

Yeni Oral Antikoagulanların Klinik Pratikte Kullanımı
Use of the new oral anticoagulants in clinical practice
¹Şafak Şahin, ²Savaş Sarıkaya, ¹Türker Taşlyurt

Özet

Yakın zamana kadar, warfarin hastaların uzun süreli oral antikoagülasyonu için tek tedavi seçeneği olmuştur. Ancak, warfarin tedavisi doz ve yanıt olarak bireyler arası belirgin değişkenlik gösterdiği, sık izleme ve doz titrasyonu gerektirdiğinden dolayı zordur. Bu sınırlamalar yeni oral antikoagulanların klinik geliştirilmesini teşvik etmiştir. Son zamanlarda, Türkiye’de yeni oral antikoagulanlar, dabigatran (direkt trombin inhibitörü) ve rivaroksaban (faktör Xa inhibitörü) warfarin alternatif tedaviler olarak onay almıştır. Bu derleme, bu ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini, etkinliğini ve güvenliğini değerlendirilen, klinisyenler için kısa bir açıklama ve klinik kullanım için pratik bir yaklaşım sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: antikoagulan, dabigatran, rivaroxaban, warfarin

Abstract

Until recently, warfarin had been the only treatment option for long-term oral anticoagulation of patients. However, warfarin therapy is challenging because of marked interindividual variability in dose and response, requiring frequent monitoring and dose titration. These limitations have prompted the clinical development of new oral anticoagulant. Recently, New oral anticoagulant, dabigatran (direct thrombin inhibitor), and rivaroxaban (factor Xa inhibitors) have gained regulatory approval as alternative therapies to warfarin in Turkey. This review provides a concise remark for clinicians that evaluated the efficacy and safety of these drugs, their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, and a practical approach to their clinical use.

Key words: anticoagulation, dabigatran, rivaroxaban, warfarin.

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
Anabilim Dalı, Tokat

²Bozok Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim
Dalı, Tokat

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Şafak Şahin

Gaziosmanpaşa Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
Anabilim Dalı, Tokat
Tel: 05073404452

E-mail:

drsafaksahin@gmail.com

Giriş

Tromboembolik hastalıkların önlenmesi ya da tedavisi için geleneksel olarak klinik kullanımda olan antikoagülanlar; heparin, heparin analogları ve warfarindir. Uzun yıllardır kullanımda olan bu tedavilerin iki önemli kısıtlaması bulunmaktadır. Birincisi kanama olmaksızın yeterli antikoagülan sağlamak için dar bir terapötik pencereye sahip olmaları ve ikincisi bireyler arasında son derece değişken doz-cevap ilişkisi olduğu için laboratuvar testleri ile izlenme gereksinimidir (1, 2). Bu nedenle yeni antikoagülan tedavi arayışlarına gidilmiş ve çalışmalar faktör Xa inhibitörleri ve direkt trombin inhibitörleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Çalışmalar sonucunda direkt trombin inhibitörü dabigatran ve faktör Xa inhibitörleri rivaroxaban ve apixaban kullanıma girmiştir (3, 4). Dabigatran ve rivaroxaban ülkemizde ruhsat almış olup, giderek yaygınlaşan oranlarda kullanılmaktadır. Bu nedenle yeni nesil oral antikoagülanların kullanım endikasyonları, warfarinle kıyaslamaları, kontraendikasyonları ve komplikasyonları hakkında daha fazla bilgi sahibi olunması gerektiğini düşünmekteyiz.

Pıhtılaşma Sistemi

Pıhtılaşma sistemi, karışık biyokimyasal tepkimeler içerse de esasında çalışma mantığı nispeten basittir. Doku hasarı sonucu kanla temas eden doku faktörü, dolaşımda az miktarda bulunan aktif faktör VII ile birleşerek (ekstrensek faz) faktör X'u aktifleştirir. Aktif faktör X,

katalizörü olan faktör V'in yardımıyla protrombin'i trombin'e çevirir ve trombin fibrinojen'den pıhtının ana maddesi olan fibrin'in açığa çıkmasını sağlar. Trombin fibrinojen'i fibrin'e çevirirken bir yandan da pıhtılaşma reaksiyonlarının başlamasını sağlamak üzere faktör V, VIII, IX ve XI'i aktifleştirir. Faktör VIII ve IX'un aktifleşmesi alternatif bir yolak üzerinden (intrensek faz) faktör X aktivasyonunu sağlar(5, 6). Anlaşılacağı üzere pıhtılaşma tepkimelerinde 3 temel amaç vardır:

- 1) Faktör X aktivasyonu,
- 2) Trombin aktivasyonu
- 3) Fibrin oluşumu.

