



Yeni Kardiyovasküler İlaçların Gebe Hastalarda Kullanımı: Teratojenik Riskler
Use of Novel Cardiovascular Drugs in Pregnant Patients:
Teratogenic Risks

Duygun Altıntaş Aykan

Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine Dept. of Pharmacology, Kahramanmaraş, Turkey

ABSTRACT

New oral anticoagulant drugs dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban; antithrombotic agents prasugrel, ticagrelor; antilipidemic agents alirocumab and evolocumab have been developed as alternative agents to cardiovascular treatments and are frequently prescribed. It is likely that the number of pregnant patients who will be exposed to these agents or the number of women who are unaware of their pregnancy will increase rapidly in the near future. In this study, under the light of pharmacokinetic parameters, animal studies and human pregnancy reports in the literature about exposure to these new drugs during pregnancy were reviewed and the potential teratogenic effects of these drugs were summarized.

Key words: Teratogenesis, abnormalities, drug-induced, cardiovascular drugs, pregnancy

ÖZET

Yeni oral antikoagülan ilaçlar dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, edoksaban; antitrombositer ajanlar prasugrel, tikagrelor; antilipidemik ajanlar alirocumab ve evolocumab kardiyovasküler tedavilere alternatif yeni ajanlar olarak geliştirilmiş olup günümüzde sıklıkla reçetelendirilmektedir. Bu ajanlara maruz kalacak olan gebe hastaların veya gebeliğinin farkında olmadan ilacı kullanan kadınların sayısının yakın gelecekte hızla artması muhtemeldir. Bu çalışmada, farmakokinetik parametrelerin ışığı altında bu ilaçların gebelikte maruziyeti ile ilgili literatürdeki hayvan çalışmaları ve insan gebelik raporları incelenmiş ve bu ilaçların gebelikte kullanımı sonucunda oluşabilecek potansiyel teratojenik etkiler derlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Teratojenite, ilaca bağlı anomaliler, kardiyovasküler ilaçlar, gebelik



Giriş

Gebelik öncesinde mevcut kronik kalp hastalıkları (hipertansiyon, hiperlipidemi, konjestif kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı gibi) veya gebelik döneminde akut oluşan kardiyovasküler rahatsızlıkların (gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, koroner arter diseksiyonu ve miyokard infarktüsü gibi) tedavisinde gebelerde ilaç kullanımına sıklıkla rastlanmaktadır. Gebeliğin ilk farkına varıldığı birinci trimesterde, ilaç maruziyeti olan gebeler kronik hastalıklarından kaynaklanan endişeden ziyade, kullandıkları ilacın fetüse zarar verip vermeyeceği endişesini yaşamaktadırlar. Çünkü annenin hastalığı sebebiyle 'mecburen' kullanılan ilacın, fetüse geçerek yapısal anomaliye yol açabileceği kuşkusu annede daha ağır basmaktadır. Bu kuşkunun temelinde etik nedenlerle prospektif çalışmaların planlanamamasından dolayı birçok ilacın gebelik döneminde kullanımıyla ilgili bilgilerin kısıtlı kalması bulunmaktadır¹.

Gebelik döneminde ilaç kullanımına ilişkin bilgiler daha çok hayvan çalışmalarına, olgu bildirimlerine veya retrospektif çalışmalara, az sayıda prospektif çalışmalara dayanmaktadır. Güvenilirliği kanıtlanmamış ilaç maruziyetleri fetüs için zararlı sonuçlar doğurabilir. Bu kavram gözetilirken maternal yarar ve klinik endikasyon her zaman göz önünde bulundurulmaktadır. Ayrıca maternal maruziyetin olduğu gestasyonel dönem ve kullanılan ilacın dozu da fetal risk analizi yapılırken göz önüne alınmalıdır. Zira gebeliğin 3-8. haftalar arasında olan organogenezis dönemi maternal ilaç maruziyetlerinin fetüste potansiyel teratojenik etki yapabileceği gebelik dönemi olarak bilinmektedir^{2,3}.

Son birkaç yılda antikoagulan, antitrombotik ve antilipidemik ilaç gruplarında, mevcut tedavilere alternatif olarak yeni ajanlar geliştirilmiştir¹⁻³. Birçok ülkede bu yeni ilaçların reçetelenme oranındaki artış, gebeliğinin farkında olmadan bu ajanları kullanan kadın hastaların ve neticesinde fetüsün ilaçlara istenmeden maruz kalması konusunu gündeme getirmektedir. Ancak bu ilaçların fetüs üzerindeki potansiyel teratojenik etkileri net olarak ortaya konulmamıştır⁴. Bu derlemede, yeni oral antikoagulan ilaç grubundan trombin (faktör IIa) veya faktör Xa inhibitörleri olan dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve edoksabanın; antitrombotik ilaçlar grubundan P2Y12 ADP reseptör inhibitörleri olan prasugrel ve tikagrelorun; antilipidemik ilaçlar grubundan PCSK9 inhibitörleri olan alirocumab ve evolocumabın gebelikte kullanımları sonucunda potansiyel teratojenik etkileri olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.

