

Derleme

Antikoagülasyonda Yeni Ajanlar

(New agents used for anticoagulation)

Fatma KEREN ¹, Özlem ŞAHİN BALÇIK ²¹ Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA² Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, ANKARA**ÖZET**

Oral antikoagülasyonda sık kullanılan varfarinin terapötik aralığı dardır. Uzun süre tedavi almak zorunda olan hastalar için takip zorluğu oluşturur. Oral antikoagülan kullanılırken amaç hastayı kanama ve/veya trombozdan korumak ve etkin antikoagülasyon sağlamaktır. Bu nedenle takip ve kullanımı kolay olan, ilaç-yemek etkileşimi olmayan yeni moleküller geliştirilmiştir. Yeni ajanlar faktör Xa ve IIa (thrombin) inhibitörleridir. Ülkemizde halen kullanılan yeni oral antikoagülanlar dabigatran, rivaroxaban, apixaban preparatlarıdır. Venöz tromboembolide primer tedavi ve sekonder korumada, total kalça ve diz artroplastisi sonrası venöz tromboemboli profilaksisinde, nonvalvüler atrial fibrilasyon sonrası inme ve sistemik emboliyi önlemede endikasyonları vardır. Bu ajanlar şimdilik temkinli kullanılmaktadır. Halen kanama komplikasyonuna karşı tedavi seçenekleri yoktur. Geliştirilmekte olan antidotlar kanama komplikasyonlarının önleminde ümit vaat etmektedir. Yeterli veri bulunmayan bu ajanlar halen gebelik döneminde kullanıma uygun değildir. Bu derlemede yeni oral antikoagülanlardan bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: Antikoagülasyon; Varfarin; anti-FXa; anti-FIIa

ABSTRACT

Warfarin which is commonly used for oral anticoagulation has a narrow therapeutic range. It creates difficulties in following for the patients who are taking long-term treatment. When using oral anticoagulants; the aim is to protect the patient from bleeding and/or thrombosis, and to provide effective anticoagulation. Therefore new molecules with easy use and follow-up and free from drug-food interaction are developed. New agents are inhibitors of factor Xa and IIa (thrombin). In our country, the new oral anticoagulant preparations dabigatran, rivaroxaban and apixaban are still in use. Its indications include primary treatment and secondary prevention of venous thromboembolism, prophylaxis of venous thromboembolism after total hip and knee arthroplasty and prevention of stroke and systemic embolism after nonvalvular atrial fibrillation. For now these agents are used cautiously. There is still no treatment options against bleeding complications. Antidotes that are being developed are promising for prevention of bleeding complications. These agents still don't have enough data for use during pregnancy. In this study we will discuss the new oral anticoagulants.

Key Words: Anticoagulation; Warfarin; anti-FXa; anti-FIIa

GİRİŞ

K vitamin antagonisti olan varfarin 80 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. K vitaminine bağlı olan faktör II, VII, IX ve X'u inaktive ederek antikoagülasyon sağlar. Protein C ve S de varfarinden etkilenir ancak yarılanma süreleri diğer faktörlerden daha kısa olduğu için tedavinin başlangıcında tromboza yatkınlık riski oluşur. Bu nedenle tedavinin erken dönemlerinde heparin-düşük molekül ağırlıklı heparin gibi ek bir antikoagülanla birlikte kullanılarak bu risk en aza indirilmeye çalışılır. Oral yolla kullanılan varfarinin etkinliği International Normalized Ratio (INR) değeri ile takip edilir^{1,2}.

Oral antikoagülanlar hastayı kanama ve/veya trombozdan korumak ve etkin antikoagülasyon sağlamak amacıyla uzun sürelerle kullanılır. Bu da takibi ve kullanımı kolay, ilaç-yemek etkileşimi olmayan yeni moleküllerin arayışına neden olmuştur.

