

## **NOVEL ORAL ANTICOAGULANTS İN ATRIAL FIBRILLATION: IS IT THE BEGINNING OF THE END OF WARFARIN?**

### **ATRİAL FİBRİLASYON TEDAVİSİNDE YENİ ORAL ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR: VARFARİN DEVRİ SONA MI ERİYOR?**

Özcan Başaran<sup>1</sup>, Volkan Doğan<sup>1</sup>, Murat Biteker<sup>1</sup>

1 Muğla Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Muğla

---

#### **Abstract**

---

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia seen in clinical practice. The incidence of this arrhythmia increases with age and the most devastating complication is acute ischaemic stroke. Anticoagulant and antiplatelet agents are used for the prevention of thromboembolism and AF related stroke. Vitamin K antagonists have been used for this indication for a long time but they have several limitations such as drug interactions, narrow therapeutic window, drug-food interactions, need for close INR (international normalized ratio) measurements. Novel oral anticoagulant agents (NOAC) are shown to be non-inferior to warfarin in the prevention of thromboembolism and even have better safety profile. The appropriate use of NOACs would lead to an improvement in the management of stroke prevention in patients with AF.

**Key Words:** Atrial Fibrillation, oral anticoagulants, warfarin

---

#### **Özet**

---

Atrial fibrilasyon (AF) en sık rastlanan aritmidir. Yaşlanan populasyonla birlikte insidansı artan bu aritminin en önemli komplikasyonu iskemik inmedir. İskemik inme profilaksisinde antiplatelet ve antikoagülan tedaviler yoğun olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla uzun süredir kullanılan vitamin K antagonistleri (VKA) ilaç-ilaç etkileşimi, dar terapötik aralık, ilaç-gıda etkileşimi, sıkı INR (international normalized ratio) takibi gerektirmesi gibi birçok dezavantaja sahiptirler. Bu alanda geliştirilen yeni oral antikoagülanlar (YOAK) varfarinin olumsuz yan etkilerinin birçoğuna sahip değildir ve yapılan çalışmalarda en az varfarin kadar etkili olduklarını, güvenlik sonlanım noktalarında ise genel olarak varfarinden daha iyi olduklarını ispatlamışlardır. YOAK'ların dikkatli, kılavuzlara uygun kullanımı AF hastalarında inme profilaksisinde önemli gelişmeler sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Atrial fibrilasyon, oral antikoagülanlar, varfarin

---

**Yazışma Adresi:** Özcan Başaran Uzm. Dr. Muğla Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Muğla, Orhaniye Mahallesi İsmet Catak Caddesi Muğla, Telefon :+905065359013 Fax: +90 252 213 07 62, e-mail: basaran\_ozcan@yahoo.com