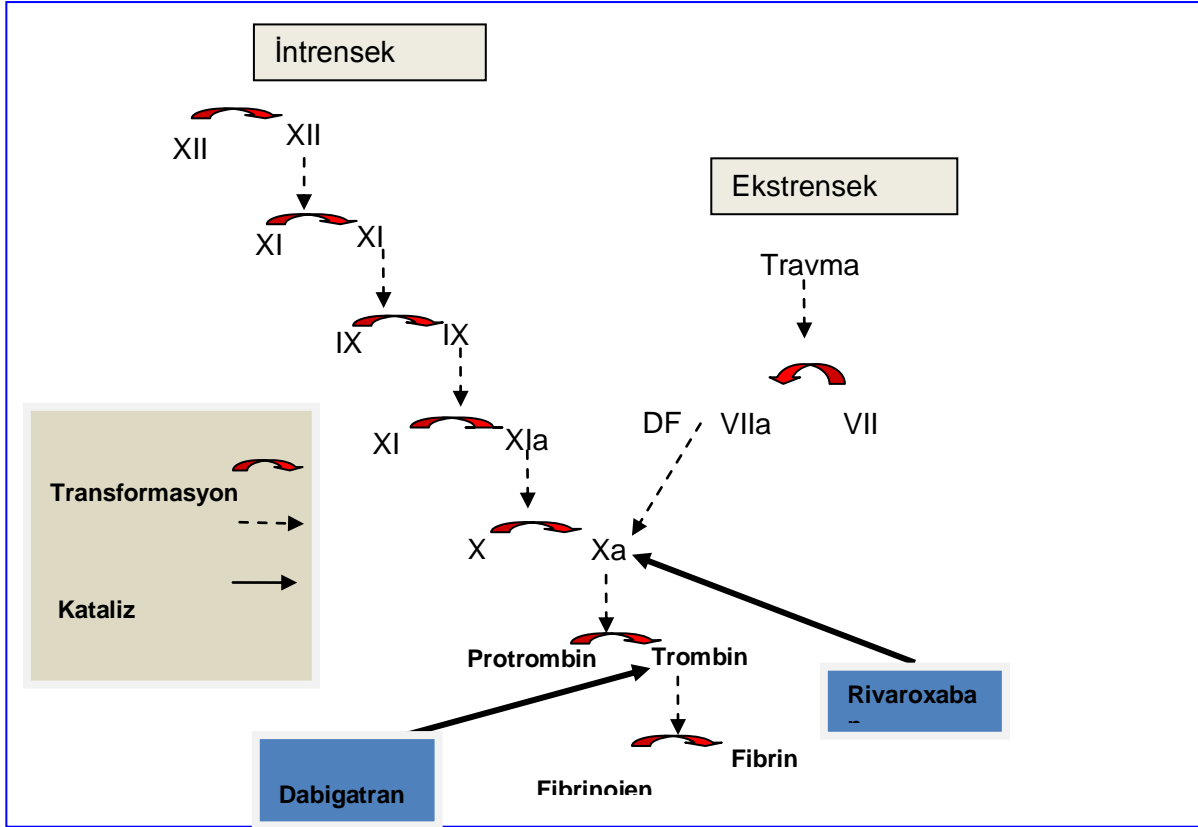
Dabigatran

Dabigatran eteksilat direkt trombin inhibitörü olarak ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ilk onaylanmış ilaçtır. Dabigatran eteksilat oral bir ön ilaç olup, bir serum esterazı tarafından karaciğer ve plazmada reversible olarak kompetitif bir trombin inhibitörü olan dabigatrana dönüştürülür (7). Böbrek fonksiyonları normal yetişkinlerde günde iki doz şeklinde alınmalıdır. Verilen dozun %80'i böbreklerden atılır, yarılanma ömrü 12-14 saattir, diyet ve ilaç etkileşim potansiyeli düşüktü. Maximum antikoagulan etkisi 2-3 saat içinde elde edilir (8). Nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu CHADS₂ skoru bir veya daha fazla olan yetişkin hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesinde dabigatran dozu 150 mg günde iki defa olmak üzere 300 mg'dır.