Bu amaçla factor Xa ve IIa (thrombin) inhibitörleri geliştirilmiştir. Ülkemizde halen kullanılan yeni oral antikoagülanlar dabigatran, rivaroxaban, apixaban preparatlarıdır. Bu derlemede son yıllarda kullanılmakta olan yeni oral antikoagülanlardan bahsedilecektir.

Dabigatran

Dabigatran etexilat bir ön ilaçtır ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration-FDA) tarafından onaylanan ilk oral antitrombin inhibitörüdür. Plazma ve karaciğerde aktif metaboliti olan dabigatrana dönüşür. Geri dönüşümlü olarak trombine bağlanıp antikoagülan etkisini gösterir³.

Dabigatran nonvalvüler atrial fibrilasyonu olan erişkin hastalarda inme ve sistemik emboli önlenmesinde FDA, Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency-EMA) ve Kanada'nın Sağlık Ürünleri ve Gıda Şube'nden (The Health Products and Food Branch-HPFB) onay almıştır. Ayrıca elektif total kalça veya diz protezinde primer korunmada, erişkin hastalarda venöz tromboembolik olaylarda EMA ve HPFB onayı almıştır.

Yazışma adresi:

Dr. Fatma KEREN
Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara
e-mail: drffatma@gmail.com
Yazının geldiği tarih : 01.04.2014
Yayına kabul tarihi : 05.04.2014

Dabigatranın farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

RE-LY (Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, varfarin, compared with dabigatran) çalışması atrial fibrilasyonlu 18,113 hastada varfarin ve dabigatranı karşılaştırmış 2009 yılında açıklanan sonuçlara göre; venöz tromboemboli riski varfarin ile %1,69/yıl, dabigatran 150 mg/2x1 ile %1,11/yıl saptanmış ve dabigatran varfarinden daha etkin bulunmuştur ($P < .001$). Dabigatran 110 mg ile ise venöz tromboemboli riski %1,53/yıl saptanmış ve varfarin kadar etkin bulunmuştur. Aynı çalışma major kanamadan korunmada varfarin ile %3,36/yıl, dabigatran 150 mg/2x1 ile 3,11%/yıl ($P = .31$), dabigatran 110 mg/2x1 %2,71/yıl ($P = .003$) saptanmıştır. Düşük doz dabigatranın daha güvenli olduğu görülmüştür⁵.

Akut venöz tromboembolide 2564 hastada yapılan RE-COVER (Dabigatran versus varfarin in the treatment of acute venous thromboembolism) çalışması dabigatran 150 mg/2x1 ile varfarin karşılaştırılmış, mortaliteden korunma açısından varfarin %2,1, dabigatran %2,4 saptanmıştır ($P < .001$)⁶.

RE-NOVATE II (Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty) çalışma sonuçları 2011'de yayınlanmış, total kalça artropastisi sonrası dabigatran 220 mg ve enoxaparin 40 mg karşılaştırılmış, venöz tromboemboli ve mortaliteden koruma açısından aralarında fark saptanmamıştır ($p = .43$). Yine major kanama komplikasyonu iki grupta da benzer bulunmuştur ($p = .40$)⁷.

Wallentine ve ark.'nın 2010 yılında sunduğu RE-LY (Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, varfarin, compared with dabigatran) çalışması sonuçlarına göre dabigatran 150 mg/2x1 ile inme riskinde, dabigatran 110 mg/2x1 ile intrakranial kanamada varfarine üstün bulunmuştur ($P < .001$, $P < .001$)⁸.

RE-MODEL (Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of

venous thromboembolism after total knee replacement) çalışmasında major kanama açısından enoxaparin 40 mg, dabigatran 220 mg ve dabigatran 150 mg karşılaştırılmış ve her 3 kolun arasında güvenilirlik açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer sonuçlar RE-MOBİLİZE (Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery) çalışmasında da görülmüştür^{9,10}.

