

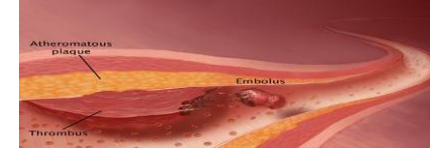
Yeni Nesil Antitrombotik İlaç Zehirlenmeleri

Prof. Dr. Şevki Hakan Eren
Kapatoks-2018

Tarihçe

- Heparin 1916
- Warfarin 1950
- Heparin Fraksiyonları 1970
- DMAH 1990
- Direkt trombin inh. (Dagibatran) Selektif Xa inh. (Rivaroxaban, apixaban,...) 2002

Hemostaz - Tromboz



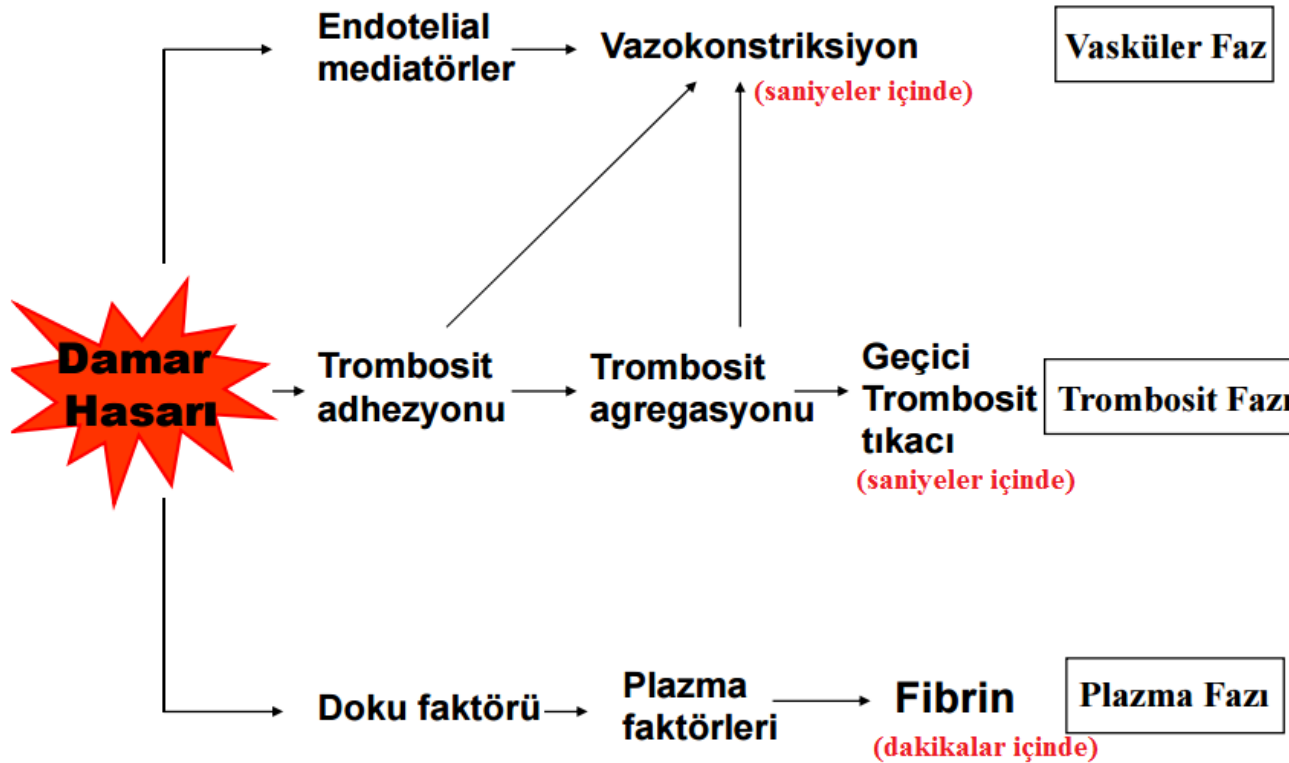
Hemostaz: damar dışında meydana gelen fizyolojik bir pıhtılaşma olayıdır.

Tromboz: damar içerisinde meydana gelen patolojik bir pıhtılaşma olayıdır. Damar duvarına yapışık pıhtıya “**trombus**”, kan akımı içerisinde serbestçe dolaşan pıhtıya ise “**emboli**” denir.

*Heriki olayda da trombositler, endotel hücreleri ve pıhtılaşma faktörleri arasında karmaşık etkileşimler vardır ve sonunda **trombosit-fibrin tıkaçı** oluşur.*

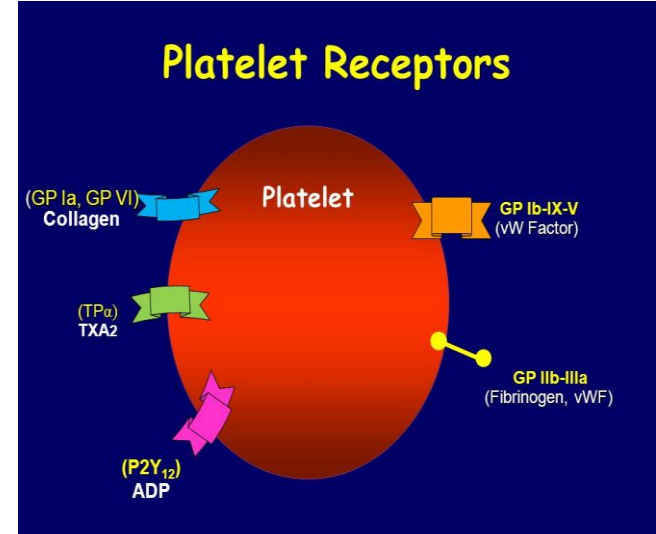
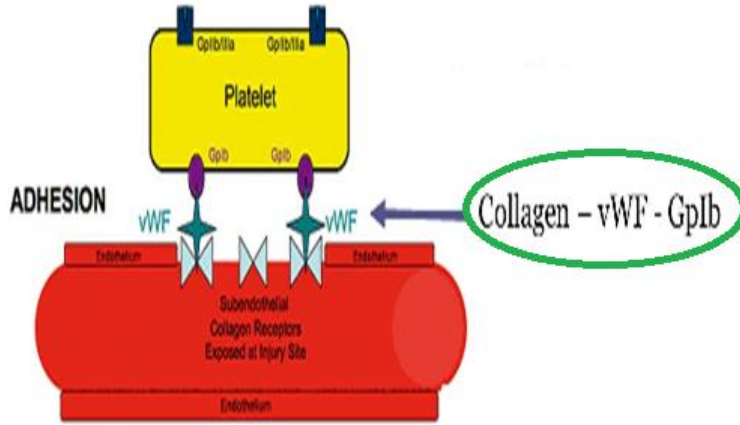
Arteriyel trombozlar; MI, inme ve ekstremitelerde gangrenlerine,

Venöz trombozlar; Pulmoner emboli ve postflebitik sendromlara yol açarlar.



