

Akılcı ilaç kullanımı: Yeni nesil oral antikoagülanlar

Rational drug use: Novel oral anticoagulants

Nur Akad Soyer¹

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Yeni nesil oral antikoagülanlar, K vitamini antagonistlerinin dezavantajlarına alternatif olarak geliştirilmişlerdir. Günümüzde yeni nesil oral antikoagülanlar, non-valvuler atrial fibrilasyonda inmenin önlenmesinde, total kalça ve diz protezi sonrası derin ven trombozunun önlenmesinde ve tromboemboli tedavisinde kullanılmaktadır. Biz bu makalede yeni nesil oral antikoagülanların özelliklerini ve kullanım alanlarını, laboratuvar izlemine, antidotlarını ve girişimsel işlemlerde hastaların yönetimini gözden geçirdik.

Anahtar Sözcükler: Yeni nesil oral antikoagülanlar, endikasyon, antidot.

Abstract

Novel oral anticoagulants have been developed as an alternative to the disadvantages of vitamin K antagonists. Nowadays, novel oral anticoagulants are indicated in stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation, prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement surgery and treatment of venous thromboembolism. We review properties of novel oral anticoagulants, indications, recommendations for their laboratory monitoring, reversal agents, and periprocedural management of patients.

Keywords: Novel oral anticoagulants, indication, reversal agents.

Giriş

Yıllardır tromboembolizm tedavisinde oral antikoagülan olarak K vitamini antagonistleri (VKA) kullanılmaktadır. Bu ajanlar vitamin K epoksid redüktaz enziminin C1 parçasını (VKOR-C1) inhibe ederek etkilerini gösterirler. Karaciğerde sentezlenen prokoagülan faktör II, VII, IX, X'u ve de antikoagülan protein C ve S'yi azaltırlar. VKA'ların kullarımdaki avantajları; ucuz olması, oral yolla kullanımı, koagülasyon sisteminde değişik noktalara etki etmesi, antikoagülan etkinin ölçülebilir olması ve antidotunun bulunmasıdır. Dezavantajları ise dar terapötik aralığa sahip olması, etkisinin yavaş ortaya çıkıp yavaş ortadan kalkması, metabolizmasını ve etkisini belirleyen enzimler olan CYP2C9 ve VKOR-C1'in polimorfizmleri, gıda ve diğer ilaçlarla etkileşme, INR takibi gerekliliği ve kanama riskidir (1).

Bu dezavantajlar yeni nesil oral antikoagülanların (NOAK) geliştirilmesine yol açmıştır. Etki mekanizmalarına göre direkt trombin inhibitörleri (dabigatran) ve faktör Xa inhibitörleri (apiksaban, edoksaban, rivaroksaban) olmak üzere iki gruptur (2). NOAK'ların avantajları; oral yolla kullanılmaları, ciddi ilaç ve gıda etkileşimi olmaması, sabit dozda kullanılıp monitorizasyon gerektirmemesi, intrakraniyal kanama riskinin VKA'lara göre daha az olması ve etkilerinin hızlı başlayıp hızlı sonlanmasıdır. Dezavantajları ise pahalı olması, böbrek yetmezliğinde kullanımının sınırlı olması, etkinliğini ölçen rutin testlere ve antidotlara ulaşım zorluğudur (3).

NOAK'ların endikasyonları ve özellikleri

NOAK'lar, non-valvuler atrial fibrilasyonda (NVAF) inmenin önlenmesinde, total diz ve kalça protezi sonrasında venöz tromboembolizm (VTE) profilaksisinde, derin ven trombozu profilaksisi ve tedavisinde endikasyon almışlardır.

Sorumlu yazar: Nur Akad Soyer
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları
Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-posta: nur.soyer@ege.edu.tr

Dabigatran:

