12.ULUSAL ACİLTIP KONGRESİ
SUENO DELUXE OTEL ANTALYA
19-22 MAYIS 2016
ATUDER Acil Tıp Uzmanları Derneği

Direk Trombin İnhibitörleri

Yrd. Doç. Dr. Şükrü Gürbüz
İnönü Üniversitesi
Acil Tıp AD

Antikoagülan tedavi

- Tromboembolik olaylar günümüzde en önemli ölüm nedenlerinin başında gelmektedir

- Risk faktörlerine yönelik önlemlerin alınması yanında trombotik olaylardan korunma ve tedavi aşamasında farmakolojik önlemlerin yeri tartışmasızdır*

Demir M, Tekgündüz E. Antithrombotic and Anticoagulant Usage Policies. Trakya Univ Tip Fak Derg 2010;27 Suppl 1:69-73

Antikoagülan tedavi

- Antikoagülanlar
  - Yeni trombüslerin oluşmasını
  - Mevcut trombüsün genişlemesini önler

Antikoagülan tedavi

- Antikoagülan ilaçlar*
  - Standart heparin
  - Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)
  - Parenteral direkt trombin inhibitörleri
  - Fondaparinuks
  - Danaparoid
  - K vitamini antagonistleri
  - Yeni oral antikoagülanlar

Antikoagülan tedavi

- Yeni oral antikoagülanlar
  - Rivaroksaban
  - Dabigatran
  - Apiksaban
  - Edoksaban