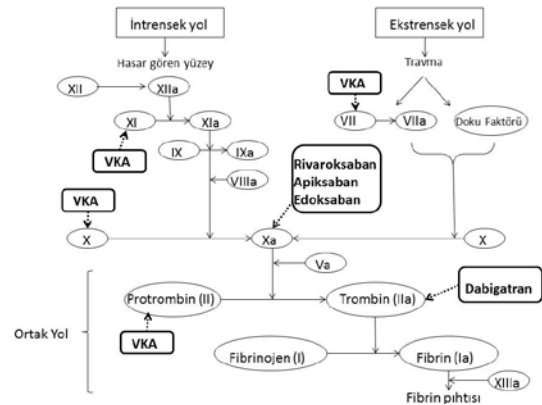
---

## Giriş

AF genel populasyonun %1-2 sinde görülen, en sık rastlanılan kardiyak aritmidir (1). Ayrıca prevalansı da yaşla birlikte artmaktadır. Genel populasyonun yaşlanıyor olması bu ritm bozukluğunun morbidite ve mortalitesinde artışa yol açmaktadır. AF'ye bağlı morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi AF-inme ilişkisidir. Bir hastada AF varlığı iskemik inme riskinin 4-5 kat artışına yol açmaktadır (2). Bu riski azaltmak için antiagregan ve antikoagülan tedaviler uzun süredir bilinen standart tedavi yöntemleridir. Doksanlı yıllarda yapılan SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) çalışmalarında oral antikoagülan tedavinin antiagregan tedaviye üstün olabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmaların sonucunda oral antikoagülan tedaviden (OAK) elde edilecek yararın özellikle yüksek riskli hastalarda belirgin olduğu ortaya çıkmıştır (3). Bu durum AF si olup inme geçirme riski yüksek olan hastaların belirlenmesi için risk skorlarının ortaya çıkmasına yol açmıştır. CHADS<sub>2</sub> risk skoru bu amaçla kullanılan bir risk skorudur ve kılavuzlar da bu risk skorunun kullanılarak yüksek riskli hastaların saptanmasını ve oral antikoagülan tedavi verilmesini önermişlerdir. Bu arada antiagregan tedavi ile antikoagülan tedaviyi karşılaştıran çalışmalar devam etmiş ve antikoagülan tedavinin üstünlüğü net bir şekilde ortaya konmuştur (4). Bir meta-analizde AF si olan 1000 hastaya bir yıl OAK vermekle aspirine göre 23 iskemik inme önlenirken 9 major kanamaya yol açıldığı saptanmıştır (5). Bir başka meta-analize 28.044 hastanın yer aldığı 29 çalışma dahil edilmiş ve varfarinin inme riskini %60, antitrombosit ilaçların %20 oranında azalttığı ortaya konmuştur. Bu çalışma sonucunda varfarinin yaklaşık %40 oranında antitrombosit ilaçlardan daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır (6). Güncel Amerika ve Avrupa AF kılavuzlarında, inme risk skoru olarak CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, kanama risk skoru olarak HAS-BLED kullanılması

önerilmiştir (Tablo-1) (1,7).

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc skoru  $\geq 2$  olan hastalarda OAK verilmesi önerilirken, skor 1 olan hastalarda OAK, antiagregan veya hiç tedavi verilmeyebileceği, skorun 0 olduğu hastalarda ise antikoagülan veya antiagregan tedavi verilmeyebileceği belirtilmiştir. HAS-BLED kanama risk skorunun ise  $\geq 3$  olan hastalarda daha dikkatli olunması gerektiği belirtilmiştir (1,7).



Şekil 1. Koagülasyon Kaskadı ve Oral Antikoagülanların Etki Ettikleri Yerler

Tablo -1. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc ve HAS-BLED risk skorları

HAS-BLED	
H = Hipertansiyon (>160 mmHg)	1
A <sub>2</sub> = Anormal KC <sup>1</sup> /Böbrek Fonksiyonları <sup>2</sup>	1-2
S = İnme	1
B = Kanama Öyküsü ve Anemi	1
L = Labil INR (TTR<%60)	1
E = Yaş > 65	1

## VKA ile ilişkili Sorunlar

Vitamin K antagonistleri koagülasyon kaskadındaki faktör II, VII, IX ve X'u inhibe ederek etki gösterirler ve sitokrom P450 enzim kompleksi tarafından metabolize edilirler. VKA'lerinin yarılanma ömürleri uzundur, bu nedenle etkileri geç başlar. Birçok ilaç ve gıda ile etkileşimleri vardır ve terapötik aralıkları dardır. Bu nedenle hastaların terapötik aralıkta tutulmaları zordur, bu da tedavi maliyetini artırır. Ayrıca terapötik aralıkta geçirilen süre %65 in altında olduğunda antiplatelet ajanlara olan üstünlüklerini

kaybederler (8). VKA kullanan hastalarda INR 2-3 aralığında tutulmalıdır. INR 2 nin altındaysa inme, 4 ün üzerindeyse kanama komplikasyonu artmaktadır (9-10). VKA tedavisi tüm bu nedenlerden dolayı yeterince kullanılamamaktadır. İsveçte yapılan bir kayıt çalışması, varfarinin sekonder profilakside kullanımının inme geçirdikten sonraki ikinci yılda %45 e kadar düştüğünü göstermektedir (11). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir kayıt çalışmasında ise VKA kullanımının non-valvuler AF hastalarında %40 oranında olduğu ve bu hastaların da ancak %37 sinde efektif INR değerlerinin sağlanabildiği gösterilmiştir (12).

