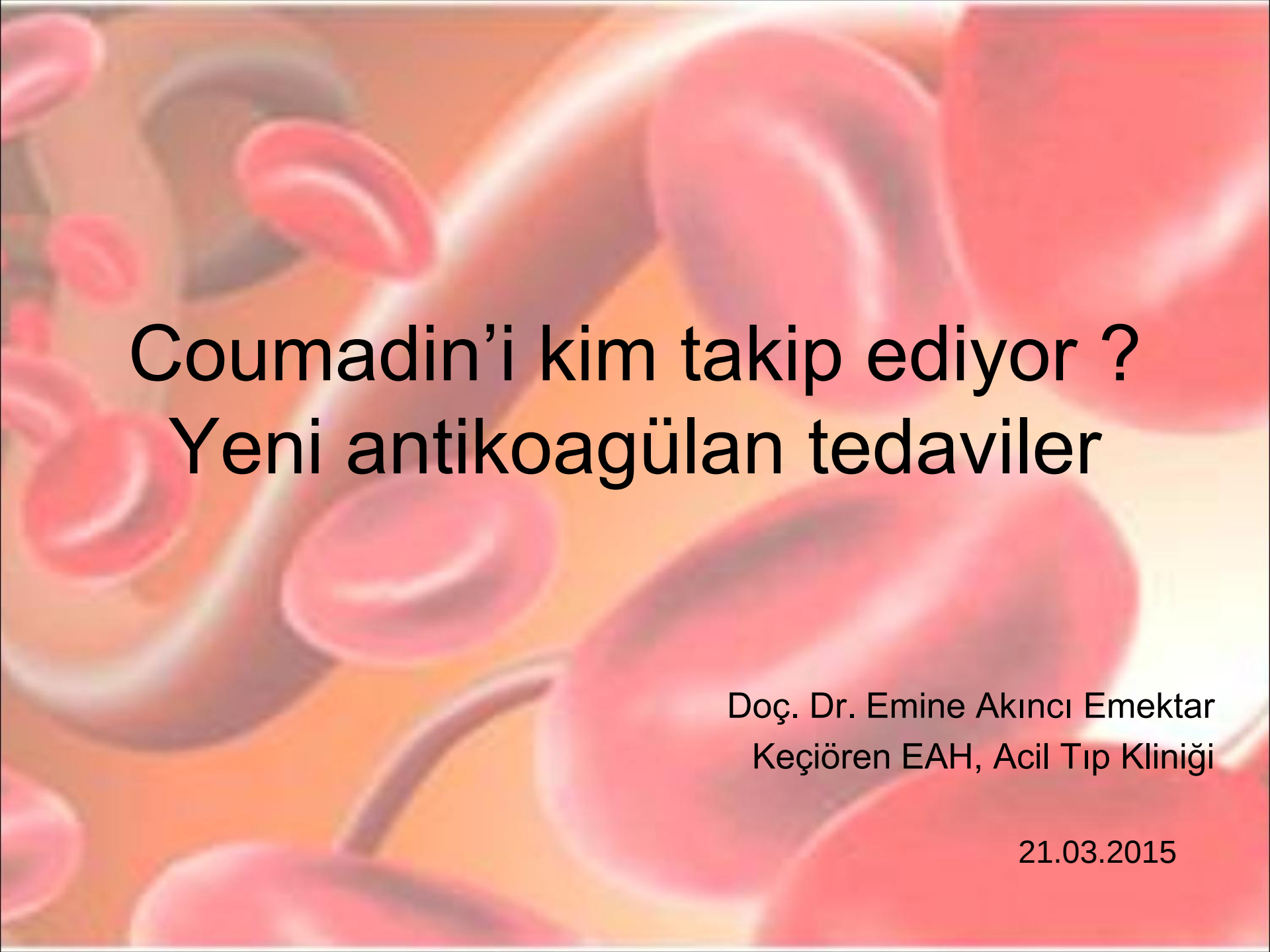




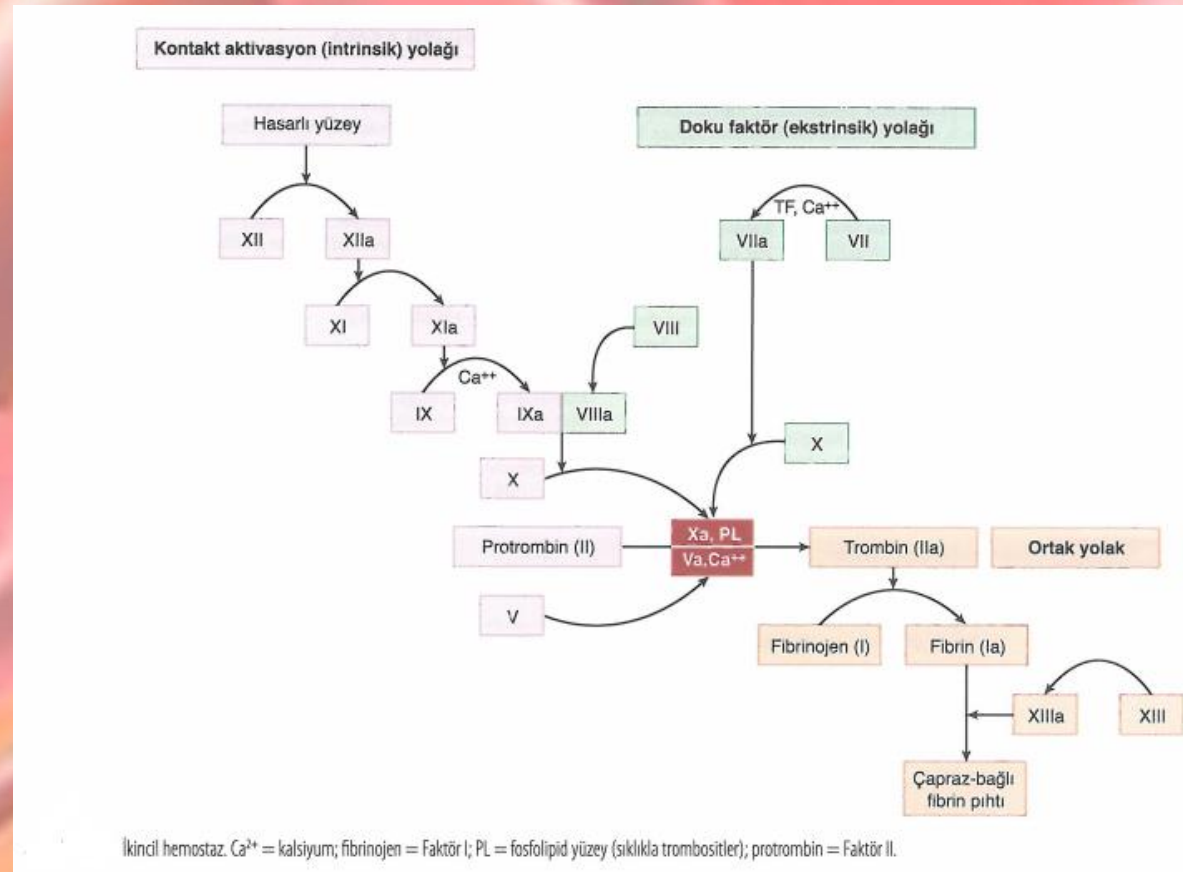