Dabigatran dozu kreatinin klirensi (CrCl) 30 ml/dk/1,73 m² üzerinde olan hastalar için 150 mg/2x1 olarak belirlenir. CrCl 15-30 ml/dk/1,73 m² arasında olan hastalara FDA önerisi ile 75 mg/2x1 önerilir. Orta derecede karaciğer yetmezliğine (Child-Pugh sınıf B) kadar dabigatran doz değişikliği önerilmez. Ancak ileri derece yetmezliklerde dabigatran kullanımı önerilmemektedir. Mevcut verilerdeki yetersizlik nedeniyle henüz gebe ve emziren kadınlarda kullanımı önerilmez¹¹.

Yapılan çalışmalar dispepsi şikayeti varfarinle kıyaslandığında dabigatrande daha fazla görülmüştür (%10 dabigatran, %5,8 varfarin)¹².

Dabigatran kullanan grupta miyokard infarktüsü (MI) %0,8 iken varfarinde %0,64 saptanmıştır. Bu çalışmalarda mekanizması anlaşılamasa da dabigatran ile MI, kardiyak ölüm ve unstabl anjina pektoris gelişimi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur^{13,14}.

Rivaroxaban

Rivaroxaban ilk kullanılan FXa inhibitörüdür. Geri dönüşümlü olarak FXa'nın aktif kısmına bağlanır ve antitrombinden bağımsızdır¹⁵.

Rivaroxabanın farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Rivaroxabanın varfarin ile karşılaştırıldığı ROCKET AF (Rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation) çalışmasının 2011 sonuçlarına göre venöz tromboemboliden korunmada varfarine göre üstün bulunmuştur ($p < .001$).

Tablo 1. Oral Antikoagülanların Özelliklerinin Karşılaştırılması⁴

Özellikler	Varfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Hedef	Vitamin K epoksit redüktaz	FIIa	FXa	FXa
Ön ilaç	Hayır	Evet	Hayır	Hayır
Biyoyararlanım %	>95	6,5	>80	50
Metabolizma	Karaciğer ve CYP*2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C18, CYP2C19	Karaciğer	Karaciğer ve CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2	Karaciğer ve CYP3A4
Plazma Proteinlerine Bağlanma %	97	35	95 (özellikle albümin)	87
Yarılanma Ömrü (saat)	40	14-17	5-99, 13 (yaşlıda)	10-14
Eliminasyon	%92 böbrek	%80 böbrek, %20 fekal	%66 böbrek, %33 fekal	%27 böbrek, %67 fekal
Monitörizasyon	INR**	Gerek Yok	Gerek Yok	Gerek Yok
Zirve etki (saat)	72-96	2	2-4	3-4
Antidot	Vitamin K	Yok	Yok	Yok
Diyalizle temizlenme	Hayır	Evet	Hayır	Hayır

*CYP= cytochrome; **INR= international normalized ratio

Aynı çalışmada kanamaya bağlı komplikasyonlarda varfarin ile benzer özellikler göstermiştir ($p = .44$)^{16,17}

RECORD 4 (Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty) çalışmasında rivaroxaban 10 mg/4x1 ve enoxaparin 30 mg/2x1 karşılaştırılmış; VTE ve mortaliteden korumada üstün bulunmuştur ($p = .0118$). Aynı çalışmada majör kanama komplikasyonu benzer saptanmıştır ($p = .1096$)¹⁸. EINSTEIN (Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism) çalışması 2012 verilerinde pulmoner tromboemboli tedavisinde enoxaparin ve varfarin kombine tedavisi ile karşılaştırılan rivaroxaban, rekürren semptomatik venöz tromboemboliden korumada anlamlı derecede etkili bulunmuş ($p = .003$), kanama komplikasyonu açısından ise benzer bulunmuştur ($p = .23$)¹⁹.

Cohen ve ark.'nın 2013 yılında sunduğu bir çalışmada VTE hastalarında rivaroxaban 10 mg/4x1 ile enoxaparin 40 mg karşılaştırılmış ve VTE ve mortaliteden korunma açısından anlamlı derecede üstün bulunmuştur ($p = .0025$). Kanama komplikasyonu ise rivaroxaban grubunda daha yüksek saptanmıştır ($p < .001$)²⁰.