Dabigatran, lipofobik bir ön ilaç olan dabigatran eteksilatin aktif halidir. Yarışmalı ve geriye dönüşlü olarak hem serbest hem de pıhtıya bağlı trombine bağlanır ve prokoagülan etkisini inhibe eder. Pik etkisi 2 saatte ortaya çıkar ve yarı ömrü 12- 17 saattir. Oral biyoyararlanımı %6'dır ve kalanı feçes ile atılır. Bu yüzden gastrointestinal kanama ve dispepsi diğer NOAK ve VKA'lara göre daha fazladır. Karaciğerde aktif metabolitine dönüşür ve aktif halinin % 80'i böbrekten atılır. Direkt trombin inhibitörü olarak etki ettiğinden protrombin zamanı (PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTZ), trombin zamanı (TZ) ve ekarin trombin zamanında (eTZ) uzamaya yol açar. NVAf'de önerilen doz günde 2 kez 150 mg iken kreatinin klirensi 15-30 mL/dak olan kişilerde günde 2 kez 75 mg'dır (4). Tromboemboli tedavisinde, öncesinde 5-10 gün parenteral antikoagülan tedavi kullanılmış olan hastalarda günde 2 kez 150 mg dozunda önerilir. Total diz ve kalça artroplastisi sonrası VTE'yi önlemede önerilen doz ilk gün 110 mg daha sonra 220 mg/gün'dür (5).

Apiksaban:

Hem serbest hem de pıhtıya bağlı FXa'ya seçici ve geri dönüşümlü bağlanır. Pik etkisi 3-4 saatte ortaya çıkar ve yarı ömrü 10-14 saattir. Oral biyoyararlanımı % 60 olup gıdalardan etkilenmez. Karaciğerde CYP3A4 ile metabolize edilir. Böbrekten % 25'i atılır. PZ ve APTZ'yi değişken miktarda uzatır. Monitorizasyon gerektiğinde anti-FXa ölçümü önerilir (4). NVAf'de doz günde iki kez 5 mg şeklindedir. Ancak 80 yaş üzerindeki hastalarda, 60 kilodan daha zayıf hastalarda, serum kreatinin düzeyi>1.5 olanlarda günde iki kez 2,5 mg olarak kullanılması önerilir. DVT-PE tedavisinde ilk hafta günde iki kez 10 mg, sekizinci günden itibaren günde iki kez 5 mg olarak kullanılır. Öncesinde parenteral antikoagülasyon gerekmez. Altı aylık DVT-PE tedavisinden sonra uzun süreli antikoagülan profilaksi gerekiyorsa günde iki kez 2,5 mg olarak devam edilir. Total kalça ve diz protezi replasmanı sonrasında doz günde iki kez 2,5 mg'dır. GİS kanama riski varfarine kıyasla daha düşüktür (5).

Edoksaban:

Yarışmalı ve geriye dönüşlü olarak hem serbest hem de pıhtıya bağlı FXa'yı inhibe eder. Pik etkisi 1- 2 saatte ortaya çıkar ve yarı ömrü 10- 14 saattir. Oral biyoyararlanımı %62'dir. Böbrekten

%50'si atılır. PZ ve APTZ'yi değişken miktarda uzatır. Monitorizasyon gerektiğinde anti-FXa ölçümü önerilir (4). NVAf ve VTE tedavisinde dozu 60 mg/gündür. Tromboemboli tedavisinde öncesinde 5-10 gün parenteral antikoagülan kullanımı gereklidir. Kreatinin klirensi %15-50 arasında olanlarda, 60 kg'dan zayıf kişilerde ve potent P-glikoprotein inhibitörü kullananlarda 30 mg/gün dozu önerilir (5).

Rivaroksaban:

Yarışmalı ve geriye dönüşlü olarak hem serbest hem de trombosite bağlı FXa'yı inhibe eder. Pik etkisi 2-4 saatte ortaya çıkar ve yarı ömrü 5-9 saattir (yaşlıda 9-13 saat). Oral biyoyararlanımı % 60-80'dir. Biyoyararlanımı %100'e çıkarmak için yiyeceklerle alınmalıdır (6). Böbrekten %33'ü atılır. PZ ve APTZ'yi değişken miktarda uzatır. Monitorizasyon gerektiğinde anti-FXa ölçümü önerilir (4).

NVAf'de kullanım dozu, kreatinin klirensi 50 mL/dak olanlarda günde tek doz 20 mg, kreatinin klirensi 15-50 mL/dak olanlarda günde tek doz 15 mg, total diz ve kalça replasmanı sonrasında VTE profilaksisi için günde tek doz 10 mg'dır. Tromboemboli tedavisinde rivaroksaban direkt başlanabilir, öncesinde başka antikoagülanların kullanılmasına gerek yoktur. İlk üç hafta 15 mg günde iki doz, sonrasında günde tek doz 20 mg olarak kullanılır (5).