Yeni Oral Antikoagülan Ajanlar

Dabigatran

Dabigatran eteksilat (Pradaxa®), oral yolla verilen direkt trombin inhibitörüdür. Oral doz uygulamasından sonra, dabigatran eteksilat aktif madde olan dabigatrana dönüştürülür. Dabigatran ayrıca dört farklı asil glukuronide metabolize edilir ve hepsi de dabigatrana benzer aktiviteye sahiptir. Plazma proteinine bağlanma oranı yaklaşık % 35'tir ve yarılanma ömrü 12-17 saattir^{5,6}. Dabigatran'ın günlük tedavi dozu 2 x 150 mg veya 2 x 110 mg'dir. Gebelik ile ilgili sıçanlarda ve tavşanlarda üreme çalışmaları yapılmıştır. Hayvan çalışmalarında dabigatranın herhangi bir dozunda konjenital malformasyonlarda artış olmadığı belirtilmektedir. Bununla birlikte, dabigatranın sıçanlardaki konseptus ürünüde canlılığı azalttığı ve bunun ilacın antikoagülan etkilerine atfedildiği belirtilmiştir. FDA, insan dozundan üç kat fazla olan dozda ve anneye toksik düzeyde olan dozun konseptus canlılığında azalmaya yol açtığını, tavşanlarda embriyotoksitenin insan dozunun 13 kat yüksek doz seviyelerinde meydana geldiğini belirtmiştir⁷. Sıçanlara insan dozunun 2.6 - 3 katı verildiğinde fetal kafatası kemiklerinde ve vertebrada gecikmiş veya düzensiz ossifikasyon insidansını artırdığı, bununla birlikte, sıçan ya da tavşanlarda majör malformasyonlara neden olmadığı belirtilmiştir. Dabigatran, çiftleşmeden önce erkek ve dişi sıçanlara verildiğinde implantasyon sayısında düşme saptanmıştır⁶.

2 yıllık araştırmalarda, dabigatranın fareler ve sıçanlarda yapılmış deneylerde karsinojenik veya mutajenik olmadığı saptanmıştır. Erkek ve dişi fare doğurganlıkları üzerinde herhangi bir advers etki gözlenmemesine karşın, yukarıda belirtildiği gibi ilacın implantasyonda verildiğinde (gebelik 6. gün) implantasyon sayısını azalttığı gösterilmiştir⁶.

Dabigatran, plazma proteinlerine düşük oranda bağlanması ve uzun eliminasyon yarı ömrü sebebiyle, maternal kompartmanın üçte biri konsantrasyonunda insan plasentasından fetal kompartmana geçmektedir^{8,9}. Bir ex vivo insan plasenta ikili perfüzyon modeli, dabigatranın gebeliğin term döneminde plasentayı geçtiğini, bununla birlikte ön ilaç olan dabigatran eteksilat mesilatın plasental geçişinin sınırlı olduğunu göstermiştir⁹. Gebelik sırasında direkt trombin inhibitörlerinin güvenilirliğini değerlendirmek için veriler yetersiz olduğu için gebelik sırasında bu ajanların kullanılmaması gerektiği bildirilmektedir¹⁰⁻¹².

Rivaroksaban

Rivaroksaban (Xarelto®), aktif faktör X (faktör Xa) 'nın oral bir inhibitörüdür. Rivaroksaban kısmi metabolizmaya uğrayarak inaktif metabolitlere dönüşür. Başta albumin olmak üzere plazma

proteinine bağlanma oranı % 92-95 ve sağlıklı kişilerde eliminasyon yarı ömrü 5-9 saattir^{5,13}. Apiksaban ile aynı farmakolojik alt sınıfta yer alır. Rivaroksaban'ın günlük tedavi dozu 1 x 15-20 mg'dır.

