

Kapak hastalığı dışı nedenli atriyum fibrilasyonlu hastalarda dabigatran kullanımı: Sık sorulan soruların yanıtları

Use of dabigatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: answers to frequently asked questions

Dr. Onur Sinan Devenci, Dr. Mesut Demir, Dr. Mehmet Aksoy#

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Adana;

#Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

Özet– Uzun bir süredir atriyum fibrilasyonu (AF) olan hastalarda inmenin önlenmesinde vitamin K antagonistleri (VKA) altın standart olarak yerini korumakta idi. Kapak dışı nedenli AF'li olgularda, VKA'larına alternatif olarak geliştirilen yeni nesil antikoagülan ajanlar günlük pratik uygulamalarımıza daha sık girmeye başlamıştır. Bununla beraber bu ajanların kullanımlarının artması ile gerek hekimler gerekse hastalar farklı sorular ve klinik senaryolar ile karşı karşıya kalmaktadır. Bu yazıda yeni nesil bir antikoagülan ajan olan dabigatran ile ilgili sık sorulan sorulara yanıt vermek amaçlanmıştır.

Dünyada insan nüfusunun ortalama yaşam süresinin artışı ile beraber atriyum fibrilasyonu (AF) prevalansı ve dolayısı ile AF'nin neden olduğu komplikasyonlar giderek artmaktadır. Sıkça görülen komplikasyonlar arasında inme, sistemik emboli, kalp yetersizliği ile beraber düşük yaşam kalitesi bulunmaktadır. Elli seneden uzun bir süredir AF'li hastalarda inmenin önlenmesinde vitamin K antagonistleri (VKA) altın standart olarak yerini korumaktadır. VKA'ların inmeyi önlemedeki gücünün yanında artabilen hemoraji riskleri ve kullanımdaki zorlukları da beraberinde değerlendirilmelidir. Bu zorluklardan dolayı Türkiye'de AF'si olup antikoagülasyon endikasyonu olan hastaların sadece %30'u VKA tedavisi kullanmaktadır ve VKA kullanan hastaların ancak %48'i kılavuzların önerdiği hedef INR değerlerine ulaşabilmektedir.^[1]

Kapak hastalığı dışı nedenli AF'li olgularda, VKA'lara alternatif olarak geliştirilen yeni oral antikoagülan ilaçlar (YOAK) günlük pratik uygulamalarımıza daha sık girmeye başlamıştır. Bu ajanların

Summary– Vitamin K antagonists (VKA) were maintaining their position as the gold standard therapy for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) for years. As an alternative to VKA, the developed new-generation anticoagulant agents began to enter our daily practice more often. Nonetheless, with the increasing use of these agents, both patients and physicians are faced with different questions and clinical scenarios. This article is intended to respond to frequently asked questions related to a new generation anticoagulant agent: Dabigatran.

kullanımlarının artması ile gerek hekimler gerekse hastalar farklı klinik senaryolar ve sorular ile karşı karşıya kalmaktadır. Bu yazıda özellikle Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) AF kılavuzu ve Avrupa Kalp Ritim Birliği'nin (EHRA) son yayınladığı yeni oral antikoagülan tedavilerin kullanımı önerilerinden yararlanılarak YOAK'ların ilki olan dabigatran eteksilat ile ilgili sık sorulan sorulara yanıt vermek amaçlanmıştır.

A) Dabigatran ile ilgili temel bilgiler ve tedavide dikkat edilmesi gereken hususlar

1) Dabigatranın etki mekanizması nasıldır? Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri nelerdir?

Dabigatran direkt etkili bir trombin inhibitörüdür. Dabigatran eteksilat oral alımını takiben p-glikoprotein (P-gp) aracılı gastro-intestinal emiliminden sonra bir ön-ilaç olması nedeniyle karaciğerde esteraz aracılı hidroliz ile aktif metabolitine dönüşerek direkt etkili trombin inhibisyonu sağlar.

Dabigatran Eteksilat aktif metabolitine dönüşmek için sitokrom p-450 (CYP450) sistemini kullanmaz.^[2] Oral alımından sonra iki saat içinde plazma tepe düzeyine erişir ve alınan bu doz sonrası klinik etki süresi 12-24 saat içinde sonlanır. Eliminasyon yarı ömrü 12-17 saat arasında değişir. Kanda serbest proteinlere düşük oranda bağlanır ve eliminasyonunun %80'lik kısmı yine P-gp bağımlı atılım şeklinde renal yolla gerçekleşirken %20'lik kısmı hepatik yolla olmaktadır. Farmakokinetiği günde iki defa kullanımı gerektirmektedir.^[3] RE-LY çalışmasında dabigatranın günde iki defa 110 mg ve 150 mg dozları çalışılmış olup kapak hastalığı dışı nedenli AF hastalarında bu iki doz ile kullanım onayı almıştır.^[4] Eliminasyonu büyük oranda renal yolla gerçekleştiğinden renal fonksiyon bozukluğu olanlarda doz ayarlaması yapılmalıdır.

2) Dabigatranın tercih edilmesi gereken dozu nasıl belirlenir?