Pıhtılaşma sistemi

- Pıhtılaşma sistemi fazları
  - Ekstrensek faz
  - İntrensek faz

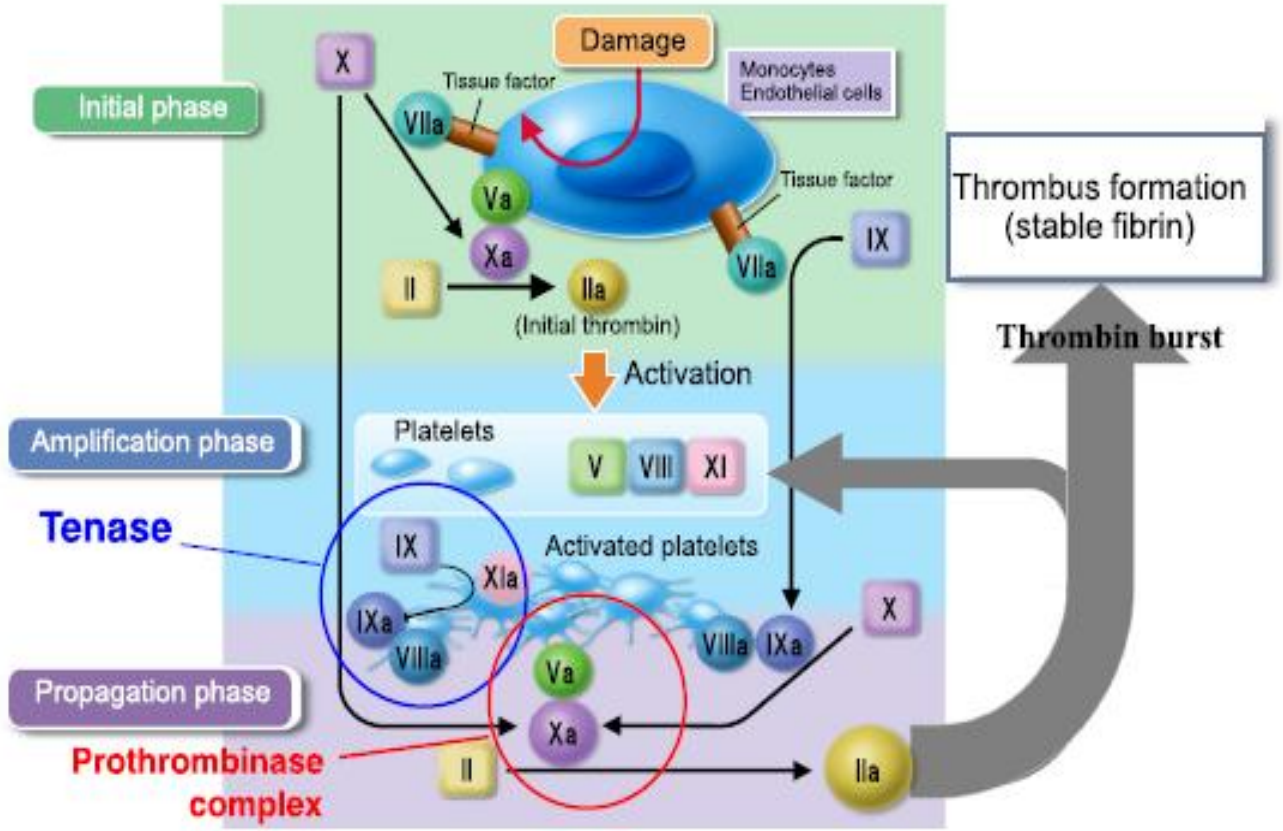


Fig. 1 Cell-based coagulation reaction. Tissue factor is revealed in endothelial cells or peripheral monocytes by physicochemical coagulation stimulation, resulting in the formation of a small amount of thrombin, initial thrombin (initial phase). Initial thrombin activates nearby platelets and coagulation factors. Tenase (X-ase) is then formed on the negative-charged phospholipid membrane of activated platelets, and FXa is converted from FX. FXa forms a prothrombinase complex on activated platelets, and thrombin is formed with that complex. This thrombin again activates platelets and coagulation factors (amplification phase), inducing the production of large amounts of FXa and thrombin (propagation phase), resulting in fibrin formation

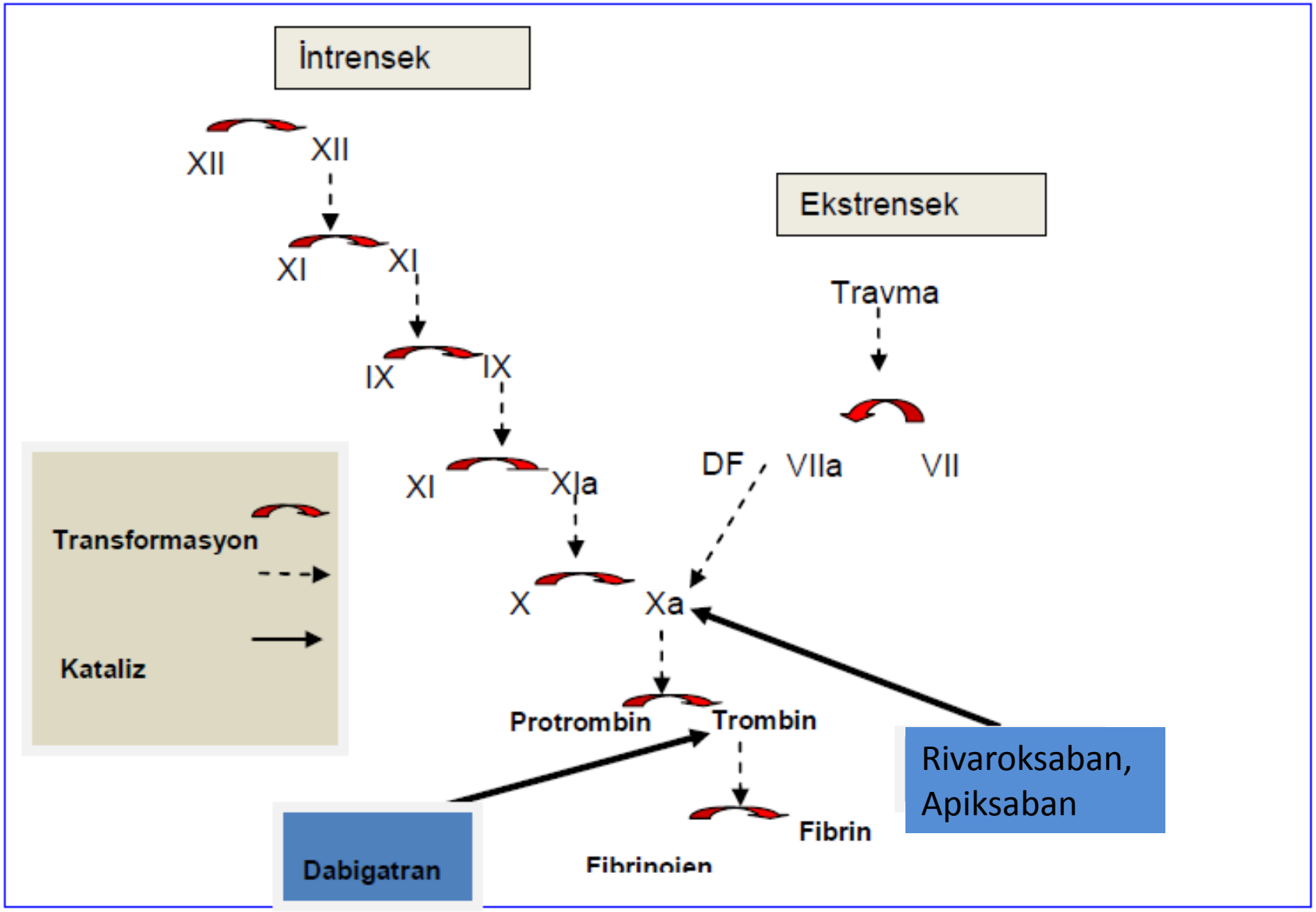
Masahiro Ieko, Sumiyoshi Naitoh, Mika Yoshida, Nobuhiko Takahashi. Profiles of direct oral anticoagulants and clinical usage—dosage and dose regimen differences. Ieko et al. Journal of Intensive Care (2016) 4:19