TROMBOSİT FAZI

Adezyon



Zedelenmiş endotel tabakasından açığa çıkan **kollajen**, plazmada bulunan **von Willebrand faktöre (vWF)** bağlanır. vWF de trombosit yüzeyindeki **GpIb** reseptörüne bağlanır. Yani vWF, kollajen ile trombosit arasında köprü kurar. **Böylece hasar bölgesine trombosit adezyonu gerçekleşir ve trombosit aktive edilir.**

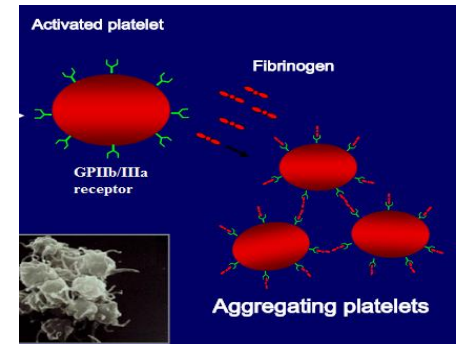
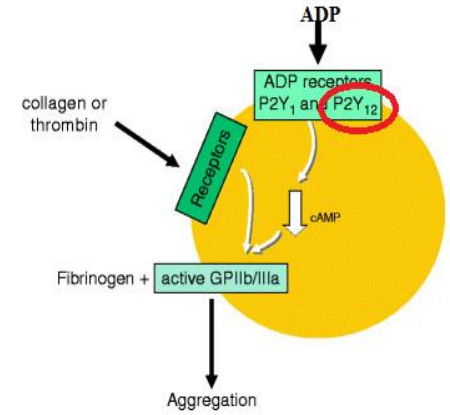
TROMBOSİT FAZI

Agregasyon

Adezyondan sonra **aktifleşen trombosit** granüllerinden ADP, vWF, fibrinojen, fibronectin, plazminojen, plazmin inhibitörü, serotonin, PDGF, FV vs... salgılanır.

ADP, trombosit yüzeyindeki **P2Y₁₂** reseptörlerine bağlanarak daha fazla trombositin aktivasyonuna ve aynı zamanda **GPIIb/IIIa** reseptörlerinin aktivasyonuna neden olur.

FİBRİNOJEN ise **GPIIb/IIIa** reseptörleri aracılığıyla iki veya daha fazla trombositte bağlanarak **trombosit agregasyonunun** oluşmasını sağlar. Sonuçta hasar bölgesinde **trombosit tıkaçı** (*gevşek trombüs*) oluşur.



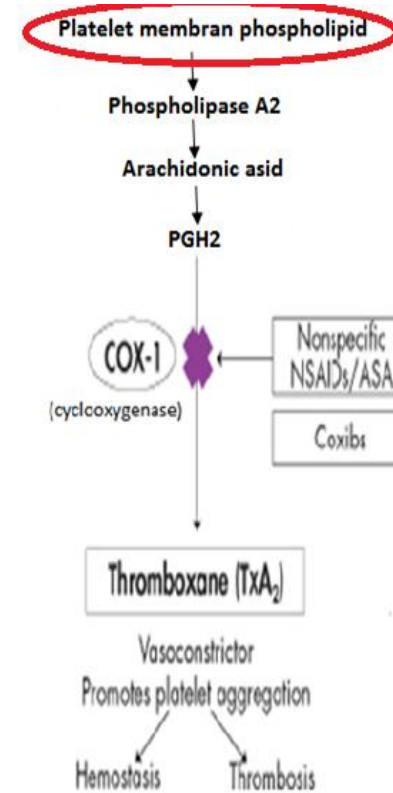
TROMBOSİT FAZI

Agregasyon

Diğer taraftan aktive trombositlerin membranında fosfolipaz A2 stimüle olur, araşidonik asit oluşumu artar ve siklooksijenaz (COX-1) aracılığı ile TXA2 salınır.

TxA2, yeni trombositlerin aktivasyonunu stimüle eder ve aynı zamanda trombosit membranındaki *GPIIb/IIIa* reseptörlerini aktive ederek trombosit **agregasyon**una katkı sağlar.

TxA2' nin aynı zamanda güçlü **vazokonstriktör** etkisi de vardır.