RE-LY çalışmasında günde iki defa 110 mg kullanılan dabigatranın kanama riski açısından varfarinden üstün olduğu yine günde iki defa 150 mg kullanılan dabigatranın ise hem inme ve sistemik embolizm hem de iskemik inme açısından varfarinden üstün olduğu saptanmıştır.^[4] Bu nedenle VKA ile kanama riskinin yüksek olduğu hastalarda günde iki defa 110 mg dabigatran ve iskemik inme riskinin yüksek olduğu hastalarda günde iki defa 150 mg dabigatran kullanımı uygundur. HAS-BLED skoru 0-2 arasında olanlarda renal fonksiyonlar normal ise günde iki defa 150 mg, HAS-BLED skoru ≥ 3 ise günde iki defa 110 mg dabigatran uygun tedavi dozudur. Dabigatranın yüksek düzeyde olan renal klirensi nedeniyle renal fonksiyon bozukluğu olan olgularda inme riski yüksek olsa da günde iki defa 110 mg kullanımı tercih edilebilir. Ayrıca onaylı ürün bilgisine göre eğer hastalar Verapamil kullanıyor ise önerilecek dabigatran dozu 110 mg olmalıdır.

İleri yaş kanama riskini artıran bir faktördür. Antikoagülan ajanların tahmini net klinik yararı yıllık tromboembolik riskten yıllık serebral hemoraji riski çıkarıldığı zaman elde edilmektedir. Bu tanımlamaya dayanarak Singer ve ark. yaşa bağlı olarak tromboemboli riskinin en fazla olduğu bu grupta VKA kullanımının yararlı olduğunu bildirmişlerdir.^[5] RE-LY çalışmasında ortalama yaş 71 olup 80 ve üzeri yaş grubu çalışmada düşük oranda temsil edilmiştir.^[4] RE-LY çalışmasının bir alt grup çözümlemesinde, ≥ 75 yaş üstü popülasyonda, dabigatranın her iki dozunun da intrakraniyal kanama oranlarının varfarinden

daha düşük olduğu, dabigatran'ın 110 mg dozunun varfarinle benzer, 150 mg dozunun ise daha yüksek oranda ekstrakraniyal kanamaya neden olduğu bildirilmiştir.^[5] Bu nedenle >80 yaş üstü popülasyonda kanama riski ve renal fonksiyonlar çok iyi değerlendirilmeli ve kanama açısından yüksek riskli olgularda günde iki defa 110 mg dabigatran tercih edilmelidir.

3) Hangi hasta gruplarında ilk tercih olarak dabigatran tedavisi planlanabilir?

Türkiye'de onaylanmış ürün bilgisine göre dabigatran aşağıda belirtilen risk faktörlerinden en az birinin varlığında, kapak hastalığı dışı nedenli AF tanısını almış erişkin hastalarda endike olup kullanılabilir. Bu risk faktörleri ise şu şekildedir; a) İnme, geçici iskemik atak veya sistemik emboli öyküsü, b) Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu $<40\%$, c) Semptomatik kalp yetersizliği (NYHA sınıf ≥ 2), d) Yaş ≥ 75 , e) Yaş ≥ 65 ve diabetes mellitus, koroner arter hastalığı veya hipertansiyondan birinin bulunması.

Avrupa Kardiyoloji Derneği 2012 kılavuzunda, AF'li hastalarda inmenin önlenmesi için ilk basamak olarak düşük riskli hastaların belirlenmesi önerilmektedir.^[6] Hasta 65 yaşın altında ise ve kapak dışı nedeni yalın AF bulunuyorsa ya da CHA₂DS₂-VASc skoru 0 ise bu hastalarda antitrombotik tedavi gerekli değildir. CHA₂DS₂-VASc skoru 2 ve üzerinde olan tüm kapak dışı nedeni AF'li hastalarda oral antikoagülan tedavi önerilmektedir; CHA₂DS₂-VASc skoru 1 ise oral antikoagülan tedavi inme ve kanama riski değerlendirilerek düşünülmelidir. Kılavuzda kapak dışı nedeni AF'li hastalarda etkinlik, güvenilirlik ve kullanım kolaylığı açısından dabigatran'ın da aralarında bulunduğu yeni oral antikoagülan tedavilerin vitamin K antagonistlerine göre daha iyi olduğu ve kapak hastalığı dışı nedeni AF'li hastaların çoğunda, oral antikoagülan tedavi öneriliyorsa, yeni oral antikoagülanlardan birinin düşünülmesi gerektiği belirtilmektedir. ESC

Kısaltmalar:

AF	Atriyum fibrilasyonu
aPTT	Activated partial thromboplastin time
DMAH	Düşük molekül ağırlıklı heparin
dTT	Dilüe Trombin Zamanı
ECT	Ecarin Pıhtılaşma Zamanı
EHRA	European Heart Rhythm Association (Avrupa Kalp Ritim Birliği)
ESC	European Society of Cardiology (Avrupa Kardiyoloji Derneği)
INR	International Normalized Ratio
ME	Miyokart enfarktüsü
P-gp	p-glikoprotein
PCC	Protrombin kompleks konsantresi
PT	Protrombin zamanı
TTR	Time-in therapeutic range
UFH	Unfractionated heparin
VKA	Vitamin K antagonistleri
YOAK	Yeni oral antikoagülan

Kılavuzu'nda yeni oral antikoagülanların tercih edilme nedeni, AF'de inmenin önlenmesiyle ilgili geniş kapsamlı çalışmaların bu konudaki yaklaşımımızı değiştirmiş olmasıdır. ESC AF kılavuzunun 2012 güncellemesinde, varfarin ile terapötik antikoagülasyon sağlanmasında zorluk çekilmesi, yan etkileri ya da INR izleminin yapılamaması gibi nedenlere bağlı olarak kullanılmadığı durumlarda, sınıf I öneri olarak, YOAK kullanılması önerilmektedir. Oral antikoagülan kullanımının önerildiği durumlarda, kapak hastalığı dışı AF bulunan çoğu hastada ayarlanmış dozda (INR 2-3) varfarin kullanımı yerine direkt trombin inhibitörü dabigatran ya da faktör Xa inhibitörlerinden biri olmak üzere yeni oral antikoagülan ilaçların kullanımı düşünülmelidir (sınıf IIa öneri).^[6]