Sıçanlarda ve tavşanlarda oral rivaroksaban ile gebelik çalışmaları yapılmıştır. Sıçan ve tavşan çalışmalarında, insan dozunun 4 katına maruz kaldıktan sonra canlı sıçan fetüslerinde ve yavrularında sayıca bir düşüş bildirilmiş, ancak maternal toksisiteye rağmen her iki türün doğum kusurlarında bir artış olmadığı saptanmıştır. İnsan dozunun yaklaşık 14 katı doz sıçanlara verildiğinde, fetal vücut ağırlıkları düşmüştür. İnsandaki maksimum dozun 6 katı dozda verildiğinde ise maternal kanama, maternal ve fetal ölüm görülmüştür¹³. Plasental geçiş; molekül ağırlığı (yaklaşık 436 g/mol), sınırlı metabolizma ve eliminasyon yarılanma ömrü ile tutarlıdır. Oransal geçiş belirlenmemiş olsa da, bu durum yüksek oranda plazma proteini bağlaması sebebiyle sınırlı olabilir¹⁴. Ex vivo plasental perfüzyon modeli kullanılan bir çalışmada, plazma proteinine bağlanmamış rivaroksabanın insan plasentasını her iki maternal-fetal yönden geçtiği gösterilmiştir¹⁵. Üretici firma, gebelik sırasında ilacın verilmesinin anormal kanamalara neden olabileceği konusunda uarmaktadır. Aynı verilere ilişkin prelinik süreçte sıçan ve tavşan çalışmalarındaki plasental toksisiteye vurgu yapılmış ve bu ajan gebelik sırasında kontrendike olarak kategorize edilmiştir^{16,17}. 2016 yılındaki bir vaka raporunda, gebeliğin ilk 25 haftasında rivaroksaban kullanmış olup ağır vajinal kanamayla başvuran, sonrasında 40. haftada sağlıklı bir bebek doğuran bir hasta bildirilmiştir¹⁸. Bu rapor, gebelikte rivaroksaban maruziyeti olup sağlıklı bir bebeğin doğumuyla sonuçlanan bir olgu olarak sunulmuştur.

Rivaroksaban tedavisi altındayken gebe kalıp, gebeliğini öğrendiği 19. haftada tedaviyi kesen bir hastanın bebeğinde konjenital malformasyon gözlenmediği bildirilmiştir. Bu vakada 24 yaşındaki annede tekrarlayan venöz tromboemboli öyküsü, hepatit C pozitifliği, sigara kullanımı ve metadon ikame tedavisi mevcut olduğu; ayrıca, gestasyonel diyabet için insülin tedavisi aldığı belirtilmektedir. Gebelik tespit edildiğinde rivaroksaban tedavisi düşük moleküler ağırlıklı heparin ile yer değiştirmiş ve 40. haftada normal bir erkek bebek doğmuştur. Bebeğin baş çevresinin doğumda 7. persentilde olması ve metadon çekilmesinin takibi için hospitalizasyonuna rağmen, 13 hafta boyunca yapılan genel pediatrik muayenesinin normal olduğu belirtilmiştir¹⁹. Almanya'da yapılan 2016 yılındaki bir çalışmada, rivaroksabana maruz kalan 37 gebelik sonucu bildirilmiştir. Tüm gebeliklerde maruziyetin 1. trimesterde olduğu, 36 kadında gebelik tespit edildiğinde rivaroksaban tedavisinin durdurulduğu, ancak 1 gebenin gestasyonel 26. haftaya kadar tedavisine devam edildiği bildirilmiştir. Gebelik sonuçları 6

spontan abortus, 8 elektif abortus ve 23 canlı doğum olarak saptanmıştır. 37 olgudan 1 tanesinde majör doğum kusuru (konotrunkal kalp defekti) olduğu ve bu olgudaki annenin bir önceki gebeliğinde de rivaroksaban maruziyeti olmadan kardiyak defektli bir doğum yaptığı belirtilmiştir⁴. Karsinogenez için yapılan iki yıllık çalışmalarda, fertilitite ve mutajenite çalışmaları fareler ve sıçanlarda negatif olarak saptanmıştır¹³.

Bu çalışmalar gebeliğin erken döneminde gebeliğinin farkında olmadan rivaroksabana maruz kalmış olan kadınlara güvence verebilir. Bununla birlikte, bu çalışmalardaki sınırlı kohort boyutu, çalışmanın gücünü kısıtlamaktadır. Dolayısıyla malformasyon riskindeki artışı dışlamakta yetersiz kalmakta ve gebelik sırasında rivaroksaban kullanımını destekleyememektedir. 1. trimesterde gebeliğini bilmeden rivaroksaban maruziyetinde rastlanan tüm olgularda, antikoagülasyon rejimi yeniden gözden geçirilmeli ve normal fetal gelişmeyi değerlendirmek için detaylı ultrasonografi önerilmelidir⁴. Veriler, gebelik sırasında oral faktör Xa inhibitörlerinin güvenilirliğini değerlendirmek için yetersizdir. Bu ajanların gebelikte kullanılmasından kaçınılması gerektiği belirtilmektedir^{10,20}.

