



Atriyal Fibrilasyon Zirvesi 2013

24 - 25 Mayıs 2013
Kaya Artemis Otel,
Gazimagosa, KKTC

Atriyal Fibrilasyonda Antikoagölan Ajanlar

Doç.Dr. Murat Sucu

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji A.D.

Atriyal Fibrilasyon

- Sık görülen kronik aritmidir.
- Prevalansı
 - İlerleyen yaşla artmaktadır.
- Morbidite/mortalite oranı artmaktadır.
- İnme riski varfarin gibi antikoagülan ajanlar ile azalmaktadır.

Atrial Fibrilasyon ve inme

- AF hastalarında inme riski 5 kat artmıştır.
 - AF ve risk faktörü yok ise %1/yıl
 - AF ve geçirilmiş inme/TIA %12/yıl
- İnme geçirilmiş AF hastalarda prognoz oldukça kötüdür.

AF'de trombojenite: İlave faktörler

- Fibrile atriumda protrombik komponentler artmıştır.
 - Koagülasyon
 - Faktör VII
 - Fibrinojen
 - D-dimer
 - Prothrombin fragment
 - Trombin-antitrombin complex
 - Değişmiş fibrinolitik denge
 - LAA'de artmış azalmış NO
 - Trombositler
 - P-selectin
 - β -thromboglobulin
 - Platelet faktör 4
- NO sekresyonu atriumda ve arteriyel endotelde azalmış
 - Laminar akım kaybına bağlı azalmış gerilim sonucu
- Atrial anormallikler AF'den bağımsız mevcut

Sol atrial apendiks trombusu



Photo provided by Dr. R. Hart

CHADS₂ skoruna göre AF hastalarında yıllık inme riski

Skor	% Risk
0	1.9
1	2.8
2	4.0
3	5.9
4	8.5
5	12.5
6	18.2

Yeni risk skorlama sistemi

- CHA(2)DS(2)-Vasc (Cong heart failure, Hipertansiyon, Age \geq 75,Diabet, Stroke, Vasküler hastalık, Age 65-74, Sex category)
- HAS-BLED - (Hipertansiyon, Anormal renal/karaciğer fonksiyonu, Strok, Kanama hikayesi, Labil INR, Yaşlılık, İlaç/alkol alışkanlığı)

Atrial Fibrilasyon Hastasında

İNME ve TROMBOEMBOLİ RİSKİ

Yüksek risk:

- Geçirilmiş iskemik inme/TIA veya tromboembolik olay
- Yaş>75 beraberinde hipertansiyon, diabet yada vasküler hastalık var ise
- Kapak hastalığı, kalp yetmezliği ventriküler disfonksiyon klinik bulguları var ise

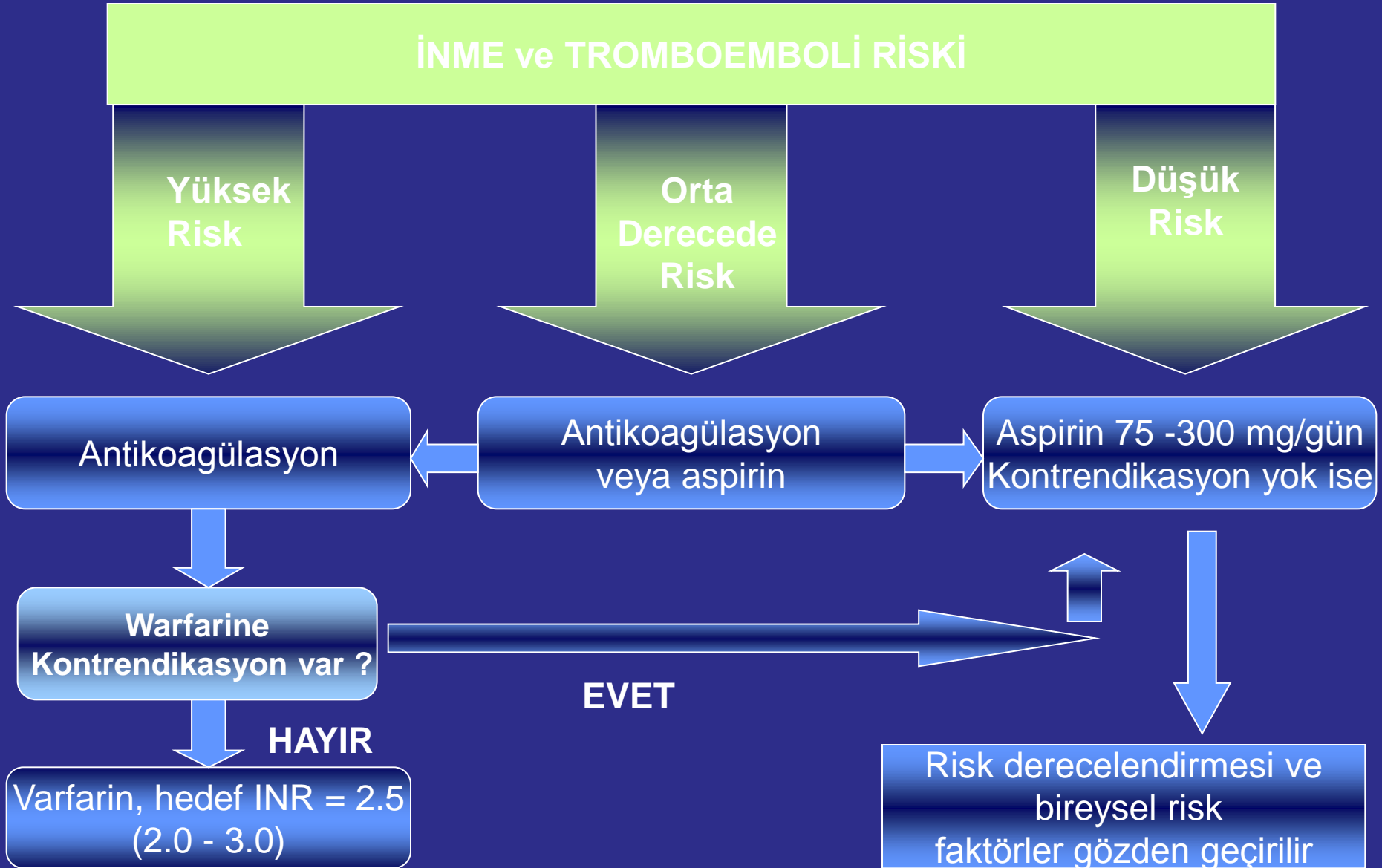
Orta derecede risk:

- Yaş >65 risk faktörü yok ise
- Yaş<75 beraberinde hipertansiyon, diabet yada vasküler hastalık var ise

Düşük risk:

- Yaş <65 beraber yüksek risk faktörü yok ise

Atriyal Fibrilasyon Hastasında



Parenteral antikoagölan ajanlar

İlaç

- Heparin
- LMW heparin
- Lepirudin (DTI)
- Bivalirudin (DTI)
- Argatroban (DTI)