Total kalça artroplastisi sonrası tromboflakside 10 mg 2x1, 35 gün önerilir. CrCl 30 ml/dk/1.73 m² üzerinde doz ayarlaması gerekmezken, bu değer altında kullanılması önerilmez. Derin ven trombozu ve pulmoner embolide ise 15 mg 2x1, 3 hafta kullanımı takiben 20 mg günde tek doz 3-6 ay kullanımı önerilmiştir. CrCl 30 ml/dk/1.73 m² üzerinde doz ayarlaması gerekmezken, 15 ml/dk/1.73 m² altında kullanımı önerilmez. Non valvüler AF sonrası inmeyi önlemede CrCl ≥ 50 mL/dk/1.73 m² ise günde 20 mg, CrCl 30-49 mL/dk/1.73 m² olanlarda günde 15 mg önerilirken, CrCl < 30 mL/1.73 m² kullanımı önerilmez. Veriler yeterli düzeyde olmamakla birlikte hafif karaciğer yetmezliklerinde doz ayarlaması gerekirken, orta ve ağır yetmezliklerde kullanılması önerilmez. Yine gebelik ve emzirme döneminde kullanımıyla ilgili yeterli veri yoktur ve kullanımı önerilmez. En önemli yan etkisi kanama olmakla beraber, kas-iskelet ağrısı, kaşıntı, üst karın ağrısı ve senkop da görülebilir²¹.

Apixaban

Apixaban oral direk FXa inhibitörüdür, serbest ve pıhtıya bağlı FXa'yı inhibe eder, protrombinaz aktivite de gösterir²².

Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Apixaban non-valvular AF'ye bağlı inme ve sistemik embolinin önlenmesinde (FDA, EMA ve HPFB) ve elektif total kalça ve diz artroplastisinde

VTE birincil korunmasında (EMA ve HPFB), erişkin hastalarda kullanım için onaylanmıştır.

AVERROES (Apixaban in patients with atrial fibrillation) çalışması 2011 sonuçlarına göre AF tanılı hastalarda apixaban ve aspirin kıyaslanmış, VTE profilaksisinde anlamlı derecede etkin bulunmuştur ($p < .001$). Major kanama komplikasyonu ise her iki grupta eşit saptanmıştır ($p = .57$)²³.

Postop total diz artroplastisi sonrası VTE'den koruma amaçlı 5mg 2x1 apixaban, varfarin ile kıyaslanmış, apixaban anlamlı derecede koruyucu bulunmuştur ($p = .01$). Aynı çalışmasında varfarine karşı major kanama riskinin anlamlı derecede az olduğu görülmüştür ($p < .001$)²⁴.

ADVANCE-3 (The apixaban dose orally vs anticoagulation with enoxaparin) çalışması total kalça artroplastisi sonrası VTE'den korunma ve mortaliteyi azaltma yönünden apixaban 2.5 mg 2x1 ve enoxaparin 40 mg karşılaştırılmış ve apixaban anlamlı oranda daha koruyucu bulunmuştur ($p < .001$). Kanama komplikasyonu ise her iki grupta benzerdir ($p = .72$)²⁵.

Uzamış VTE'de plasebo ile apixaban karşılaştırılmış; hem 2,5 mg 2x1 hem de 5 mg 2x1 apixaban semptomatik VTE ve mortaliteyi önlemede etkin bulunmuştur ($p < .001$, $p < .001$)²⁶.

ADVANCE 1-2 çalışmalarında total diz artroplastisi sonrası VTE profilaksisinde apixaban 2,5 mg/2x1 ve enoxaparin 30-40 mg ile kıyaslanmış en az enoxaparin kadar etkin saptanmıştır^{27,28}.

