

Kılavuzlar Işığında Atriyal Fibrilasyonda Antikoagülasyon ve Dabigatran

Anticoagulation and Dabigatran in Atrial Fibrillation in the Light of Guidelines

Prof. Dr. İbrahim KELEŞ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

İskemik inme atriyal fibrilasyonun en yıkıcı komplikasyonudur. Etkili bir antikoagülan tedaviyle atriyal fibrilasyonda inme oranları azaltılabilir. Yakın bir geçmişe kadar kullanımı zor bir ilaç olan varfarin dışında bir seçenek yoktu. Yeni kuşak oral antikoagülanlardan olan dabigatran geri dönüşlü, oral bir direkt trombin inhibitörüdür. Dabigatranın 110 ve 150 mg'lık iki ayrı dozu atriyal fibrilasyonlu hastalarda inmeyi önleme etkinliği, randomize kontrollü, çok uluslu ve merkezli bir çalışma olan RE-LY çalışmasında araştırılmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre varfarinle kıyaslandığında dabigatran 110 mg'ın inme ve sistemik embolizmi önlemede en az varfarin kadar etkin ve ondan daha güvenli; dabigatran 150 mg'ın ise varfarinden üstün ve majör kanama açısından eş değer güvenlik profiline sahip olduğu gösterilmiştir. Faktör Xa inhibitörleriyle yapılan klinik çalışmalarla birlikte bu yeni kuşak moleküllerin olumlu sonuçları konuyla ilişkili tedavi kılavuzlarını da etkilemiş ve özellikle Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzu atriyal fibrilasyonu olan hastalarda, iskemik inmenin önlenmesinde dabigatran ve diğer faktör Xa inhibitörlerini varfarine güçlü bir alternatif olarak sunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Dabigatran, atriyal fibrilasyon, iskemik inme

ABSTRACT

Although ischaemic stroke is one of the most devastating complications of atrial fibrillation, it can be prevented by effective anticoagulant therapy. Until recently warfarin was the only effective but problematic drug to use in the field. Dabigatran is one of the new oral anticoagulant drugs which is a reversible oral direct thrombin inhibitor. In multi-centre, multi-national, randomised controlled trial RE-LY, 110 mg and 150 mg BID doses of dabigatran were compared with warfarin regarding its efficacy and safety. According to RE-LY results; BID dose of 110 mg dabigatran was non inferior to warfarin in terms of efficacy and was superior in safety; BID dose of 150 mg dabigatran was superior in efficacy and was similar in safety for primary end points. Additionally factor Xa inhibitors's trials also had positive results in terms of efficacy and safety, therefore the results of these trials had a substantial impact on new guidelines. The European Cardiology Society Guidelines on atrial fibrillation recommends these new agents over warfarin in stroke prevention for patients with atrial fibrillation.

Key Words: Dabigatran, atrial fibrillation, ischaemic stroke

Atriyal fibrilasyon (AF) en sık görülen ve klinik önem taşıyan kronik bir aritmidir (1). Toplumun genel olarak %1-1.5'inde görülürken, 80'li yaşlarda bu oran %15'lere kadar yükselmektedir (2). AF'ın en önemli ve yıkıcı komplikasyonu iskemik inme olup, AF varlığı bu riski beş katına kadar artırmaktadır (1,2). AF'ı olan ve iskemik inme riskine sahip hastalarda varfarinle oral antikoagülan tedavi önerilmektedir (3). Varfarinin, rutin takip gerektirmesi, sık doz ayarı, sık gıda-ilaç etkileşimi gibi nedenlerden dolayı kullanımı zordur ve varfarin kullanan hastaların önemli bir kısmında antikoagülasyon yetersizdir. Bu nedenle etkin, güvenli ve kullanımı kolay yeni antikoagülan ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır (4-6). Dabigatran geri dönüşlü yeni kuşak bir direkt trombin inhibitörüdür (1,2). Etkisini, hem serbest hem de pıhtıya bağlanmış trombine spesifik biçimde ve doğrudan bağlanarak gösterir (3).

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Dabigatran eteksilat bir ön ilaç formunda olduğundan gastrointestinal sistemde hızla emildikten sonra aktif formuna dönüşür (3). Ön ilacın aktif duruma dönüşümünde esterazlar aracılık eder (3,4). İlacın küçük bir kısmı karaciğerde dabigatrana (aktif form) dönüştürülür (5). Dabigatran kapsülünün yapısında tartarik asit bulunmaktadır (3). Dabigatranın mutlak biyoyararlanımı %6.5 olup, geniş doz aralığında (10-1200 mg/gün) dozla orantılı ve tahmin edilebilir farmakokinetiğe sahiptir (1). Dabigatranın emilimi gıdalarla etkileşimi bulunmadığından aç ve tok durumda benzerdir (3). Gıdalarla birlikte alındığında biyoyararlanımı etkilenmezken, emilimi geciktirip doruk plazma konsantrasyonuna ortalama 2-4 saatte ulaşmasına yol açar (5).