Böbreklerden atıldığı için orta ve şiddetli böbrek hasarı olanlarda ve 75 yaş

üstü yaşlılarda verilecek tedavi dozu azaltılmalıdır (9). ABD’ de dabigatran CrCl 15 ml/dk’ nın altındaki değerlerde hiç kullanılmaması ve 15-30 ml/dk arası değerlerde dozun yarıya düşürülmesi önerilmektedir (10). Ülkemizde ise şiddetli böbrek hasarı (CrCl< 30 ml/dk) olan hastalarda kullanılması kontroendikedir.

CrCl 30-50 ml/dk olan hastalarda günlük doz 150 mg önerilmektedir. Karaciğer enzimlerinde iki kat ve üzeri artışı olanlarda dabigatranın kullanımı ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Çok zayıf ve obez bireylerde doz ayarlanma konusu tam olarak açık değildir.



Şekil 1. Koagülasyon yolağı ve yeni oral antikoagulanların inhibisyon mekanizması

Dabigatran sitokrom p450 sistemi ile etkileşime girmezken, P-glikoprotein taşıyıcı sisteminin bir substratıdır. Bu nedenle, P-glikoprotein antagonistleri (amiodaron, verapamil, kinidin, ketokanazol ve klaritromisin gibi) ile birlikte alındığında dabigatranın serum düzeyi artacaktır. Sonuç olarak istenmeyen kanama komplikasyonları oluşma riski artacaktır. P-glikoprotein indükleyicileri ile

birlikte kullanıldığında ise dabigatran etkinliği azalabilir (11). Tedavi etkisini takip edecek tam bir koagülasyon testi bulunmamaktadır (10).

Dabigatran ve warfarinin etkinlik ve güvenliliklerinin kıyaslandığı RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) çalışmasında AF hastalarında sistemik emboli ve kanama komplikasyonları açısından iki ilaç

prospektif ve randomize olarak karşılaştırılmıştır. Dabigatran günde 2 kez 110mg veya 150mg verilmiş, warfarin dozu ise INR 2-3 arası tutulacak şekilde ayarlanmıştır (12). Çalışmanın ilk sonuçlarında inme ve sistemik emboli açısından dabigatran 110mg dozunun warfarinle fark olmadığı, dabigatran 150 mg dozunun ise warfarinden daha üstün olduğu bulunmuştur. Major ve ölümcül kanamalar açısından düşük doz dabigatran warfarine göre daha az riskli iken yüksek doz dabigatran warfarinle benzer riskli saptanmıştır. İntrakraniyal kanamalar ise her iki dozda da warfarinden daha düşük oranda gözlenmiştir. Gastrointestinal sistem kanaması ise dabigatran 150 mg grubunda warfarine ve dabigatran 120 mg grubuna göre yüksek bulunmuştur (12-14).

Rivaroxaban

Rivaroxaban, direkt etkili oral faktör Xa inhibitörüdür. Oral olarak alındıktan kısa süre sonra emilmeye başlar. Hızlı etkili olduğundan, tedavi başlangıcında parenteral antikoagülanlar kullanmaya gerek yoktur. Uygulamadan 2-4 saat sonra plazmadaki maximum konsantrasyonuna ulaşır ve yarı ömrü 6-9 saat düzeyindedir (15). Rivaroxabanın üçte biri değişmeden böbrekler yoluyla atılırken kalanı karaciğer tarafından metabolize edilerek idrar ve gaita yoluyla atılır (15, 16). Nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesinde rivaroxaban dozu 20 mg/gündür. Ortopedik cerrahi sonrası venöz tromboemboli profilaksisinde önerilen doz 10 mg/gün (17, 18) iken VTE gelişen hastalarda tedavi dozu 20-40 mg/gün şeklindedir (19).

Rivaroxaban, CrCl 15-30 ml/dk olan hastalarda doz azaltılarak kullanılmalı ve CrCl<15 ml/dk olan hastalarda ise hiç kullanılmamalıdır (9). Ayrıca, kronik karaciğer hastalığında kullanılmaması önerilir. Gebelerde kontroendike iken laktasyon döneminde kesin bir veri yoktur ancak kullanılmaması önerilmektedir (20, 21).