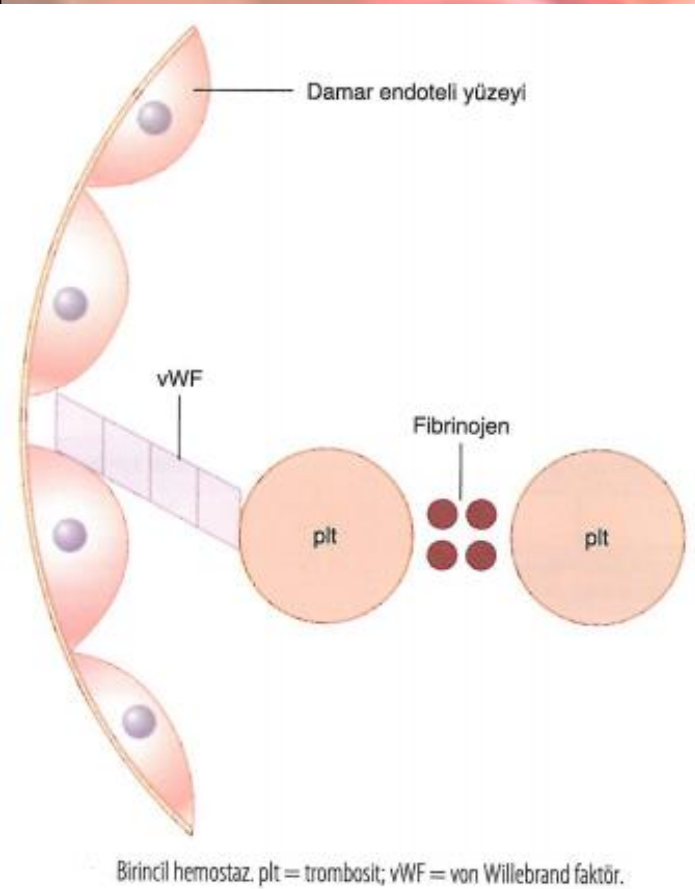
# Coumadin'i kim takip ediyor ?