Dabigatranın insan plazma proteinlerine konsantrasyondan bağımsız olarak, düşük oranda (%34-35) bağlandığı gözlenmiştir. Dabigatranın 60-70 L düzeyindeki dağılım hacmi, total vücut sıvısı hacminden fazladır. Bu durum, dabigatranın dokulara orta derecede dağıldığını göstermektedir. Maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) ve plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) dozla orantılıdır. Dabigatranın plazma konsantrasyonları sağlıklı yaşlı kişilerde biekspansiyonel azalma gösterir ve ortalama terminal yarılanma ömür yaklaşık 11 saattir. Tekrarlı dozlardan sonra, 12-14 saat civarında bir terminal yarılanma ömürü gözlenir (3). Yarılanma ömürü dozdan bağımsızdır (5).

Dabigatranın maksimum konsantrasyonunun doza bağımlılığı ve plazma EAA, dozla doğrusal olarak değişir. Sağlıklı gönüllülerde oral dabigatran alımından

sonra maksimum konsantrasyona ulaşma süresi iki saatken, yarılanma ömürü 12-14 saat arasında değişmektedir (2). İlacın %80'i böbrekler yoluyla atılmaktadır (3,5). Etkisi geri dönüşlü olup, bu özelliği kanama kontrolünde büyük önem taşımaktadır. Bu etki şekli özellikle operasyon öncesi ilaç kullanımı ve kesilmesinin daha güvenli olmasını sağlayacaktır. Dabigatranın etki sonlanımı eliminasyonu paralellik gösterir. Kanama kontrolü için rutin takip gerektirmez (1). Ancak aktive kısmi tromboplastin zamanı ve Hemoclot Trombin İnhibitör Testi gibi pratik testler antikoagülan aktivitenin değerlendirilmesi amacıyla, şüpheli doz aşımı durumlarında ve cerrahi öncesinde kullanılabilir.

Dabigatran metabolizması ve atılımı, sağlıklı erkek gönüllülerde tek intravenöz radyoşaretli dabigatran dozunu takiben incelenmiştir. İntravenöz bir dozdan sonra, dabigatran kökenli radyoaktivite esas olarak idrarla elimine edilir (%85). Fekal atılım, uygulanan dozun %6'sından sorumludur. Uygulama sonrası 168. saatte geri kazanılan total radyoaktivite, uygulanan dozun %88-94'ü aralığındadır. Dabigatran konjugasyona maruz kalarak, farmakolojik olarak aktif açılıglukuronidler oluşturur. Dört pozisyonel izomer, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-açılıglukuronid bulunur. Bunların her biri plazmadaki total dabigatranın %10'undan azını oluşturur. Eser miktarlardaki diğer metabolitler, sadece son derece hassas analitik metotlarla saptanabilir niteliktedir (5).

Dabigatran, sitokrom P450 (CYP-450) yoluyla ciddi düzeyde metabolize edilemez ve insan CYP-450 enzim sistemi üzerinde in vitro etkiye sahip değildir. Bu yüzden bu yoldan metabolize olan ilaçlarla etkileşime girmez. Fakat dabigatran eteksilat P-glikoprotein substratı olup, P glikoproteinleri inhibe eden başka ilaçlarla etkileşimlere yol açabilir. Amiodaron, verapamil veya kinidin bu tür ilaçlardandır (3,5).

FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİ

Dabigatran yüksek düzeyde tahmin edilebilir farmakodinamik yanıt sergiler. Dabigatran ile trombin inhibisyonu plazmada bulunan trombin üzerinde doğrudan etkiyle gerçekleşir. Dabigatranın farmakodinamik etkileri gecikmeden hızla başlar ve maksimum etkiye uygulandıktan sonra iki saat içerisinde ulaşılır (3).

Günde iki kez verilen 150 mg dabigatran eteksilat uygulamasından iki saat sonra ölçülen dabigatran kararlı durum geometrik ortalama doruk plazma konsantrasyonu 175 ng/mL (%25-75 aralığı: 117-275 ng/mL) olarak bulunmuştur. Dabigatranın geometrik

ortalama çukur konsantrasyonu, sabah, doz intervalinin sonunda (yani 150 mg akşam dozundan 12 saat sonra) ölçülmüş ve ortalama 91.0 ng/mL (%25-75 aralığı: 61.0-143 ng/mL) bulunmuştur (5).