Klinik Kullanım

VTE, AKS, PCI

VTE önlenmesi

HIT

HIT, PCI

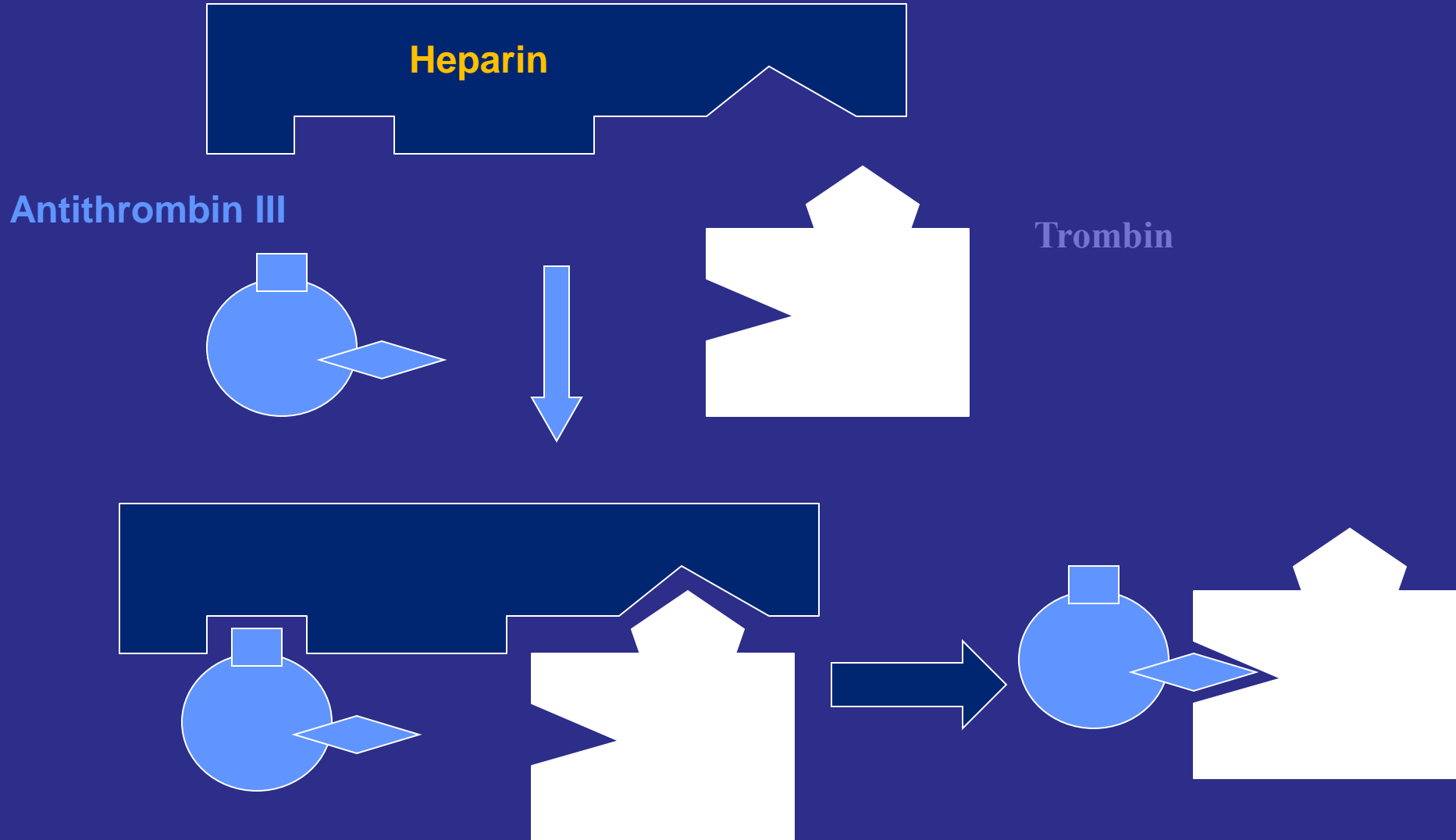
HIT, PCI

Heparin

Düşük molekül ağırlıklı heparin

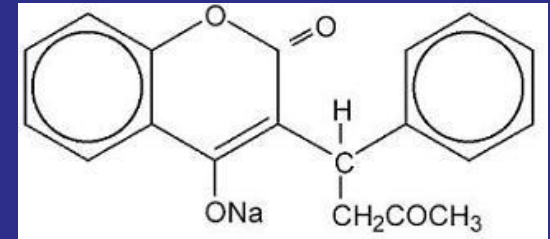
- Etkisini FXa ve FIIa yı inhibe ederek gösterir.Heparinin kullanıldığı tüm durumlarda kullanılırlar.
- Heparine oranla daha güçlü antikoagülasyon sağlarlar.
- Nötralizasyona daha fazla rezistans gösterirler.
- Glukozaminoglikan yapısındadır
- Farklı sığır akciğerlerinden elde edilir
- Parental uygulama*Yalnız IV yada derin subkutan uygulama
- Yarı ömrü 1 - 5 saat – takip aPTT ile takip
- Yan etki : hemoraji
- Antidot : protamin sülfat
- Vücutta mast hücreleri ve bazofil lökositlerde bulunur
- Plazmada Antitrombin-III'ü (AIII) aktif duruma getirerek etkisini gösterir .(Antitrombin III ün etkisini artırır.Heparin ve Antitrombin III FXIIa,FXIa,FIXa ,FXa ve FIIa (trombin) yı inhibe eder. Fibrinogenden fibrin oluşumu engellenmiş olur.

Heparin etki mekanizması

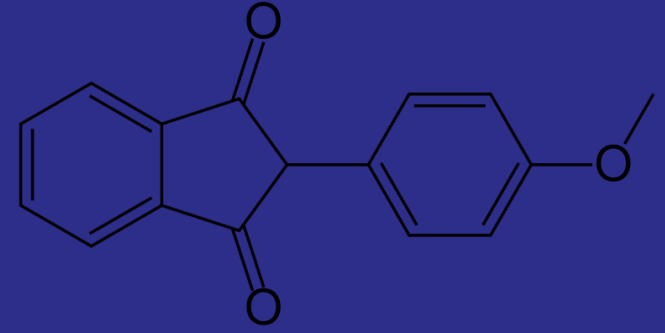


Oral antikoagölan ajanlar

- Kumarin - varfarin, dikumarol
- Yapısal olarak vitamin K ile ilişkili.
- Aktive olmuş pıhtılaşma faktörlerinin yapımını inhibe ederler.
- Eliminasyon ömrü- 36 saat
- Gecikmiş etkinin başlaması 8 - 12 saat
- Overdoz - vitamin K infüzyonu etki tersine döndürülür.
- Plansentayı geçebilir.- Gebeliğin geç döneminde kullanılmaz.



Anisindion



- Anisindione sentetik oral antikoagölan ajan.
- Kandaki protrombin aktivitesini azaltır.
- Aktif prokoagölan faktör II, VII, IX, ve X, bunların yanı sıra antikoagölan protein C ve S'in karaciğerde vitamin K ya bağlı prekösör proteinlerin gamma-karboksilasyonunu inhibe eder.

Varfarin



Descarboksi Protrombin

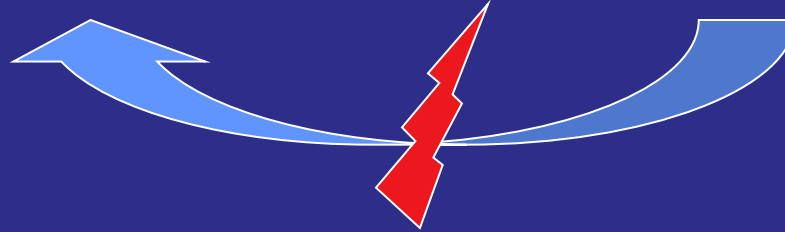


Protrombin



Reduced Vitamin K Oxidized Vitamin K

NAD



NADH

Warfarin

- K vitamini, karaciğerde Kvitamin epoksite dönüştürülür. Epoksid redüktaz enzimi ile bu epoksid azaltılır.
- Azalmış vitamin K epoksid bazı koagülasyon faktörlerinin sentezi için gereklidir.faktör (II, VII, IX ve X, protein C ve protein S).
- Varfarin karacigerde epoksid redüktaz enzimini inhibe eder.

Varfarin ile ilaç etkileşimi

Katagori	Mekanizma	İlaç
Varfarin etkisinin artırır.	Albumine bağlanmayı azaltır	Aspirin, Sulfonamidler
	Degrasyonun inhibisyonu	Simetidin disulfiram
	Pıhtılaşma faktörlerinin Sentezinin azaltarak	Oral antibiotikler



Varfarin ile ilaç etkileşimi

Kanama artışına neden olan ilaçlar



Platelet inhibisyonu

Aspirin

Pıhtılaşma inhibisyon Faktörleri

Heparin
antimetabolitleri

Varfarin aktivitesini azaltan ilaçlar



Metabolizma enzimlerini İndükleyenler

Barbiturat
Fenitoin

Pıhtılaşma faktörlerinin Sentezini azaltanlar

Vitamin K

Emilimin azalması

Kolestiramin
Kolestipol

Varfarin yan etkileri

- Şiddetli kanama
- Rektal kanama yada gaitada kan
- Ciltte kızarma ve kaşıntı
- Yüzde boğazda ağızda bacaklarda ellerde şişme
- Morluklar
- Göğüste ağrı
- Bulantı kusma
- Soğuk hissetme
- Yorgunluk
- Ciltte solukluk
- Tat alma duyusunda değişiklik
- Alopesi
- Ateş veya grip benzeri bulgular
- Eklem ve kas ağrısı
- Diare
- Harekette zorluk
- Vücutta karıncalanma
- Ağrılı ereksiyon

Varfarin ve Atriyal Fibrilasyon

- Oral antikoagulan ajanlar AF'li hastalarda inme riskini 2/3 oranında azaltırlar. (INR 2-3)
- Oral antikoagulan ajanlar her 1000 hastada bir yılda fazladan 2 intrakranial kanamaya yol açarlar.