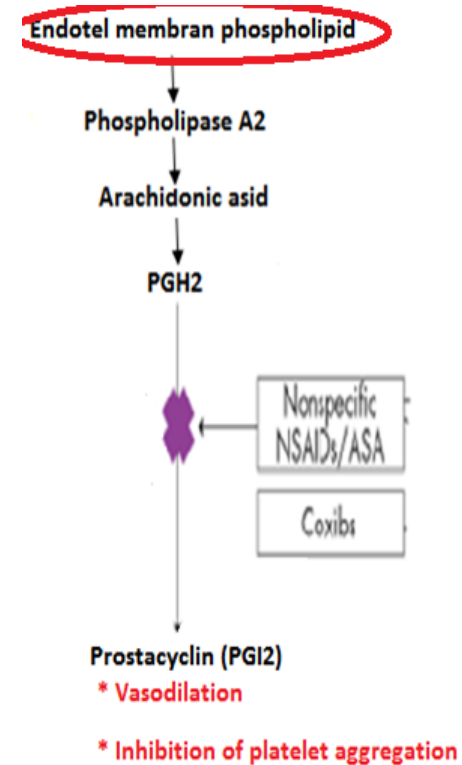
TROMBOSİT FAZİ

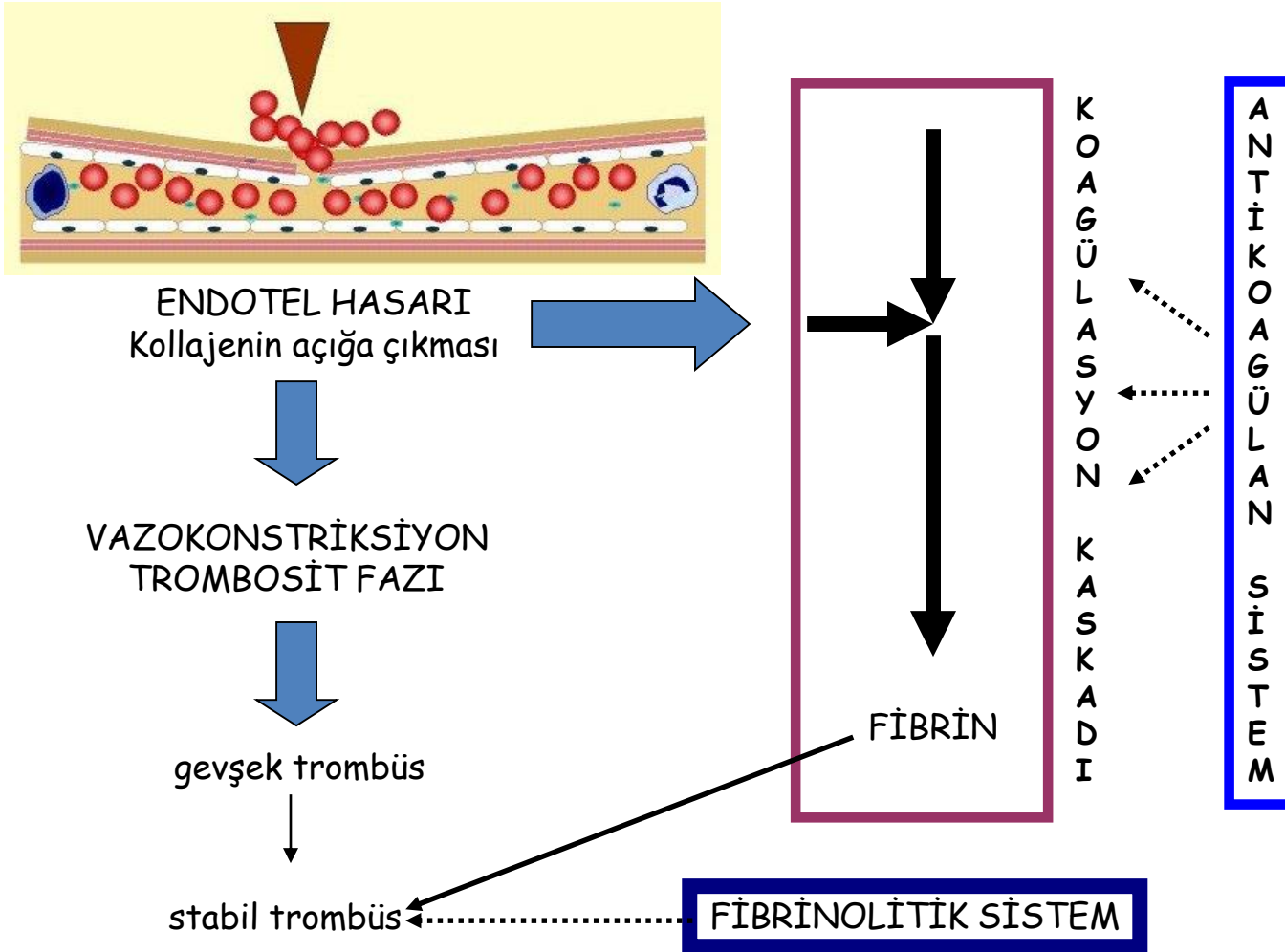
Agregasyon

Prostaglandin (PG) sentezinde bir diğer son ürün Prostasiklin (PGI_2) dir. Bu madde trombositte değil, endotel hücrelerinde sentezlenir.

PGI_2 , güçlü bir **vazodilatatör**dür ve **trombosit agregasyonunu inhibe** etmektedir (**TxA_2 ile zıt etkiler**)

Eğer endotel hasar görürse buradaki hücreler daha az PGI_2 salgırlarlar ve böylece trombosit agregasyonu kolaylaşır.





PLAZMA FAZI

Koagülasyon

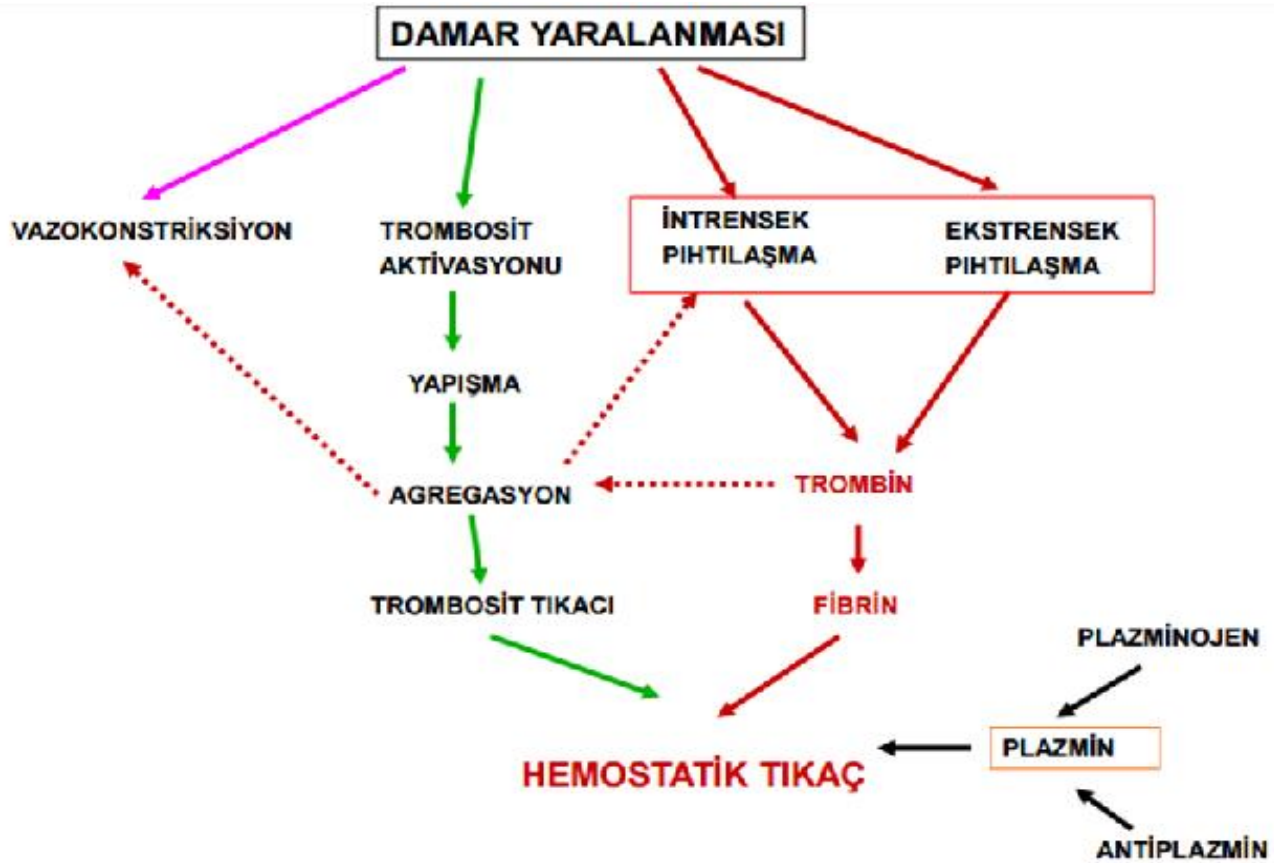
Endoteldeki hasar daha büyük ise, fibrinojenin fibrine dönüşümü ile sonuçlanan **koagülasyon kaskadı** devreye girer. Tetikleyici faktörler:

a) **Trombosit agregasyonu**,

b) Hasarlanmış endotelden salgılanan **doku faktörü** ($TF=FIII=tromboplastin$),

plazmada çeşitli koagülasyon faktörlerini aktive ederek **TROMBİN** ($FIIa$)'i oluşturur. Trombin ise fibrinojeni **FİBRİN**' e çevirerek **stabil trombüs** oluşturur.