Dabigatran özellikle kapak hastalığı olmayan AF'lı hastalarda aşağıdaki risk faktörlerinden en az birinin varlığında endikedir (5):

- Geçirilmiş inme, geçici iskemik atak veya sistemik emboli öyküsü,
- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu < %40,
- Semptomatik kalp yetmezliği \geq New York Kalp Derneği (NYHA) Sınıf 2,
- Yaş \geq 75,
- Yaş \geq 65 ve birlikte şu tablolardan biri; diabetes mellitus, koroner arter hastalığı ya da hipertansiyon.

KONTRENDİKASYONLAR

Dabigatranın kontrendike olduğu durumlar şunlardır (5):

- Etkin madde veya ürün formülündeki yardımcı maddelerden birine karşı bilinen aşırı duyarlılık,
- Şiddetli böbrek yetmezliği (CrCL < 30 mL/dakika),
- Aktif, klinik olarak önemli kanamalar,
- Kanama riski olan organik lezyonlar,
- Spontan veya farmakolojik hemostaz bozukluğu,
- Yaşamı sürdürme üzerine herhangi bir etkisi olması beklenen hepatik bozukluk veya hastalık,
- Sistemik ketokonazol, siklosporin, itrakonazol ve takrolimus ile eş zamanlı tedavi.

ÖZEL KULLANIM UYARILARI ve ÖNLEMLERİ

Karaciğer Yetmezliği

Karaciğer enzimleri normal üst sınırın iki katından daha yüksek olan hastalar, AF ile ilişkili inme ve sistemik embolinin önlenmesini araştıran çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu hasta alt grubunda tedavi deneyimi olmadığından dabigatran kullanımı önerilmemektedir (5).

Hemorajik Risk

Bütün antikoagülanlarla olduğu gibi, dabigatran da kanama riskinin yüksek olduğu durumlarda dikkatle kullanılmalıdır. Dabigatran tedavisi sırasında herhangi bir bölgede kanama ortaya çıkabilir. Hemoglobün ve/

veya hematokrit düzeylerinde ya da kan basıncında açıklanamayan bir düşme, bir kanama bölgesi için araştırma yapılmasını gerektirir (5).

Böbrek işlevlerinde azalma (CrCl 30-50 mL/dakika), \geq 75 yaş, vücut ağırlığının < 50 kg olması ya da aynı zamanda güçlü P-glikoprotein (P-gp) inhibitörü (yani amiodaron, kinidin veya verapamil) kullanılması gibi faktörler, plazma dabigatran düzeylerinin yükselmeye neden olabilir (5). Bu faktörlerden birinin ya da daha fazlasının bulunması, kanama riskini artırabilir.

Dabigatranın günde iki kez uygulanan 150 mg dozu ile majör gastrointestinal kanama oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldiği bildirilmiş; bu risk artışı yaşlı hastalarda (\geq 75 yaş) görülmüştür. Asetilsalisilik asit, klopidogrel veya nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç kullanımı ve aynı zamanda, özefajit, gastrit veya gastroözefageal reflü varlığı gastrointestinal kanama riskini artırır. Bu hastalarda dozun günde iki kez 110 mg (220 mg/gün)'a düşürülmesi düşünülmelidir. Proton pompa inhibitörlerinin kullanımı gastrointestinal kanamayı engellemesi açısından düşünülebilir (5).

Cerrahi ve Diğer Invaziv Girişimler

Dabigatran kullanmakta iken cerrahi ya da invaziv prosedürler uygulanan hastalarda kanama riski artar. Bu nedenle, cerrahi girişimlerde dabigatranın geçici olarak durdurulması gerekebilir. Girişimler için tedavi geçici olarak durdurulduğunda dikkatli olunmalıdır, antikoagülan monitörizasyonu uygulanabilir. Renal yetmezliği olan hastalarda dabigatranın klerensi daha uzun sürebilir. Bu durum herhangi bir işlemin uygulanmasından önce dikkate alınmalıdır. Böyle durumlarda bir koagülasyon testi hemostazın iyi durumda olup olmadığını tespit etmek için yararlı olabilir (5).

Eğer akut bir girişim gerekiyorsa, dabigatran geçici olarak durdurulmalıdır. Cerrahi ya da girişim, eğer mümkünse, son dozdan en az 24 saat sonrasına kadar ertelenmelidir. Bu yapılmıyorsa 12 saat erteleme denenmelidir. Eğer cerrahi ertelenemiyorsa, kanama riskinde artış olabilir. Girişimin aciliyetiyle birlikte kanama riski de tartışılmalıdır (3,5).