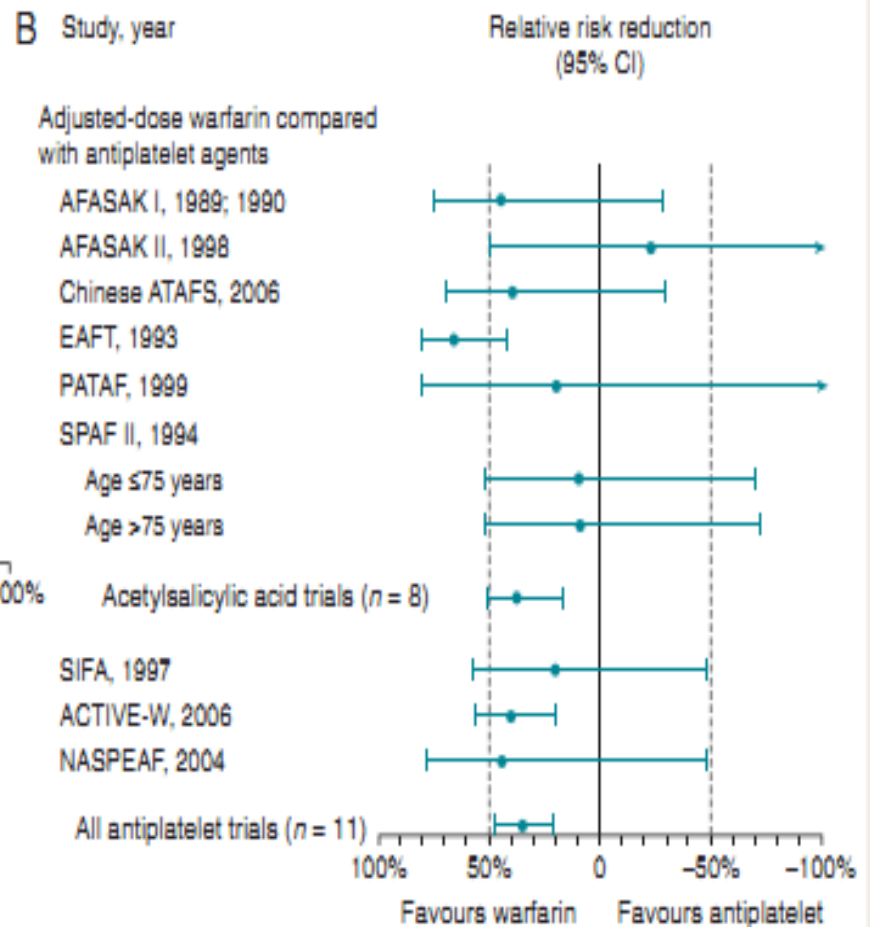
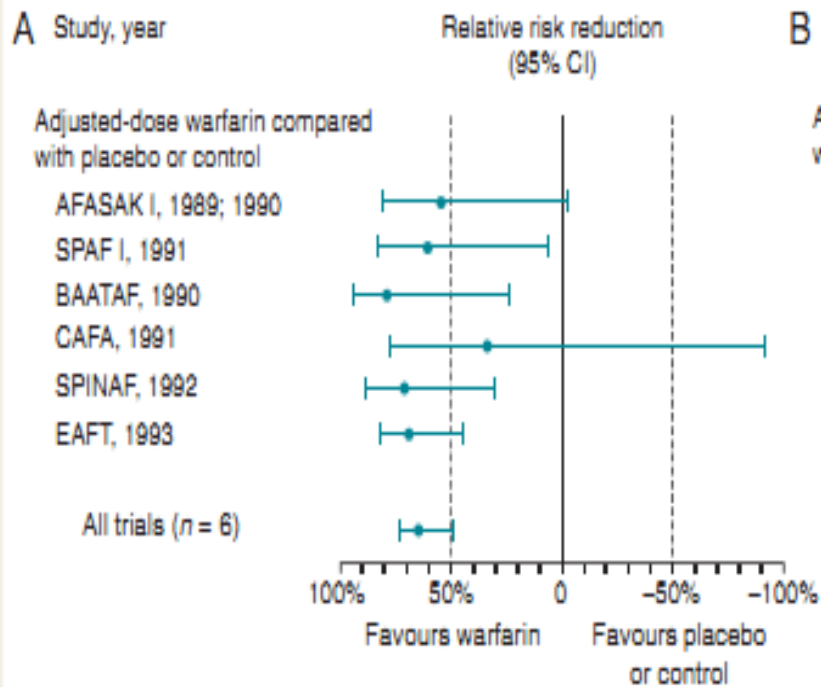
Fayda/Risk

İnme riski

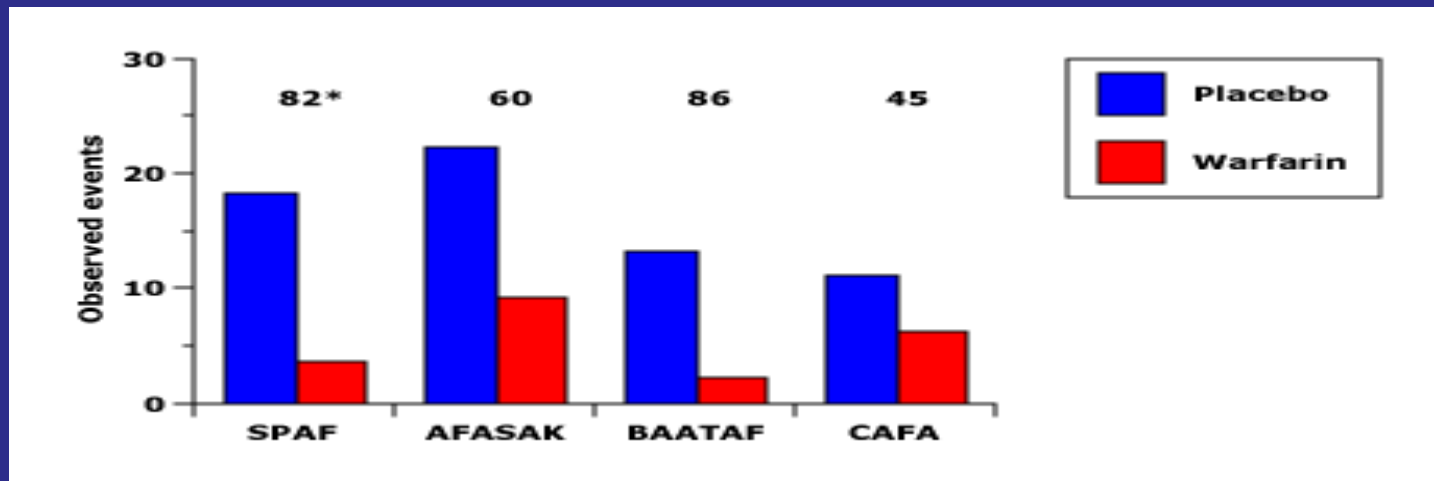
- Valvular AF
- CHADS2

Kanama riski

- >75 yaş
- Kontrolsüz hipertansiyon
- İntrakraniyal kanama öyküsü
- Anemi
- İlaç kullanımı
- Antikoagülanların kontrolünün kötü olması
- Anti-platelet ilaçlar

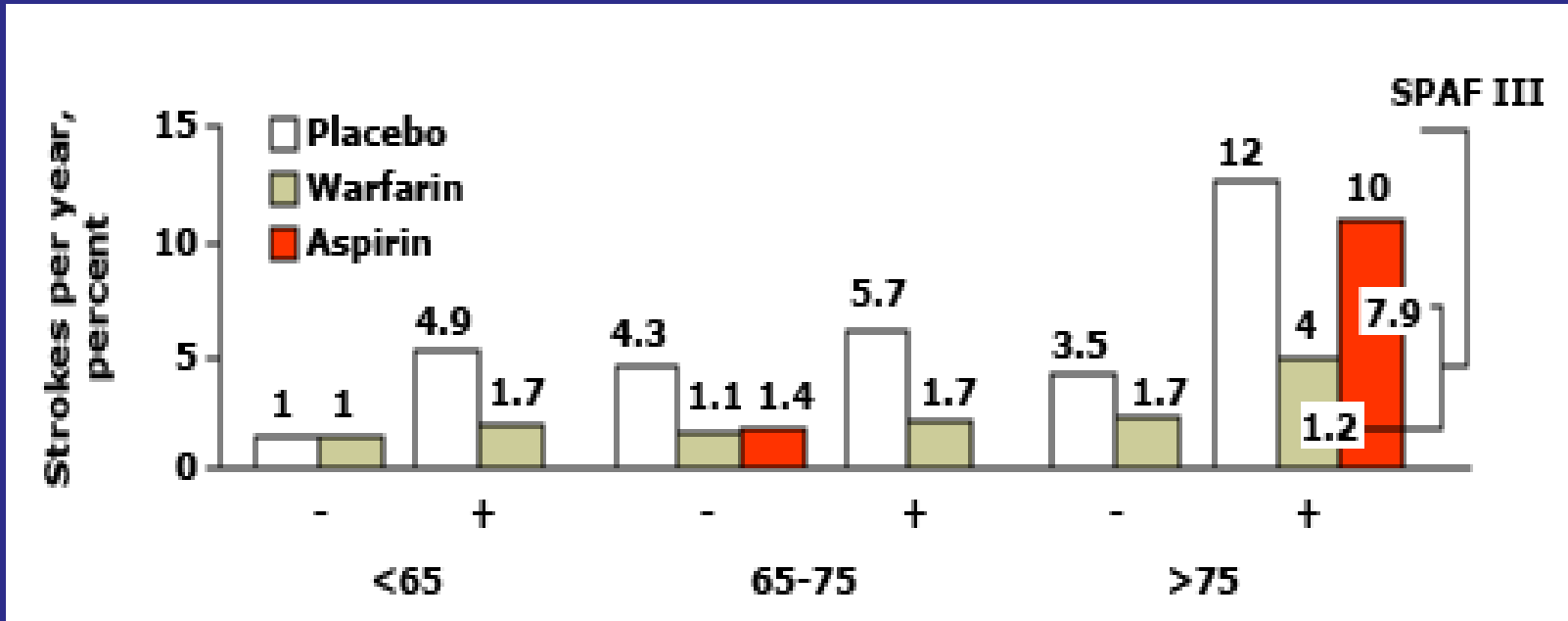


Warfarin AF



SPAF: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation; AFASAK: Copenhagen AFASAK Study; BAATAF: Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation; and CAFA: Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Study.