## Yeni antikoagölan tedaviler

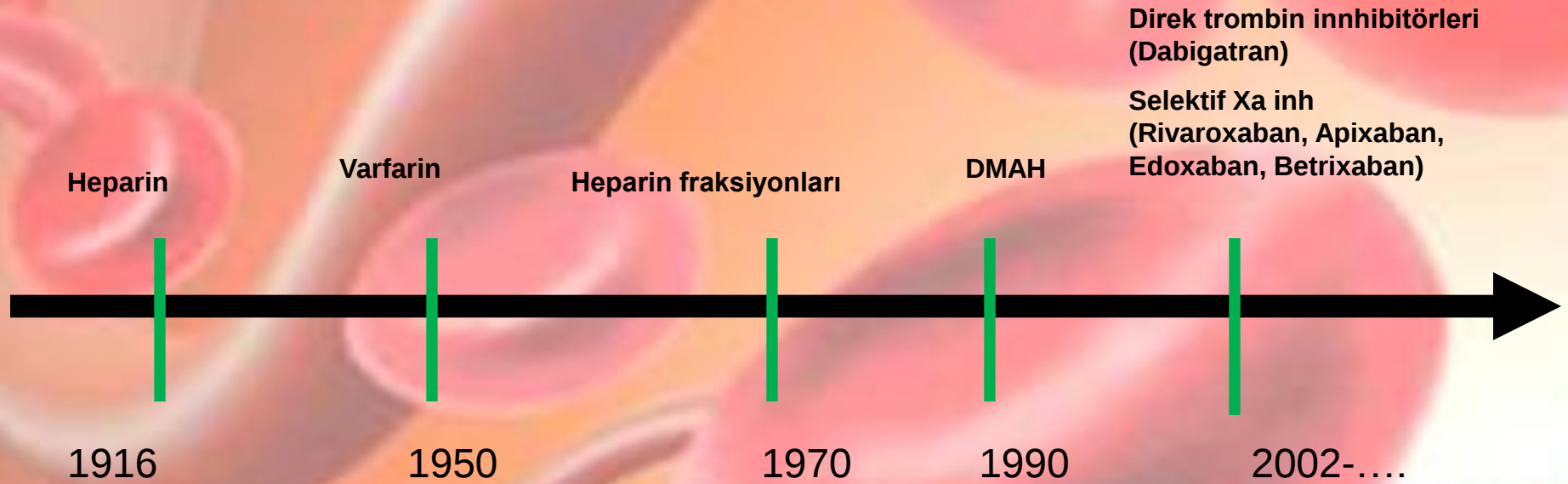
Doç. Dr. Emine Akıncı Emektar  
Keçiören EAH, Acil Tıp Kliniği

