

Nöroloji Klinik Pratiğinde Yeni Oral Antikoagulan İlaçların Kullanımı

Usage of New Oral Anticoagulant Drugs in Clinical Practice of Neurology

Muhammed Nur Öğün, Uygar Utku

Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnme Merkezi, Kocaeli, Türkiye

ÖZET

Yeni oral antikoagulan ilaçların kullanımı günümüzde gittikçe artmaktadır. Amacımız bu ilaçlarla ilgili bilgi düzeyini arttırmak ve günlük klinik pratikte daha güvenli kullanımını sağlamaktır.

Anahtar kelimeler: Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, İnme

ABSTRACT

It is increased the usage of new oral anticoagulant drugs currently. Our aim is to increase the level of knowledge about these drugs and to ensure the safety usage in daily clinical practice.

Key words: Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Stroke

İletişim (Correspondence):

Uzm. Dr. Uygar UTKU

Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnme Merkezi, Kocaeli, Türkiye
Tel: 05055725932 / E-mail: utkuzar@gmail.com

GİRİŞ

Antikoagulan ilaçlar tromboembolik olayları önlemede ve tedavi etmede önemi bilinmektedir. Warfarin'in tromboza karşı efektif bir koruyuculuk sağladığı ancak dar terapötik penceresinin, geniş doz yanıt varyasyonunun, çeşitli ilaç ve besin etkileşimlerinin olması ve rutin INR (International Normalized Ratio) ölçümünün gerekliliği ilacın klinikte kullanımı zorlaştırmaktadır. Son zamanlarda antikoagulan etkinliği değerlendirmek için ölçüm gerektirmeyen ve sabit dozla etkinlik sağlayabilecek yeni antikoagulan ilaç çalışmaları artmıştır (1,2). Bu yazının amacı yeni nesil oral antikoagulanlara genel bir bakış ve klinik pratikte kullanımları üzere kolay algoritmalar sunmaktır.

A-Yeni Oral Antikoagulanlar (YOAK): Genel Farmakolojileri ve Etki Mekanizmaları

Klinik kullanımda iki gurup yeni nesil oral antikoagulan mevcuttur;

- 1- Oral direk trombin inhibitörleri (Dabigatran),
- 2- Oral direk Faktör Xa inhibitörleri (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban).

K vitaminine bağlı koagülasyon faktörlerini inhibe eden vitamin K antagonistlerinden (VKA) farklı olarak bu ilaçlar koagülasyon kaskatında sadece bir basamağı inhibe eder (4-5). Her bir YOAK için, hastaların genel karakteristik özellikleri göz önünde bulundurularak tedaviye başlanması önerilir.

Dabigatran

Dabigatran oral yolla alınan, esterazlarla tümüyle aktif forma dönüşen, 2-3 saatte pik plazma konsantrasyonlarına ulaşan, oldukça spesifik ve yarışmalı direk trombin inhibitörü olan bir ön ilaçtır (6). Hızlı etki (1-2 saat), kısa yarılanma ömrü (12-17 saat) ve %80 renal atılımı mevcuttur. VKA'lardan farklı olarak dabigatranın majör bir besin etkileşimi yoktur, çok az ilaç etkileşimi vardır. Ancak p-glikoprotein inhibitörleriyle ve indükleyicileriyle (Ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, rifampisin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital) birlikte kullanımı kontrendikedir (6). Dabigatran ve pantoprazolün birlikte kullanımının antikoagulan etkinliği azaltmasına rağmen bu kombinasyonda doz ayarlaması gerekli değildir (6). Dabigatranın FDA ve EMA tarafından onaylanan dozu günde 2 kez 150 mg'dır. Günde 2 kez 110 mg dozunda kullanımı 80 yaş üstü ve kanama riski olan hastalarda önerilmektedir ve sadece EMA tarafından onaylanmıştır. Kreatin klirensi 15-30

mL/dk olan hastalarda 2x75 mg kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. ESC kılavuzlarında kanama riski düşük olan hastalarda (HAS-BLED skoru 0-2) 2x150mg/gün, kanama riski yüksek hastalarda (HAS-BLED skoru ≥ 3) 2x110mg önerilmektedir.

Rivaroxaban

Yarışmalı ve doz bağımlı direk faktör Xa inhibitörü olan Rivaroxaban FDA ve EMA tarafından onay almış 2. YOAK' tır. Oral alınan rivaroxaban hızlı absorbe edilir ve pik plazma konsantrasyonuna 2-4 saat içinde ulaşır. %35 renal klerens ile 9-13 saat yarılanma ömrüne sahiptir (7). Alınan dozun yaklaşık 2/3'ü sitokrom p450 enzimleri (CYP3A4 ve CYP2J2) ile metabolize edilir. Bu nedenle sitokrom p450 ve p-glikoprotein inhibitörleri ile (itrakonazol ve vorikonazol gibi) birlikte kullanımı kanama riskini arttıracığından kontrendikedir. 1/3'ü renal yolla atıldığından dolayı, rivaroxaban ağır renal yetmezlikli hastalarda kontrendikedir. Günde tek doz 20 mg olarak kullanılır. Yemeklerle birlikte alımı biyoyararlanımını arttırmaktadır. 15 mg'lık doz, orta derecede renal yetmezlikli hastalarda ve potansiyel ilaç etkileşimi olan hastalarda önerilmektedir.