Kronik atriyal fibrilasyonda antikoagülan ajanların yaş ve risk faktörleri ile ilişkisi



Varfarin ile kanama olma indeksi

Yaş ≥ 65 yıl

İnme öyküsü

GİS kanama öyküsü

Bir yada daha fazla ko-morbidite:

Yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü

Hematokrit $< \%30$

Serum kreatin konsantrasyonu > 1.5 mg/dL (> 133 $\mu\text{mol/L}$)

Diabetes mellitus

Düşük risk (Risk faktörü yok, Skor 0): %3

Orta risk (Skor 1 - 2): %12

Yüksek risk (Skor 3 - 4): %53

Varfarin kontrendikasyonları (rölatif)

- İleri yaş
- Çok sayıda komorbidite
- Kognitif bozukluk
- Görme bozukluğu
- Düşme hikayesi
- Alkol
- Varfarine bağlı kanama öyküsü
- GIS kanama öyküsü
- Kontrolsüz hipertansiyon
- Yeni geçirilmiş cerrahi op.
- Hamilelik
- Kalıtsal pıhtılaşma bozukluğu
- Trombositopeni

Varfarin başlamadan önce

- - Anemi (kanama?)
 - trombositler $<100 \times 10^9/l$
- Bazal INR veya APTT oranı >1.4 ise (KC hastalığı, lupus inhibitorleri, faktör eksikliği)
- Karaciğer fonksiyon testleri

Varfarin başlama protokolü

Yavaş

AF
Heparin ihtiyacı yok ise
Daha az takip ihtiyacı var
ise

Hızlı

Akut DVT veya PE
Heparin ihtiyacı INR etkin
düzeyine kadar
Sıklıkla yüksek INR düzeyi
ve sık test ihtiyacı olur

AF 'de Varfarin Başlama Protokolü

- Başlangıç 3mg /gün ve bir hafta sonra INR kontrolü
- INR <1.4 doz 5 mg/gün artır ve INR üç gün sonra tekrar
- INR 1.4-1.8 doz 4mg /gün ve INR bir hafta sonra tekrar
- INR 1.9-2.5 ise 3mg /gün devam daily ve INR bir hafta sonra tekrar
- INR >2.5 ise doz azaltma yada duruma göre devam

Varfarin ile

- Dar terapötik aralık
- Etkinin başlamasının yavaş olması
- Uzun yarılanma ömrü ve uzun eliminasyon süresi
- Birçok ilaç ve yiyecek etkileşimi
- Terapötik aralıkta izlem zorluğu
- İnvaziv işlemlerde tedavi zorluğu
- Bozulmuş yaşam kalitesi
- Takip için yoğun medikal maliyet
- Tedavi altında iken istenmeyen yan etkilerin tedavisinin zorluğu
- Etkinlik (TTR) altyapı bağlıdır

Antiplatelet ilaçlar

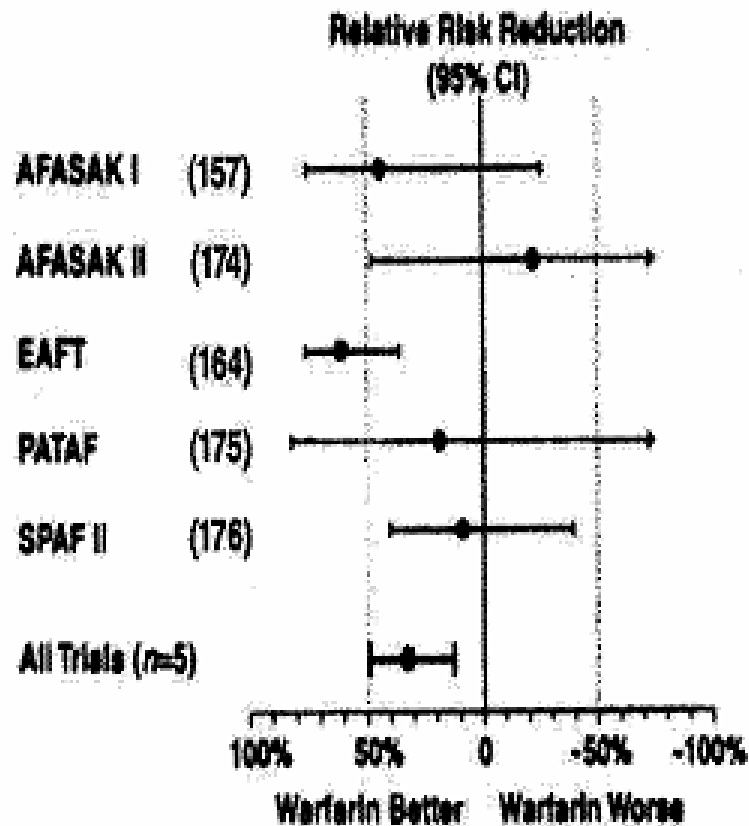
- Aspirin
- Platelet agregasyon ve adezyonun önlenmesi.
- Klinik kullanım- arteriyel trombusün önlenmesi
 - MI, inme, protez kalp kapak ve şantlar
- Diğer antiplatelet ajanlar
 - Klopidoğrel, Dipiridamol, sülfipirazon ve Tiklopidin

Etki mekanizması

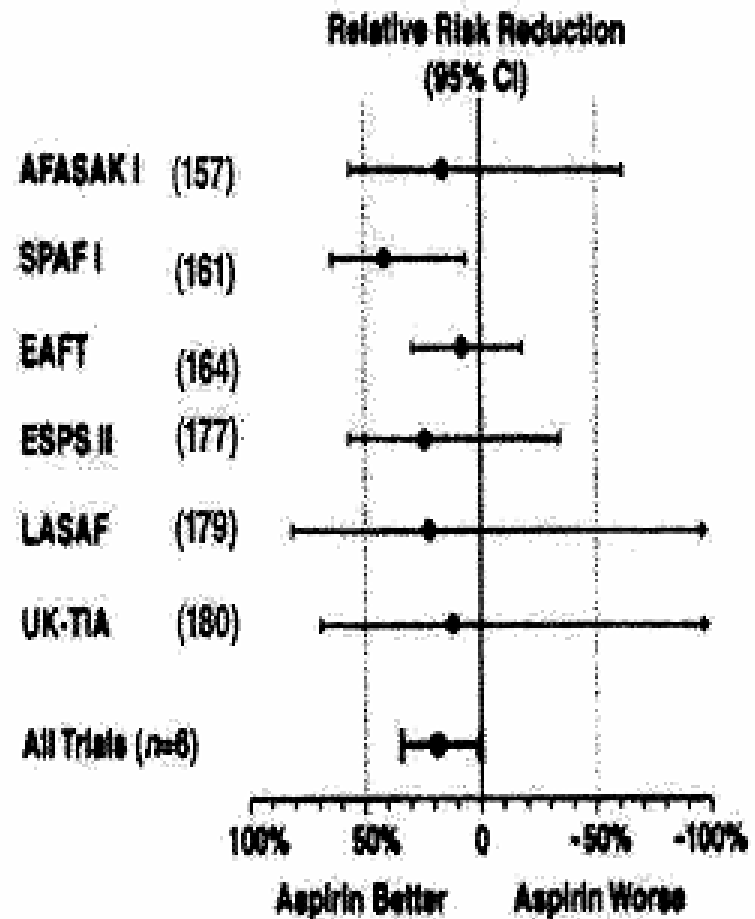
- Aspirin siklooksijenazı inhibe eder (COX)
- COX tromboxane 2 sentezinde önemli bir enzim (prostaglandinler)
- Trombosit agregasyonunu inhibe eder.