****Trombin aynı zamanda en güçlü trombosit aktivatörüdür.**



ANTİTROMBOTİK İLAÇLAR

Arterlerin ve/veya venlerin çeperinde kanın pıhtılaşmasını (trombus oluşmasını) engelleyen ya da oluşan pıhtıyı eriten ilaçlardır.

Bu ilaçlar hemostaz ve trombozu 3 farklı yoldan etkiler:

1. Trombosit fonksiyonu... **Antitrombotik ilaçlar**
2. Koagülasyon (Fibrin) oluşumu... **Antikoagülan ilaçlar**
3. Fibrin parçalanması (Fibrinoliz)... **Trombolitik (fibrinolitik) ilaçlar**

ANTİTROMBOTİK İLAÇLAR

Antitrombotik İlaçlar

- Siklooksijenaz inhibitörler (Aspirin)
- Fosfodiesteraz inhibitörleri
- ADP res antagonistleri
- Glikoprotein IIb/IIIa res antag/Ab

Antikoagülan İlaçlar

- Trombin, FXa inhibitörleri
- Trombin inhibitörleri
- FXa inhibitörleri
- K vitamini antagonistleri

Fibrinolitik İlaçlar (Trombolitik)

- Plazminojen aktivatörleri

Antitrombositik ilaçlar

- **Aspirin (Asetilsalisilik asit)**
(®Aspirin, Ecopirin, Coraspin 75-325 mg)
- **Fosfodiesteraz inhibitörleri**
- **Dipiridamol**
- **Silastazol**
- **ADP reseptör inhibitörleri**
- ...
- **GP IIb/IIIa inhibitörleri**
 - ✓ **Trombosit glikoprotein IIb/IIIa monoklonal antikoru**
***Absiksimab** (Clotinab flk)
 - ✓ **Trombosit glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokörü**
* **Eptifibatid**
* **Tirofiban**

ADP reseptör inhibitörleri

- Klopidoğrel (®Plavix tb)
- Tiklodipin (®Ticlid tb)
- Prasugrel (® Effient tb)
- Tikagrelor (®Brilinta tb)
- Cangrelor (® Kengrexal viyal, Türkiye’de yok) ...**İV yolla uygulanan ADP res inhibitörü**

Etki mekanizması: ADP (P2Y₁₂) reseptörlerini bloke ederek ADP’ nin indüklediği **trombosit aggregasyonunu önlerler.**

**** Aspirin ile birlikte uygulandıklarında sinerjistik etki ile daha güçlü antitrombositik etki oluşur**

	Klopidogrel (75 mg)	Tiklodipin (250 mg)	Prasugrel (10 mg)	Tikagrelor (90 mg)	Cangrelor (50 mg)
Reseptöre bağlanma	İrreversibl	İrreversibl	İrreversibl	Reversibl	Reversibl
Aktivasyon	Prodrug (**CYP2C19)	Prodrug (**CYP2C19, CYP2B6)	Prodrug (CYP3A4, CYP2B6)	Aktif ilaç	Aktif ilaç
*Etki başlaması	1 sa	2 sa	30 dk	30 dk	2 dk
E.Y.Ö (aktif metabolit)	30 dk	12 sa	7 sa	9 sa	3-6 dk
Etki süresi	3-10 gün	3-5 gün	5-10 gün	3-4 gün	İnfüzyon süresince
Cerrahi öncesi bırakılma süresi	5 gün	7 gün	7 gün	5 gün	Profilakside kullanılmaz
Endikasyon	AKS Perkütan girişim (PG) İskemik inme (profilaktik)	AKS Perkütan girişim İskemik inme (profilaktik)	PG ile tedavi edilmiş AKS (profilaktik)	AKS Perkütan girişim (profilaktik)	PG öncesi ADP res inh. almayan veya oral kullanamayan

* %50 trombosit agregasyon blokajının başlaması

**Yavaş metabolizörlerde (~%14) düşük ilaç etkinliği, KVS olaylarında artış

ADP Reseptör Antagonistlerinin Yan Etkileri

- Kanama (en az tikagrelor)
- Gastrointestinal rahatsızlıklar (En sık diyare)
- Cilt döküntüleri (en fazla tiklopidin)
- Nötropeni, aplastik anemi (en fazla tiklopidin ile)
- Trombotik trombositopenik purpura (en fazla klopidoğrel ile)

ADP res Antagonistlerinin Kontrendikasyonları

- Aktif kanaması olanlar (*Peptik ülser veya intrakraniyal hemoraji gibi*)
- Aşırı duyarlılığı olanlarda
- Ciddi karaciğer hastalığı