### Yeni Oral Antikoagülanlar

VKA kullanımında karşılaşılan sorunlar, koagülasyon kaskadının farklı yerlerinden etki edecek, ilaç-gıda etkileşimi az olan, daha kestirilebilir antikoagülan etkiye sahip yeni oral antikoagülan ilaçların geliştirilmesine yol açmıştır. Bu ilaçlardan ilki olan dabigatran direkt trombin inhibitörüdür. Rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban ise faktör Xa inhibitörleridir (Şekil 1). Bu ilaçlardan dabigatran, rivaroksaban ve apiksaban klinik kullanıma girmişlerdir. Ülkemizde ise 25.07.2014 tarihli güncel Sağlık Uygulama Tebliğinde: “1- Prospektüsünde belirtilen risk faktörlerinden bir ya da daha fazlasına sahip, non-valvuleratriyal fibrilasyonlu hastalarda (ekokardiyografi ile romatizmal kapak hastalığı veya ciddi mitral kapak hastalığı olmadığı gösterilen veya protez kapak hastalığı olmayan); a) En az 2 ay süre ile varfarin kullanılmasından sonra en az birer hafta ara ile yapılan son 5 ölçümün en az üçünde varfarin ile hedeflenen INR değerinin 2-3 arasında tutulamadığı durumlarda varfarin kesilerek dabigatran veya rivaroksaban veya apiksaban tedavisine geçilebilir. b) Varfarin tedavisi altında iken serebrovasküler olay geçirenlerde doğrudan dabigatran veya rivaroksaban veya apiksaban tedavisine geçilebilir. 2- Yukarıda tanımlanan durumların belirtildiği; en az birinin

kardiyoloji uzman hekimi olması koşuluyla, kardiyoloji, iç hastalıkları, göğüs hastalıkları, kalp damar cerrahisi ve nöroloji uzman hekimlerinden en az üçünün bulunduğu 6 ay süreli sağlık kurulu raporuna dayanılarak bu uzman hekimlerince reçete edilmesi halinde bedeli ödenir.” denilmektedir. YOAK’lar VKA larla karşılaştırıldıklarında sabit doz kullanımı, monitorizasyon gerektirmemesi, ilaç etkileşiminin az olması gibi avantajlara sahiptirler.

### Dabigatran

Dabigatran (Pradaxa) oral yolla alınan bir ön ilaçtır. Yarılanma ömrü 11-15 saattir ve %80 i renal yolla atılır. Dabigatranın non-valvuler AF hastalarındaki etkinliği RE-LY çalışması ile değerlendirilmiştir (13). Çalışmada 18.113 hasta dabigatran 110mg, dabigatran 150 mg (kendi arasında çift kör) ve açık etiketli varfarin tedavisi olmak üzere 3 gruba randomize edilmişlerdir. Çalışma sonucunda sistemik embolizm ve inme oranları varfarin için yılda %1.69, dabigatran 110 mg için yılda %1.53 (RR: 0.91, %95 GA 0.74-1.11 p<0.001 noninferiorite için), dabigatran 150 mg için yılda %1.11 (RR: 0.66, %95 GA 0.53-0.82 superiorite için) saptanmıştır. Majör kanama oranları ise varfarin için yılda %3.36, dabigatran 110 grubunda %2.71 (p=0.003) ve dabigatran 150 mg grubunda yılda %3.11 (p=0.31) olarak saptanmıştır. Hemorajik inme oranları ise varfarin grubunda yılda %0.38, dabigatran 110 mg grubunda %0.12 (p<0.001), dabigatran 150 mg grubunda ise %0.1 olarak saptanmıştır (p<0.001). Mortalite oranları ise varfarin, dabigatran 110, 150 için sırasıyla %4.13, %3.75 (p=0.13), %3.64 (p=0.051) olarak saptanmıştır. Çalışmaya mekanik protez kapak hastaları, kreatinin klirensi 30ml/dk altında olan hastalar dahil edilmemiştir. Çalışmada, dabigatran alanlarda en belirgin yan etki %11 oranında görülen dispepsi şikayeti olmuştur. RE-LY çalışması sonrasında Amerikada FDA (Food and Drug Administration) dabigatranı 150 mg günde 2 kez olarak onaylamış ayrıca

kreatinin klirensi 15-30 ml/dk olanlar için 75 mg günde 2 kez kullanılabileceğini belirtmiştir. Buna uygun olarak kılavuzda CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc skoru  $\geq 2$  olan AF hastalarında varfarin sınıf 1A, dabigatran ise sınıf 1B endikasyonla verilmesi önerilmiştir (7). Avrupa kılavuzunda ise CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc skoru  $\geq 2$  olan AF hastalarında sınıf 1A endikasyonla varfarin veya YOAK başlanması önerilmiştir. Avrupa'da Amerika'dan farklı olarak dabigatran 150 ve 110 mg olarak iki formda onaylanmış ve 110 mg kullanımının >80 yaş, eş zamanlı verapamil kullananlar, HAS-BLED skoru  $\geq 3$  olanlar ve kreatinin klirensi 30-49 ml/dk arasında olanlarla sınırlanması gerektiği belirtilmiştir (1).