Nonvalvüler AF'ye bağlı inme profilaksisinde 5 mg/2x1 önerilir. Eğer hasta 80 yaş ve üzerindeyse, vücut ağırlığı 60 kg ve altında ise veya serum kreatinin değeri 1,5 mg/dl üzerinde ise, bu 3 faktörden 2'si bulunuyorsa apixaban dozu 2,5 mg/2x1 kullanılmalıdır. CrCl 25 ml/dk/1.73 m²'den daha az ve serum kreatini 2,5 mg/dl'den fazla olan hastalarda apixaban tedavisi kullanılmamalıdır. Hafif karaciğer yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur. Orta şiddette karaciğer yetmezliğinde (Child-Pugh B) yeterli veri bulunmamakla beraber, ileri derece yetmezliklerde (Child-Pugh C) kullanımı önerilmez.

Gebelik ve emzirme dönemine ait yeterli veri bulunmamakta ve kullanımı önerilmemektedir. Teröpatik ve profilaktik dozlarda en sık görülen yan etki kanamadır. Bulantı, karaciğer enzim yüksekliği, senkop ve döküntü nadir olarak görülebilir²⁹.

Edoxaban

Edoxaban oral yolla kullanılan aktive FXa inhibitörüdür. Günde tek doz 30-60 mg kullanılır. Yarılanma ömrü 6-10 saattir, absorpsiyonu yiyeceklerden etkilenmez. Böbrek yoluyla atılır, venöz tromboemboli profilaksisi, tedavisi ve non valvüler AF'de kullanılır³⁰.

Yeni Oral Antikoagülanlar ve İlaç Etkileşimi

Yeni oral antikoagülanların ilaç etkileşimleri oldukça azdır. Dabigatran etexilate bir ön ilaç olduğu için p-glikoprotein ile taşınır ve p-glikoprotein inhibitörleri (amiodaron, verapamil, kloritromisin, ketakanazol) ile düzeyi azalırken, p-glikoprotein aktivatörleri (rifampisin, karbamazepin, fenitoin) ile düzeyi fazla gelebilir. Bu durumlarda doz ayarlaması gerekebilir^{31,32}.

Rivaroxaban sitokrom emzim sistemi ile metabolize olur ve p-glikoprotein substratıdır. P-glikoprotein aktivatör ve inhibitörlerinden etkilenir. Ancak ilaç dozu ayarlaması gereken ölçüde değişiklik olmaz^{32,33}.

Apixaban sitokrom-P3A4 ve p-glikoprotein substratıdır. Eğer sitokrom-P3A4 ve p-glikoproteinini güçlü inhibitörleri (ketakanazol, itrakanazol, ritonavir, kloritromisin) kullanılıncaksa apixaban dozu 2,5 mg/2X1 dozuna düşülebilir. Enzim aktivatörleri (rifampin, karbamazepin, fenitoin) kullanımında ise apixabanın biyoyararlanımı artacaktır^{29,32}.

Yeni Oral Antikoagülanlar ve Laboratuvar Takibi

Yeni oral antikoagülanların koagülasyon parametreleri ile takibi gereksizdir. Ancak doz aşımı, acil operasyon gerektiren durumlar ve kanamada takip yapılır. Protrombin zamanı (PT) her üç oral antikoagülan için nispeten duyarsızken, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) dabigatran için daha duyarlıdır³⁴. Trombin zamanı dabigatrandan bir miktar etkilenir³⁵. Tüm yeni oral antikoagülanlar doz bağımlı olarak PT, aPTT değerlerinde yalancı düşmelere neden olur. Dabigatran için trombin zamanı kullanılabilsede rivaroksaban ve apixaban için anti-FXa düzeyi bakılmalıdır^{36,37}.

Operasyon Öncesi Değerlendirme

Yeni oral antikoagülanlarda perioperatif dikkat edilecek konular, operasyonun acil olup olmadığı, kanama ve böbrek fonksiyonlarıdır. Operasyon öncesi tedavi kesme kararı, aciliyet ve kanama riskine göre belirlenir³⁸.