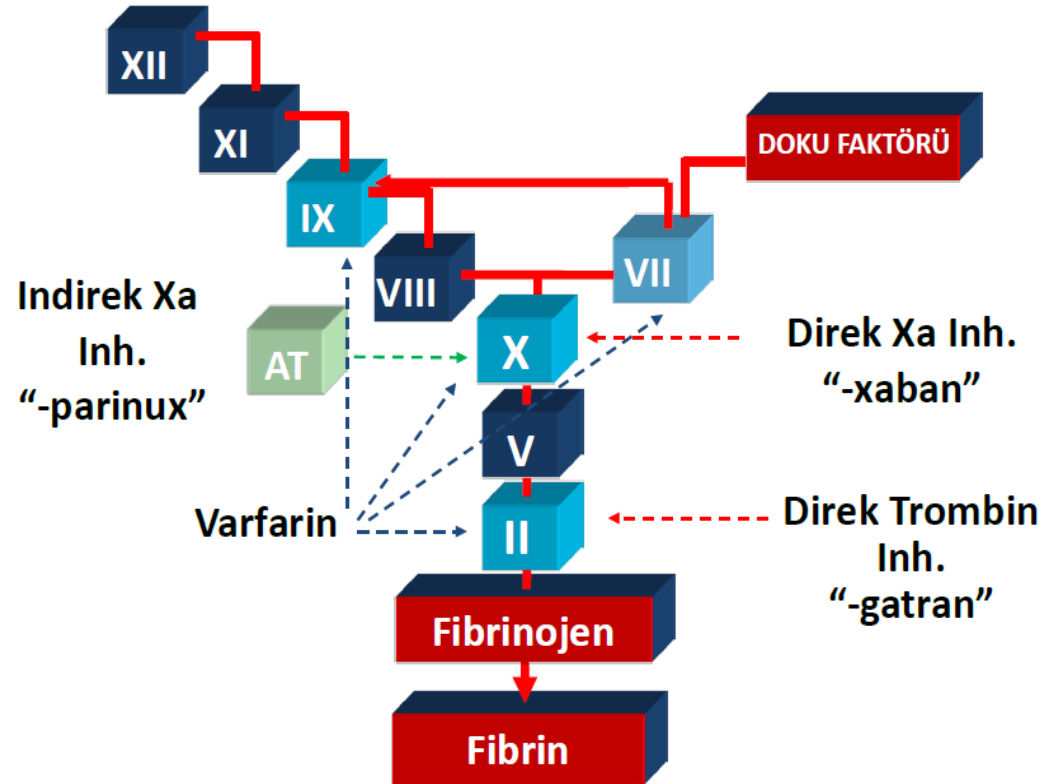
Ticagrelor

- P2Y₁₂ reseptörünün geri dönüşümlü antagonisti
- Oral aktif sentetik preparat
- Yükleme dozu sonrası 2 saat içinde etki
- İlacın kesilmesinden sonra etkinin kısa sürede ortadan kalkması
- 300 /400 mg doz
- AKS ve STEMi de kullanılır

ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR

- Antikoagülan mekanizmaların etkinliğini artırır
- Pıhtılaşma faktörlerinin etkinliğini veya sentezini bozarlar.
- Özellikle *venöz trombozların oluşumunu engellerler*, arterlerde etkinlikleri daha zayıf

Yeni Antikoagülanlar

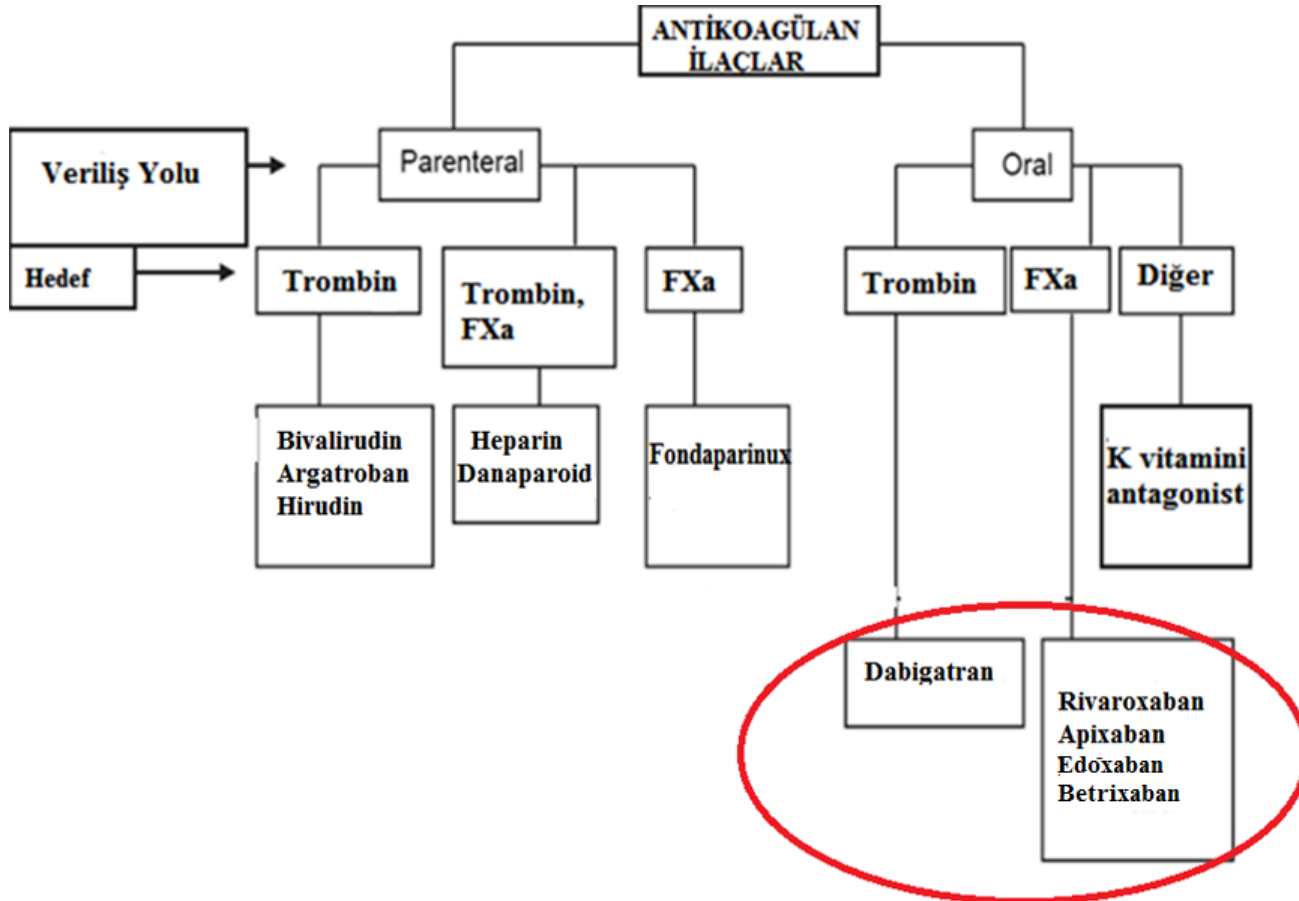


Etki mekanizması ve uygulama yoluna göre antikoagülan ilaçlar:

	PARENTERAL	ORAL
1. Trombin (FIIa), Fxa inhibitörleri	Heparin (YMAH, DMAH) Danaparoid	
2. Trombin inhibitörleri	Hirudinler Bivaluridin Argatroban	Dabigatran
3. Fxa inhibitörleri	Fondaparinux	Rivaroxaban Apixaban Edoxaban Betrixaban
4. K vitamini antagonistleri		Varfarin, dikumarol

Yeni
OAK

**** Parenteral tedavi en az 5 gün verilir**



YENİ Oral Antikoagülan İlaçlar

Antikoagölan İlaçların Endikasyonları

- Derin ven trombozu profilaksisi ve tedavisinde (*preop, malignite, immobilizasyon, uzun süreli hospitalizasyon, atriyal fibrilasyon*)
- Pulmoner emboli profilaksisi
- **Kalp kapak protezlerinde** trombus oluşumunu engellemek
- AKS' de trombolitik tedavi ile birlikte

Antikoagülanlar

1.Trombin (FIIa), Fxa inhibitörleri

Heparin (*®Nevparin flk*)

2.Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler (DMAH)

- ✓ Nadroparin (*®Fraxiparine*)
- ✓ Dalteparin (*®Fragmin*)
- ✓ Enoksaparin (*®Clexane*)
- ✓ Parnaparin (*®Flaxum*)
- ✓ Tinzaparin (*®Innohep*)
- ✓ Bemiparin, Reviparin, Sertoparin, Ardeparin.....