### **Rivaroksaban**

Rivaroksaban (Xarelto) ilk geliştirilen oral faktör Xa inhibitörüdür. Atılımının üçte biri idrar ile direkt, geri kalan üçte ikisi ise karaciğerde metabolize olarak olmaktadır. Rivaroksabanın biyoyararlanımını arttırmak için yiyeceklerle birlikte alınması önerilmektedir. Rivaroksabanın varfarinle karşılaştırıldığı randomize çift kör ROCKET-AF çalışmasında 14.143 hastaya randomize olarak rivaroksaban 20 mg günde bir kez (kreatinin klirensi 30-49 ml/dk arasındaysa 15 mg) veya varfarin verilmiştir. Çalışma sonucunda sistemik embolizm ve inmeden oluşan primer sonlanım noktasında rivaroksaban ile yıllık %1.7, varfarin ile yıllık %2.2 (RR:0.79 %95 GA 0.66-0.96 p<0.001) olay oranı görülmüş ve rivaroksaban varfarine göre noninferior olarak saptanmıştır. Major kanama oranları her iki grupta benzer bulunmakla birlikte intrakraniyal (%0.5, %0.7 p=0.02) ve fatal (%0.2, %0.5 p=0.003) kanama oranları rivaroksaban grubunda daha düşük bulunmuştur (14). Bu çalışma sonrasında rivaroksaban Amerikan kılavuzunda sınıf 1B öneri ile CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc skoru  $\geq 2$  olan AF hastalarında 20 mg günde bir kez dozunda önerilmiştir (7). Amerika kılavuzu kreatinin klirensi 15-50 ml/dk olan

hastalarda 15 mg/gün dozunu önerirken, Avrupa kılavuzu klirensi 30-50 ml/dk veya HAS-BLED  $\geq 3$  olan hastalara 15 mg/gün dozunu önermektedir (1,7).

### **Apiksaban**

Apiksaban (Eliquis) Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından onaylanan üçüncü YOAK olup rivaroksaban gibi bir oral faktör Xa inhibitörüdür. Apiksaban %25 oranında böbreklerden %75 oranında karaciğerden atılmaktadır. 18.201 hastanın alındığı ARISTOTLE adlı randomize, çift kör, çok merkezli çalışmada apiksaban varfarinle karşılaştırılmıştır. İnme ve sistemik embolizmden oluşan primer sonlanım noktasında apiksaban grubunda yılda %1.27, varfarin grubunda ise %1.6 olay sıklığı görülmüştür (RR:0.79, %95 GA 0.66-0.95 p<0.001 noninferiorite, p=0.01 superiorite). Hemorajik inme oranları karşılaştırıldığında ise apiksaban grubunda %0.24 e karşılık varfarin grubunda %0.47 yıllık olay insidansı saptanmıştır (RR:0.51 %95 GA 0.35-0.75 p<0.001). İskemik inme oranlarında ise bir fark saptanmamıştır (15). Apiksabanın varfarin kullanamayan hastalarda aspirinle karşılaştırıldığı randomize çift kör AVERROES çalışmasına 5599 hasta alınmış ve çalışma apiksaban lehine sonuçlar elde edilmesi nedeniyle erken sonlandırılmıştır. Çalışma sonucunda birincil sonlanım noktasına ulaşım apiksaban ile yıllık %1.4 aspirin ile %3.7 olarak saptanmıştır (RR:0.45 %95 GA 0.32-0.62 p<0.001). Major kanama ve intrakraniyal kanama oranları ise iki grup arasında benzer bulunmuştur (16). Apiksabanın kullanımı 5 mg günde 2 kez olarak hem Amerika hem de Avrupa kılavuzları tarafından önerilmektedir (1,7). Kreatinin değeri 1.5 mg/dl üzeri, <60 kg ve >80 yaş kriterlerinden ikisinin bulunması durumunda ise dozun 2.5 mg günde iki kez olarak düzenlenmesi önerilmektedir.