Çalışmalar varfarinin, tedavi aralığında geçen sürenin (time-in therapeutic range- TTR) %65'in altında kaldığı durumlarda ASA ve klopidogrel kombinasyonu ile karşılaştırıldığında geçirilen olay sayısı açısından bakıldığında bir üstünlüğü kalmadığını göstermiştir.^[7] Ancak TTR'nin %65'in üzerine çıktığı durumlarda varfarinin AF tedavisindeki yararı ortaya çıkmaktadır. Dolayısı ile RE-LY çalışmasındaki hasta popülasyonunun özellikleri de göz önünde bulundurulduğunda ESC 2012 kılavuzunda belirtilen hasta grupları ile aşağıdaki hasta grupları dabigatran kullanımı açısından uygun popülasyonunu oluşturmaktadır:

- Rutin INR kontrolü yapılmasında problemler yaşanan, ya da rutin INR kontrolü yaptırmak istemeyen hastalar ile VKA tedavisi altında TTR düşük olan hastalar dabigatran için uygundur.^[8]

- RE-LY çalışması verilerine göre serebral kanama ya da olay öyküsü olan hastalarda varfarine göre dabigatranla daha düşük intraserebral kanama oranları ile birlikte özellikle dabigatran 150 mg ile daha az iskemik inme saptanmıştır.^[4]

- INR değerinde aşırı dalgalanmalara neden olan kullanılması zorunlu ilaçlar varsa, VKA'nın yeni nesil ajanlarla değiştirilmesi rasyoneldir.

4) Varfarinden ve Parenteral antikoagülanlardan dabigatran tedavisine geçiş nasıl yapılmalıdır?

Varfarin kullanan bir hastanın ilacı kesildikten sonra INR değeri ≤ 2 olur olmaz dabigatran hemen başlanabilir. INR değeri 2-2.5 arasında ise dabigatran derhal başlanabileceği gibi tercihen son varfarin do-

zundan 24 saat sonra başlanmalıdır. INR değeri >2.5 ise varfarinin 36-42 saatlik yarılanma ömrü dikkate alınarak dabigatran başlanmasına karar verilmelidir. Bu noktada dabigatran başlanmadan önce yeni bir INR kontrolü planlanmalıdır.^[9]

Intravenöz fraksiyone olmamış heparinin (Unfractionated heparin - UFH) kesilmesi ile birlikte (Heparin yarı ömrü ± 2 saat) dabigatran başlanabilir. Renal fonksiyon bozukluğu olan olgularda UFH eliminasyon süresinin uzamasından dolayı dikkatli olunmalıdır. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanımında ise dabigatran, bir sonraki DMAH dozunun verileceği zamanda başlanmalıdır.^[9] Dabigatrandan parenteral antikoagülanlara geçişte ise, dabigatranın verilmesi gerekli olan bir sonraki dozunun yerine parenteral antikoagülan (UFH, DMAH) başlanabilir.^[9]

Herhangi bir nedenle dabigatrandan VKA'lara geçiş yapılması söz konusu olduğunda VKA'nın etkilerinin yavaş başlamasından dolayı VKA ve dabigatran istenilen INR değerine ulaşılan dek beraber kullanılır. İstenilen INR düzeyine ulaşıldıktan sonra dabigatran kesilir. Dabigatranın INR düzeyine sınırlı da olsa etkisinin bulunmasından dolayı her iki ilacın birlikte kullanıldığı süre boyunca dabigatranın yaklaşan dozundan hemen önce ve dabigatranın son dozundan 24 saat sonra tekrar INR bakılması uygun olacaktır.^[9]

5) Dabigatran tedavisine başlanırken dikkat edilecek diğer noktalar nelerdir?

Dabigatran %80 oranında böbrek yolu ile elimine olduğundan tedaviye başlamadan önce tüm hastalar için Cockcroft-Gault formülü kullanılarak Kreatinin Klirensi hesaplanması önem taşımaktadır.^[10] Zira Türkiye'de ve Avrupa'da dabigatran'ın ciddi böbrek yetersizliği olan (K_{Cr}Kl <30 mL/dk) hastalarda kullanımını diğer yeni oral antikoagülanlarda da olduğu gibi kontrendikedir.^[6]

6) Dabigatran'a başlandıktan sonra takipte nelere dikkat edilmelidir?

Dabigatran ile tedaviye başlandıktan sonra düzenli olarak böbrek fonksiyonlarının takibi (kreatinin klirensi ile) yıllık olarak yapılmalıdır, orta derecede böbrek yetersizliği olan hastalarda ise bu takibin daha sık (yılıda 2-3 kez) yapılması önerilmektedir.^[6] Bu kontroller sırasında hastanın ilaca uyumu ve potansiyel yan etkiler ile ilgili sorgulanması da önem taşımaktadır.

7) Dabigatranın bir dozu unutulursa ne yapılmalıdır?

Unutulan tek bir doz varsa bunun yerine çift doz ilaç kullanılmamalıdır. Günde çift doz kullanılan dabigatran için unutulmuş doz zamanından sonra altı saate kadar unutulmuş olan doz alınabilir. Bu sürede alınmamışsa bu doz atlanıp süresi gelen bir sonraki doz alınmalıdır. Yanlışlıkla tek yerine çift doz alındı ise bir sonraki alınması gereken doz atlanmalı ve düzene kalındığı yerden devam edilmelidir.