NOAK'ların İzlemi

NOAK kullanan bireylerin rutin izlemi gerekmez. Fakat zayıf kişilerde, yaşlılarda, ilaca uyum sorunu olanlarda, böbrek yetersizliğinde, tedavi sırasında kanama veya tromboz gibi komplikasyonlar geliştiğinde, intoksikasyonda kan düzeyini belirlemek gerekebilir. NOAK kullanan hastaların acil operasyonlarında da kan düzeyi ölçümü yapılabilir. Altın standart yöntem likit kromatografi/ardışık kütle spektrometri yöntemidir ve bu yöntem rutin pratikte kullanılmamaktadır. PZ ve APTZ en hızlı ve yaygın ulaşılabilen testler olmasına rağmen faktör Xa inhibitörleri bu testleri değişken miktarda uzatır, bu yüzden kan düzeyi belirlemede kullanımı uygun değildir. Anti-FXa ölçümü faktör Xa inhibitörlerinin kan düzeyini belirlemede kullanımı önerilen test olup bu testin de her bir NOAK için kalibre edilmiş halinin kullanımı önerilmektedir. Direkt trombin inhibitörü olan dabigatran APTZ, TZ, eTZ ve dilue TZ testlerini uzatır. Dabigatranın APTZ'yi uzatma etkisi konsantrasyon bağımlıdır. Fakat APTZ

ölçümünde kullanılan reaktifler yüksek ilaç düzeylerine hassas değildir. Bu yüzden APTZ'nin normal bulunması plazmada klinik olarak anlamlı dabigatran olmadığı anlamına gelmez, ancak dabigatranın yüksek dozda olmadığını ispatlamış olur (3, 4).

NOAK etkisinin geriye döndürülmesi

Kanama veya intoksikasyon durumunda kullanılan spesifik ve non-spesifik antidotlar bulunmaktadır. Ayrıca lokal kanama durdurucu önlemler, transfüzyon desteği ve hemodinaminin korunması temel kanama kontrol yöntemleridir (3, 5, 7). Aktif kömür son iki saatte alınmış olan NOAK'ların uzaklaştırılmasında kullanılabilir. Fakat NOAK'ların hızlı emilimi kullanımını sınırlamaktadır. Hemodiyalizle uzaklaştırılabilen tek NOAK dabigatrandır. Diğer NOAK'lar hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz.

Non-spesifik antidotlar, protrombin kompleks konsantresi (PCC), aktive PCC, taze donmuş plazma ve rekombinant FVIIa'dır. NOAK etkisinin bypass edilmesinde kullanılabilirler fakat randomize kontrollü çalışmaları yoktur. Kullanım önerileri hayvan çalışmaları, sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar ve prospektif kohort çalışmalarına dayalıdır. Non-spesifik antidotlarda yanıtlar değişkendir ve tromboz riski mevcuttur (3, 7).

Onaylanmış spesifik antidotlar idarucizumab ve andaksanet alfadır. İdarucizumab dabigatranın, andaksanet alfa ise faktör Xa inhibitörlerinin etkisinin geriye döndürülmesinde kullanılır (8). İdarucizumab dabigatrana karşı geliştirilmiş humanize monoklonal antikor olup dabigatrana olan afinitesi trombinden 350 kat daha fazladır. Böylece hem serbest hem de trombine bağlı olan dabigatrana bağlanıp onun etkisini bloke eder. Andaksanet alfa, katalitik etkisi olmayan bir rekombinant FXa proteindir. İntravenöz verildiğinde hızla FXa inhibitörlerine bağlanır ve etkilerini bloke eder. Hala çalışmaları devam eden ciraparantag, küçük, sentetik, katyonik inorganik bir moleküldür. Non-kovalan hidrojen bağları ve yük etkileşimi ile tüm antikoagülanları inaktive eder. Bu ajanların majör ve hayati tehdit eden kanama veya yüksek kanama riskli acil operasyon durumlarında kullanımı önerilmektedir (3, 8).