### **Edoksaban**

Edoksaban AF de kullanımı henüz onaylanmamış oral faktör Xa inhibitörüdür. Atılımının %50'si renal yolla olmaktadır. 21.105 hastanın değerlendirildiği ENGAGE AF-TIMI 48, çift kör, randomize çalışmasında hastalar varfarin, 30 mg veya 60 mg edoksaban günde bir kez dozlarına randomize edilmişlerdir. Çalışma sonucunda primer sonlanım noktasına ulaşım varfarin için %1.50, edoksaban yüksek doz için %1.18 (varfarine kıyasla RR: 0.79 %97.5 GA 0.63-0.99 p<0.001 noninferiorite için) ve edoksaban düşük doz için %1.61 (varfarine kıyasla RR:1.07 %97.5 GA 0.87-1.31 p=0.005) olarak saptanmıştır. Major kanama oranları ise varfarin, yüksek ve düşük doz edoksaban için sırasıyla %3.43, %2.75, %1.61 olarak saptanmıştır ve edoksabanın her iki dozu varfarinden daha güvenli bulunmuştur (17). Çalışmada kreatinin klirensi 30-50 ml/dk olanlar, <60 kg olan hastalar ve verapamil veya kinidin kullanan hastaların dozu yarı yarıya azaltılmıştır. Edoksaban da yakın zamanda onay alarak klinik kullanıma girecek gibi görünmektedir.

D <sub>2</sub> = İlaç/Alkol Alımı (ASA/Klopidogrel/NSAI)	1-2
Toplam puan maksimum	9

1- Kronik KC Hastalığı (Siroz) 2-  
Kronik Diyaliz  
- Serum Bilirubin >2-3 kat ve  
Böbrek Transplantasyonu  
- Serum SGOT/SGPT/ALP>3kat  
- Serum Cr ≥ 200 mmol/l (2.3 mg/dl)

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	
C = Kalp yetmezliği/LVEF	1
H = Hipertansiyon	1
A = Yaş ≥ 75	2
D = DM	1
S = İnme/GİA	2
V = Vasküler hastalık	1
A = Yaş 65-74	1
Sc = Cinsiyet (Kadın)	1
Toplam puan maksimum	9

## Sonuç

Varfarin, AF'si olan hastaların inmeden korunmasında uzun yıllar kullanılmış ve etkinliği kanıtlanmış bir ilaçtır. Ancak varfarin kullanımındaki zorluklar

nedeniyle AF si olup oral antikoagülan kullanması gereken hastaların ancak %50 si bu ilacı kullanmaktadır. YOAK'lar ile yapılan çalışmalarda etkinliğin en az varfarin kadar olduğu, güvenlik verilerinin ise varfarinden daha iyi olduğu gösterilmiştir (Tablo 2). Ancak bu yeni ilaçlar ile ilgili dikkat edilmesi gereken birkaç nokta vardır. Öncelikle hiçbir çalışmaya kreatinin klirensi 30 ml/dk altında olan hastalar dahil edilmemiştir. Dolayısıyla bu hasta grubunda varfarin hala ilk seçenek ilaçtır. Kreatinin klirensi 30-50 ml/dk olan hastalarda ise doz ayarlaması ve en az yılda bir kez plazma kreatinin düzeyinin kontrol edilmesi önerilmektedir. Mekanik protez kapak hastalarında da YOAK ların kullanımı önerilmemektedir. Mekanik protez kapak hastalarında, dabigatranın varfarin ile karşılaştırıldığı RE-ALIGN çalışmasında, dabigatrande varfarine göre belirgin oranda artan kanama ve tromboembolik olaylar nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır (18). Ayrıca dabigatranla yapılan RE-LY çalışmasına hemodinamik önemi olmayan kapak hastaları alınmış, buna karşılık rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban çalışmalarında orta-ciddi derecede mitral darlığı haricindeki AF hastaları çalışmalara dahil edilmiştir. Bu nedenle orta-ciddi derecede mitral darlığı olan hastalarda da YOAK kullanımına ilişkin veri yoktur. >80 yaş hastalarda da doz ayarlaması yapılması ve daha yakın gözlem önerilmektedir. Çok zayıf (<50kg) ve aşırı kilolu (>110 kg) hastalarda YOAK ların güvenlik ve etkinliğine dair yeterli veri yoktur. Dabigatranın gastrointestinal yan etkilerini azaltmak için yemekle birlikte alınması, rivaroksabanın ise biyoyararlanımını arttırmak için yine yemekle birlikte alınması önerilmektedir. OAK başlanan hastalarda antihipertansif tedavi iyi düzenlenmeli, çok gerekli olmadıkça non-steroid antiinflamatuvar kullanımından kaçınılmalı ve özel endikasyonlar dışında antiplatelet tedavi ilave edilmemelidir. İnme, kanama öyküsü ve anemisi olan hastalarda takipler dikkatli yapılmalı ve

gerekirse doz ayarlaması yapılmalıdır. Sonuç olarak YOAK'lar dikkatli ve kılavuzlara uygun bir kullanım ile AF hastalarında, iskemik inme profilaksisinde çok önemli bir yol katedilmesini sağlayacaklardır. Günümüzde protez kapak hastaları, mitral darlığı olan hastalar ve

böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar dışındaki AF hastalarının çok büyük bir kısmında VKA değil YOAK ilaçlar ön planda tercih edilmektedirler.