Spinal Anestezi/Epidural Anestezi/ Lomber Ponsiyon

Spinal ya da epidural hematoma riski, travmatik ya da tekrarlı ponsiyon uygulanan olgularda ve uzun süreli epidural kateter kullanımı halinde artış gösterebilir. Bir kateterin çıkarılmasının ardından, ilk dabigatran

dozunu uygulamadan önce en az iki saatlik bir aranın geçmesi gereklidir. Bu hastalar spinal ya da epidural hematoma nörolojik bulguları ve semptomlarına yönelik sıkı gözlem altında tutulmalıdır (5).

Artmış Kanama Riski Olan Postoperatif Hastalar

Kanama veya aşırı maruziyet riski olan ve orta derecede renal yetmezlikli hastalar (CrCL 30-50 mL/dakika) dikkatle tedavi edilmelidir. Tam bir hemostaz sağlandığında, tedavi yeniden başlatılır (5).

Miyokard İnfarktüsü

RE-LY Faz III çalışmasında, genel miyokard infarktüsü (Mİ) oranı, günde iki kez dabigatran eteksilat 110 mg, günde iki kez dabigatran eteksilat 150 mg ve varfarin kullanan hastalarda sırasıyla, yılda %0.82, %0.81 ve %0.64 olarak bulunmuştur (6-8). Dabigatran ile karşılaştırıldığında varfarinle rölatif risk %29 ve %27 oranında azalmıştır. Tedaviden bağımsız olarak, en yüksek mutlak Mİ riski, benzer rölatif riskle, şu alt gruplarda görülmüştür: geçirilmiş Mİ, diyabeti veya koroner arter hastalığı olan ≥ 65 yaş hastalar, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu < 40 olan hastalar ve orta dereceli renal disfonksiyonu olan hastalar. Ayrıca, eş zamanlı olarak asetilsalisilik asitle birlikte klopidogrel alan veya tek başına klopidogrel alan hastalarda Mİ riski daha yüksek bulunmuştur (6). RE-LY çalışmasında dabigatran 110 ve 150 mg kollarındaki hastaların yarıya yakınının alındığı ve 6000 hastanın kapsandığı RE-LY-ABLE çalışmasında yaklaşık 2.3 yıllık takip sonrasında ise Mİ oranları RE-LY çalışmasından daha düşük bulunmuştur (0.81/0.82'ye karşılık 0.69/0.72) (7). Derin ven trombozunun uzun dönemli sekonder korumasının araştırıldığı ve yaklaşık 1400 hastanın alındığı Re-Sonate çalışmasında ise dabigatran 150 mg'ın plasebo ile aynı Mİ oranlarına sahip olduğu görülmüştür (her iki grupta birer hasta) (8). FDA'nın 134.000 nonvalvüler AF'ı olan medicare hastalarındaki sonuçlarına göre dabigatrandaki görülen Mİ oranlarının varfarinden daha az olduğu açıklanmıştır (9).

YAN ETKİLERİ

Bu ilacın yan etkileri şöyle sıralanabilir (5):

- Anemi, trombositopeni,
- İlaç hipersensitivitesi, kaşıntı, deri döküntüsü,
- Kanama (intrakraniyal, gastrointestinal, burun, deri ve ürogenital kanama),
- Abdominal ağrı, ishal, dispepsi, bulantı,

- Alanin aminotransferaz (ALT) artışı, aspartat aminotransferaz (AST) artışı, hepatik fonksiyonlarda/karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik.

RE-LY ÇALIŞMASININ ANA SONUÇLARI

Dabigatran eteksilatın etkililiğine yönelik klinik kanıtlar RE-LY (uzun dönemli antikoagülan tedavinin randomize değerlendirmesi/*Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy*) çalışmasından gelmektedir. Bu çalışma, orta ile yüksek derecede inme ya da sistemik embolizm riski taşıyan AF'lı hastalarda köremeli iki dabigatran eteksilat dozuyla (110 mg BİD ve 150 mg BİD) açık tasarımlı varfarinin karşılaştırıldığı, çok-merkezli, çok-uluslu, randomize, paralel gruplu bir çalışmaydı. Bu çalışmadaki primer amaç, bileşik sonlanım noktası olan inme ve sistemik embolik olayların ortaya çıkış olasılığını azaltmada dabigatranın varfarinden aşağı olup olmadığının belirlenmesiydi. İstatistiksel üstünlük ayrıca analiz edilmiştir (6,12-14).

RE-LY çalışmasına, ortalama yaşı 71.5 yıl ve ortalama CHADS2 skoru 2.1 olan, toplam 18.113 hasta randomize edildi. Hasta popülasyonunun %64'ü erkek, %70'i beyaz ve %16'sı Asyalıydı. Varfarin grubuna randomize edilen hastalarda terapötik sınırlarda kalınan zaman (TTR) içinde ortalama uluslararası normleştirilmiş oran (INR) (TTR-INR 2-3) %64.4 (medyan %67) idi (6).