8) Dabigatran tedavisine uyum nasıl kontrol edilebilir ve nasıl geliştirilebilir?

Dabigatran'ın kısa yarı ömrü ve uzun dönemli kullanımında takip edilebilecek rutin bir koagülasyon izlemesinin bulunmaması hastanın bu tedaviyi düzenli olarak kullanmasının önemini daha da artırmaktadır. Dabigatran tedavisine başlarken hekimin hastaya bu tedavinin neden verildiğini, riskleri ve yararlarının neler olduğunu, kanama ve diğer yan etki durumlarında hekimle iletişime geçmesinin önemini anlatması tedaviye uyumu artıracak en önemli unsurlardır.

9) Hangi hastalarda dabigatran tedavisi sırasında koagülasyon takibi yapılmalıdır?

RE-LY çalışması dabigatran'ın varfarin ile karşılaştırıldığında rutin laboratuvar takibi gerektirmeden etkili ve güvenli bir tedavi sağladığını göstermiştir. Bu nedenle dabigatran tedavisi sırasında antikoagülasyonun izlenmesi gerekli değildir. Ancak bazı sıra dışı durumlar dabigatran tedavisi sırasında antikoagülasyonun durumu hakkında bilgi gerektirebilir. Yüksek doz alım şüphesi, acile başvuran akut kanama olguları ve acil cerrahi endikasyonları bu durumlara örnek olarak verilebilir.

10) Gerekli durumlarda dabigatranın antikoagülan etkisi nasıl izlenebilir?

- aPTT: aPTT düzeyi ile dabigatran dozu arasında zayıf bir doğrusal ilişki olsa da aPTT sonucu ile dabigatranın düzey ve aktivitesi konusunda kalitatif bir değerlendirmede bulunulabilir. Farklı aPTT araçları arasında büyük farklılıklar olsa da günde iki defa 150 mg dabigatran, tedavi gören olgularda kontrol gruplarına göre iki kat daha uzun aPTT saptanmasına neden olur (dabigatranın ortalama plazma konsantrasyonu 200-300 ng/ml).^[10] Dabigatranın son dozundan 12 saat sonra median aPTT genellikle 1.5 kat artmış olup olguların yalnızca %10'unda iki kat artış saptan-

maktadır. Bu nedenle dabigatranın son dozundan 12-24 saat sonra aPTT hala normal sınırının iki katından daha yüksek ise kanama riski taşıyan hastalar açısından dikkatli olunmalıdır.^[11]

- Protombin zamanı (PT) ve INR: Dabigatranın PT ve INR üzerine çok sınırlı bir etkisi bulunmaktadır. Bu nedenle PT ve INR dabigatran etkisini kantitatif değerlendirmek için uygun testler değildir.^[11]

- Ecarin pıhtılaşma zamanı (ECT): ECT direkt trombin inhibitörlerinin etkisini direkt ve kantitatif ölçen bir yöntemdir. Günümüzde her ne kadar standart bir uygulama olarak kullanılmak için ticari formları hazır olmasa da, günde iki defa kullanılan dabigatran ile son kullanılan dozdan 12 saat sonra ECT değerinin ≥ 3 olması kanama riskinin arttığını gösterir.^[12]

- Dilüe trombin zamanı (dTT): dTT düzeyi ile dabigatran konsantrasyonu arasında oldukça doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Fakat trombin zamanı ölçümleri için kullanılan koagülometre ve trombin araçlarına bağlı değişkenlik yüksek düzeydedir. Son zamanlarda geliştirilmiş ticari bir kit olan HemoclotR plazma dabigatran düzeyini yüksek bir doğruluk düzeyinde saptayabilmektedir. Günde iki defa kullanıldığında son dabigatran dozundan 12 saat sonra bakılan dabigatran düzeyi >200 ng/ml ve dTT > 65 ise kanama riskinin artmış olduğu bildirilmektedir.^[12] Bununla beraber elektif ya da acil bir cerrahi için eşik bir dTT değeri halen tanımlanmamıştır.

11) Dabigatranın yiyeceklerle ve diğer ilaçlarla olan etkileşimi nasıldır?

Dabigatranın emilimi yemeklerden etkilenmez. Bu nedenle yemeklerle beraber ya da ayrı olarak alınabilir. Dabigatranın gastrointestinal sistemden emilimi asidik ortama bağımlılık göstermekle beraber bu durum ilacın ticari formülasyonu ile zaten sağlanabilmektedir. Dabigatranın proton pompa inhibitörleri ya da H₂-reseptör blokerleri ile kullanımı absorpsiyonunu çok düşük bir oranda azaltsa da klinik olarak antikoagülan etkisinde belirgin bir düşüşe neden olmamaktadır. Bu nedenle antiasid tedavi kullanımı dabigatran için bir kontrendikasyon oluşturmaz.^[2,3]

