

Yaşlı hastalarda antikoagülan tedavi ve yeni oral antikoagülan ilaçların kullanımı

Anticoagulation therapy and the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the elderly

Dr. Zeki Öngen

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet– Yaşlı hastalarda antikoagülan tedavi indikasyonları daha genç hastalardan farklı değildir. Yaşın artması ile birlikte kanama yan etkisi artan antikoagülanlarda doz düzenlemesi yapmak gerekir. Yaşlıda vitamin K antagonisti olmayan oral antikoagülanlar da en az vitamin K antagonistleri kadar etkili ve güvenlidirler.

Summary– Anticoagulation indications do not differ between elderly and younger patients. However due to the changes with ageing some anticoagulants may increase the risk of bleeding. Therefore a dose adjustment might be needed for some anticoagulant drugs. Non-vitamin K antagonists are as safe and effective as vitamin K antagonists in the elderly.

Akut koroner sendromlar, kardiyoemboli (iskemik inme, geçici iskemik atak ve sistemik emboli) ve venöz tromboembolizm (derin ven trombozu ve pulmoner emboli) antikoagülan tedavi gerektiren hastalıklardır. Genel bir yaklaşım ile söylemek gerekirse, sözü edilen hastalıklarda antikoagülan indikasyonuna yaşın bir etkisi yoktur. O nedenle bu yazıda, yukarıdaki hastalıklarda, antikoagülan tedavi indikasyonları ve kanıt düzeylerinden söz edilmeyecektir. Buna karşılık yaşlanmanın insan bedeninde oluşturduğu değişikliklere göre ilaç seçiminde ve doz düzenlenmesinde dikkatli olunması gereken noktalar vurgulanacaktır.

Parenteral Antikoagülanlar

Bu bölümde ülkemizde bulunması ve geri ödemesi olması nedeniyle fraksiyone olmamış heparin (UFH) ve düşük molekül ağırlıklı heparinlerden (DMAH) söz edilecektir.

Fraksiyone olmamış heparin: Yaşlılarda da akut koroner sendromlarda, elektif perkütan girişimlerde ve venöz tromboemboli tedavisinde UFH kullanılabilir. Böbreklerden atılmaması, yaşlılarda sık görülen böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle doz ayarlaması gereğini ortadan kaldırır. Bu durum DMAH ile karşılaştırıldığında bir üstünlük gibi görülse de yaşlıda sık bulunan biyoyararlanım azalması, inflamatuvar durum ve kas kitlesi değişiklikleri UFH'nin antikoagülan özelliklerini etkileyeceğinden ilacın uygun dozunu belirlemek için sık aralıklarla aPTT ile değerlendirme yapmak gerekmektedir.^[1-5]

Bir kez daha vurgulamak gerekirse yaşlılarda UFH

indikasyonları ve dozları daha genç hastalardan farklı değildir. Ancak unutulmaması gereken nokta, etkisiz ya da kanamaya yol açacak dozlardan kaçınmak için sık aralıklarla aPTT ile değerlendirme gereğidir.

Düşük molekül ağırlıklı heparinler: UFH gibi DMAH de yaşlılarda akut koroner sendromlar, elektif peruktan girişim ve akut pulmoner emboli tedavisinde kullanılabilir. Yukarıda sıralanan hastalıklarda en çok çalışılan molekül olması nedeniyle bu bölümde ağırlıklı olarak enoksaparin den söz edilecektir.

Enoksaparin böbreklerden atılan bir ilaçtır. Yaşlanma ile ortaya çıkan böbrek işlevlerinde azalmadan daha önce de söz edilmişti. Bu nedenle yaşlı hastada enoksaparin kullanmadan önce mutlaka eGFR hesaplanmalıdır. Hesaplama Cockcroft Gault denklemi gibi yaş da içeren bir formül kullanılmalıdır. GFR <30 mL/dk ise doz günde 1 kez deri altına 1 mg/kg olarak yapılmalıdır.^[1]

Yaşla ilişkili enoksaparin dozunda yapılması gereken düzenleme SYNERGY çalışmasında ortaya çıkan bir gözlemden kaynaklanmaktadır.^[6] Bu çalışmanın alt grup çözümlerinde 75 yaş ve üzeri hastalarda enoksaparin UFH'ye göre daha fazla kanamaya yol açmıştı. Bu sakıncanın giderilmesi için daha sonra yapılan ExTRACT-TIMI 25 çalışmasında yaşa göre doz azaltılmış, sonuçta da kanamada artış gözlenmemiştir.^[7] Kılavuzlar da bu sonuçlara dayanarak 75 yaş ve üzerindeki hastalarda dozu günde 2 kez deri altından 0.75 mg/kg olarak önermektedirler.^[1] Trombolitik tedavi yapılan yaşlı hastalarda ilk doz olarak 30 mg İ.V uygulaması yapılmalıdır.