3.Trombin İnhibitörleri

- Hirudinler
- Bivaluridin.....Parenteral
- Argatroban
- Dabigatran.....Oral

4. FXa İnhibitörleri

- Fondaparinux...Parenteral
- Rivaroxaban....
- Apixaban.... Oral
- Edoxaban
- Betrixaban....

5. K vitamini antagonistleri

VARFARİN (*®Coumadin tb*)

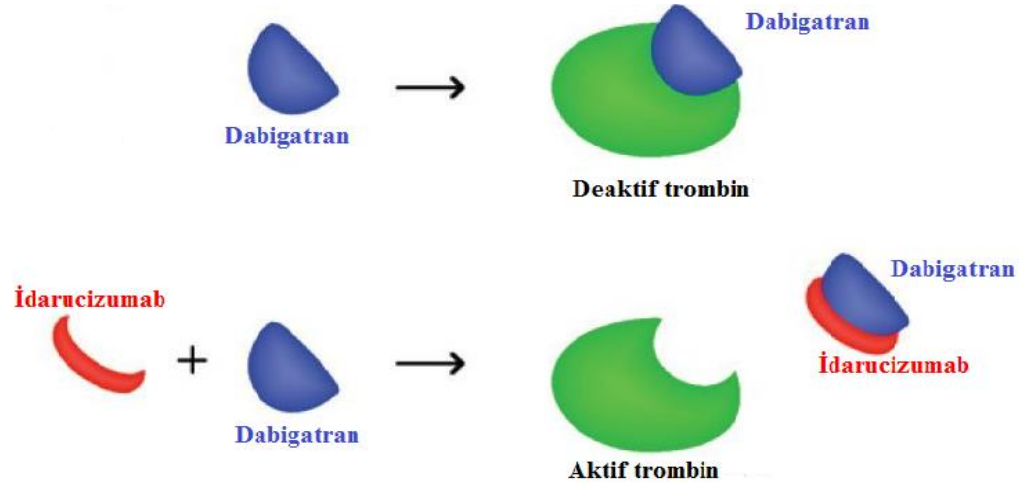
Trombin İnhibitörleri

- Hem serbest, hem de fibrine bağlı **trombini direkt olarak inhibe ederler.**
- Aynı zamanda, trombin-indüksiyonlu trombosit agregasyonunu da inhibe ederler.

Dabigatran (®Pradaxa kapsül)

- Oral yolla kullanılır, ön-ilaçtır, KC' de aktif formlarına döner, büyük bir kısmı böbrekler yoluyla atılır *(kreatinin klerensi 30ml/dk' dan düşükse kullanımı kontrendikedir)*
- Klasik oral antikoagülan **varfarine göre etkisi çok hızlı başlar** (1-3 sa), ilaç-yiyecek etkileşimi yoktur, doz ayarlaması ve koagülasyon testleri ile monitorizasyona gerek yoktur
- Hızlı etki başlangıcı nedeniyle beraberinde parenteral antikoagüların kullanılmasına gerek yoktur
- Quinine/quinidine,PPI ve verapamil ile ilaç etkileşimi var
- **Endikasyonları:**
 - ** Atrial fibrilasyonu ve ek risk faktörü olan hastalarda... inme ve sistemik embolizmin önlenmesi
 - ** Derin ven trombozu ve pulmoner embolizmin önlenmesi ve tedavisi

Dabigatrin'e bağlı gelişen kanamalarda antidot olarak **İDARUCİZUMAB** adlı bir monoklonal antikor kullanılır. Dabigatrin'e bağlanarak dakikalar içinde antikoagölan etkiyi ortadan kaldırır.



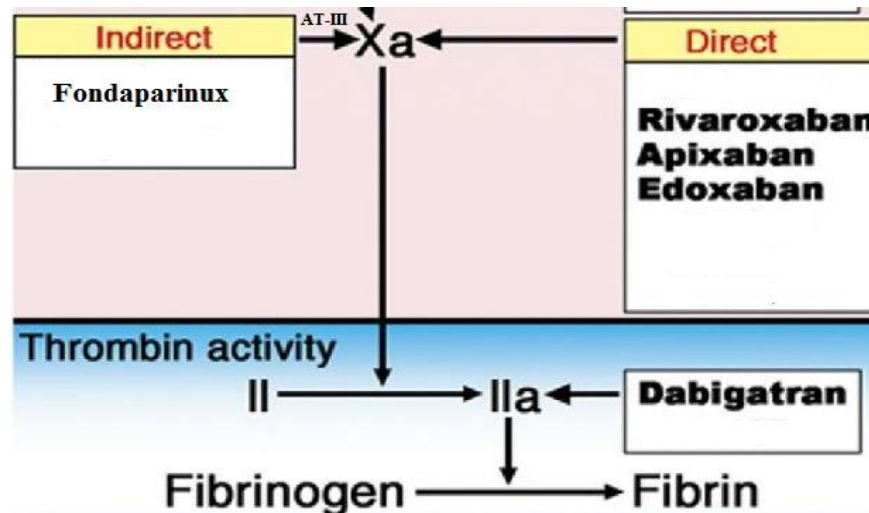
FXa inhibitörleri

- *FXa'yı inhibe ederler.*
- Hem trombin oluşumunu, hem de trombus gelişimini önlerler
- Trombin aracılı trombosit aktivasyonunu zayıflatırlar

Apixaban (®Eliquis tb) **Rivaroxaban** (®Xarelto tb)

Edoxaban (® Lixiana tb) **Betrixaban** (®Bevyxxa)

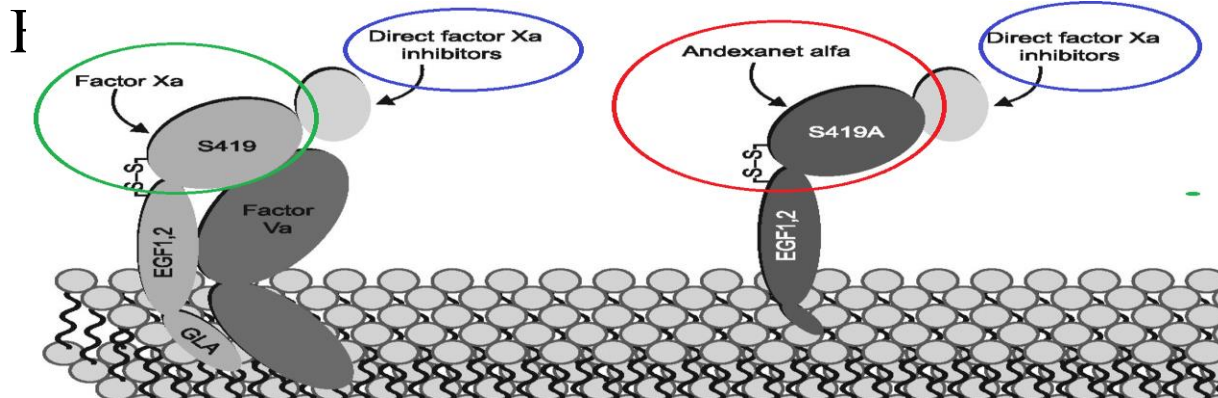
- Oral yoldan kullanılan, direkt, selektif faktör Xa inhibitörleridir