Atriyum fibrilasyonu hız ve ritim kontrolü sağlayan ilaçlar P-gp ile etkileşime girerler. Bu etkileşim potansiyel olarak yeni nesil antikoagülan ilaçların kullanımı için önemlidir. Formülasyonundan bağımsız olarak hızlı salınımlı verapamil, dabigatran alımından

iki saat öncesine kadar kullanıldığında dabigatranın plasma düzeylerinde %180'e varan düzeylerde artışa neden olmaktadır. Benzer şekilde yavaş salınımlı verapamil formülasyonları ise iki saat öncesine kadar alındığında dabigatran plasma düzeylerinde %60'a varan oranlarda artışa neden olmaktadır. Bu nedenle hastalarda her iki ilaç birlikte kullanılacak ise iki ilacın kullanımı arasında 2 saatten uzun aralık konulması gerekmektedir.^[13] Ürün bilgisine göre ise eğer hastalar Verapamil kullanıyor ise önerilecek Dabigatran dozu 110 mg olmalıdır. Dronaderon dabigatranın plazma düzeyini oldukça yüksek düzeyde artırmaktadır. Bu nedenle her iki ilacın birlikte kullanımı kontrendikedir.^[9] Ayrıca sistemik ketokonazol, siklosporin, itakonazol ve takrolimusun, dabigatran ile eşzamanlı kullanımı kontrendikedir. Amiodaron, dabigatranın plasma düzeyini hafifçe arttırsa da dabigatran için doz azaltılmasına gerek yoktur.^[9] Dabigatran CYP3A4 ile metabolize olmadığından CYP3A4 ile metabolize olan diğer ilaçlarla kullanımında sakınca yoktur.

12) Hastada dispepsi gelişirse bu durum nasıl yönetilmelidir?

Dispepsi birçok ilaç kullanımında sıkça karşılaşılan bir durumdur. RELY çalışmasında dabigatran kullanan hasta gruplarında dispepsi görülme oranı %11.3 ve %11.8 iken varfarin kolunda bu oran %5.8% olarak bildirilmiştir.^[4] Dabigatran ile ilişkili gastrointestinal semptomların genel olarak özefagiyal/gastroözefagiyal reflü şeklinde, ilacın başlangıcından hemen sonra hafif-orta şiddette ve genellikle ilacın bırakılmasını gerektirmeyecek ölçüde olduğu gözlemlenmiştir. Hastalara dispepsi oluşabileceği, böyle bir durum olduğu takdirde yiyecekler ve bol su ile ilacın alınmasının bu şikayeti azaltabileceği bilgisinin verilmesi yararlı olur. Buna ek olarak, ilacın alımından sonraki ilk yarım saat yatar pozisyonda bulunmamak da önerilmektedir. Dispepsinin devamı durumunda, yukarıda söz edildiği gibi hastanın tedavisine proton pompa inhibitörleri ya da H2-reseptör blokerleri eklenebilmektedir. Bu önerilere rağmen, yakınmaların azalmadığı durumlarda hekim her zaman olduğu gibi risk yarar dengesini gözeterek hastasının tedavisini tekrar gözden geçirmelidir.

B) Klinik olarak karşılaşılabilecek durumlarda dabigatran ile tedavi yaklaşımı

1) Kronik böbrek yetersizliği durumunda dabigatran tedavisi nasıl düzenlenmelidir?

Kronik böbrek hastalığı, AF'li olgularda hem tromboemboli hem de kanama açısından risk faktörüdür.^[14,15] RE-LY çalışması protokolünde kronik böbrek hastalığı olan ve kreatinin klirensi 30-50 ml/dk arasında olan popülasyonda doz kısıtlaması belirtilmemiş olsa da (HAS-BLED skoru ≥ 3 olanlar hariç) dabigatranın yüksek düzeyde olan renal klirensi nedeniyle kullanımı açısından dikkatli olunmalıdır.^[4] FDA, Amerika Birleşik Devletleri'nde kreatinin klirensi 15-30 ml/dk olan kronik böbrek yetersizlikli hastalarda dabigatranın günde iki defa 75 mg kullanımına ruhsat vermiştir, ancak halen kreatinin klirensi < 30 ml/dk olan hastalarda dabigatranın ve diğer YOAK'ların bu hastalarda kullanımına dair uzun süreli takip çalışmaları bulunmamaktadır. Bu nedenle Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kreatinin klirensi < 30 ml/dk olan kronik böbrek yetersizlikli hastalarda dabigatran ve diğer YOAK'ların kullanımını önermemektedir.^[6] İnme riski yüksek olan ve kreatinin klirensi 30-49 ml/dk olan hastalarda günde iki defa 150 mg dabigatran kullanımı mümkün olsa da kanama riski nedeniyle günde iki defa 110 mg dabigatran kullanımı daha uygun görünmektedir.^[9]

2) Dabigatran kullanan hastalarda cerrahi operasyon planlanması durumunda nasıl bir yol izlenmelidir?

Planlanmış bir cerrahi operasyon durumunda öncelikle hastanın geçireceği cerrahi işlem ve böbrek fonksiyonları doğrultusunda ilacın yarılanma ömrü göz önünde bulundurulmalıdır. Dabigatran kısa etkili bir antikoagülan olduğu için VKA'da olduğu gibi köprü görevi üstlenecek bir tedaviye gerek yoktur. Kreatinin klirensi > 80 ml/dk olan olgularda kanama riski düşük bir cerrahiden 24 saat önce, kanama riskinin büyük olduğu bir cerrahiden ise 48 saat önce dabigatranın kesilmesi yeterlidir. Kreatinin klirensi 50-80 ml/dk ise minör cerrahiden 36 saat önce, majör cerrahiden 72 saat önce, 30-50 ml/dk ise minör cerrahiden 48 saat önce majör cerrahiden 96 saat önce ilaca ara verilmelidir.^[16] Her ne kadar küçük işlemler gibi görünse de spinal, epidural anestezi ve lomber ponksiyon gibi hemostazın çok önemli olduğu işlemler majör cerrahi gibi kabul edilmelidir. Diş tedavileri, katarakt ve glokom cerrahileri gibi küçük cerrahi işlemlerde, operasyondan altı saat sonra dabigatran tekrar başlanabilir. Diğer cerrahi işlemler için kanama riskinin minimal olduğu dönem cerrahi bölümlerle beraber değerlendirilmeli ve dabigatran buna göre

başlanmalıdır. Çoğu zaman bu süre cerrahi işlem sonrası 48-72 saattir.