Apiksaban

Apiksaban (Eliquis®), rivaroksaban ile aynı farmakolojik sınıfta, faktör Xa'nın oral, geri dönüşümlü, seçici bir inhibitörüdür. İlaç, kısmen aktif olmayan metabolitlere metabolize edilir (yaklaşık % 25). Plazma proteinine bağlanma oranı yaklaşık % 87'dir. Yarılanma ömrü yaklaşık 6 saattir, ancak uzamış absorpsiyon nedeniyle olan doz tekrarları, yaklaşık 12 saatlik efektif bir yarılanma ömrüne neden olur^{5,21}. Apiksaban'ın günlük tedavi dozu 2 x 2.5-5 mg'dir.

Hayvan gebelik çalışmaları farelerde, sıçanlarda ve tavşanlarda yürütülmüştür. İmplantasyondan gebeliğin sonuna kadar apiksaban verilen bu türlerde, fetal maruziyetler ortaya çıkmış ancak kanama nedeniyle fetal malformasyonlar, toksisite veya maternal ve fetal ölüm riski artışı ile ilişkili bulunmamıştır. FDA'ya sunulan prelinik araştırmalarda, gebeliği boyunca plazma konsantrasyonuna dayalı insan dozunun 4 katı (sıçanda), 19 katı (farede) veya 1 katı (tavşanda) kadar dozlarla tedavi edilen sıçan, fare veya tavşan yavrularında malformasyonlarda artış göstermediği belirtilmektedir²¹.

Farelerde ve sıçanlarda yapılan iki yıllık çalışmalarda karsinogenite, mutajenite ve klastojenite gözlenmemiştir. Sıçanlarda insan maksimum dozunun 3-4 katları fertilitite üzerinde etki oluşturmamıştır. İnsan maksimum dozunun 5 katı implantasyondan itibaren verilen sıçanların erkek yavrularında yan etkiler oluşmazken, dişi yavrularda çiftleşme ve doğurganlık endekslerinde azalma olduğu bildirilmiştir²¹.

Geç dönem gebeliği olan sıçanlarda, fetal dokulardaki ilaç miktarının maternal dokulardan daha az olduğu saptanmış olmasıyla beraber, ana bileşiğin veya metabolitlerinin fetüse plasental geçişinin olduğunu göstermektedir²². Molekül ağırlığı (yaklaşık 460 g/mol), kısmi metabolizması, orta düzey plazma proteini bağlanma oranı ve uzun etkili yarılanma ömrü ile uyumlu olarak; bağlanmamış apiksabanın, insan plasentasını term dönemdeyken kordon kanında maternal kan konsantrasyonun % 35-90'ı oranında geçtiği saptanmıştır²³. Veriler, gebelik sırasında oral faktör Xa inhibitörlerinin güvenilirliğini değerlendirmek için yetersizdir; hamilelikte kullanımından kaçınılması gerektiği belirtilmektedir^{23,24}.

Edoksaban

Edoksaban (Lixiana®) oral bir Xa faktörü inhibitörüdür. İlaç minimal metabolizmaya uğrayarak aktif metabolitlerine dönüşür. Plazma proteinine bağlanma oranı yaklaşık % 55'tir ve eliminasyon yarı ömrü 10-14 saattir^{5,25}. Edoksaban'ın günlük tedavi dozu 1 x 60 mg'dir.

Sıçanlarda ve tavşanlarda gebelik çalışmaları yapılmıştır. İnsan dozunun 49 katına kadar verilen oral dozlarda sıçanlarda teratojenik etkiler gözlenmemiştir. Post-implantasyon kaybın, ilacın en yüksek dozda verildiğinde gerçekleştiği, ancak bu etkinin maternal vajinal kanamaya sekonder olabileceği belirtilmektedir. İlaç, organogenezden sonra laktasyon 20. güne kadar insan dozunun yaklaşık 3 katına kadar olan dozlarda verildiğinde, dişi yavrularda maternal vajinal kanama ve öğrenme testinde gecikmeli kaçınma cevabı görüldüğü bildirilmiştir. İnsan dozunun 20 katına eşit ya da daha büyük dozların maternal toksisite ve embriyo-fötal toksisiteye neden olduğu saptanmıştır. Ayrıca ilacın fareler ve sıçanlarda karsinojenik etkilere neden olmadığı, mutagenез için yapılan testlerin çoğunun negatif ancak bir testin pozitif olduğu belirtilmiştir. Sıçanlarda doğurganlık üzerine herhangi bir etki görülmemiştir²⁵. Edoksabanın insan plasentasını geçip geçmediği bilinmemektedir. Molekül ağırlığı (yaklaşık 720 g/mol), orta düzey plazma proteini bağlanma oranı ve uzun eliminasyon yarılanma ömrü, ilacın fetusa geçebileceğini göstermektedir. Derin ven trombozu veya pulmoner emboli tanılarıyla gebeliğinde edoksaban maruziyeti olan 10 vaka bildirilmiştir. Bu gebeliklerde ilaca tahmini maruziyet ortalama 6 hafta olup; doğum sonuçları 6 canlı doğum (ikisi preterm), 1 birinci trimester spontan abortus ve 3 elektif terminasyon olarak bildirilmiştir²⁶.