Apixaban (*®Eliquis tb*) **Rivaroxaban** (*®Xarelto tb*)
Edoxaban (*® Lixiana tb*) **Betrixaban** (*®Bevyxxa*)

- Klasik oral antikoagülan **varfarine göre etkileri çok hızlı başlar** (1-4 sa), ilaç-yiyecek etkileşimleri yoktur, doz ayarlaması ve koagülasyon testleri ile monitorizasyona gerek yoktur
- Hızlı etki başlangıcı nedeniyle beraberinde parenteral antikoagüların kullanılmasına gerek yoktur
- Atrial fibrilasyonu ve ek risk faktörü olan hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesi, DVT ve pulmoner embolizm önlenmesi ve tedavisinde kullanılırlar

- Hem oral, hem de parenteral Fxa inhibitörlerine bağlı gelişen kanamalarda antidot olarak **ANDEXANET- α** kullanılır. Yüksek spesifiteyle bu ilaçlara bağlanır ve



Oral antikoagülanlar

- Sentez suretiyle üretildiklerinden heparine göre ucuzdurlar.
- Etkileri 24 saat sonra belirmeye başlar (bu gecikme ilaç vermeden önce sentez edilmiş faktörlerin etkisini devam ettirmesine bağlıdır)
- Aynı şekilde tedavi kesildikten sonra etkileri birkaç gün daha devam eder.
- KC fonk. boz. olanlar,
- KKY olanlarda,
- sık diyarede,
- diyetle K vit alımı ↑ veya ↓'da

❑ PZ daha sık bakılmalıdır

Apixaban

- Oral, direk, selektif faktör Xa inhibitörü
- Organ toksisitesi veya KCFT enzim yüksekliğine neden olmaz
- İlaç etkileşimi az, QTc uzamasına düşük oranda rastlanmıştır
- Oral biyoyararlanımı iyi
- Yiyeceklerden etkilenmez
- Dengeli eliminasyon (~ %25 renal)
- Yarılanma ömrü ~12 saat

He et al., ASH, 2006, Lassen, et al ASH, 2006

Rivaroxaban:

- Oral direk Faktör Xa inhibitörü
- Oral alım sonrası pik plazma konsantrasyonu yaklaşık 3 saat
- Yarılanma ömrü 4-9 saat
- İlaç-ilaç etkileşimi çok az; Yiyecek etkileşimi çok az
- Oral biyoyararlanımı > 80%
- 2/3 karaciğer ve 1/3 değişmeden
- Doz azaltma algoritması mevcut değildir

Perzborn et al. 2005; Kubitza et al. 2005; 2006; 2007; Roehrig et al, 2005

Farmakolojik Özelliklerin Kıyaslanması

Özellik	Dabigatran etexilate	Rivaroxaban	Apixaban
Hedef molekül	Ila	Xa	Xa
Moleküler Ağırlık	628	436	460
Prodrug	Evet	Hayır	Hayır
Bioyaranım (%)	6	80	50
Pik zamanı (s)	2	3	3
Yarılanma zamanı (s)	12-17	9-12	9-14
Renal atılım (%)	80	65	25
Antidot	Hayır	Hayır	Hayır

Weitz JI. ACC Scientific Sessions, Atlanta, GA, March 13, 2010

Yeni OAK İlaçlar

Avantajları

- Hızlı antikoagülan etki
- Parenteral forma ihtiyaç yok
- Yarılanma ömrü kısa
- Rutin laboratuvar izlemine ihtiyaç yok
- Yiyecek ve ilaç etkileşimi az/yok
- Vitamin K alınımlında bir sınırlama yok

Dezavantajları

- Kısa yarılanma ömrü, bir iki doz atlanmasında etki kaybı
- Geçerliliği ispatlanmış izlem metodu yok
- Renal atılım önemli
- Pahalı ilaçlar
- Antidot???
- İntoks???

YOAK Zehirlenmeler Tanı

Dabigatran;

▫ **Dabigatran etkisini en hassas gösteren test trombin (TT) zamanıdır. TT normal olması kanda dabigatran etkinliğinin olmadığını gösterir. Dabigatran düzeyi 50 ng/ml'nin üzerinde olduğu zaman dilüe TT, Ecarin pıhtılaşma zamanı (ECT) ve ecarin chromogenic assay (ECA) ile aralarında lineer ilişki gözlenir**

- Rivaroksaban

▫ **İlaça spesifik anti-faktör Xa (Anti-Xa) kromogenik ölçümle rivaroksaban seviyesi kantitatif olarak belirlenebilir .Anti-Xa negatif ise klinik olarak etkin rivaroxaban yok demektir. Şayet Anti-Xa testi yoksa rivaroxabanın antikoagülan etkisini belirlemek için PT kullanılabilir**

- Apixaban

▫ **Anti-Xa apiksabanın antikoagülan etkisini belirlemek için ideal testtir. Belirlenebilir Anti-Xa aktivitesi yoksa apixaban varlığı dışlanır**

- **Bu testlerin hiçbiri ilaç doz ayarlanması ve monitörizasyonunda kullanılamaz. Çünkü YOAK'ların terapötik doz aralıkları tariflenmemiştir**

YOAK'larda İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

- Genel olarak YOAK'larla diğer ilaçlar arasında az oranda bir etkileşim vardır.
- YOAK'lar da anlamlı olarak alımından sonra barsaklarda P-gp (permability glikoprotein) resekresyonuna yol açmakta ve Pgp transportunu inhibe veya uyaran ilaçlarda YOAK kullanırken dikkatli olmak lazım
- Aynı zamanda rivaroksaban ve apixaban sitokrom CYP sistemiyle metabolize olur; özellikle CYP3A4 sistemi ile

İlaç etkileşimleri P-gp (permability glycoprotein)sistemi

P-gp sistemini inhibe eden ilaçlar

- Ketokonazol
- Azitromisin
- Klatromisin
- Omeprazole
- Amiodarone dronedarone
- Kinidin
- Verapamil
- Carvedilolol
- Nicardipin
- atorvastatin

P-gp sistemini uyaran ilaçlar

- Rifampisin
- Deksametazon
- Fenitoin
- Karbamezapine

Tedavi,Öneriler

1. Semptomatik tedavi ve destekleyici bakım (sıvılar, kanama kaynağının kontrolü, CBC takibi)

2. Antikoagülanın kesilmesi

3. Aktif kömür

4. Hemodiyaliz (belirli ilaçlar) (They do mention that dialysis is not likely to be beneficial in cases of anticoagulation from apixaban or rivaroxaban, since both those drugs are more highly protein-bound than is dabigatran.)