Yaşlıda elektif perkütan girişimlerde kullanılacak ise, tek doz ve İ.V olarak yapılacak olan enoksaparin için bir doz düzenlemesi önerilmemektedir.^[11] Buna karşılık GFR <30 mL/d ise VTE profilaksisinde de dozun yarıya indirilmesi gerekmektedir (günde 1 kez deri altına 30 mg).^[8]

Oral Antikoagülanlar (OAK)

Vitamin K antagonistleri (VKA) ve vitamin K antagonistisi olmayan oral antikoagülanlar (NOAK) bu grubu oluştururlar. Daha gençlerde olduğu gibi yaşlılarda da kardiyemboli profilaksisi, VTE tedavi ile profilaksisi ve daha düşük güçlü indikasyon önerisi ile (atriyum fibrilasyonu eşlik etmedikçe) akut koroner sendrom tedavisinde kullanılırlar.^[3-5,9]

Vitamin K antagonistleri (varfarin): Yaşlıda yukarıda sıralanan fizyolojik değişiklikler dışında çoklu ilaç kullanımı nedeni ile varfarin tedavisi yapılırken İNR daha sık aralıklar ile izlenmelidir. Uygun İNR düzeyine daha düşük dozlar ile ulaşılabileceği akılda tutulması gereken bir başka noktadır.^[11]

Akut koroner sendromların rutin tedavisinde VKA'nın yeri yoktur. Atriyum fibrilasyonu eşlik ediyorsa ve girişimsel tedavi uygulanmamış ise bir yıl boyunca bir antitrombosit ilaç ile birlikte, bir yıldan sonra yaşam boyu tek başına verilir. Girişimsel tedavi uygulanmış ise HAS-BLED ile hesaplanan kanama riskine göre bir ya da üç ay ikili antitrombosit ilaç ile, bir yıla kadar tekli antitrombosit ilaç ile ve sonrasında yaşam boyu tek başına verilir. Antitrombosit tedavi ile verildiği sürede İNR 2.0-2.5 arasında olmalıdır.⁴

Atriyum fibrilasyonlu yaşlı hastalarda kardiyemboli riskinden korunmada OAK tedavisi daha gençlerde olduğu gibi etkili ve yararlıdır. Yaşlı hastalarda VKA ile yapılan ve bir RKÇ olan BAFTA çalışması bunu kanıtlamıştır.^[10]

Vitamin K antagonistisi olmayan oral antikoagülanlar (NOAK): Doğrudan trombin inhibitörü olan dabigatran, faktör 10 inhibitörleri olan rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban bu grubu oluştururlar. Bu ilaçların yaşlılarda indikasyonları gençlerden farklı değildir. Yaşlı hastaları da içeren RKÇ dayanarak 75 yaş üstü hastalarda yapılan bir meta-analizde, öbür antikoagülanlara göre NOAK'lar kanama riskini artırmaz iken hem atriyum fibrilasyonunda hem de VTE tedavisinde en az öbür tedaviler kadar etkili ya da daha etkili bulunmuşlardır.^[11] İlgili kılavuzlar, atriyum fibrilasyonunda NOAK'ları VKA'ya göre yaş gözetmeksizin öne çıkartırken, yukarıda da vurgulandığı gibi VTE'de yaşlılarda özellikle ilk sıraya koymaktadır.^[9,12]

Dabigatran: Ağırıklı olarak böbreklerden atılan bir doğrudan trombin inhibitörü olan dabigatranı başlarken eGFR'yi bilmek yanında hastanın yaşına da dikkat et-

mek gerekmektedir. Randomize kontrollü çalışmalarda eGFR 30 mL/d altında olan olgularda hiçbir dozu sınırlamadığı için, Avrupa kılavuzlarının önerdiği gibi eGFR <30 mL/d ise kullanmamak gerekir.^[12]

Dabigatranın atriyum fibrilasyonunda sınırdığı RE-LY çalışmasının yaşa göre yeni yapılan bir çözümlemesinde, günde 2 kez 110 mg'ın varfarine göre kanama riskini artırmadığının görülmesine karşın 150 mg'ın kafa içi kanamada çok güvenli olmakla birlikte 80 yaş ve üstü hastalarda gastrointestinal kanama sıklığını artırdığı gösterilmiştir.^[13] Bu bulgular ışığında ilgili kılavuzun, 75 yaş ve üzerindeki hastalarda 110 mg kullanılması önerisi 80 yaş ve üzerinde olan olgulara uygulanabilir.^[12]

Kanserin eşlik etmediği yaşlı hastaların VTE tedavisinde dabigatran VKA'ya göre daha önde önerilmektedir.^[9] Söz konusu kılavuz herhangi bir doz önerisi yapmamakla birlikte atriyum fibrilasyonu çalışmalarından elde edilen bilgiler ışığında 80 yaş ve üstü hastalarda günde 2 kez 110 mg kullanmak daha güvenli olacaktır.

