrom sistemini indükleyen ya da inhibe eden ilaç

bulunmaktadır. Rivaroksaban kullanımı için kontrendikasyonlar ise aktif patolojik kanama olması ve ilaca karşı hipersensitivite öyküsü olmasıdır. Rivaroksabanın en sık yan etkisi kanama olaylarıdır diğer daha nadir yan etkiler ise baş ağrısı, diyare, konstipasyon, karın ağrısı, periferik ödem, yara açılmaları, transaminazlarda yükselme ve kas spazmlarıdır.

ROCKET-AF çalışması rivaroksabanın non-valvüler AF'li hastalarda inme önlenmesinde FDA onayını almasını sağlayan çalışmadır (6,7). Bu çalışma çok merkezli uluslararası çift kör 14264 non-valvüler AF'li hastanın 15 ve 20 mg/gün'den Rivaroksaban dozları ile etkin varfarin dozuna randomize edildiği bir çalışmadır. Hastalarda yıllık strok ya da sistemik emboli görülme oranları rivaroksaban grubunda %1,7 iken varfarin grubunda %2,2 olarak tespit edildi. İntrakraniyal ve fatal kanama oranlarında rivaroksaban grubunda varfarin grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma saptanırken diğer majör ve majör olmayan kanama oranlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.003 ve p=0.02).

### Apiksaban

Apiksaban nonvalvüler atrial fibrilasyonlu hastalarda inme önlenmesi için FDA onayını Aralık 2012'de almıştır. Apiksaban da rivaroksaban ile aynı etki mekanizmasına sahip oral Faktör Xa inhibitörüdür (8,9). Nonvalvüler AF'li hastalarda strok önlenmesi için önerilen doz 2x5 mg/gün şeklindedir. Sayacağımız şu 3 faktörden 2'sine sahip olan hastalarda 2x2.5 mg/gün dozu uygulanır. Bunlar 80 yaşının üstünde olmak, 60 kg'ın altında olmak ve serum kreatininin 1.5mg/dl'nin üstünde olmasıdır. Hafif ve orta şiddetli renal yetmezlikte doz kısıtlaması yapılmasına gerek duyulmazken kreatinin klirensi (CrCL) 15 ile 29 ml/dk arasında olan vakalarda doz kısıtlaması gerekmekte ve CrCl 15'in altında olanlarda Apiksaban tedavisi önerilmemektedir.

Apiksaban 3 saat gibi kısa bir sürede etkinliğini göstermeye başlar ve günde 2 kez kullanılmasını

sağlayan 12 saatlik yarılanma ömrü mevcuttur. Apiksaban karaciğerde sitokrom enzimleriyle ve ayrıca böbrekte metabolize edilir. Eliminasyonu büyük oranda karaciğerdendir bu yüzden hepatik yetmezliği olanlarda kullanılması kontrendikedir. Apiksabanın rifampin, diltiazem ve ketokonazol gibi güçlü sitokrom inhibitörleri ya da indüktörleri ile etkileşimi muhtemel olduğundan başka ilaçlarla birlikte kullanımda dikkatli olunmalıdır.

Apiksaban kullanımı için kontrendikasyonlar arasında hastada aktif patolojik kanama olması, apiksabana karşı hipersensitivite mevcut olması ve ciddi hepatik yetmezliğin bulunmasıdır. Apiksaban kullanımı ile ilgili yan etkiler ise kanama, morarma, bulantı, kusma, hipotansiyon ve transaminazlarda yükselmedir.

Apiksaban tedavisi alacak hastalarda kanama semptom ve bulguları dışında tam kan sayımı, transaminazlar, böbrek fonksiyon testleri de düzenli aralıklarla takip edilmelidir.

Apiksabanın inme önlenmesindeki etkinliği 2 büyük klinik çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmalardan biri olan ARISTOTLE çalışması çok merkezli çok uluslu çift kör günlük iki doz 5 mg'dan apiksabanın etkin düzeyde varfarin dozu ile kıyaslandığı bir çalışmadır. Bu çalışmada 18201 AF'li hasta 1,8 yıl takip edilmişlerdir (10). Çalışma sonucunda yıllık iskemik inme ve sistemik emboli görülme oranı apiksaban grubunda %1.27 iken varfarin grubunda %1,6'dır (HR:0.79, p=0.01). Major kanama oranları ise apiksaban grubunda yıllık %2.13 iken varfarin grubunda %3.09'du (p<0.001). AVERROES çalışmasında ise varfarin tedavisine uygun olmayan hastalarda aspirinle apiksaban tedavileri karşılaştırılmıştır. Bu hastalarda 1,1 yıl boyunca strok ya da sistemik emboli gelişmesi açısından takip edilmişlerdir. Yıllık inme ve sistemik emboli oranları apiksaban grubunda aspirin grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanırken mortalite ve major kanama oranları her iki grup açısından benzer saptanmıştır.