- Uzmanlar faktör 3 ve faktör 4 protrombin kompleks konsantresinin (Beriplex, Oktaplex) önerilip önerilmeyeceği konusunda bölünmüştür, çünkü bunlar pıhtılaşma riskini artırabilir ve yararını gösteren hiçbir çalışma yoktur.
- Bununla birlikte, toksikoloji grubundaki bazı uzmanlar ise temelde sadece destekleyici tedavinin yararlı olacağına inanmaktadır.

Tedavi

- Hemodiyaliz;
YOAK'lar içinde diyaliz ile vücuttan kısmi olarak temizlenebilen tek YOAK **Dabigatran** .
- Hayatı tehdit etmeyen kanamalar;
Gastrik lavaj, aktif kömür(charcoal 30-50gr), mekanik bası, sıvı-plazma-trombosit replasmanı vs
- Hayatı tehdit eden kanamalar (intra kranial,periton ve perikard içi, Hb:2gr/dlt düşmüş ve 2 ünite ES transfüzyonu Yapılmış ise) ;
Protrombin kompleks Concantrate(PCC), aktive PCC,aktive FVII(yeterli klinik kanıt yok)

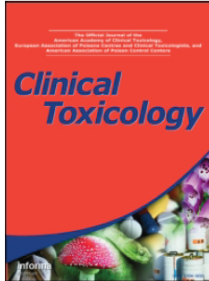
Format: Abstract

Send to

[Blood Coagul Fibrinolysis](#). 2015 Mar;26(2):225-9. doi: 10.1097/MBC.0000000000000221.

Dabigatran overdose: case report of laboratory coagulation parameters and hemodialysis of an 85-year-old man.

Montaruli B¹, Erroi L, Vitale C, Berutti S, Cosseddu D, Sivera P, Coglitore R, Marangella M, Migliardi M.



Clinical Toxicology



ISSN: 1556-3650 (Print) 1556-9519 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ictx20>

Idarucizumab for dabigatran overdose

Marijke Peetermans, Charles Pollack Jr, Paul Reilly, Laurens Liesenborghs,
Marc Jacquemin, Jerrold H. Levy, Jeffrey I. Weitz & Peter Verhamme

- RE-VERSE çalışması (Reversal Effect o idarucizumab on Active Dabigatran)

- Andexanet alfa (Andexxa®) in reversing apixaban- (ANNEXA-A study) and rivaroxaban-(ANNEXA-R study) ile süren Faz III çalışmasında ;direkt olarak faktör Xa inhibitörlerine bağlanarak kanamayı kontrol altına almakta sonuçlar iyi....
- Mayıs 2018 Andexxa® ...
- PER977 (arapazine, ciraparantag; Perosphere Inc.) Faz II çalışmaları sürmekte olup etkisini FXa ve FIIa inhibitörlerine bağlanarak kanamayı kontrol altına almakta;hayvan modeli çalışmalarda abigatran, rivaroxaban,Apixaban ve edoxaban'overdose bağlı kanamalarda 30 dk içinde kanamayı durdurduğu görülmüştür.
- Halen süren ve ön sonuçları yayınlanan çalışmalar etkili antidotlarla yeni oral antikoagülan ilaçların etkileri başarılı bir şekilde ters çevirilebilmekte, yakın gelecekte mevcut olması mümkün görünmektedir.

Antitrombotik tedavi, öneriler

- Klopidoğrel ekti süresi 4-8 saatte başlar
- Prasugrel ve tikagrelor etkinliği ise 2-4 saatte başlar.
- Tikagrelorun antiplatelet etkisi 3-5 gün devam ederken prasugrel ve klopidoğrel'in antiplatelet etkinliği 5-7 gün sürer.
- Tüm P2Y₁₂ antagonistleri karaciğ'erden elimine edilir. Aspirinde olduğu gibi platelet infüzyonuyla kanama üzerindeki etkinlik azaltılabilir ama aspirindekine göre daha da fazla miktarda platelet vermek gerekir.
- Spesifik antidotları yoktur.
- Semptomatik...

!!!

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 15, 2011

VOL. 365 NO. 11

Apixaban versus Warfarin in Patients
with Atrial Fibrillation

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 29, 2013

VOL. 369 NO. 9

Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous
Thromboembolism

Giancarlo Agnelli, M.D., Harry R. Buller, M.D., Ph.D., Alexander Cohen, M.D., Madelyn Curto, D.V.M.,
Alexander S. Gallus, M.D., Margot Johnson, M.D., Urszula Masiukiewicz, M.D., Raphael Pak, Ph.D.,
John Thompson, Ph.D., Gary E. Raskob, Ph.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D., for the AMPLIFY Investigators*

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Robert P. Giugliano, M.D., Christian T. Ruff, M.D., M.P.H., Eugene Braunwald, M.D.,
Sabina A. Murphy, M.P.H., Stephen D. Wiviott, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D.,
Albert L. Waldo, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.D., D.Phil., Jeffrey I. Weitz, M.D.,
Jindřich Spinar, M.D., Witold Ruzyllo, M.D., Mikhail Ruda, M.D.,
Yukihiro Koretsune, M.D., Joshua Betcher, Ph.D., Minggao Shi, Ph.D.,
Laura T. Grip, A.B., Shirali P. Patel, B.S., Indravadan Patel, M.D.,
James J. Hanyok, Pharm.D., Michele Mercuri, M.D., and Elliott M. Antman, M.D.,
for the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators*

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism

The Hokusai-VTE Investigators*

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 8, 2011

VOL. 365 NO. 10

Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation

Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Guohua Pan, Ph.D., Daniel E. Singer, M.D.,
Werner Hacke, M.D., Ph.D., Günter Breithardt, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Graeme J. Hankey, M.D.,
Jonathan P. Piccini, M.D., Richard C. Becker, M.D., Christopher C. Nessel, M.D., John F. Paolini, M.D., Ph.D.,
Scott D. Berkowitz, M.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Robert M. Califf, M.D.,
and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators*

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 17, 2009

VOL. 361 NO. 12

Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil.,
John Eikelboom, M.D., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Amit Parekh, M.D., Janice Pogue, M.Sc., Paul A. Reilly, Ph.D.,
Ellison Thrombosis, B.A., Jeanne Vanhore, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., Denis Xavier, M.D.,
Jun Zhu, M.D., Rafael Diaz, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Harald Darius, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D.,
Campbell D. Joyner, M.D., Lars Wallentin, M.D., Ph.D., and the RE-LY Steering Committee and Investigators*

Teşekkürler...