Elektif cerrahi işlemlerde kanama riski standart riskle aynıysa (kolonoskopi, komplike olmayan laparoskopi), CrCl >50 ml/dk/1.73 m² ise dabigatran preop 48. saatte kesilir. Rivaroxaban ve apixaban ise en az 24 saat önce kesilmelidir. CrCl 30-50 ml/dk/1.73 m² arasında ise dabigatran 72 saat önce, 30 ml/dk/1.73 m² altında ise 4 gün önce kesilmelidir. Bu durumlarda rivaroxaban ve apixaban 48 saat önce kesilmelidir³⁸. Hasta bu dönemde düşük molekül ağırlıklı heparin ile korunmalıdır.

Trombolitik tedavi gerektiren akut inmelere hasta beraberinde yeni oral antikoagülan da kullanıyorsa kanama riskinin çok yüksek olacağı

anlamına gelmez, literatürde son dozdan 7 saat sonra trombolitik kullanılan ve başarılı sonuçlar elde edilen olgular vardır³⁹.

AF 48 saatten daha uzun sürmüştü, kardiyoversiyondan en az 3 hafta önce ve 4 hafta sonrasında antikoagülasyon önerilir. RE-LY çalışmasıyla görülmüştür ki dabigatran kullanan hastaların kardiyoversiyon sırasında tedaviye devam edilmesi yeterli antikoagülasyon sağlar. Rivaroxaban ve apixaban için ise henüz yeterli veri bulunmamaktadır⁴⁰.

Operasyon sonrası yeni oral antikoagülanlara başlama tamamen hemostazın sağlanması ile alakalıdır. Minör cerrahi operasyonlarda hemostaz kontrolü sağlanmışsa aynı gece tedaviye tekrar başlanabilir. İlk doz olarak dabigatran 75 mg, rivaroxaban 10 mg ve apixaban 2,5 mg önerilir ve devamında standart dozla devam edilir. Komplike abdominal veya ürolojik cerrahilerde ise hemostaz sağlanana kadar yeni oral antikoagülanlar verilmemelidir³⁸.

Kanama Komplikasyonları ve Doz Aşımı ile Mücadele

Dabigatranın yarılanma ömrü 14 saat civarındadır ve normal renal fonksiyonları olan hastada bu süre sonrasında etkinliği azalır. Son dozdan sonraki 2 saat içinde hastaya aktif kömür verilmesi emilimini azaltır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki 4 saatlik bir hemodiyaliz sonrası dabigatran dozunun yaklaşık %60'ı elemine edilebilir. Acil durumlarda hemodiyaliz dabigatran kullanan hastalar için kurtarıcı bir çözümdür^{41,42}.

Protrombin kompleks konsantreleri (PCC) rivaroxabanın etkinliğini geri çevirse de dabigatran için etkin bulunmamıştır⁴³.

Dabigatran antidotu (aDabi-Fab) geliştirilmektedir. Antidotun dabigatrana afinitesi trombine afinitesinden 350 kat fazladır. Sunulan ilk raporda antidotun koagülasyon testlerini ve trombosit agregasyonunu etkilemediği belirtilmiştir⁴⁴.

Rivaroxaban %90'ın üzerinde plazma proteinlerine bağlanır, bu nedenle diyaliz ile atılmaz. Aktif kömür emilmemiş ilacı bağlayarak gastrointestinal atılımı sağlayabilir. Kanaması olmayan hastalar üzerinde 4 faktör içeren PCC (Faktör II, VII, IX ve X) ile yapılan ve rivaroxabanın etkinliğini geri döndürmeyi amaçlayan çalışmada başarılı sonuçlar elde edilmiştir⁴³.

Faktör Xa inhibitörlerine karşı antidot olan rekombinant protein (r-Antidote, PRT064445) ile sıçan modellerinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir ve gelecekte kullanım açısından ümit vaat etmektedir⁴⁵.