Bu çalışmada, günde iki kez 110 mg dozda uygulanan dabigatran eteksilatın, AF'lı hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesinde varfarinden aşağı olmadığı ve intraserebral hemoraji, total kanama riski ve majör kanama riskinin daha düşük olduğu ortaya konuldu (14). Günde iki kez 150 mg doz, iskemik ve hemorajik inme, vasküler ölüm, intraserebral hemoraji ve total kanama riskini varfarine kıyasla anlamlı olarak azalttı (14). Bu dozda majör kanama oranları varfarin ile karşılaştırılabilir düzeydeydi. Mİ riski, günde iki kez dabigatran 110 ve 150 mg uygulanmasıyla karşılaştırıldığında varfarinle, hafif oranda azalmıştır [risk oranı (hazard ratio; HR) sırasıyla, 1.29; p= 0.0929 ve 1.27; p= 0.1240] (6,11). INR izlenmesi daha iyi yapıldıkça, dabigatran eteksilatın gözlenen yararları varfarine göre azalır (6).

RE-LY ÇALIŞMASININ DETAYLI SONUÇLARI (1,2,5-12,14-26)

- Dabigatran 150 mg BİD dozunda inme veya sistemik embolide %35 oranında rölatif risk azalması sağladı.
- Dabigatranın her iki dozunun (150 mg ve 110 mg) etkinliğinin varfarinden daha aşağı olmadığı saptandı.

- Dabigatran eteksilat 150 mg BİD dozunda iyi kontrollü varfarine kıyasla AF'lı hastalarda inme (hemorajik dahil) karşı daha üstün koruma sağlandı. Dabigatran 110 mg ise sadece hemorajik inmede varfarine kıyasla anlamlı üstünlük sağladı.
- Dabigatran eteksilatın her iki dozu da iyi kontrollü varfarine tedavisi kıyasla anlamlı olarak daha az hayatı tehdit eden ve intrakraniyal kanama olaylarıyla ilişkili bulundu.
- Dabigatran eteksilat 110 mg BİD, iyi kontrollü varfarin tedavisi kadar etkili oldu ve anlamlı olarak daha az majör kanamaya yol açtı.
- Tüm nedenlere bağlı ölüm açısından dabigatranın her iki dozunda da varfarine karşı üstünlük sağlanmadı.
- Mİ oranı yılda %0.64 oranında görülürken, dabigatranın her iki dozunda da istatistiksel açıdan önemli olmayacak şekilde varfarine benzer bulundu.
- Net klinik fayda açısından dabigatran 150 mg, hem 110 mg'a hem de varfarine üstün bulundu. Dabigatran 110 mg BİD, varfarin ise benzer etkili bulundu.
- Majör kanama oranları ise dabigatran 150 mg BİD ve varfarinle benzer bulunurken, dabigatran 110 mg BİD kullanımında varfarin grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı. Ayrıca, dabigatran 150 mg BİD grubunda gastrointestinal kanamalar daha sık gözlemlendi.
- CHADS2 skoru düşük hasta grubunda her iki dabigatran dozuyla varfarine kıyasla daha düşük inme veya sistemik emboli ve majör kanama oranları saptandı. Dabigatran 150 mg BİD'in varfarine üstünlüğü özellikle yüksek riskli grupta daha fazla bulundu.
- Dabigatranın her iki dozu da 75 yaşın altındaki hastalarda intrakraniyal ve ekstrakraniyal kanama oranını azaltırken; 150 mg dozunda ise ekstrakraniyal kanama oranları varfarinden daha yüksek bulundu.
- İnme veya geçici iskemik atak öyküsü olan hastalarda dabigatranın 110 mg BİD ve 150 mg BİD dozunda inme veya sistemik embolizm oranları üzerindeki etkileri genel RE-LY popülasyonunda gözlenenle benzer görüldü.
- Dabigatranın kardiyoversiyon yapılan hastalarda inmeyi önlemede varfarine alternatif olabileceği saptandı.

- İyi kontrol edilen varfarin tedavisine kıyasla dabigatran, intrakraniyal kanama riskini 150 mg BİD dozuyla %59, 110 mg BİD dozuyla %70 oranında azalttı.

- Dispepsi en sık görülen yan etki idi.
- Dabigatranın inmeyi önlemede varfarine göre yararı yaş ve böbrek fonksiyonundan bağımsızdı.
- Varfarin kullanım öyküsünün dabigatranın her bir dozunun varfarine göre yararını etkilemediği görüldü.