Apixaban

Apixaban non-valvuler AF'li hastalarda inme ve embolizmi önlemede FDA ve EMA tarafından son olarak onaylanan direk, geri dönüşümlü, yarışmalı ve selektif faktör Xa inhibitörü olan bir YOAK' tır. İyi absorbe edilir ve pik plazma konsantrasyonuna 1-4 saatte ulaşır (8). Normal renal fonksiyonu olanlarda günlük doz günde 2 kez 5 mg'dır. 80 yaş üstü hastalarda, vücut ağırlığı 60 kg'ın altında olan hastalarda ve serum kreatinin değeri 1,5 mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda günlük doz günde 2 kez 2,5 mg'dır. Ağırlıklı olarak karaciğerde metabolize edilen apixabanın CYP3A4 inhibitörleri ve indükörleri ile birlikte kullanımı kontrendikedir (Ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, rifampisin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital).

Edoxaban

Edoxaban yakın zamanda FDA tarafından onaylanan (EMA tarafından onaylanmamış) bir başka geri dönüşümlü faktör Xa inhibitörüdür. Hızlı absorbe edilir ve pik plazma konsantrasyonuna 1-2 saatte ulaşır. %50'sinden fazlası böbreklerden elimine edilir. Bir p-glikoprotein substratı olduğundan kinidin, amiodaron ve verapamil,

edoxaban plazma konsantrasyonlarında belirgin olarak yükselme yapar (9). Bu nedenle ek olarak potent glikoprotein inhibitörü (Verapamil veya kinidin) alan hastalarda, vücut 60 kg'ın altında olan hastalarda ve orta-ağır renal yetmezlikli (Kreatinin klirensi 50 ml/dk) hastalarda edoxaban dozu yarıya indirilmelidir.

B-YOAK'ların Karşılaştırılması

Yüksek doz YOAK'lar ile Warfarin'in etkinliklerinin karşılaştırılmasında warfarinle kıyaslandığında YOAK'larda inme ve sistemik embolik olayların %19 oranında daha az olduğu görülmektedir. Ancak bu oran büyük oranda hemorajik inmelerdeki azalmayla ilişkilidir. Her 4 YOAK verileri majör kanamalarda majör kanamalarda %14 oranında azalma olduğunu göstermektedir. Bir YOAK'ın diğerine üstünlüğünü gösteren herhangi bir kanıt olamamakla birlikte hasta karakteristikleri, ilaç uyumu ve tolerabilite açısından bir takım ön görülerde bulunmak mümkündür. YOAK'ların farmakolojik özellikleri ve hangi hastaya hangisinin tercih edilebileceği konusu Tablo-1 ve Tablo-2'de özetlenmiştir.

| Tablo-1 YOAK farmakolojik özellikleri | | | | |
|---------------------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| İlaç | Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban | Edoxaban |
| Mekanizma | Direk trombin inhibitörü | Direk faktör Xa inhibitörü | Direk faktör Xa inhibitörü | Direk faktör Xa inhibitörü |
| Ön ilaç | Evet | Hayır | Hayır | Hayır |
| Yarılma Ömrü (Saat) | 12-17 | 5-12 | 12 | 9-11 |
| Renal Atılım | %80 | %35 | %25 | %50 |
| Karaciğer Metabolizasyonu | Hayır | Evet | Evet | Minimal |
| Besinlerle Birlikte Alım ? | Hayır | ZORUNLU | Hayır | Öneri Yok |
| Doz | Günde 2 Kez | Günde 1 Kez | Günde 2 Kez | Günde 1 Kez |

| Tablo-2 Hasta özelliklerine göre YOAK tercihi | | |
|---|---------------------------|----------------------|
| Hasta | İlaç | Doz |
| Yüksek İnme Riski | Dabigatran | 2x150 mg |
| Geçirilmiş İnme | Rivaroxaban | 20 mg |
| Kanama Öyküsü veya Yüksek Kanama Riski | Dabigatran veya Apixaban | 2x150 mg veya 2x5 mg |
| Dispepsi | Rivaroxaban veya Apixaban | 20 mg veya 2x5 mg |
| GİS Kanaması | Apixaban | 2x5 mg |
| 80 yaş üstü ve Renal Fonksiyon Bozukluğu | Rivaroxaban | 20 mg |
| İlaç Uyum Sorunu | Apixaban | 2x2.5 mg |

C-YOAK Kullanımında Kanama Komplikasyonu

Şu an için YOAK'ların spesifik antidotu olarak Dabigatran için idarucizumab FDA onayı almış tek antidottur (10).