Aspirin ile inme riskinin azalması %19 civarında

Warfarin Compared with Aspirin



Aspirin Compared with Placebo



Atrial fibrilasyonda Aspirin

- Şayet varfarin kontrendikasyonu var ise ya da intolarans mevcut ise ya da hasta tercih ediyor ise.
- Varfarinden daha az etkili.
- Plasebo ile karşılaştırıldığında inme riskini-% 19 azaltır. (varfarin %68).
- Randomize çalışmalarda CHADS2 skoru 0 dan büyük ise tüm AF hastalarında aspirin varfarine göre daha az efektif.

Meta-analysis of randomized controlled trials of warfarin and aspirin for primary prevention of stroke in atrial fibrillation

Compression	Stroke		Major bleeding	
	Odds ratio, 95% CI	p value	Odds ratio, 95 percent CI	p value
Conventional dose warfarin versus placebo	0.31 (0.19 to 0.50)	<0.001	1.88 (0.88 to 4.0)	0.10
Aspirin versus placebo	0.68 (0.46 to 1.02)	0.06	0.82 (0.37 to 1.78)	>0.2
Conventional dose warfarin versus aspirin	0.66 (0.45 to 0.99)	0.04	1.61 (0.75 to 3.44)	>0.2
Conventional dose warfarin versus low dose warfarin	0.52 (0.25 to 1.08)	0.08	2.21 (0.67 to 7.25)	0.19
Conventional dose warfarin versus low dose warfarin plus aspirin	0.44 (0.14 to 1.39)	0.16	1.14 (0.55 to 2.36)	>0.2
Low dose warfarin versus aspirin	1.01 (0.49 to 2.06)	>0.2	1.04 (0.43 to 2.48)	>0.2

Aspirin ve Klopidoğel

- AKTİVE A ve AKTİVE W alışması
 - Klopidoğel +aspirin tedavisi tek başına aspirin tedavisinden üstün olduğu
 - Buna karřın warfarin tedavisinden daha az etkin olduğu bildirilmiřtir.
 - Fakat bu kombinasyon tedavisinde tek başına aspirin tedavisine gre daha fazla kanama oranı bildirilmiştir.

Table 1 Studies of dual-antiplatelet therapy (ASA and clopidogrel) in patients with non-valvular atrial fibrillation

Study	Population	Treatment groups	Primary efficacy endpoint	Major bleeding endpoint	Annual risk	Relative risk (95% CI) + P value
ACTIVE W (2006) ²⁷	AF pts (n = 6706) with (≥1 of): age ≥75 yrs; hypertension; previous stroke, TIA, or non-CNS SE; LVEF < 45%; PAD or: age 55–74 yrs with diabetes or previous CAD	(1) VKA (INR 2–3) or (2) ASA (75–100 mg/day) + clopidogrel (75 mg/day)	Stroke, non-CNS SE, MI, or vascular death	Transfusion ≥2 units of red blood cells or equivalent of whole blood, or severe bleeding (e.g. associated with death, Hb drop ≥5 g/dL)	Primary events: 5.60% (ASA + clopi) vs. 3.93% (VKA) Major bleeding: 2.42% (ASA + clopi) vs. 2.21% (VKA) Net clinical benefit (primary endpoint, major bleed, and death): 8.32% (ASA + clopi) vs. 6.45% (VKA)	1.44 (1.18–1.76), P = 0.0003 1.10 (0.83–1.45), P = 0.53 1.31 (1.12–1.54), P = 0.0008
ACTIVE A (2009) ²⁸	See ACTIVE W; pts (n = 7554) considered unsuitable for VKA therapy	ASA (75–100 mg/day) plus (1) clopidogrel (75 mg/day) or (2) placebo	See ACTIVE W	See ACTIVE W	Primary events: 6.8% (ASA + clopi) vs. 7.6% (ASA) Major bleeding: 2.0% (ASA + clopi) vs. 1.3% (ASA)	0.89 (0.81–0.98), P = 0.01 1.57 (1.29–1.92), P < 0.001

ACTIVE, Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events; AF, atrial fibrillation; ASA, acetylsalicylic acid; CAD, coronary artery disease; CI, confidence interval; clopi, clopidogrel; CNS, central nervous system; g/dL, grams per decilitre; Hb, haemoglobin; INR, international normalized ratio; LVEF, left ventricular ejection fraction; mg/day, milligrams per day; MI, myocardial infarction; PAD, peripheral arterial disease; pts, patients; RR, relative risk; SE, systemic embolism; TIA, transient ischaemic attack; VKA, vitamin K antagonist; yrs, years.

Klopidogrel + Aspirin ?

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation

The ACTIVE Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

Vitamin K antagonists reduce the risk of stroke in patients with atrial fibrillation but are considered unsuitable in many patients, who usually receive aspirin instead. We investigated the hypothesis that the addition of clopidogrel to aspirin would reduce the risk of vascular events in patients with atrial fibrillation.

METHODS

A total of 7554 patients with atrial fibrillation who had an increased risk of stroke and for whom vitamin K-antagonist therapy was unsuitable were randomly assigned to receive clopidogrel (75 mg) or placebo, once daily, in addition to aspirin. The primary outcome was the composite of stroke, myocardial infarction, non-central nervous system systemic embolism, or death from vascular causes.

The members of the writing group (Stuart J. Connolly and Janice Pogue, Population Health Research Institute, Hamilton, ON, Canada; Robert G. Hart, University of Texas Health Center, San Antonio; Stefan H. Hohnloser, Goethe University Hospital, Frankfurt, Germany; Marc Pfeffer, Brigham and Women's Hospital, Boston; and Susan Chrolavicius and Salim Yusuf, Population Health Research Institute, Hamilton, ON, Canada) of Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE) assume responsibility for the overall content and integrity of the article. Address

Klopidogrel + Aspirin ?

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation

Aspirin:

inme %3.4/yil

major kanama% 1.27/yil

Aspirin + klopidogrel:

inme%2.4%/yil

major kanama %2.0/yil

Warfarin hala ilk tercih
aspirin + klopidogrel?

BACKGROUND

Vitamin K an
but are consid
We investiga
reduce the ris

METHODS

A total of 755
and for whom
to receive clo
primary outc
nervous syste

ation
stead.
ould

roke
gned
The
ntral

The members of the writing group (Stuart J. Connolly and Janice Pogue, Population Health Research Institute, Hamilton, ON, Canada; Robert G. Hart, University of Texas Health Center, San Antonio; Stefan H. Hohnloser, Goethe University Hospital, Frankfurt, Germany; Marc Pfeffer, Brigham and Women's Hospital, Boston; and Susan Chrolavicius and Salim Yusuf, Population Health Research Institute, Hamilton, ON, Canada) of Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE) assume responsibility for the overall content and integrity of the article. Address

İdeal antikoagölan ajan nasıl olmalı?

- Oral yoldan kullanılmalı
- Etkisi hızla başlamalı ve eliminasyonu çabuk olmalı
- Terapotik aralık geniş olmalı
- Öngörülebilir terapötik etki sabit veya kiloya bağlı dozaj ile ayarlanabilmeli
- Yiyecek ve ilaçlar ile etkileşmemeli
- Takip ihtiyacı olmamalı
- Böbrek veya karaciğer hastalığı varlığında iyi tanımlanmış farmakokinetiği olmalı
- Kolayca geri döndürülebilme
- Maliyet