Pıhtılaşma sistemi

- Anlaşılacağı üzere pıhtılaşma tepkimelerinde 3 temel amaç vardır:
  - Faktör X aktivasyonu
  - Trombin aktivasyonu
  - Fibrin oluşumu

Etki mekanizmaları

- Anfraksiyone heparin ve DMAH'ler
  - **Faktör Xa ve trombine** dolaylı olarak **antitrombin** üzerinden etki
- Rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban
  - Direk **faktör Xa** üzerine
- Dabigatran
  - Direk/selektif olarak **trombin** üzerine inhibitör


İntrensek
XII
XII
XI
XI
IX
IX
XI
XIa
X
Xa
Ekstrensek
Travma
DF
VIIa
VII
Transformasyon
Kataliz
Protrombin
Trombin
Fibrin
Fibrinojen
Rivaroksaban,
Apiksaban
Dabigatran

Rivaroksaban

- Direkt etkili oral faktör Xa inhibitörü
- Hızlı etkili olduğundan, tedavi başlangıcında parenteral antikoagülanlar kullanmaya **gerek yoktur**
- Uygulamadan 2-4 saat sonra plazmadaki maksimum konsantrasyonuna ulaşır ve yarı ömrü 6-9 saat düzeyindedir

Rivaroksaban

- Rivaroksabanın üçte biri değişmeden **böbrekler** yoluyla atılırken kalanı **karaciğer** tarafından metabolize edilerek idrar ve gaita yoluyla atılır
- Etkinliği açısından yemeklerle birlikte alınmalıdır

Rivaroksaban

- **<u>Dozaj:</u>**
  - Nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu inme ve sistemik embolinin önlenmesinde **20 mg/gün**
  - Ortopedik cerrahi sonrası
    - Venöz tromboemboli proflaksisinde **10 mg/gün**
    - Venöz tromboemboli gelişenlerde **20-40 mg/gün**

Rivaroksaban

- Terapotik doz aralığı kreatin klirensine göre ayarlanır.
- CrCl **>50** mL/dk. ise **20 mg/gün**
- CrCl **<50** mL/dk. ise **15 mg/gün**
- CrCl **<15** mL/dk. ise **kontrendikedir**

Rivaroksaban

- Rivaroksaban kullanımı sırasında monitorizasyona gerek yoktur
- Kanama anında etkisini nötralize edecek **spesifik bir antidotu bulunmamaktadır**
- Kanser hastaları ve gebelikte kullanımı ile ilgili olarak yeterli çalışma olmadığından bu olgularda kullanılması önerilmez

Rivaroksaban

- **<u>İlaç etkileşimi:</u>**
  - Ketokanazol
  - Ritonavir
  - Klaritromisin
  - Flukanazol
  - Eritromisin



Rivaroksaban

- **<u>İlaç etkileşimi:</u>**
  - Rifampisin
  - Karbamezapin
  - Fenitoin
  - Fenobarbital



Rivaroksabanın etkisini azaltır

Rivaroksaban

- Rivaroksaban kullananlarda düşük kanama riskli işlem yapılmasından **24 saat** önce ilacın kesilmesi yeterliyken, kanama riski yüksek işlem yapılacaksa, ilaç **48 saat** önce kesilmelidir

ROCKET-AF

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*

ABSTRACT

BACKGROUND

The use of warfarin reduces the rate of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation but requires frequent monitoring and dose adjustment. Rivaroxaban, an oral factor Xa inhibitor, may provide more consistent and predictable anticoagulation than warfarin.