3) Dabigatran kullanan hastalarda acil cerrahi operasyon gerekli olursa ne yapılmalıdır?

Bu durumda dabigatran derhal kesilmelidir. Acil cerrahi işlemin ertelenmesi mümkün ise en az 12 saat ideal olarak 24 saat beklenmelidir. RE-LY çalışmasının bir alt gurup analizinde acil cerrahide elektif cerrahiye oranla kanama oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir, ancak gerek elektif gerek acil cerrahi sonrası görülen kanama oranları varfarinle karşılaştırıldığında daha düşüktür.^[16] Kronik böbrek hastalarında olduğu gibi dabigatranın eliminasyon yarı ömrünün uzadığı hastalarda aPTT koagülasyon düzeyini değerlendirmek için kullanılabilir. Bununla beraber bu strateji için klinik bir öneri belirtecek boyutta veri yoktur ve rutin kullanımı tavsiye edilmemektedir.^[9] Acil cerrahi durumlarda cerrahiye geciktirmek mümkün değilse kanama riski ile cerrahi gereklilik arasındaki denge gözetilmelidir.

4) Dabigatran kullanımı sırasında kanama komplikasyonları geliştiğinde neler yapılmalıdır?

Öncelikle hastanın stabilizasyonunun sağlanması ilk şarttır. Mekanik kompresyon, cerrahi hemostaz, sıvı replasmanı gibi destekleyici tedaviler hastanın durumu değerlendirilerek hızla uygulanmalıdır. Tedavinin kesilmesinden sonra hemostazın tekrar normale dönmesi için tahmini geçen zaman 12-24 saattir. Bu süreye P-gp aracılı emilim, renal sekresyon ve kreatinin klirensi de etki etmektedir. Dabigatran ile kanama durumunda renal fonksiyonlar optimize edilmeli ve uygun diürez mutlaka sağlanmalıdır. Dabigatran diyaliz edilebilen bir moleküldür. Diyaliz kateteri bölgesinden kanama riski dengelendiğinde hayatı tehdit eden kanama durumlarında diyaliz etkili bir seçenektir. Ortalama iki saatlik bir diyaliz ile %62 oranında, dört saatlik bir diyaliz ile de %68 oranında dabigatran klirensi mümkün olmaktadır.^[17] Bazı hayvan çalışmalarında dabigatrana bağlı hematoma ekspansiyonu Protrombin Kompleks Konsantresi (PCC; faktör II, VII, IX ve X içerir) infüzyonu ile kontrol altına alınabilmiştir.^[18,19] Yine dabigatran alan sağlıklı gönüllülerde aktive PCC uygulanması sonrası aPTT düzeyinde düşüş saptanmıştır.^[20] Bu nedenle hayatı ciddi tehdit eden kanamalarda PCC (Cofact R, Confidex R, Octaplex R 25U/kg günde bir ya da iki kere) ya da aktive PCC (FeibaR, 50 IE/kg max 200 IE/kg/gün)

kullanımı düşünülebilir.^[9]

5) Kapak hastalığı dışı AF nedeniyle dabigatran kullanan hastalarda akut koroner sendrom gelişmesi durumunda antikoagülan ve antitrombosit tedavi nasıl düzenlenmelidir?

Bu olgularda ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü (ME) varlığında fibrinolyze oranla tercih edilmesi gereken yaklaşım, radyal yolla perkütan girişimdir.^[9] Perkütan koroner girişim için dabigatranın son alınan dozunun süresine bakılmaksızın ilave parenteral antikoagülasyon kullanımı önerilmektedir.^[9] Kanama sıklığının daha düşük olması ve kısa yarı ömrü nedeniyle bivaluridin, fraksiyone olmamış heparin (UFH) ya da enoksoparinden daha uygun bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. Çok gerekli olmadıkça glikoprotein IIb-IIIa inhibitörleri tercih edilmemelidir. Fibrinolitik tek seçenek ise olgular dTT, ECT, aPTT gibi koagülasyon testleri ile değerlendirilmeli ve bu testlerin normalin üst değerlerini aşmadığı doğrulanmalıdır. ST-segment yükselmezse ME durumunda dabigatranın son dozundan 12 saat sonra ilk tercih fondaparinux olmak üzere, enoksoparin ya da UFH başlanabilir. Akut koroner sendrom hastalarında ikili antitrombosit tedaviye eklenen yeni antikoagülan ilaçların kanama riskini en az iki kat artırdığı bildirilmiştir (21). RE-LY çalışmasının alt grup post-hoc analizinde tekli ve ikili antitrombosit tedavinin kanama riskini tüm tedavi guruplarında (dabigatran 110 mg günde iki kez, dabigatran 150 mg günde iki kez ve varfarin) sırasıyla %60 ve %130 oranında artırdığı bildirilmiştir.^[22] Bununla beraber düşük doz ASA (150-300 mg yükleme ardından 75-100 mg idame) ve ADP reseptör inhibitörleri (tikagrelor ve prasugrel tercih edilmeli) başlanmalıdır. Kanama riski yüksek hastalarda öncelikle ASA başladıktan sonra dabigatranın antikoagülan etkisinin sonlanmasını bekleyerek ikili antiagregan tedavi başlanabilir. Perkütan koroner girişim durumunda ikili ve üçlü tedavi süresini kısaltmak için ilaç salımsız metal stentler tercih edilmelidir. Yine çoklu hedef damar revaskülarizasyonu planlanıyorsa uzun süreli üçlü tedavi gereksinimini azaltmak için baypas cerrahisi tercih edilmelidir. İkili antitrombosit tedavi seçildiğinde dabigatranın günde iki defa 110 mg dozu daha uygundur. Hastalarda stabilizasyon sağlandıktan sonra parenteral antikoagülasyon kesilmesini takiben dabigatran tekrar başlanabilir.