Yeni Antitrombositer Ajanlar

Prasugrel

Prasugrel (Effient®), trombosit aktivasyonu ve agregasyonunun irreversible bir inhibitörüdür.

Prasugrel bağırsaklarda hidrolize olan ve plazmaya ulaşmadan aktif metabolit haline dönüştürülen bir ön ilaçtır. Aktif metabolitin eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 7 saat (2-15 saat arasında) olup serum albüminine % 98 oranında bağlanır^{5,27,28}. Trombosit agregasyon inhibitörlerinin alt sınıfındaki diğer ajanlar silostazol, klopidogrel, tiklopidin ve treprostindir. Prasugrel'in günlük tedavi dozu 1 x 10 mg'dir.

Deneyisel hayvan çalışmalarına dayanarak, prasugrel tedavisinin malformasyonları arttırması beklenmemektedir. Aktif metabolitin plazma konsantrasyonuna dayalı olarak yapılmış olan hayvan çalışmalarında, sıçanlarda insan dozunun 40 katına kadar ve tavşanlarda 30 katına kadar uygulandığında herhangi bir olumsuz sonuç alınmadığı belirtilmektedir. Sıçanlarda, bu doz seviyesinde, maternal toksisite ve doğum ağırlığında bir azalma saptanmıştır. Gebelik ve emzirme döneminde insan dozunun 150 katı dozda verilen hayvanların yavrularının gelişimi üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi olmadığı belirtilmektedir. Ayrıca yüksek dozlarda iki yıllık karsinogenite çalışmalarında farelerde hepatosellüler adenomlarda artış saptanmakla beraber sıçanlarda tümör oluşumu gözlenmemiştir. İlaç, yapılan çeşitli testlerde genotoksik veya klastojenik olarak bulunmamıştır. Erkek ve dişi sıçanların doğurganlığı üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı belirtilmektedir^{27,28}.

Ön ilaç prasugrel plazmada bulunmamaktadır. Aktif metabolitin insan plasentasını geçip geçmediği bilinmemektedir. Aktif metabolitin moleküler ağırlığı bilinmemekle beraber prasugrel'in moleküler ağırlığına (serbest baz için yaklaşık 374 g/mol) yakın olduğu düşünülmektedir. Uzun eliminasyon yarılanma ömrü, aktif metabolitin plasentayı geçebileceğini düşündürse de, albumine yüksek oranda bağlanma maruziyeti sınırlamaktadır⁵.

Gebelik boyunca bu ajana maruz kalmış bir kadının çocuğunda konjenital malformasyon saptanmadığına dair 2013 yılına ait bir vaka raporu bulunmaktadır. Bu vakada, göğüs ağrısı olan 32 yaşındaki kadında gebelik boyunca prasugrel (10 mg/gün) ve aspirin (81 mg/gün) kullanımı söz konusudur. Konsepsiyon tarihi belirsiz olmasına rağmen, akut kardiyak olayın erken gebelik döneminde meydana geldiği düşünülmektedir. Acil serviste başlangıçta aspirin, nitrogliserin ve morfin, daha sonra koroner girişim sırasında enoksaparin ve tirofiban verilen hastanın; stent yerleştirildikten sonra, prasugrel, aspirin, metoprolol, lisinopril ve atorvastatin ile tedavi edildiği belirtilmektedir. Gebeliği teşhis edildiğinde son üç ilacın kesildiği, fakat prasugrel ve aspirin tedavisinin devam ettiği bildirilmiştir. Sezaryen uygulanmadan 5 gün önce bu ilaçların da kesilmesiyle, doğan bebekte doğumsal kusurlar veya yenidoğan bozuklukları görülmemiştir²⁹.

Tikagrelor

Tikagerol (Brilinta®), siklopentil triazolpirimidin olarak gruplandırılan bir antiplatelet ajandır. Trombosit aktivasyonu ve agregasyonunun oral geri dönüşümlü bir inhibitörüdür. Tikagrelor, potensi yaklaşık olarak eşit başka bir metabolite metabolize olur. Hem ana ilaç hem de metabolit, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (>% 99) ve ortalama yarılanma ömürleri sırasıyla yaklaşık 7 ve 9 saattir^{5,30}. Tikagrelor'un günlük tedavi dozu 2 x 90 mg'dir.