İlaç etkileşimleri

Tüm NOAK'ların P-glikoprotein (P-gp) substratıdır. Bu nedenle güçlü P-gp ve sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) inhibitörleriyle kullanımları

durumunda kanama ortaya çıkabilir. Öte yandan, P-gp indükleyicileri ise NOAK'ların plazma seviyesini düşürerek antikoagülan etkisinde azalmaya yol açabilir (9). Bu yüzden P-gp inhibitörleri ile dabigatran kullanımından kaçınmak gerekirken FXa inhibitörlerinin doz ayarlanmasına gerek yoktur. Hem P-gp hem de CYP3A4 inhibitörlerinin (itakonazol, posakonazol, vorikonazol, ritonavir) kullanıldığı durumlarda rivaroksaban kullanımından kaçınılması önerilirken dabigatran, apiksaban ve edoksaban için doz azaltımı önerilmektedir. Hem P-gp hem de CYP3A4 indükleyicilerinin (karbamazepin, rifampin, fenitoin, sarı kantaron) kullanıldığı durumlarda rivaroksaban ve apiksaban kullanımından kaçınılması gerekir. Dabigatran ve edoksabanın rifampinle birlikte kullanılmaması önerilmektedir (9, 10).

Girişimsel işlemlere hazırlık

Elektif cerrahi veya girişimsel işlemler öncesinde NOAK'ların yönetimi önemli bir konudur. Hastanın hem girişimsel işlemdeki kanama riskinin hem de almakta olduğu antikoagülan tedaviye ara verme durumundaki tromboz riskinin birlikte değerlendirilmesi gerekir. Ayrıca hastanın renal fonksiyonları da NOAK'ların kesilmesi için gerekli süreyi belirlemede önemlidir. Buna göre düşük kanama riski olan işlemlerde hastada renal yetmezlik yoksa NOAK'a devam edilebilir veya o günkü doz atlanır. Düşük kanama riski olan işlemlerde hastada renal yetmezlik varsa kullanılan ilaç ve yetmezlik derecesine uygun süre NOAK'a ara verilir. Yüksek kanama riski olan işlemlerde renal yetmezlik yoksa NOAK'lara 48 saat ara verilmelidir. Yüksek kanama riski olan işlemlerde, renal yetmezlik yoksa fakat tromboz riski yüksekse heparin köprü tedavisi önerilir. NOAK'lara yeniden başlanması için hemostazın sağlanması gerekir. Buna göre düşük kanama riskli işlemlerden en erken 24 saat sonra ve yüksek kanama riskli işlemlerden en erken 48-72 saat sonra NOAK'lara başlanması önerilir (11).

Sonuç

NOAK'lar, etkilerinin hızlı başlayıp hızlı sonlanması, monitorizasyon gerektirmemesi, ilaç ve gıda etkileşiminin az olması, sabit dozda kullanılması ve intrakraniyal kanama yan etkisinin VKA'lara göre daha az olması ile günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. Hayati tehdit eden kanama durumlarında kullanılmak üzere geliştirilen spesifik antidotlar ile ciddi kanama durumlarında etkinlikleri hızlı bir şekilde geriye döndürülebilmektedir.

Kaynaklar

1. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL; American Heart Association, American College of Cardiology Foundation. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003; 107 (12): 1692-711.
2. Trikha R, Kowey PR. Practical considerations for the nonvitamin K antagonist oral anticoagulants. *Cardiology* 2017; 136 (2): 115-24.
3. Levy JH, Douketis J, Weitz JI. Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Nat Rev Cardiol* 2018; 15 (5): 273-81.
4. Reddy ST, Cossey TC, Savitz SI, Grotta JC. Non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) and their reversal. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 17: 67.
5. Barnes GD, Kurtz B. Direct oral anticoagulants: unique properties and practical approaches to management. *Heart* 2016; 102 (20): 1620-6.
6. Verdecchia P, Angeli F, Aita A, Bartolini C, Reboldi G. Why switch from warfarin to NOACs? *Intern Emerg Med* 2016; 11 (3): 289-93.
7. Abed HS, Kilborn MJ, Chen V, Sy RW. Reversal Agents in the Era of NOACs. *J Atr Fibrillation* 2017; 10 (4): 1634.
8. Milling TJ Jr, Ziebell CM. A review of reversal of oral anticoagulants, old and new, in major bleeding and the need for urgent surgery. *Trends Cardiovasc Med* 2019. pii: S1050-1738 (19) 30041-6.
9. Amin A. Choosing non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: Practical considerations we need to know. *Ochsner J* 2016;16 (4): 531-41.
10. Gelosa P, Castiglioni L, Tenconi M, et al. Pharmacokinetic drug interactions of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs). *Pharmacol Res* 2018; 135: 60-79.
11. Arias Pou P, González A, Martínez LJP, Latorre AD, Alonso MS. Periprocedural management of patients receiving novel oral anticoagulants. *Eur J Hosp Pharm* 2018; 25 (6): 292-7.