6) Perkütan koroner işlemler sonrası dabigatran tedavisi ile birlikte tekli ya da ikili antitrombosit tedavi nasıl düzenlenmelidir?

Dabigatranın tek ya da ikili antitrombosit tedavi ile beraber kullanımı kanama sıklığını (varfarinle beraber tekli ya da ikili antiagregan tedavide olduğu gibi) her ne kadar artırsa da özellikle akut koroner sendrom sonrası ikili antiplatelet tedavi 1 yıl boyunca önerilmektedir.^[21] Bununla birlikte her hasta tromboz ve kanama riski açısından ayrı ele alınmalı ve tedavi bireyselleştirilmelidir. Bu nedenle hastalar GRA-CE,^[23] CHA₂DS₂-VASc^[6] ve HAS-BLED^[6] skorları ile değerlendirilmelidir. Antitrombosit tedavi mümkün olduğunca kısa tutulmaya çalışılmalı ve ilaç salınımsız metal stent için ortalama 1 ay, ilaç salınlı stentler için ise stentin tipine göre değişmekle beraber sirolimus kaplı stentlerde en az üç ay, paklitaksel kaplı stentlerde en az altı ay kadar sürdürülmelidir. Bu konuda dabigatran ve diğer YOAQ'ların özel olarak stentli hastalarda randomize kontrollü çalışması henüz bulunmamaktadır. RE-LY çalışmasında hastaların %38.4'ünün ASA ve/veya klopidogrel kullandığı ve kanama riskinin tüm tedavi gruplarında (dabigatran 100 mg günde iki kez, dabigatran 150 mg günde iki kez ve varfarin) sırasıyla %60 ve %130 oranında arttığı bildirilmiştir.^[30] Ancak varfarinle karşılaştırıldığında bu risk dabigatran 110 mg ile daha düşük bulunmuştur (HR 0.82, %95 GA, 0.67-1.00). Bu çalışmada hastaların yaklaşık %5'i ASA ve klopidogrel olarak ikili antiplatelet tedavi almıştı, bu hastalar da varfarin kolu ile karşılaştırıldığında her iki dabigatran kolunda majör kanamalar açısından sonuçlar ana sonuçlarla uyumlu çıkmıştır. Kapak hastalığı dışı nedenli AF'si olup oral antikoagülan ve antitrombosit tedavinin net olarak önerildiği hasta gruplarında (CHA₂DS₂-VASc skoru >1) dabigatranın özellikle 110 mg dozunun varfarine iyi bir alternatif olduğu belirtilmiştir.

Bu bilgiler doğrultusunda, akut olaydan sonra en az 1 yıl üçlü tedavi planlanıyorsa, HAS-BLED skoru ≥ 3 ise ve dabigatran tedavisi başlanmak isteniyorsa, dabigatranın günde iki kez 110 mg dozu tercih edilmelidir. AKS üzerinden henüz 1 yıl geçmeden yeni gelişen AF için CHA₂DS₂-VASc skoruna göre dabigatran kullanımı planlanıyorsa, düşük doz ASA ya da klopidogrel ile beraber günde iki defa 110 mg dabigatran tercih edilmelidir.^[9]

7) Stabil koroner arter hastalığında dabigatran nasıl kullanılmalıdır?

Stabil koroner arter hastalığı olan ve AF gelişen hastalarda CHA₂DS₂-VASc skoruna göre antikoagülasyon verilmesi gereklidir. Stabil koroner arter has-

talığı ve AF'li olgularda VKA ve ASA'nın birlikte kullanımının kanama riskini artırması nedeniyle bu hastalarda genellikle sadece VKA tercih edilmektedir.^[21] RELY çalışmasında, dabigatran kolunda varfarinle karşılaştırıldığında ME olgularında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir sayısal artış gözlemlenmiş ancak miyokardın diğer iskemik olaylarında herhangi bir artış bildirilmemiştir.^[4] Dabigatran çalışmalarının bir meta-analizinde VKA'lar ile karşılaştırıldığında dabigatranın istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla ME ile ilişkili olduğu saptanmıştır.^[24] Bununla beraber daha önce ME geçiren AF'li olgularda dabigatranın VKA üzerine net klinik yararının devam etmekte olduğu ve önceden ME ya da koroner arter hastalığı varlığına bakılmaksızın koroner iskemik olaylar açısından VKA ve dabigatranın benzer etkilerinin olduğu bildirilmiştir.^[25] RELY çalışmasının uzun dönemli güvenlik gözlem çalışması olan RELY-ABLE veri tabanı da RELY çalışması sonrası 2.3 yıl ek gözlem süresince dabigatran hastalarında ilk sonuçların üzerine ek bir ME risk artışı olmadığını göstermiştir.^[26]

Bu bilgiler ışığında, stabil koroner arter hastalığı olan olgularda dabigatran tercih edilecek ise günde iki defa 110 mg ve düşük doz ASA birlikteliği önerilen bir seçenektir.^[9] ASA'ya karşı duyarlı popülasyonda günde iki defa 110 mg dabigatran ilave olarak klopidogrel kullanılır.