Sıçanlarda ve tavşanlarda gebelik çalışmaları yapılmış, advers olaylar gözlemlenmiştir³¹. Sıçanlara, organogenez sırasında insan için önerilen maksimum doz olan günde iki kez 90 mg'ın yaklaşık 1-16.5 katı dozda oral dozlar verildiğinde, en yüksek dozdan kaynaklanan çoklu karaciğer lobu, sternumun tam olmayan ossifikasyonu ve pelvis eklem çıkığı rapor edilmiştir. Sıçanlara gebelik sonu ve laktasyon sırasında insan dozunun yaklaşık 10 katı olan bir doz verildiğinde, yavru ölümleri ve yavru büyümesine etkileri gözlemlenmiştir. Tavşanlarda, organogenez sırasında verilen insan dozunun 6.8 katı olan oral doz, safra kesesi oluşumunun gecikmesine ve hyoid, pubis ve sternumun tam olmayan ossifikasyonuna neden olmuştur³⁰.

Farelerde ve sıçanlarda yapılan çalışmalarda, farelerde veya erkek sıçanlarda kanserojen etki gözlemlenmemiştir. Dişi sıçanlarda insan dozunun 29 katı olan dozlar uterin karsinomalar, uterin adenokarsinomalar ve hepatosellüler adenomlarla ilişkilendirilmiştir. İnsan dozunun yaklaşık 8 kat daha düşük dozları ise kanserojen bulunmamıştır. Ana ilaç veya aktif metabolit mutajenik bulunmamıştır. Doğurganlık çalışmalarında, tikagrelorun erkek sıçanlar üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır ancak dişi sıçanlarda düzensiz süren östrus siklusu insidansı artmıştır³⁰.

Tikagrelorun veya onun aktif metabolitinin insan plasentasını geçip geçmediği bilinmemektedir. Ana ilacın moleküler ağırlığı (yaklaşık 523 g/mol) ve orta derecede uzun yarılanma ömrü, her iki ajanın da fetusa geçebileceğini gösterir. Bununla birlikte, yüksek plazma proteini bağlanma oranı, fetal maruziyeti sınırlamaktadır⁵. Gebelik sırasında tikagrelor ile tedavi edilen kadınlardan doğan bebeklerde konjenital anomalilere ilişkin epidemiyolojik bir çalışma rapor edilmemiştir.

Yeni Antilipidemik Ajanlar

Alirocumab

Alirocumab (Praluent®), insan proproteine dönüştürücü subtilisin kexin 9 (PCSK9) inhibitörü olup, antilipidemik ilaçlar grubuna dahildir. Subkütan enjeksiyon ile verilen bir insan

monoklonal antikorudur. Çalışılmamış olsa da, ilacın küçük peptidlere ve amino asitlere metabolize olması beklenir. Kararlı durumda, yarılanma ömrü 17-20 gündür^{5,32}. Alirocumab'ın tedavi dozu iki haftada bir maksimum 150 mg'a kadardır.

Hayvan gebelik çalışmalarında advers olaylar gözlenmemiştir. Sıçanlarda ve maymunlarda subkütan dozları ile gebelik çalışmaları yapılmıştır. Sıçanlarda, her iki haftada bir 150 mg olan insan dozunun 12 katına kadar olan dozlardaki maruziyetlerde embriyo-fetal gelişme üzerine bir etki gözlenmemiştir. Organogenezden doğuma kadar maymunlara insan dozunun 13 ve 81 katı olan dozlarda verildiğinde maternal etkiler gözlenmemiş, ancak 4-6 aylıkken yavru maymunlarında 'keyhole limpet hemocyanin antijen'e karşı humoral bağışıklığın supresyonu gözlemlenmiştir. İnfant maymunlarda embriyo-fetal, doğum öncesi veya doğum sonrası herhangi bir etki gözlenmemiştir. Monoklonal antikorların DNA veya kromozomları değiştirmesi beklenmemekle birlikte kanserojenlik veya mutajenik çalışmalar yapılmamıştır. Doğurganlık çalışmalarında, sıçanlarda ve maymunlarda herhangi bir yan etki gözlenmemiştir³².

Alirocumabın insan plasentasını geçip geçmediği bilinmemektedir. Moleküler ağırlığı (yaklaşık 146 kDa), ilacın en azından gebeliğin ilk yarısında plasentayı geçemeyeceğini göstermektedir. Bununla birlikte, yenidoğan maymunlarda ölçülebilir alirocumab serum konsantrasyonları maternal serum ile karşılaştırılabilir seviyelerde gözlenmiştir². Gebelikte alirocumaba özgü bilgiler mevcut değildir. Bununla birlikte, IgG moleküllerinin hamileliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde artan miktarda plasentayı geçtiği bilinmektedir³³.