Dabigatranın antidotu olan idarusizumab ile yapılan çalışmanın tüm kohort verilerine göre ilaçla ilgili yaşamsal bir kanama ya da acil kanamalı bir girişim gerektiğinde etkili ve kalıcı bir hemostaz elde edilmektedir.^[14]

Rivaroksaban: Faktör 10 inhibitörüdür ve böbreklerden atılımı azdır. Gerek atriyum fibrilasyonu gerekse VTE tedavisinde yaşa göre herhangi bir doz düzeltmesi yapmak gerekmez.^[11]

Akut koroner sendromların uzun süreli tedavisinde günde 2 kez 2.5 mg rivaroksaban, düşük indikasyon düzeyi ile önerilmektedir.⁴ Ancak ATLAS-ACS çalışmasına bakıldığında olguların çok az bir bölümünün (<%10) 75 yaş ve üzerinde olduğu görülmektedir.^[15] O nedenle kanama riskini artıran böyle bir tedavinin yaşlılarda uygulanmaması daha iyi olacaktır.

Perkütan koroner girişim geçiren atriyum fibrilasyonlu olgularda rivaroksaban ile antitrombotik tedavi stratejisinin güvenli olup olmadığı PIONEER çalışmasında sınırlanmıştır.^[16] Alt grup çözümlenmelerine bakıldığında, tüm grupta olduğu gibi, 75 yaş ve üstü olgularda da günde 1 kez 15 mg rivaroksaban ve bir P2Y12 inhibitörü ya da günde iki kez 2.5 mg rivaroksaban ve ikili antitrombosit tedavi, varfarin ve ikili antitrombosit tedaviye göre anlamlı düzeyde daha az kanamaya yol açmaktadır. Bu bilgi henüz kılavuzları değiştirmese de kanama yan etkisi daha az olan bir antitrombotik seçeneği olarak karşımızda durmaktadır.

Yaşlıların VTE tedavisinde hem erken hem de uzun süreli tedavide yeri vardır ve varfarinden önce akla gelmelidir. Yaşa göre doz düzeltmesi gerekmemektedir.

Apiksaban: Böbrekten atılımı az olan bir faktör 10 inhibitörüdür. Atriyum fibrilasyonunda etki ve güvenliğini araştıran ARISTOTLE çalışmasında yaş doz azaltımı için ön görülen üç ölçütten birini oluşturmaktaydı.^[17]

İlacın tedavi dozu olgular 80 yaş ve üzerinde ise ve kreatinin ≥ 1.5 mg/dL ya da beden ağırlığı ≤ 60 kg ise günde 2 kez 2.5 mg'a indirilmiştir. İlgili kılavuzun önerisi de bu doğrultudadır.^[12]

Yaşlıda VTE tedavisinde hem erken hem de uzun dönemde kullanılabilir.^[9] Yaş ile ilgili doz düzenlemesi atriyum fibrilasyonuna benzer şekilde yapılabilir.

Apixaban ile akılda tutulması gereken bir başka nokta da gastrointestinal kanama yan etkisi en az olan NOAK olmasıdır. O nedenle bu riski yüksek olan yaşlıda, doz belirleme ölçütleri göz önünde bulundurularak ilk sırada düşünülecek OAK olabilir.^[12]

Edoksaban: Yakın bir zamanda ülkemizde de kullanıma sunulacak olan bir faktör 10 inhibitörüdür. Atriyum fibrilasyonunda onaylanmış dozu günde 1 kez 60 mg'dır. Yaşa göre doz düzenlemesi gerekmemektedir.^[11] Kreatinin klirensi 30–50 mL/d arasında ise 30 mg'a inmek, 30 mL/d altında ise kullanmamak gerekir.^[15]

Dabigatran gibi edoksaban da VTE tedavisinde kullanılacaksa erken dönemde parenteral antikoagülan kullanmak gereklidir. Uzun dönem kullanımda günde 30 mg da bir seçenektir.

Kaynaklar

- Andreotti F, Rocca B, Husted S, Ajjan RA, ten Berg J, Cattaneo M, et al. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2015;36:3238–49.
- Rocca B, Husted S. Safety of Antithrombotic Agents in Elderly Patients with Acute Coronary Syndromes. *Drugs Aging* 2016;33:233–48.
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:e362–425.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267–315.
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033–69.
- Lopes RD, Alexander KP, Marcucci G, White HD, Spinler S, Col J, et al. Outcomes in elderly patients with acute coronary syndromes randomized to enoxaparin vs. unfractionated heparin: results from the SYNERGY trial. *Eur Heart J* 2008;29:1827–33.
- White HD, Braunwald E, Murphy SA, Jacob AJ, Gotcheva N, Polonsky L, et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from ExTRACT-TIMI 25. *Eur Heart J* 2007;28:1066–71.
- Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:141S–159S.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315–52.
- Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493–503.
- Tritschler T, Aujesky D. Venous thromboembolism in the elderly: A narrative review. *Thromb Res* 2017;155:140–7.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–962.
- Lauw MN, Eikelboom JW, Coppens M, Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz M, et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. *Heart* 2017;103:1015–23.
- Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431–41.
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9–19.
- Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423–34.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–92.

Anahtar sözcükler: Antikoagülan tedavi; yaşlı hasta.

Keywords: Anticoagulation; elderly patients.