8) Dabigatran kullanan hastalarda elektrofizyolojik çalışma ve ablasyon öncesi nasıl bir yol izlenmelidir?

Elektrofizyolojik çalışmalar ve sol taraflı ablasyon işlemleri için tek transseptal geçişin de olduğu supra-ventriküler taşikardilerin radyofrekans ablasyonu kanama riski açısından düşük risk kategorisindedir.^[9] Bu işlemlerde dabigatranın, böbrek fonksiyonları normal olan olgularda işlemden 24 saat önce kesilmesi yeterlidir.^[23] Bununla beraber kompleks sol taraflı ablasyon işlemleri, VT ablasyonu ve pulmoner ven izolasyonu gibi işlemler kanama riski yüksek işlemler kategorisindedir. Bu işlemlerde ise dabigatranın, böbrek fonksiyonları normal olan olgularda işlemden 48 saat önce kesilmesi gerekmektedir.^[9] Kaseno ve ark.nın yayınladığı güncel bir çalışmada AF ablasyonu planlanan ve günde 2 defa dabigatran 110 mg kullanan hastalarda dabigatranın işlem yapılacağı günün sabahı kesilmesi ve işlem boyunca aPTT >300 sn olacak şekilde heparin infüzyonu uygulamasının düşük tromboemboli riski taşıdığı bildirilmiştir.^[27] Aynı zamanda bu uygu-

lamanın total kanama riskinin, ablasyon öncesinde varfarin tedavisi kesilmeden ve işlem boyunca aPTT >300 sn olacak şekilde heparin infüzyonu uygulanan olgular ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu bildirilmiştir.^[27]

9) Dabigatran kullanan hastalarda kardiyoversiyon planlanıyorsa tedavi nasıl düzenlenmelidir?

RE-LY çalışma kohortunda kardiyoversiyon yapılan olgularda VKA ve dabigatran kullanımı ile inme riski değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer şekilde kardiyoversiyon öncesi üç hafta boyunca günde iki defa dabigatran 110 mg, günde iki defa dabigatran 150 mg ve varfarinin kullanımının karşılaştırıldığı bir çalışmada transözefagiye eko-kardiyografi (TEE) ile değerlendirildiğinde sırasıyla %1.8, %1.2, %1.1 oranında ($p>0.05$) sol atriyal trombus varlığı saptanmış ve bu üç tedavi açısından 30 günlük inme ve sistemik emboli sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.^[28] 48 saatten uzun AF'li olgularda üç hafta boyunca anti-koagülasyon sonrası kardiyoversiyon planlanacaksa, hastaların dabigatran kullanımına uyumu çok iyi sorgulanmalıdır. Bunun nedeni dabigatran kullanımının rutin koagülasyon testleri ile değerlendirilememesidir. Kullanıma uyumda tereddüt yok ise dabigatran etkisi altında kardiyoversiyon güvenlidir.^[9] Kullanım konusunda tereddüt mevcutsa işlem öncesi TEE uygun bir değerlendirme yöntemi olacaktır.

İlgi çakışması (Conflict of interest): Dr. OS Deveci: İlgi çakışması yoktur. Dr. M Demir ve Dr. M Aksoy: Yazarlar çeşitli çalışmalarda Boehringer-Ingelheim İlaç Tic. A.Ş.'ye profesyonel danışmanlık hizmeti vermiştir.

KAYNAKLAR

1. Ertaş F, Duygu H, Acet H, Eren NK, Nazlı C, Ergene AO. Oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2009;37:161-7.
2. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwelling E, Stangier J, Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008;36:386-99.
3. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:47-59.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
5. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009;151:297-305.
6. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 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. *Europace* 2012;14:1385-413.
7. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. 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;118:2029-37.
8. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975-83.
9. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625-51.
10. Stangier J, Rathgen K, Stähle 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.
11. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, 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.
12. Huisman MV, Lip GY, Diener HC, Brueckmann M, van Ryn J, Clemens A. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012;107:838-47.
13. Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, Reilly PA, Connolly SJ, Ezekowitz MD, 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.
14. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Køber L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625-35.
15. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2821-30.
16. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren

- J, Yang S, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012;126:343-8.
17. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:259-68.
 18. Zhou W, Schwarting S, Illanes S, Liesz A, Middelhoff M, Zorn M, et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke* 2011;42:3594-9.
 19. Lambourne MD, Eltringham-Smith LJ, Gataiance S, Arnold DM, Crowther MA, Sheffield WP. Prothrombin complex concentrates reduce blood loss in murine coagulopathy induced by warfarin, but not in that induced by dabigatran etexilate. *J Thromb Haemost* 2012;10:1830-40.
 20. Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Cracowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised cross-over ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2012;108:217-24.
 21. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
 22. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127:634-40.
 23. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091.
 24. 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.
 25. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, 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;125:669-76.
 26. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, Eikelboom J, Oldgren J, Reilly PA, et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation* 2013;128:237-43.
 27. Kaseno K, Naito S, Nakamura K, Sakamoto T, Sasaki T, Tsukada N, et al. Efficacy and safety of periprocedural dabigatran in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ J* 2012;76:2337-42.
 28. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123:131-6.