From the Duke Clinical Research Institute (M.R.P., K.W.M., J.G., J.P.P., R.C.B.) and Duke Translational Medicine Institute (R.M.C.), Duke University Medical Center, Durham, NC; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development,

Dabigatran

- Dabigatran eteksilat direkt trombin inhibitörü olarak ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ilk onaylanmış ilaçtır
- Dabigatran eteksilat oral bir ön ilaç olup, karaciğer ve plazmada reversible olarak kompetetif bir trombin inhibitörü olan dabigatrana dönüştürülür

Dabigatran

- Alındıktan 1-2 saat sonra maksimum konsantrasyona ulaşır
- Yarılanma ömrü 12-17 saattir
- **Renal** yolla atılır

Dabigatran

- Akut VTE tedavisinde etkinliği ve güvenliliği konusunda yeterli veri yoktur
- Sekonder proflakside varfarin kadar etkili ve benzer kanama yan etkisine sahip bulunmuştur

Dabigatran

- Kullanımı sırasında monitorizasyona gerek yoktur
- Etkisini tam olarak nötralize edecek **spesifik bir antidotu bulunmamaktadır**

Dabigatran

- **<u>Dozaj:</u>**
  - Nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu CHADS2 skoru bir veya daha fazla olan yetişkin hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesinde **2X150 mg/gün**

Dabigatran

- Böbreklerden atıldığı için orta ve şiddetli böbrek hasarı olanlarda ve 75 yaş üstü yaşlılarda verilecek tedavi dozu azaltılmalıdır

Dabigatran

- ABD’ de dabigatran
  - CrCl < 15 ml/dk değerlerde hiç kullanılmaması
  - CrCl 15-30 ml/dk arası değerlerde dozun yarıya düşürülmesi önerilmekte

Dabigatran

- Ülkemizde ise
  - CrCl **< 30** ml/dk olan hastalarda **kontrendike**
  - CrCl **30-50** ml/dk olan hastalarda günlük **150 mg**

Dabigatran

- **<u>İlaç etkileşimleri:</u>**
  - Amiodaron
  - Verapamil
  - Kinidin
  - Ketokanazol
  - Klaritromisin



Dabigatran

- Tedavi etkisini takip edecek tam bir koagülasyon testi **bulunmamaktadır**

- **Trombin zamanı ve APTT ??????**

RE-LY

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 Themeles, B.A., Jeanne Varrone, 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*

ABSTRACT

BACKGROUND

Warfarin reduces the risk of stroke in patients with atrial fibrillation but increases the risk of hemorrhage and is difficult to use. Dabigatran is a new oral direct thrombin inhibitor.

From the Population Health Research Institute, McMaster University and Hamilton Health Sciences, Hamilton, ON, Canada (S.J.C., S.Y., J.E., J.P., E.T.); Lankenau Institute for Medical Research and the

Apiksaban

- Oral, direkt **faktör Xa** inhibitörü
- Nonmasif VTE tedavisinde akut dönemde 7 gün **2x10 mg**, uzun süreli idame tedavisinde **2x5 mg/gün** olarak önerilmekte
- Akut dönemde standart tedavi kadar etkin olduğu ve uzun süreli idame tedavisinde varfarine göre daha az major kanama yaptığı bildirilmiş

Edoksaban

- Oral, direkt **faktör Xa** inhibitörü
- Eliminasyon yarı ömrü 8-10 saat
- Yapılan faz III çalışmada akut VTE'li hastalarda en az beş günlük heparin tedavisini takiben **60 mg/gün** tek doz verilen edoksabanın varfarin kadar etkin olduğu gösterilmiş
- Yine aynı çalışmada edoksaban grubunda daha az sıklıkta kanama meydana geldiği bildirilmiş

Ieko et al. Journal of Intensive Care (2016) 4:19
DOI 10.1186/s40560-016-0144-5

Journal of Intensive Care

REVIEW Open Access

Profiles of direct oral anticoagulants and clinical usage—dosage and dose regimen differences

Masahiro Ieko[1*], Sumiyoshi Naitoh[2], Mika Yoshida[2] and Nobuhiko Takahashi[1]