Apixabanın antidotu yoktur. Yüzde 87 oranında proteine bağlı olarak taşındığı için diyalizle düzeyi değiştirilemez⁴⁶.

SONUÇLAR

Yeni oral antikoagülanların gelişmesi ile varfarine alternatif tedavi seçenekleri oluşmuştur. Direk trombin inhibitörü dabigatran, FXa inhibitörleri rivaroxaban, apixaban yeni oral antikoagülanlardır ve ülkemizde de kullanılmaktadır.

Venöz tromboemboli primer tedavi ve sekonder korumasında, total kalça ve diz artroplastisi sonrası venöz tromboemboli profilaksisinde, non-valvüler AF sonrası inme ve sistemik emboliyi önlemede endikasyonları olan bu ajanların şimdilik

temkinli kullanılmasının sebebi kanama komplikasyonuna karşı takip ve tedavi seçeneklerinin bulunmamasıdır.

Geliştirilmekte olan antidotlar kanama komplikasyonlarının önlenmesinde ümit vaat etmektedir. Yeterli veri bulunmayan bu ajanlar halen gebelik döneminde kullanıma uygun değildir.

Yazarın beyanı: Çıkar çatışması bulunmamaktadır.
(**Conflict of interest statement:** None declared)

REFERANSLAR

- Keeling D, Baglin T, Tait C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. *Br J Haematol* 2011;154:311.
- Kearon C, Hirsh J. Changing indications for warfarin therapy. In: *Recent Advances in Blood Coagulation*. Poller L, Ludlam CA (eds). New York, Churchill Livingstone 1997:141-60.
- Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64:292-303.
- Funk DM. Coagulation assays and anticoagulant monitoring. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012:460-5.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361:2342-52.
- Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II): a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost* 2011;105:721-9.
- Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975-83.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178-85.
- Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplast* 2009;24:1-9.
- Pradaxa [package insert]. Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. 2011, March.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:397-402.
- Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012;125:669-6.
- Kreutz R. Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. *Fundam Clin Pharmacol* 2012;26:27-32.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
- Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32:2387-94.
- Turpie AGG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009;373:1673-80.
- Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366: 1287-97.
- Cohen AT. Rivaroxaban compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013;368:513-23.
- Xarelto [package insert]. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, 2011.
- Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation* 2010;121: 1523-32.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
- Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010;363:2487-98.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.
- Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009;361:594-604.
- Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010;375:807-15.
- Eliquis [package insert]. Princeton, NJ: Pfizer and Bristol-Myers Squibb, 2012.
- The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15.
- Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, et al. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost* 2011;9:2168-75.
- Scaglione F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:69-82.
- Turpie AG, Kreutz R, Llau J, Norrving B, Haas S. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban: an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2012;108:876-86.
- Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *J Thromb Haemost* 2011;9:133-9.
- Stangier J, Feuring M. Using the Hemoclot direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23:138-43.
- van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate: a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103:1116-27.
- Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost* 2010;104:1263-71.
- Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood* 2012;119:3016-23.
- De Smedt A, De Raedt S, Nieboer K, De Keyser J, Brouns R. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in a stroke patient treated with dabigatran. *Cerebrovasc Dis* 2010;30:533-4.
- Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123:131-6.
- Khadzhynov D, Wagner F, Formella S, et al. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost* 2013;109:596.
- Wanek MR, Horn ET, Elapavaluru S, et al. Safe use of hemodialysis for dabigatran removal before cardiac surgery. *Ann Pharmacother* 2012;46: e21.
- Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573.
- Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013;121: 3554.
- Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013;19:446.
- Wong PC, Crain EJ, Xin B, et al. Apixaban, an oral, direct and highly selective factor Xa inhibitor: in vitro, antithrombotic and antihemostatic studies. *J Thromb Haemost* 2008;6:820.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
- Turpie AGG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009;373:1673-80.