D-YOAK Kullanan Hastalarda Cerrahi Müdahale Gerektiren Durumlara Yaklaşım

YOAK kullanan hastalarda cerrahi müdahale gerekliliğinde tedavi rejiminin düzenlenmesi operasyon türüne, gerekli anestezi rejimine, hastanın renal fonksiyonuna ve kullanılan YOAK'a göre planlanmalıdır. Lokal hemostazın mümkün olduğu deri kanseri rejeksiyonu, eklem içi enjeksiyonu, katarak operasyonu ve diş çekimi gibi minör girişimlerde YOAK tedavisi kesilmemelidir.

Müdahale ilaç doz rejimi temel alınarak, pik plazma konsantrasyonlarının 12-24. saatlerde yapılmalıdır. Ancak önemli bir kanamanın ön görüldüğü durumlarda 1-2 gün doz atlanabilir ve müdahale sonrası 24. saatte YOAK tekrar başlanabilir. Tablo-3'te cerrahi öncesi ve sonrasında tedavi yaklaşımı özetlenmiştir.

| Tablo-3 YOAK alan hastalarda cerrahi yaklaşım | | | | | |
|---|------------------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| İlaç | Renal Fonksiyon | Minor Cerrahi | | Major Cerrahi | |
| | | Cerrahi Öncesi | Cerrahi Sonrası | Cerrahi Öncesi | Cerrahi Sonrası |
| Dabigatran | Normal/Hafif bzk | 2 doz atla | 2 doz atla | 4 doz atla | 4 doz atla |
| | Orta derecede bzk | 4 doz atla | | 8 doz atla | |
| Rivaroxaban | Normal/Hafif/Orta/Ağır | 1 doz atla | 1 doz atla | 2 doz atla | 2 doz atla |
| Apixaban | Normal/Hafif/Orta/Ağır | 2 doz atla | 2 doz atla | 4 doz atla | 4 doz atla |

E-Bir Antikoagulandan Diğerine Geçiş

VKA'dan YOAK'a geçiş; INR değerinin 2.0' ın altına düşmesi beklenmeli ve ardından YOAK tedavisine geçilmelidir. İntravenöz unfraksiyone heparin (UFH)'den YOAK'a geçiş; UFH kesildikten 2 saat sonra (Renal yetmezlik durumunda daha uzun süre) YOAK'a geçiş önerilmektedir. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinden (DMAH) YOAK'a geçiş; sıradaki DMAH dozunun yerine YOAK başlanabilir. YOAK' tan VKA'ya geçiş; INR 2-3 olana kadar YOAK ile VKA birlikte kullanılmalı, ardından YOAK kesilmelidir. YOAK' tan parenteral antikoagulanlara geçiş; sıradaki YOAK dozu yerine parenteral antikoagulan başlanabilir.

SONUÇ

Hasta yaşı, renal fonksiyonları, hastanın vücut ağırlığı ve ek ilaç kullanımı YOAK başlanırken dikkat edilmesi gerek parametreler olarak sayılabilir. Gelecekte yapılacak olan YOAK çalışmalarının daha

çok spesifik antidot araştırılması ve antikoagulan etki monitorizasyonu üzerine olması beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1) Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood* 2010;115:15-20.

2) Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC guidelines on atrial fibrillation: Primary Results of the Prevention of Thromboembolic Events – European Registry in Atrial Fibrillation (PREFERinAF). *Europace* 2014;16:6-14.

3) Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2014;35:3033-3073.

4) Patel SI, Obeid H, Matti L, Ramakrishna H, Shamoun FE. Cerebral venous thrombosis: Current and newer anticoagulation treatment options. *Neurologist* 2015;20:80-88.

5) Baş DF, Topçuoğlu MA, Arsava EM. Yeni antikoagulanlar perspektifinde atrial fibrilasyon ve inme. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2013;19:35-45.

6) Stangier J. Clinical pharmacokinetics and Dynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:285-295.

7) Gnoth MJ, Buetehorn U, Muenster U, Schwarz T, Sandmann S. In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;338:372-380.

8) Luetzgen JM, Bozarth TA, Bozarth JM, Barbera FA, Lam PY, Quan ML. In vitro evaluation of apixaban, a novel potent, selective and orally bioavailable factor X inhibitor. In proceeding of American Society of Hematology annual meeting exposition 48th, Orlando, Abstr.4130. Washington, DC, 2006.

9) Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, Masumoto H, Oguma T, Kojima M. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and

pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010;50:743-753.

10) Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Wang B, Kam CW, Weitz JI. Idarucizumab for Dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2011;373:511-520.