DABİGATRANA BAĞLI KANAMA TEDAVİSİ

Dabigatranın kanama yapıcı etkilerine karşı antidot bulunmadığından bu ilacı kullanmakta olan hastalarda aktif kanama veya kanama şüphesi olduğunda uygun tanı ve işlem yapılmaya kadar ilaç derhal kesilmelidir (3). RE-LY çalışmasının subgrup analizinde kanama varlığında yapılacak girişimler aşağıda özetlenmektedir (27).

Aktif Kömür

Dabigatranın intestinal emilimini azaltır. Alındıktan sonra iki saat içerisinde etkisi başlar. Tek dezavantajı diğer alınan ilaçların emiliminin de bozulmasıdır (27).

Genel Destek Tedavisi

Kompresyon, tampon, cerrahi veya radyolojik girişim gibi kanamayı durdurucu destek tedaviler uygulanmalıdır. Aslında kanamaların %80'i destek tedavi ile kontrol altına alınabilirken, hala durmadığında ek hemostatik tedaviler uygulanmalıdır (27).

Diyaliz

Dabigatranın aşırı dozu diyaliz yöntemiyle vücuttan atılabilir. Plazma konsantrasyonu diyalizden dört saat sonra %50-60 oranında azalır (3,24). INR yüksekliği vb. hallerde fistül açılmaması gibi durumlar bu tedavinin en önemli kısıtlılığıdır.

Kanama Kontrolünde Kullanılabilecek Hemostatik ajanlar

Protrombin kompleks konsantreleri: Bu konsantreler faktör II, VII, IX ve X içermektedir (Beriplex ve Octaplex gibi) (3). Dabigatranın trombini inhibe etmesi nedeniyle daha fazla trombin üretimi sağlanmış olmaktadır. Bu konsantreler hem kanamayı azaltır hem de hematoma oluşumunu engeller (27).

FEIBA: Faktör VIII inhibitörü by-pass edici aktivatör olarak bilinir. Faktör VIII antikorudur. Esas hemostatik aktivitesinden aktive faktör X ve protrombin sorumludur. Faktör VIII'den bağımsız trombin oluşumunu sağ-

lar. Hayvan modellerinde FEIBA'nın dabigatrana bağlı kanamaları önemli oranda azalttığı bulunmuştur (27).

Rekombinant faktör VIIa: Bu da doğrudan faktör IX ve X'u aktive ederek faktör VIII'den bağımsız aşırı miktarda trombin oluşumunu sağlar (27). Hayvan modellerinde bu molekülün dabigatrana bağlı kanamaları önemli oranda azalttığı bulunmuştur. Fakat hematom azaltıcı etkisi diğerlerine göre daha azdır. Ayrıca bu ajanla ilişkili aşırı kullanımının trombotik olaylara yol açabildiği de bildirilmiştir (3,27).

Cerrahi/invaziv işlem: Dabigatran kullanmakta olan hastaların cerrahi veya elektif işlem öncesi trombotik/kanama riskleri iyi değerlendirilmelidir. Acil cerrahi durumunda cerrah ve anestezi ile konsülte edilmeli ve ona göre ilaç kesilerek destek tedavi ile birlikte cerrahiye verilmelidir. aPTT'yi içeren geniş hemostaz parametre kontrolü yapılmalıdır. Uzamış aPTT durumunda dikkatli olunmalıdır. Bu durumda 24 saat operasyonu ertelemek dabigatranın kandaki düzeyini %75 azaltır. Eğer dabigatranı iki saat içerisinde almışsa aktif kömür tozu kullanılmalıdır (27). Kanama meydana geldiğinde, kristalloidler, eritrosit süspansiyonları, trombosit süspansiyonu ve plazma kullanılmalıdır (27). Operasyon öncesinde rutin ek hemostatik ajanlar önerilmezken, gerektiğinde intraoperatif kullanılmalıdır. Dabigatranın cerrahi sonrası kullanımına 24-72 saat sonra başlanmalıdır (27).

Aşırı doz: Kazayla aşırı dozda alındığında bazal aPTT, TT ve DTI çalışılmalıdır. Normal geldiğinde ise iki saat sonra tekrar çalışılmalıdır. aPTT'nin > 2-3 kat (üst limitin) veya plazma konsantrasyonunun > 200 ng/mL olması artmış kanama riskini gösterir (27).

Aşırı doza bağlı kanama durumunda aktif kömür tozu veya sorbitol kullanılmalıdır. Ayrıca mümkünse hemodiyalizle dört saat içerisinde %50-60 dabigatran seviyesini azaltacak şekilde işlem yapılmalıdır (27).