Abstract

The availability of direct oral anticoagulants (DOACs) has caused a paradigm shift in thrombosis management. DOAC profiles do not differ greatly, though they are quite different from that of warfarin, whereas their dosage and dose regimens are not consistent. The direct thrombin inhibitor dabigatran seems to obstruct tenase by inhibiting thrombin generated in the initial phase and feedback to the amplification phase of cell-based coagulation reactions. Factor Xa inhibitors (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) mainly inhibit factor Xa activity of the prothrombinase complex in the propagation phase. The dose regimens of these inhibitors can be classified into once (rivaroxaban, edoxaban) and twice (dabigatran, apixaban) daily. On the other hand, their plasma elimination half-life times are similar, which can be explained by differences in the type of aimed anticoagulation, such as persistent (e.g., warfarin) and intermittent (e.g., low-molecular-weight heparin). Because of the differences among

Özellik	Varfarin	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban
Mekanizma	Faktör II,VII,IX,X sentez inhibisyonu	Direkt IIa inhibitörü	Direkt Xa inhibitörü	Direkt Xa inhibitörü
Ön ilaç	Hayır	Evet	Hayır	Hayır
Doz yolu	Ağızdan	Ağızdan	Ağızdan	Ağızdan
Uygulanım sıklığı	Günde bir kez	Günde iki kez	Günde bir kez	Günde iki kez
Tmax (saat)	72-120	0.5-2	2-4	3-4
T $^{1}/_{2}$ (saat)	20-60	11-17	5-13	5-13
Renal klirens	Yok	%85	%33, 2/3 karaciğer	%25, %75 fekal
Renal yetmezlikte doz		110 mg günde 2 kez	15 mg	2.5 mg günde 2 kez
Protein bağlanma (%)	99	35	90-95	87-93
Monitörizasyon	INR	Yok	Yok	Yok
Antidot	Vitamin K	Yok	Yok	Yok
Hemodiyaliz ile temizlenme	Yok	Var	Yok	Yok

Rossaint et al. Critical Care (2016) 20:100
DOI 10.1186/s13054-016-1265-x

Critical Care

RESEARCH Open Access

The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition

Rolf Rossaint[1], Bertil Bouillon[2], Vladimir Cerny[3,4,5,6], Timothy J. Coats[7], Jacques Duranteau[8], Enrique Fernández-Mondéjar[9], Daniela Filipescu[10], Beverley J. Hunt[11], Radko Komadina[12], Giuseppe Nardi[13], Edmund A. M. Neugebauer[14], Yves Ozier[15], Louis Riddez[16], Arthur Schultz[17], Jean-Louis Vincent[18] and Donat R. Spahn[19*]

Abstract

Background: Severe trauma continues to represent a global public health issue and mortality and morbidity in trauma patients remains substantial. A number of initiatives have aimed to provide guidance on the management of trauma patients. This document focuses on the management of major bleeding and coagulopathy following trauma and encourages adaptation of the guiding principles to each local situation and implementation within each institution.

Methods: The pan-European, multidisciplinary Task Force for Advanced Bleeding Care in Trauma was founded in

Travma – Kanama

- **Rivaroksaban, apiksaban veya edoksaban** ile tedavi olanlarda bunların plazma seviyelerinin ölçümü öneriliyor
- Eğer ölçüm mümkün değilse hematoloji konsültasyonu
- Kanama hayatı tehdit ediyorsa, spesifik antidotlar yoksa, IV **traneksaminik asit** (TXA) 15mg/kg (veya 1 gr) veya 25-50 U/kg **protrombin kompleks konsantresi** (PTKK) ile tedavi öneriliyor

Travma – Kanama

- **Dabigatran** ile tedavi olanlarda plazma seviyesi ölçümü öneriliyor
- Eğer ölçüm mümkün değilse, kalitatif tahmin için **trombin zamanı ve APTT** kullanılabilir
- Kanama hayatı tehdit ediyorsa, **idarukizumab** (5 gr IV), bu mevcut değilse 25-50 U/kg PTKK ile tedavi öneriliyor
- Her iki durumda da IV 15 mg/kg (veya 1 gr) **TXA** ile kombine edilmelidir

Sonuç

- **Avantajları:**
  - Oral olmaları
  - Hızlı etkileri
  - Yarı ömürlerinin kısalığı
  - Laboratuvar takibi gerektirmemeleri
  - Seyrek intrakranial kanama
  - Yiyecek ve ilaçlarla az etkileşim

Sonuç

- **<u>Dezavantajları:</u>**
  - Antidotlarının bulunmaması
  - Doz atlanınca etkilerinin kaybolması
  - İzlem metodlarının olmaması
  - Obezite, yaşlılık ve kanser gibi durumlarda doz ayarlama ve yönetim algoritmalarının olmaması


T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TURGUT ÖZAL
TIP MERKEZİ