Yeni antikoagülanlar

Anti-Fxa inhibitörleri

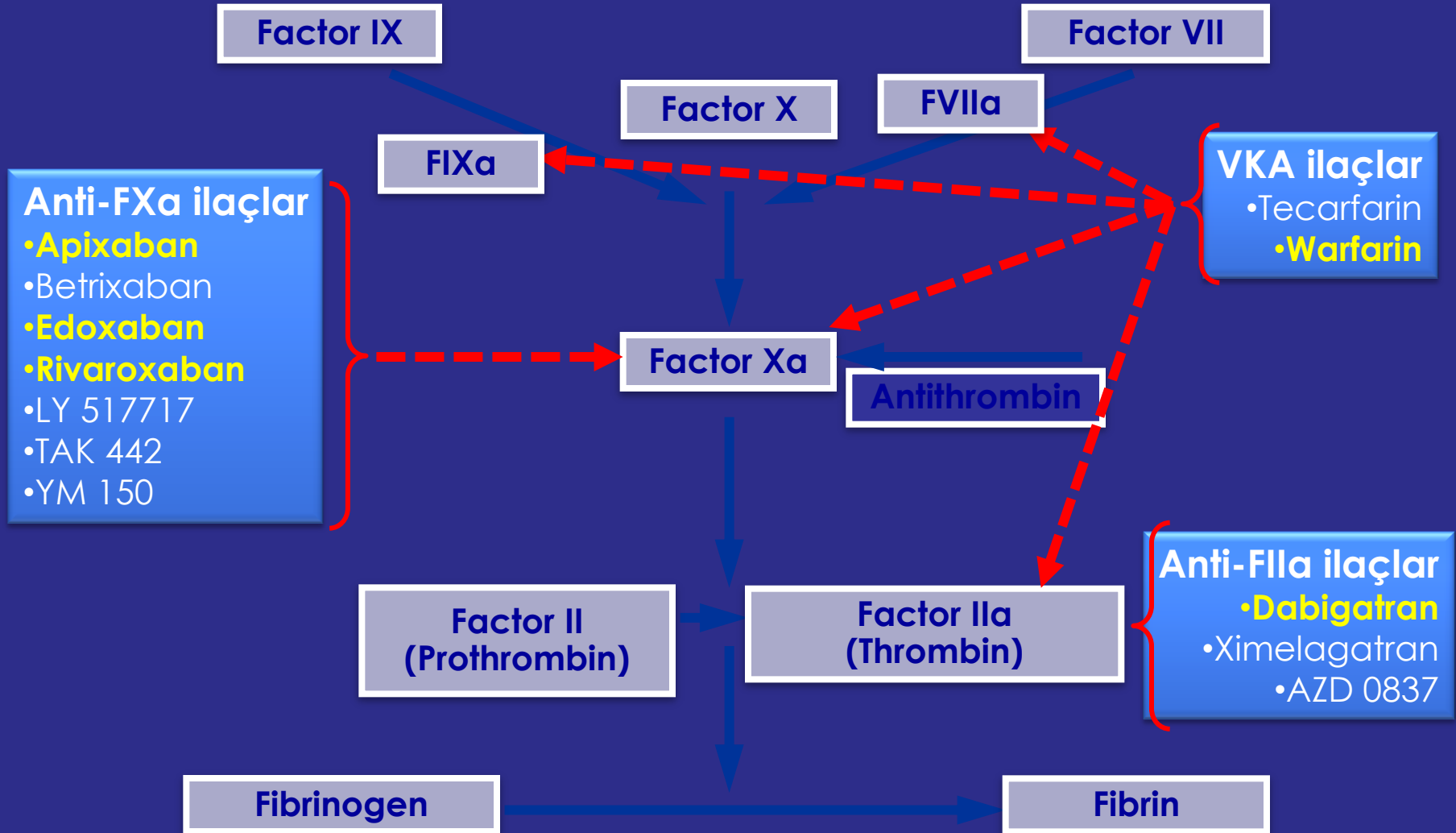
- Rivaroxaban (o)
- Apixaban (o)
- Edoxaban (o)
- Otamixaban (p)
- LY-517717 (o)
- DX-9065a (p)
- Betrixiban (o)
- TK-442 (o)

Anti-FIIa (anti-trombin) inhibitörleri

- Dabigatran (o)
- Odiparcil (o)
- Flovagatran (p)
- Pegmusirudin (p)
- Peg-hirudin (p)
- Desirudin (p)

O:Oral, P:Parenteral

Oral Antikoagulanların Hedef Yerleri

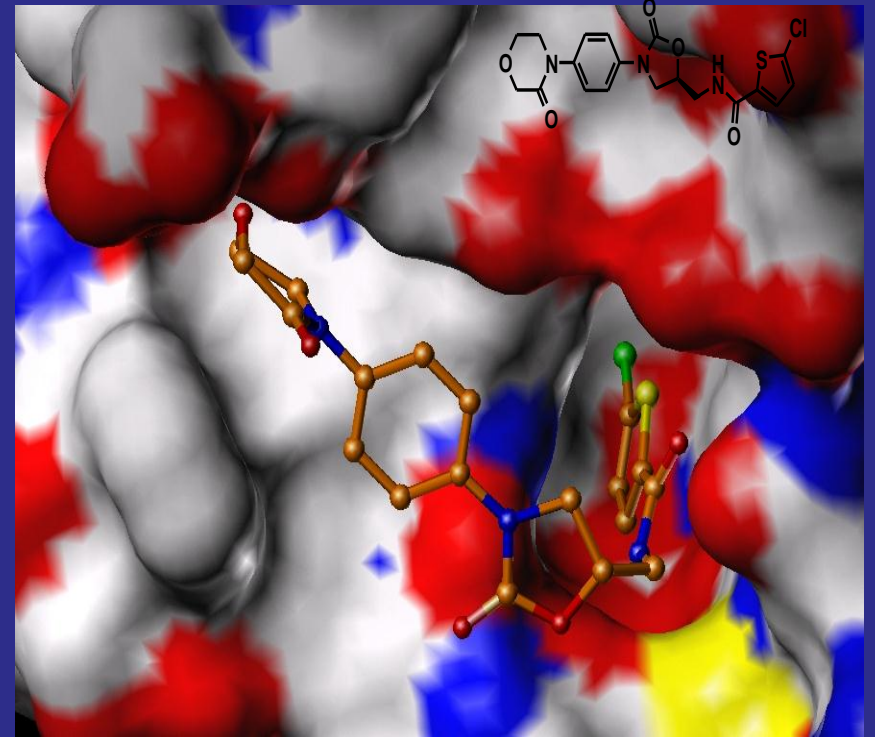


Yeni oral antikoagölan ajanlar ve varfarin

<u>Özellik</u>	<u>Varfarin</u>	<u>Yeni Ajanlar</u>
Başlama	Yavaş	Hızlı
Doz	Değişken	Sabit
Endikasyon	Aynı	Aynı
Yiyecek Etk.	Evet	Hayır
İlaç Etk.	Evet	Evet
Takip	Evet	Hayır
Yarı ömür	Uzun	Kısa
Antidot	Evet	Hayır

Rivoraxaban

- Direkt faktor Xa inhibitorü
- Pik plazma konsantrasyon 2.5-4/saat
- Yarılanma ömrü -3.2-9.1/saat
- Oksidasyon ile metabolizma olur(CYP3A4 ve CYP2J2) ve hidroliz)
- Eliminasyon-2/3 renal, 1/3 fekal



Rivoraxaban

- İlaç etkileşimi
 - CYP 3A4 ve P glikoprotein substratlarla etkileşim
 - Ketokonazol, ritonavir, klaritromisin, eritromisin (plazma seviyesi %30-100 artar).
 - Rifampisin (plazma seviyesi %50% azaltır).
- İlaç-yiyecek etkileşimi
 - Yiyeceklerle beraber alınması tavsiyesi edilir
 - H2 blokerleri, antiasidler etkisi yok; PPI ile bilgi yok.

Rivaroxaban: Klinik Çalışmalar

Postoperatif DVT proflaksisi	DVT Tedavisi	AF de İnmenin önlenmesi	AKS
ODIXa-KNEE	EINSTEIN-DVT	ROCKET-AF	ATLAS ACS-TIMI 46
ODIXa-HIP	EINSTEIN-EXT	ROCKET-J	ATLAS ACS-TIMI 51
RECORD-1	EINSTEIN-PE		
RECORD-2			
RECORD-3			
RECORD-4			

ROCKET-AF:

Çalışma sonuçları: Rivaroxaban vs Varfarin

Tedavi

N = 14,143

%1.70 vs %2.15 inme oranı

%21 inme hızında azalma rivaroxaban

p = 0.015

ROCKET-AF: Klinik çalışma sonuçları

- **Etkinlik**

- Rivaroxaban: Af hastalarında warfarin kadar etkin olduğu hatta daha iyi olduğu gösterilmiş.

- **Güvenlik**

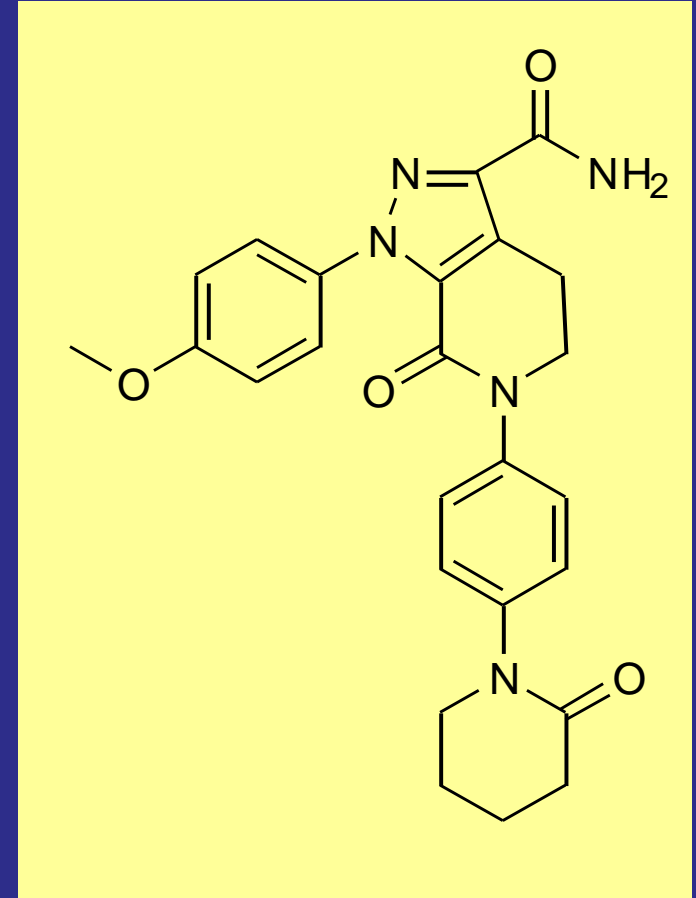
- Benzer oranda kanama ve yan etki oranlarına sahip
- Daha az İKK ve ölümcül kanama.