### Edoksaban

Edoksaban bir başka oral Faktör Xa inhibitörüdür. Halen nonvalvüler atrial fibrilasyonlu hastalarda sistemik emboli ve inme önlenmesi için FDA onayını beklemektedir. Edoksaban hızlıca absorbe edilen, maksimum plazma konsantrasyonuna 1-2 saat içinde ulaşan ve yarılanma ömrü 8-10 saat olan bir ilaçtır. 30 mg/gün ve 60 mg/gün olmak üzere iki kullanım dozu mevcuttur. Primer olarak renal yolla elemine edilir. Ayrıca p-glikoproteininin substratıdır. Bu yüzden renal yetmezliği olanlarda, düşük kilolu hastalarda (<60 kg)

ve güçlü p-glikoprotein inhibitörleri ile birlikte kullanımda doz kısıtlaması gerekmektedir.

ENGAGE AF – TIMI 48 çalışması faz 3 çift kör randomize kontrollü bir çalışmadır (11). Yaklaşık 20500 non-valvüler AF'li hasta 30 mg/gün, 60 mg/gün edoksaban ve etkin dozda varfarin tedavisine randomize edilmiştir. Strok ve sistemik emboli önlenmesinde edoksaban varfarine kıyasla daha az etkin bulunmuştur. Ancak major kanama oranları her iki edoksaban dozuyla varfarine kıyasla istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur.

Tablo 1: İlaçların özellikleri

Özellikler	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
Hedef	Trombin	Faktör Xa	Faktör Xa	Faktör Xa
Ön ilaç	Var	Yok	Yok	Yok
Biyoyararlanım (%)	3-7	66-100	50	62
Renal Klirens (%)	80	35	27	50
Eleminasyon (saat)	12-17	5-13	12	9-11

## SONUÇ

Yakın zamanda antikoagülan seçeneklerinin artmış olması klinik pratikte kolaylıklar sağlayacaktır. Görüldüğü gibi inme profilaksisinde yeni ajanlar ruhsat almıştır. Ancak halen özellikle valvüler atrial fibrilasyonlu hastalarda uzun süreli antikoagülasyon açısından varfarin alternatifi ilaç ihtiyacı mevcuttur. Bu açıdan ileri klinik çalışmalar halen devam etmektedir. Ancak kanama komplikasyonları ve maliyet açısından soru işaretleri hâlihazırda devam etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Shchendrygina AA. The use of dabigatran for prevention of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: special features of treatment in different clinical situations. *Kardiologiya*. 2014; 54(9): 72-8.
2. Armbruster AL, Buehler KS, Min SH, Riley M, Daly MW. Evaluation of dabigatran for appropriateness of use and bleeding events in a community hospital setting. *Am Health Drug Benefits*. 2014; 7(7): 376-84.

3. Clinical Pharmacology [database online]. Tampa, FL: Gold Standart, Inc; 2012. <http://clinicalpharmacology.com>. Updated August 2012. Accessed July 30th, 2012.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al (RE-LY Steering Committee and Investigators). Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361(12): 1139-51.
5. Okata T, Toyoda K, Okamoto A, Miyata T, Nagatsuka K, Minematsu K. Anticoagulation intensity of rivaroxaban for stroke patients at a special low dosage in Japan. *PLoS One*. 2014; 26; 9(11): e113641.
6. da Silva RM. Novel oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2014; 12(1): 3-8.
7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg j, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(10): 883-91.
8. Dzeshka MS, Lip GY. Antithrombotic and anticoagulant therapy for atrial fibrillation. *Cardiol Clin*. 2014; 32(4): 585-99.
9. Deedwania P, Huang GW. An evidence-based review of apixaban and its potential in the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Core Evid*. 2012; 7: 49-59.
10. Grander CB, Alexander JH, Mc Murray JJ, et al (ARISTOTLE Committees and investigators). Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(11): 981-92.
11. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2013; 369: 2093-104.