Evolocumab

Subkütan olarak verilen evolocumab (Repatha®), PCSK9'a bağlanan bir insan monoklonal immüoglobülin G2'dir. Etkin yarılanma ömrü 11-17 gündür^{5,34}. Evolocumab'ın tedavi dozu ayda bir 420 mg'dır. Hayvan üreme çalışmalarında advers olaylar gözlenmemiştir. Hayvan teratojenite çalışmaları maymunlarda yürütülmüştür. Organogenezden doğuma kadar, tavsiye edilen insan dozu olan 2 haftada bir 140 mg ve ayda bir kez 420 mg'ın sırasıyla 30 ve 12 katı dozlarda verildiğinde embriyo-fetal veya postnatal gelişme üzerine herhangi bir etki gözlenmemiştir³⁴. İlaç, hamsterlerde yapılan çalışmalarda karsinojen bulunmamıştır. Hiçbir mutajenik çalışma yapılmamıştır, ancak monoklonal antikorların DNA veya kromozomları değiştirmesi beklenmemektedir. Hamsterlerde ve maymunlarda doğurganlık üzerinde ters etki gözlenmemiştir⁴.

Evolocumabın insan plasentasını geçip geçmediği bilinmemektedir. Molekül ağırlığı (yaklaşık 144 kDa), ilacın en azından gebeliğin ilk yarısında geçemeyeceğini göstermektedir. Ancak IgG

antikorlarının ikinci ve üçüncü trimesterde artan miktarlarda plasentayı geçtiği bilinmektedir³⁵.

Sonuç

Yeni oral antikoagülan ilaç grubundan olan dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban; antitrombotik ilaç grubundan olan prasugrel ve tikagrelor; antilipidemik ilaç grubundan olan alirocumab ve evolocumabın insan gebeliğinde güvenilirlikle kullanılabilmesi için daha fazla gözlemsel çalışma gerekmektedir. Çünkü mevcut veriler, yeni geliştirilen kardiyovasküler ajanların fetüse olabilecek potansiyel teratojenik etkilerini belgelemek ve bu ajanların gebelikte güvenilirlikle kullanımını önerebilmek için yetersizdir. İnsan gebelikleriyle ilgili yeterli veri birikimi olmadığı için birçoğu gebelikte kontrendike olarak gösterilmektedir. İnsan gebelik çalışmalarının olmaması, fetal riskin değerlendirilmesini engellemektedir.

Klinik endikasyon durumunda anneye sağlanan yarar, fetüsün karşılaşabileceği risklerden daha büyük olabilir. Dolayısıyla bu ajanların gebelikte kullanımlarının güvenilirliğini araştırırken, annenin mevcut hastalığı ve ilacı kullanma zorunluluğu göz ardı edilmemelidir. Teratojenik analizde, maternal klinik durumun yanında, ilacın maruz kalındığı gebelik dönemi ve kullanılan dozlar da göz önüne alınarak her vaka için ayrı ayrı değerlendirme yapılmalıdır. Bu ajanlara maruz kalacak olan gebe hastaların sayısının yakın gelecekte hızla artması muhtemel görülmektedir. Dolayısıyla güvenilir veriler literatürdeki yerini alana kadar, bu ilaçları doğurganlık çağındaki kadınlara reçetelendirmeden önce etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmaları gerektiği tavsiye edilmelidir.

Kaynaklar

1. McDonagh M, Peterson K, Holzhammer B, Fazio S. A systematic review of PCSK9 inhibitors alirocumab and evolocumab. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22:641-53.
2. Zhang H, Zhang P, Dong P, Yang X, Wang Y, Zhang H et al. Effect of ticagrelor versus prasugrel on platelet reactivity: a meta-analysis. *Coron Artery Dis.* 2017;28:597-604.
3. Yang J, Zeng P, Cai WY. Comparison of treatment outcomes of ticagrelor and clopidogrel among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2017;37:675-80.
4. Hoeltzenbein M, Beck E, Meixner K, Schaefer C, Kreutz R. Pregnancy outcome after exposure to the novel oral anticoagulant rivaroxaban in women at suspected risk for thromboembolic events: a case series from the German Embryotox Pharmacovigilance Centre. *Clin Res Cardiol.* 2016;105:117-26.
5. Briggs GG, Freeman RK, Towers CV, Forinash AB. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 11th ed. Alphen