ROCKET-AF çalışması (Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) non-valvüler AF hastalarında warfarin ile rivaroxaban karşılaştırması yapılan çok merkezli bir çalışmadır. ROCKET-AF verilerinde inme ve sistemik emboli açısından rivaroxabanın warfarine üstünlüğü saptanmamıştır. Majör kanamalar açısından rivaroxaban ve warfarin grupları arasında belirgin fark gözlenmemiş, ancak gastrointestinal sistem kanamaları rivaroxaban grubunda warfarin grubuna kıyasla daha fazla gelişmiştir. İntrakraniyal ve ölümcül kanamalar ise rivaroxaban alan grupta anlamlı şekilde daha az sıklıkta oluşmuştur (22).

Sonuç

Yeni oral antikoagülanların geliştirilmesi tıp alanında büyük bir gelişmedir. Warfarin, yarım yüzyıldan fazladır kullanılabilen tek oral antikoagülan olarak yer almaktaydı. Yeni oral antikoagülanların keşfi bize daha fazla seçenek sağlamıştır. Bunların kullanımı önümüzdeki yıllarda artacaktır. Warfarin alternatif ilaçlar laboratuvar izlemi gerektirmemektedir. Ancak kanama

komplikasyonunun yine de gelişebilmesi ve maliyet sorunu başta olmak üzere bu ajanlar da kusursuz olmayacaklardır. Bu ajanlar ile daha fazla deneyim biriktikçe, biz özellikle kanama gibi komplikasyonlar, verilen klinik durumlarda tedavi ve yan etkilerin yönetiminin uygun seçimi konusunda daha iyi bir anlayışa sahip olacağız.

Kaynaklar

1. Hyers TM. Management of venous thromboembolism: past, present, and future. *Archives of internal medicine*. 2003;163:759-768
2. Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom JW. Beyond unfractionated heparin and warfarin: current and future advances. *Circulation*. 2007;116:552-560
3. Harenberg J, Wehling M. Current and future prospects for anticoagulant therapy: inhibitors of factor Xa and factor IIa. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2008; 34:39-57
4. Harenberg J. Development of new anticoagulants: present and future. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2008;34:779-793
5. Mann KG. Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Thrombosis and haemostasis*. 1999;82:165-174
6. Tracy PB, Eide LL, Mann KG. Human prothrombinase complex assembly and function on isolated peripheral blood cell populations. *The Journal of biological chemistry*. 1985;260:2119-2124
7. Stangier J, Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Nehmiz G, Stahle H, Rathgen K, Svard R. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *Journal of clinical pharmacology*. 2005;45:555-563
8. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene 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
9. Poulsen BK, Grove EL, Husted SE. New oral anticoagulants: a review of the literature with particular emphasis on patients with impaired renal function. *Drugs*. 2012;72:1739-1753
10. 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

11. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clinical pharmacokinetics*. 2009;48:1-22
12. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, Oldgren J, Themeles E, Wallentin L, Yusuf S. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *American heart journal*. 2009;157:805-810
13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009;361:1139-1151
14. 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
15. Kreutz R. Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2012;26:27-32
16. Hankey GJ. Anticoagulant therapy for patients with ischaemic stroke. *Nature reviews Neurology*. 2012;8:319-328
17. Eriksson BI, Borris L, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Misselwitz F, Kalebo P. Oral, direct Factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2006;4:121-128
18. Turpie AG, Fisher WD, Bauer KA, Kwong LM, Irwin MW, Kalebo P, Misselwitz F, Gent M. BAY 59-7939: an oral, direct factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement. A phase II dose-ranging study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2005;3:2479-2486
19. Buller HR, Lensing AW, Prins MH, Agnelli G, Cohen A, Gallus AS, Misselwitz F, Raskob G, Schellong S, Segers A. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study. *Blood*. 2008;112:2242-2247
20. Turpie AG, Kreutz R, Llau J, Norrving B, Haas S. Management consensus

guidance for the use of rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thrombosis and haemostasis*. 2012;108:876-886

21. Carter KL, Streiff MB, Ross PA, Wellman JC, Thomas ML, Kraus PS, Shermock KM Analysis of the projected utility of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban and their future impact on existing Hematology and Cardiology Anticoagulation Clinics at The Johns Hopkins Hospital. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2012;34:437-445

22. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *American heart journal*. 2010, 159:340-347