- **Sonuç**

- Orta ve yüksek riskli AF'de Rivaroxaban potensiyel olarak varfarine alternatif

Apixaban

- Direkt faktör Xa inhibitorü
- Plazma antikoagülan etki 3-3.5 saat.
- Yarılanma ömrü-8-15 saat.
- Oksidasyon (CYP3A4) ve conjugasyon
- Eliminasyon-%25 renal,% 75 fekal.
- İlaç etkileşimi
 - Muhtemelen CYP3A4 etkileşim, fakat bilgi yok
- İlaç-yiyecek etkileşimi
 - Bilgi yok.



Apixaban: Klinik alıřmalar

Postoperatif DVT proflaksisi	DVT Tedavisi	AF'de inmenin nlenmesi	AKS
APROPOS	Botticelli DVT	ARISTOTLE	APPRAISE-1
ADVANCE-1	AMPLIFY	AVERROES	APPRAISE-2
ADVANCE-2	AMPLIFY-EXT		APPRAISE Japan
ADVANCE-3			

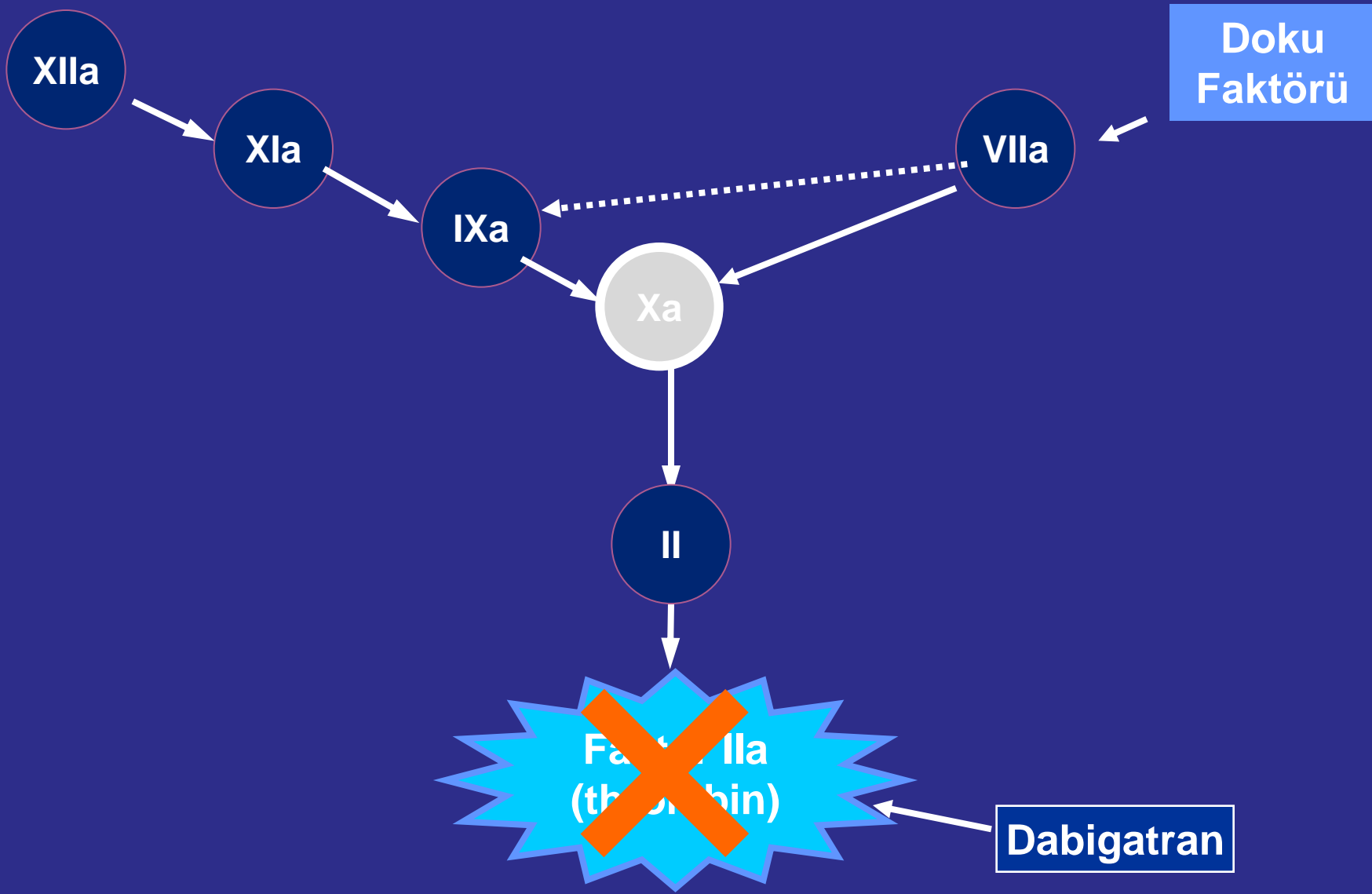
ARISTOTLE: Çalışma Sonuçları

- İnme için en az bir risk faktörü olan AF hastalarında varfarin ile karşılaştırma yapıldı. (n>18,000)
 - Azalmış inme riski ve sistemik embolizm %21 (p=0.01)
 - Azalmış major kanama oranı %31 (p<0.001)
 - Azalmış mortalite %11 (p=0.047)
 - Çok az ilaç etkileşimi ve iyi tolerabilite

Edoxaban: Klinik Çalışmalar

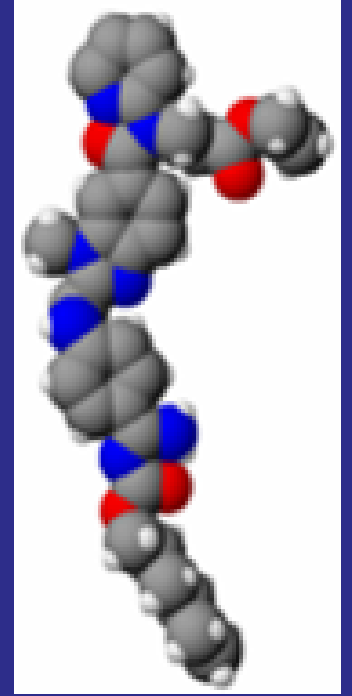
Postoperatif DVT profilaksisi	DVT Tedavisi	AF'de inmenin önlenmesi
STARS J-1	The Edoxaban Hokusai-VTE Study	ENGAGE AF-TIMI 48
STARS J-2		
STARS E-3		
STARS J-4		
STARS J-5		

Direkt Trombin inhibisyonu



Dabigatran

- Direkt trombin (faktor IIa) inhibitorü
- Max antikoagülan aktivite alındıktan 2-3/saat başlar.
- Yarılanma ömrü 7.1-17 saat
- Eliminasyon--renal (%80), kalan safra ile
- Kreatin klirensi <30 ml/dk ise kontrendike
- Belirgin yan etki dispepsi(%10)



Dabigatran

- Dabigatran eteksilat, pro-drug, hızla dabigatrana dönüşür.
- %80 böbrekten atılır,
- Yarılanma ömrü 12-17 saat.
- Faz 2 çalışmalarında 110 mg ve 150 mg dozlarında kullanılmıştır.

Dabigatran

- İlaç-ilaç etkileşimi(Çok az ilaç etkileşimi mevcut)
 - P450 ile etkileşimi yok
 - P glikoprotein substrat
 - Amiodaron (serum seviyesi %60 artar)
verapamil,rifampin,klaritromisin, Kinidin (kontraendike)
 - Proton pompa inhibitörleri
 - Emilimini% 20-30 azaltır
- Yiyeceklerle etkileşim yok
- Antidotu yok
- Dialize uygun
- Orijinal kutusunda 60 gün içinde tüketilmeli

Dabigatran: Klinik Çalışmalar

Postoperatif DVT profilaksisi	DVT Tedavisi	AF'de inmenin önlenmesi	AKS
RE-MODEL	RE-COVER	RE-LY	RE-DEEM
RE-MOBILIZE	RE-MEDY		
RE-NOVATE	RE-SONATE		
RE-NOVATE 2			

RE-LY: Çalışma sonuçları

Etkinlik

- Dabigatranın her iki dozuda primer sonlanma noktasında varfarine göre tedavide iyi olduğu.
 - Hemorojik ve sistemik inmeyi azalttığı; $p < 0.001$
- Dabigatran 150 mg primer sonlanım noktasında varfarine göre daha üstün %34.
 - RR 0.66, %95 CI, 0.53-0.82; $p < 0.001$.