- aan den Rijn, The Netherlands. 2017.
6. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. Product information: Pradaxa. Ridgefield, CT, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, 2018.
 7. U.S.FDA.2010. Dabigatran summary review. Erişim tarihi: 05.02.2018. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022512Orig1s000SumR.pdf
 8. Huisman MV. Further issues with new oral anticoagulants. *Curr Pharm Des.* 2010;16:3487-9.
 9. Bapat P, Kedar R, Lubetsky A, Matlow JN, Aleksa K, Berger H. et al. Transfer of dabigatran and dabigatran etexilate mesylate across the dually perfused human placenta. *Obstet Gynecol* 2014;123:1256-61.
 10. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuünemann HJ. American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):7-47.
 11. Cutts BA, Dasgupta D, Hunt BJ. New directions in the diagnosis and treatment of pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:102-8.
 12. Reprotox. Available from <http://www.micromedexsolutions.com>. Accessed at 11.12.2017.
 13. Janssen Pharmaceuticals Product information: Xarelto. Titusville, NJ, Janssen Pharmaceuticals, 2011.
 14. Huisman MV. Further issues with new oral anticoagulants. *Curr Pharm Des.* 2010;16:3487-9.
 15. Bapat P, Pinto LS, Lubetsky A, Berger H, Koren G. Rivaroxaban transfer across the dually perfused isolated human placental cotyledon. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213:710.e1-6
 16. Bayer. Product information: Xarelto 20 mg film-coated tablets. Leverkusen, Bayer, 2017.
 17. Cutts BA, Dasgupta D, Hunt BJ. New directions in the diagnosis and treatment of pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:102-8.
 18. Myers B, Neal R, Myers O, Ruparelia M. Unplanned pregnancy on a direct oral anticoagulant (rivaroxaban): A warning. *Obstet Med.* 2015;9:40-2.
 19. Konigsbrugge O, Langer M, Hayde M, Ay C, Pabinger I. Oral anticoagulation with rivaroxaban during pregnancy: a case report. *Thromb Haemost* 2014;112:1323-4.
 20. Uptodate. Dabigatran: drug information. Available from: https://www.uptodate.com/contents/dabigatran-drug-information?source=search_result&search=dabigatran&selectedTitle=1~132#references. Accessed at 13.12.2017.
 21. Bristol-Myers Squibb, Product information. Elikvis. New York, Bristol-Myers Squibb, 2012.
 22. Wang L, He K, Maxwell B, Grossman SJ, Tremaine LM, Humphreys WG, et al. Tissue distribution and elimination of [¹⁴C]apixaban in rats. *Drug Metab Dispos.* 2011;39:256-64.
 23. Bapat P, Pinto LSR, Lubetsky A, Aleska K, Berger H, Koren G, et al. Examining the transplacental passage of apixaban using the dually perfused human placenta. *J Thromb Haemost.* 2016;14:1436-41.

24. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:e691S-736S.
25. Daiichi Sankyo. Product information: Savaysa. Tokyo, Japan, Daiichi Sankyo, 2015.
26. Uptodate. Edoxaban: drug information. Available from: https://www.uptodate.com/contents/edoxaban-drug-information?source=search_result&search=edoxaban&selectedTitle=1~67. Accessed at 17.12.2017.
27. Lilly. Product information: Effient. Indianapolis, IndianaEli Lilly, 2009.
28. Daiichi Sankyo. Product information: Effient. Tokyo, Japan, Daiichi Sankyo, 2009.
29. Tello-Montoliu A, Seecheran NA, Angiolillo DJ. Successful pregnancy and delivery on prasugrel treatment: considerations for the use of dual antiplatelet therapy during pregnancy in clinical practice. J Thromb Thrombolysis 2013;36:348-51.
30. Astra Zeneca. Product information: Brilinta. Cambridge, UK, AstraZeneca, 2011.
31. Uptodate. Ticagrelor: drug information. Available from: https://www.uptodate.com/contents/ticagrelor-drug-information?source=search_result&search=ticagrelor&selectedTitle=1~69. Accessed at 05.12.2017.
32. Sanofi Aventis. Product information: Praluent. Paris, France, Sanofi-Aventis, 2015.
33. Uptodate. Alirocumab: drug information. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/alirocumab-drug-information?source=preview&search=alirocumab&anchor=F28895637#F28895637>. Accessed at 17.12.2017.
34. Amgen. Product information. Repatha. Thousand Oaks, Ca, Amgen, 2016.
35. Uptodate. Evolocumab: drug information. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/evolocumab-drug-information?source=preview&search=evolocumab&anchor=F29871556#F29871556>. Accessed at 17.12.2017.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Duygun Altıntaş Aykan
Kahramanmaraş Sütçü İmam University
Faculty of Medicine
Department of Pharmacology,
Kahramanmaraş, Turkey
e-mail: altintasduygun_dr@yahoo.com

Geliş tarihi/ Received: 03.01.2018**Kabul tarihi/Accepted:** 06.02.2018