	<b>Dabigatran (RE-LY)</b>	<b>Rivaroksaban (ROCKET-AF)</b>	<b>Apiksaban (ARISTOTLE)</b>	<b>Edoksaban (ENGAGE TIMI-AF 48)</b>
<b>İlaç özellikleri</b>				
Mekanizma	Direkt Trombin İnhibitörü	Direkt Faktör Xa inhibitörü	Direkt Faktör Xa inhibitörü	Direkt Faktör Xa inhibitörü
Yarı ömür, saat	12-17	5-13	9-14	9-10
Atılım	%80 böbreklerle	2/3 karaciğer 1/3 böbrek	%25 böbrek %75 fekal	%50 böbreklerle
Doz	150 mg b.i.d	20 mg o.d	5 mg b.i.d	60 mg o.d
Böbrek Yetersizliğinde doz	110 mg b.i.d	15 mg o.d	2.5 mg b.i.d	30 mg o.d
<b>Çalışma özellikleri</b>				
Hasta sayısı	18.111	14.264	18.201	21.105
İzlem süresi, yıl	2	1.9	1.8	2.8
<b>Temel Hasta Özellikleri</b>				
Yaş, yıl (ortalama)	72	73	70	72
CHADS <sub>2</sub> , ortalama	2.1	3.5	2.1	2.8
TTR, % (ortalama)	64	55	62	68.4
<b>Sonuçlar</b>				
Etkinlik sonlanım noktası	İnme veya sistemik embolizm	İnme veya sistemik embolizm	İnme veya sistemik embolizm	İnme veya sistemik embolizm
Güvenlik sonlanım noktası	Major kanama	Major kanama	Major kanama	Major kanama
Rölatif Risk (%95 GA)	Etkinlik: 0.66 (0.53-0.82) Güvenlik:0.93 (0.81-1.07) 150 mg b.i.d: Etkinlik: ↑ Güvenlik:↔ 110 mg b.i.d: Etkinlik: ↔ Güvenlik:↑	Etkinlik: 0.88 (0.75-1.03) Güvenlik:1.03 (0.96-1.11) Etkinlik: ↔ Güvenlik: ↔	Etkinlik: 0.80 (0.67-0.95) Güvenlik:0.69 (0.60-0.80) Etkinlik: ↑ Güvenlik: ↑	Etkinlik: 0.88 (0.75-1.02) Güvenlik:0.80 (0.71-0.90) Etkinlik: ↔ Güvenlik: ↑

**Tablo-2.** Kapak hastalığına bağlı olmayan AF’de inmenin önlenmesi için yeni antikoagülanlar ile varfarini karşılaştıran klinik çalışmaların özeti. TTR: Time in Therapeutic Range (INR değerinin 2-3 aralığında kalma yüzdesi) ↔: Fark yok ↑: Olumlu yönde fark var.

## Kaynaklar:

1-Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, ve ark. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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(21):2719-47.

2-Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22(8):983-8.

3-Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 1999;30(6):1223-9.

4- Connolly S, Pogue J, Hart R, ve ark. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006 10;367(9526):1903-12.

5-van Walraven C, Hart RG, Singer DE, ve ark. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002;288(19):2441-8.

6-Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic

therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146(12):857-67.

7- January CT, Wann LS, Alpert JS, ve ark. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Mar 28. pii: S0735-1097(14)01740-9.

8- Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, ve ark. ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation.* 2008;118(20):2029-37.

9-Oden A, Fahlen M, Hart RG. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb Res* 2006; 117:493–499

10-Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. *Stroke* 1995;26(8):1471-7

11- Glader EL, Sjölander M, Eriksson M, Lundberg M. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. *Stroke* 2010;41(2):397-401.

12-Ertas F, Eren NK, Kaya H, ve ark. AFTER Investigators. The atrial fibrillation in Turkey: Epidemiologic

Registry (AFTER). *Cardiol J.* 2013;20(4):447-52.

13- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, ve ark. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139–115

14- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, ve ark. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 8;365(10):883-91.

15- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, ve ark. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92.

16- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, ve ark. AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364(9):806-17.

17-Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, ve ark. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013 ;369(22):2093-104.

18- Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, ve ark. RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013 ;369(13):1206-14.