Güvenlik

- Dabigatran 150 mg varfarine göre major kanama açısından bir fark olmadığı.
 - %3.11 vs %3.36 /yıl; $p = 0.31$
- Major kanama hızı dabigatran 110 mg ile (%2.71/yıl) varfarin ile %20 ; $p = 0.003$.

Yeni oral antikoagölan ajanlar

	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban (DU-176b)	Betrixaban (PRT054021)
Hedef	Ila (thrombin)	Xa	Xa	Xa	Xa
Cmax/saat	2	1-3	2-4	1-2	NR
CYP Metabolizma	None	%15	%32	NR	None
Yarı ömür	12-14/sa	8-15/sa	9-13/sa	8-10/sa	19-20/sa
Renal Eliminasyon	%80	%40	%33	%35	%<5

CYP = cytochrome P450; NR = not reported

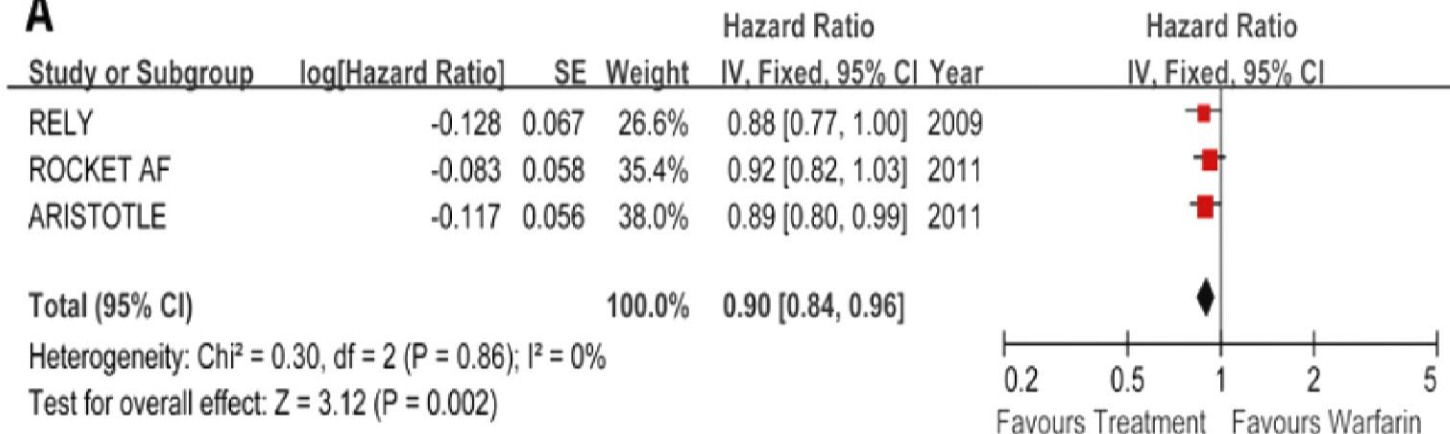
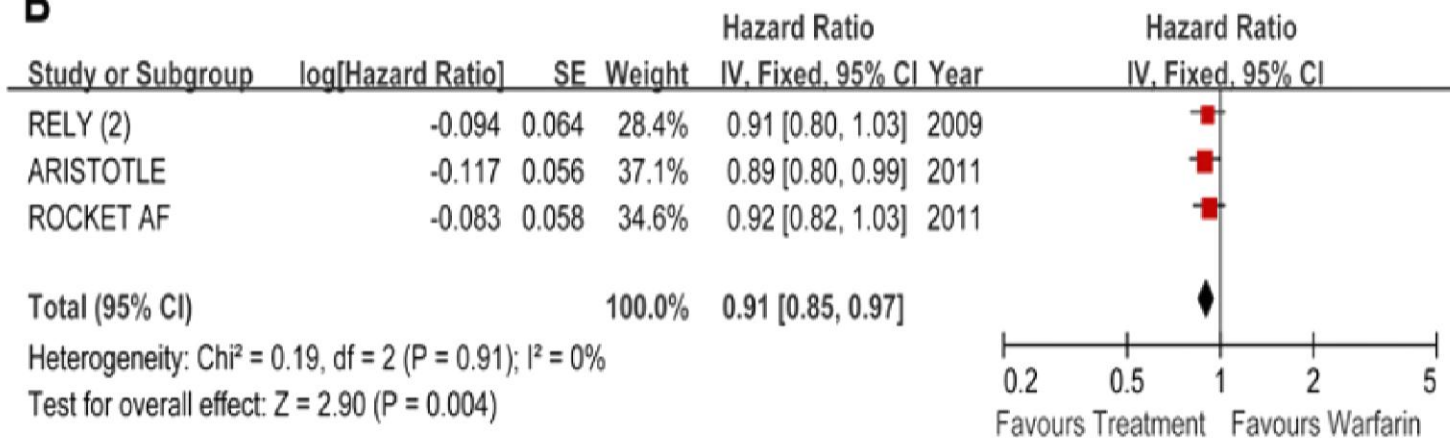
A**B**

Fig. 1. Effects of the 3 new anticoagulants on all-cause mortality compared with dose-adjusted warfarin.

Liu T, Korantzopoulos P, Li L, Li G. Survival benefit of new anticoagulants compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2012; 5;156::96-7.

European AF Treatment Guidelines

	Class	Level
Antithrombotic therapy to prevent thromboembolism for all patients with AF, except those patients (both male and female) who are at low risk (aged < 65 years and lone AF), or with contraindications.	I	A
The choice of antithrombotic therapy should be based upon the absolute risks of stroke/thromboembolism and bleeding and the net clinical benefit for a given patient.	I	A
The CHA ₂ DS ₂ -VASc score is recommended as a means of assessing stroke risk in non-valvular AF.	I	A
In patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of ≥ 2, OAC therapy with adjusted dose VKA (INR 2-3), or a direct thrombin inhibitor (dabigatran), or a oral factor Xa inhibitor (eg, rivaroxaban, apixaban) is recommended unless contraindicated.	I	A
In patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 1, OAC with adjusted dose VKA (INR 2-3), or a direct thrombin inhibitor (dabigatran), or a oral factor Xa inhibitor (eg rivaroxaban, apixaban) should be considered based upon assessment of the risk of bleeding complications and patient preferences.	IIa	A

Yeni oral antikoagölan ajanlar

- Bazı popölasyonlarda çalışılmamış:
 - Yaşlı, pediatrik hastalar, hamileler
 - Heparin ile karşılaştırma
 - Kronik hastalıklar

24/03/2013 tarihli ve 28597 sayılı Resmî Gazete' de yayımlanan Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinin **MADDE 13** –4.2.15 numaralı maddesinde aşağıdaki değişiklikler yapılmıştır.

- 4.2.15.D–Dabigatran;
- (1) Prospektüsünde belirtilen risk faktörlerinden bir ya da daha fazlasına sahip, non-valvuler atriyal fibrilasyonlu hastalarda (ekokardiyografi ile romatizmal kapak hastalığı veya ciddi mitral kapak hastalığı olmadığı gösterilen veya protez kapak hastalığı olmayan); **en az 2 ay süre ile varfarin kullanılmasından sonra en az birer hafta ara ile yapılan son 5 ölçümün en az üçünde varfarin ile hedeflenen INR değerinin 2-3 arasında tutulamadığı durumlarda varfarin kesilerek dabigatran tedavisine geçilebilir.**
- (2) Varfarin tedavisi altında iken serebrovasküler olay geçirenlerde doğrudan dabigatran tedavisine geçilebilir.
- (3) Dabigatran; yukarıdaki durumlarda bu durumun belirtildiği tedavisine geçişin gerekçesinin belirtildiği ve en az bir kardiyoloji uzman hekiminin yer aldığı, 1 yıl süreli sağlık kurulu raporuna dayanılarak yine bu hekimlerce ya da iç hastalıkları uzman hekimlerince reçete edilmesi halinde bedeli ödenir."

Varfarin ile

1. Mükemmel etkinlik.
2. Düşük maliyet (\$0.75 günlük!).
3. Yıllardır kullanılıyor (1954-2013....)
4. TTRs > %60.
5. Basit ucuz kan tahlilleri ile takip.
6. INR ile kanama riski değerlendirilmesi mevcut.

Sonuç olarak...

- Atrial fibrilasyonda yeni oral antikoagölan ajanlar güvenlik ve etkinliğinin üstün olduğu gösterilmiştir.
- Devam eden çalışmalar bu yeni ajanlarla ilgili şüpheleri giderebilir.
- Varfarin ucuz, etkili ve uzun yarılanma ömrüne sahip belki kullanımı giderek azalacaktır. Ancak daha uzun yıllar kullanılacak gibi gözükmektedir.

Teşekkürler