21.03.2015

# Primer ve Sekonder Hemostaz



# Antitrombotik tedavide zaman çizelgesi



Weitz J. Chest. 2001;119;95s

FXa inhibitörleri

Parenteral



Heparin  
DMAH  
Fondaparinux  
İdraparinux  
İdrabioparinux

Oral



.....xaban  
Rivaroksaban  
Apixaban  
Edoxaban

Trombin  
İnhibitörleri

Parenteral



Heparin  
DMAH  
Hirudin  
Bivaluridin

Oral

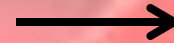


....gatranlar  
Dabigatran  
Sofigatran

F II,VII,IX,X  
inhibitörü



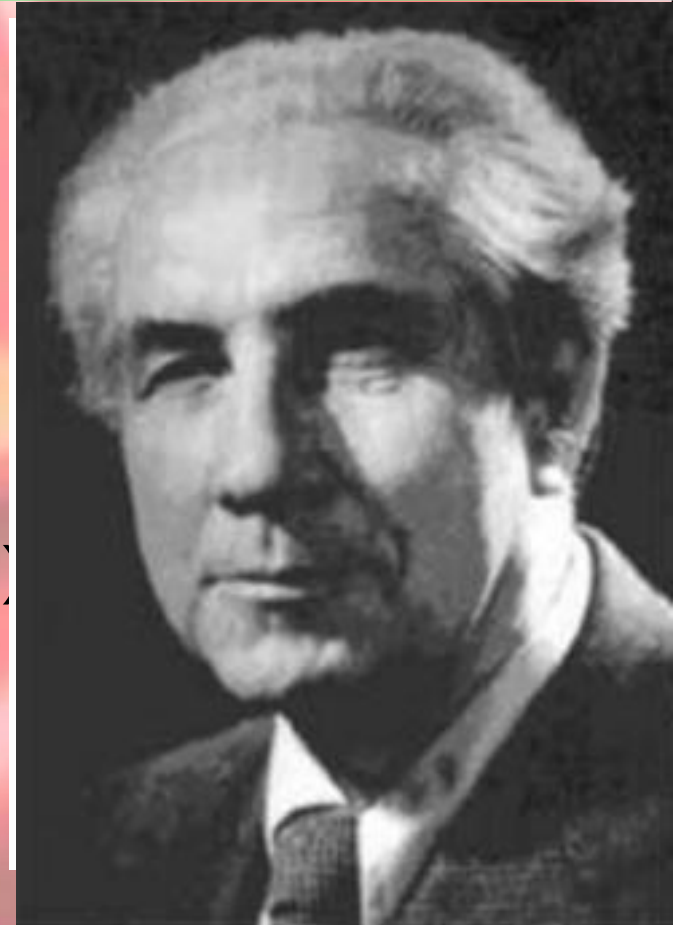
Oral



Varfarin

# Varfarin

- 1920, nemli ortamda depolanmış tatlı yonca yaprağı ile beslenen sığırlarda iç organ kanamaları  
(sığırların tatlı yonca yaprağı hastalığı)
- 1941, Dicoumarol sonra Warfarin
  - Wisconsin Alumni Research Foundation with coumarin (Warf-arin)



**Karl Paul Gerhard Link**  
(1901 – 1978)

# Varfarin endikasyonları

## **Tromboembolik hastalıkların tedavi ve profilaksisi ve AF/kapak replasmanı**

- ❖ Non valvuler AF/AFlutter
- ❖ Geçirilmiş stroke/TIA
- ❖ CHA2DS2-VASc score  $\geq 2$ .
- ❖ Süresi bilinmeyen veya  $\geq 48$  saat AF/AFlutter da CV öncesi en az 3 hafta CV sonrası 4 hafta