DABIGATRAN İLAÇ GEÇİŞİ

Varfarinden Dabigatrana Geçiş

Dabigatrana geçiş ancak INR 2.0'ın altına düştüğünde gerçekleşmelidir. Eğer INR düzeyi 2.0-2.5 arasında ise bir sonraki gün geçiş yapılmalıdır. INR > 2.5 ise varfarinin yarılanma ömrü 36-42 saat olduğundan o zaman geçiş yapılmalıdır.

UFH/Enoksaparinden Dabigatrana Geçiş

UFH için iki saat sonra; enoksaparin için ise 12 saat sonra geçiş yapılabilir.

Dabigatrandan Varfarine Geçiş

Varfarine geçmeden INR düzeyi kontrol edilmelidir. Başta her iki ajanda INR seviyesi optimum düzeye gelene kadar birlikte kullanılmalıdır. Varfarin için yükleme dozu yapılmamalıdır. INR düzeyleri hem varfarinle kombine halde hem de varfarine geçiş sonrası takip edilmelidir. En az üç ölçümde INR 2.0-3.0 olduğu gösterilmelidir (başladıktan sonra bir ay içerisinde).

Dabigatrandan UFH/Enoksaparine Geçiş

Bir sonraki dozda doğrudan geçiş yapılabilir. Bu geçişler sırasında rutin izlem gerekmemektedir.

DOZ ALIMLARI

Dabigatran dozu atlandığında bir sonraki zaman çift doz alınmamalıdır (25). Doz unutulsa bile ilk altı saat içerisinde alınabilir (5). Bir sonraki doz unutulursa 24 saat içerisinde alınabilir. Eğer hasta son dozu ne zaman aldığını hatırlamıyorsa bir sonraki doz alınmamalı ve yeniden 12 saatlik rejim protokolüne başlanmalıdır. Aşırı doz alınımında derhal hastaneye başvurulmalıdır. Kronik böbrek yetmezliği gibi renal disfonksiyon durumlarında doz alımı dikkatle izlenmelidir (3). Dabigatran GFR düzeyi < 30 mL/dakika'nın altında kullanılmamalıdır. GFR 30-50 mL/dakika arasında kanama riski yüksekse günde iki kez 110 mg, düşükse her iki doz formu da kullanılabilir. Acil ve tam hemostaz sağlanan işlemlerden 6-8 saat sonra dabigatran başlanabilir. Aynı şekilde atravmatik spinal/epidural anestezi yapılan işlemlerde de geçerlidir. Genelde kanama riski düşük hastalarda 48-72 saat sonra da başlanabilir. Uzun süre yatak istirahati gerektirecek cerrahilerde 6-8 saat sonra ilk doz verilebilir (28).

Dabigatran kesilmesini gerektirecek yüksek riskli cerrahi işlemler: torasik, abdominal, majör ortopedik cerrahiler, karaciğer ve böbrek biyopsileri, kompleks sol taraflı ablasyonlardır.

BİR HASTA KAYIT SİSTEMİ ÇALIŞMASININ VERİLERİ

Danimarka'da yapılmış bir çalışmada (*Danish dabigatran registry data*) günlük pratik klinik hayatta AF'li hastalarda dabigatran ile varfarin kullanımının etkinliği ve güvenliliği karşılaştırılmıştır (dabigatran: 4978, varfarin: 8936 hasta) (29). Bu çalışmanın sonunda inme ve sistemik emboli varfarin ve dabigatran kolalarında benzer bulunmuştur. Düzeltilmiş mortalite ise her iki dabigatran dozunda da (110 ve 150 mg) varfarine kıyasla önemli derecede daha az bulunmuştur. Gastrointestinal kanamalar ise 110 mg kolunda

varfarine göre daha az oranda saptanmıştır. Bu bulgular bir yıldan fazla dabigatran kullanan hastaların takibinde de gözlenmiştir. Bu çalışmadan çıkarılan en önemli sonuç; yapılan RE-LY çalışmasına benzer şekilde günlük pratikte de dabigatranın her iki dozunun sistemik emboli, inme ve majör kanama oranlarının varfarine göre noninferior bulunmuş olmasıdır. Ayrıca, tüm nedenlere bağlı mortalite, intrakraniyal kanama, pulmoner emboli ve Mİ varfarine kıyasla daha az saptanmıştır.

SONUÇ

REVOLUTION adı altında yürütülen bir çalışma programı dahilinde dabigatran, majör ortopedik cerrahi sonrasında venöz tromboemboli (VTE) önleme, Derin Ven Trombozu-Pulmoner Emboli'nin (DVT-PE) akut tedavisi ve nonvalvüler AF'a bağlı inmeyi önleme çalışmaları sonuçlarına bakılarak Türkiye'de ruhsatlandırılmıştır. Sebebi bilinmeyen inmeler, primer koroner girişim yapılan AF hastalarında dabigatran ve tekli antitrombosit kombinasyonunun üçlü tedaviyle (varfarin, ASA, klopidogrel veya tikagrelor) karşılaştırılması, pediatrik yaş grubunda VTE tedavisiyle ilgili devam eden/başlayacak çalışmaları mevcut olup tromboembolizmin başka spektrumlarındaki sorunlara önümüzdeki yıllarda umut vadeden çözümler getirmesi beklenebilir.

TARTIŞMA

Dabigatran ve benzeri yeni kuşak antikoagülan moleküllerin gelişimi ve yeni endikasyonlarda etkinlik/güvenliğinin kanıtlanması, bu alanda halen karşılanamayan tıbbi ihtiyaçların önümüzdeki yıllarda karşılanması yönünde umutlar beslenmesini sağlamıştır. Bu moleküllerin rutin takip gerektirmemesi, standart tedavi olan varfarinle kıyaslandığında eşit ve/veya üstün olmaları ve kanama parametrelerinde genellikle daha başarılı olmaları, besin etkileşiminin olmaması ve ilaç etkileşimlerinin az olması, daha iyi hasta uyumu ve kolay kullanıma sahip olmaları önümüzdeki dönemde daha da yaygın kullanılacaklarını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al.; RE-LY study group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1157-63.
2. Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and- experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation* 2010; 122: 2246-53.
3. Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation* 2011; 123: 1436-450.
4. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, et al. Rationale and design of RE-LY: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* 2009; 157: 805-10.
5. [PRADAXA 150 mg Brief Product Information]. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc Company License No. 132/55, License date: 30.12.2011.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY steering committee and investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
7. Connolly SJ, et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation* 2013; 128: 237-43.
8. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 709-18.
9. FDA, erişim tarihi:29.10.2014 available from <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm396470.htm>
10. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363-72.
11. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY trial. *Circulation* 2012; 125: 669-76.
12. Healey JS, Eikelboom J, Wallentin L, et al. The risk of peri-operative bleeding with warfarin compared to two doses of dabigatran: results from the RE-LY trial [abstract]. *Circulation* 2011; 124: A12041.
13. Eikelboom J, Oldgren J, Reilly P, et al. No evidence of platelet activation in patients with atrial fibrillation who are treated with dabigatran: a substudy of the rely trial [abstract P-TU-120]. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (Suppl 2): 346.
14. Paikin JS, Haroun MJ, Eikelboom JW. Dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: the RE-LY trial. *Expert Rev of Cardiovasc Ther* 2011; 9: 279-86.
15. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719-47.
16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Randomized evaluation of long-term anticoagulation

- therapy investigators: Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875-6.
17. Oldgren J, Alings M, Darius H, et al.; RE-LY Investigators. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or varfarin in relation to the CHADS₂ score: A subgroup analysis of the RE-LY trial. *Ann Intern Med* 2011; 155: 660-7.
 18. Oldgren J, Ezekowitz MD, Alings M, et al. Dabigatran versus varfarin and impact of CHAD₂-VASC score on outcome in atrial fibrillation patients: a RE-LY subgroup analysis [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 14: E7.
 19. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus varfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011; 123: 131-6.
 20. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with varfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376: 975-83.
 21. Flaker GC, Reilly P, Yusuf S, et al. Dabigatran etexilate versus varfarin in patients with different types of atrial fibrillation: a RE-LY subgroup analysis [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (Suppl 1): E62.
 22. Reilly PA, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Concomitant use of P-glycoprotein inhibitors with dabigatran or varfarin in the RE-LY trial [abstract 129]. *Eur Heart J* 2011; 31 (Suppl 1): 6.
 23. Ferreira J, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. Dabigatran compared with varfarin in patients with atrial fibrillation and symptomatic heart failure: a subgroup analysis of the RE-LY trial [abstract]. *Circulation* 2011; 124: A10956.
 24. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial [abstract]. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875-6.
 25. Oldgren J, Alings M, Darius H, et al. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or varfarin in relation to the CHADS₂ score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Ann Intern Med* 2011; 155: 660-67.
 26. Siegbahn A, Eikelboom J, Andersson U, et al. Dabigatran and varfarin affects the coagulation process at different levels during long-term treatment: a RE-LY substudy [abstract P2636]. *Eur Heart J* 2011; 32 (Suppl1): 467.
 27. Alikhan R, Rayment R, Keeling D, et al. The acute management of haemorrhage, surgery and overdose in patients receiving dabigatran. *Emerg Med J* 2013. doi: 10.1136/emered-2012-201976
 28. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, 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.
 29. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and varfarin in 'real world' patients with atrial fibrillation: A prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2264-73.