## **AMI sonrası sistemik emboli riskini ↓ (rekürren MI, inme)**

- **Mutlak**
  - ☐ STEMI ve AF  $2 \geq$  CHADS2
  - ☐ STEMI ve mekanik kapak STEMI ve venöz tromboemboli
  - ☐ STEMI ve hiperkoagülopati
- **Düşünülebilir**
  - ☐ STEMI ve mural trombüs
  - ☐ STEMI ve anterior apikal akinezi veya diskinezi

# İlaç etkileşimleri

| A. Varfarinin etkinliğini arttıran ilaçlar |                   |                            |
|--------------------------------------------|-------------------|----------------------------|
| Allopurinol                                | Ketokonazol       | Siklofosamid               |
| Amiodaron                                  | Kinidin           | Simetidin                  |
| <u>Amoksisilin</u>                         | Kinin             | SSRI                       |
| Anabolik steroidler                        | Kinolonlar        | Sulfinprezon               |
| <u>Asetaminofen</u>                        | Klofibrat         | sulfometaksazol            |
| <u>Aspirin</u>                             | Kloksasilin       | <u>Sulfonilure</u>         |
| Disulfiram                                 | Metronidazol      | Tamoksifen                 |
| Eritromisin                                | Mikronase         | Tetrasiklin                |
| Flukonazol                                 | <u>Omeprazol</u>  | <u>Tiroid hormonları</u>   |
| <u>Furosemid</u>                           | Prednizon         | Trimetop                   |
| Genfibrozil                                | Propafenon        | Trisiklik anti depresanlar |
| Heparin                                    | Propranolol       | Vitamin E                  |
| İtrakonazol                                | Ranitidin         |                            |
| İzoniazid                                  | Sefalosiporinler  |                            |
| B. Varfarinin etkinliğini azaltan ilaçlar  |                   |                            |
| Barbiturat                                 | Griseofulvin      | Ostrojenler                |
| <u>Etanol</u>                              | Karbamazepin      | Rifampin                   |
| Fenitoin                                   | Kolestiramin      | Sukralfat                  |
| Fenobarbutal                               | Kortikosteroidler | <u>Vitamin K</u>           |

# Katkı maddeleri/bitkisel ürünler

- Gingeng, yeşil çay, mango, greyfurt
- K vitamini içeren besinlerin alımı
- Diyet alışkanlıkların değişmesi
- Malabsorbsiyon, ishali kalp yetmezliği
- TPN, uzun süre antibiyotik kullanımı
- Hiper metabolik durumlar (ateş, hipertroidi)

# İzlem

- Aynı, tecrübeli hekim (Kardiyolog, Göğüs, Nörolog, KVC, Acil.....)
- Doz ayarlanması nomogramları, bilgisayar programlarına göre
- Kontroller 4-6 haftayı geçmemeli
- Kendi kendine INR testi yapma, (point of care testi)

# Varfarin başlanması

5 mg/gün



Başlangıçta günlük/haftada 2 kez/haftalık/aylık kontrol



İlaç dozu 3-5 günden daha sık değişmemeli



Doz oturunca INR aralıkları tedrici açılır

VİTK dan fakir ve sabit diyet programı

İlaç aynı saatte alınmalı

Tedavi INR ile izlenir

Hedef INR 2-3

Amaç, aşırı duyarlı kişileri belirlemek

Genelde 2,5-10mg idame dozu

Aşırı duyarlı hastalar dışında

Amaç ayda 1 ölçüm

# Takibi

| INR                                | Action                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ≤1.5                               | Increase weekly dose by 15%; repeat INR in 7-10 d.                                                                                                                                                                                                                      |
| 1.51-1.99                          | If unexplained, increase weekly dose by 10%; repeat INR in 7-10 d.                                                                                                                                                                                                      |
| 2.00-3.00**                        | No change                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 3.01-4.99                          | If INR 3.01-3.99 do not hold warfarin. If high on 2 consecutive occasions, decrease weekly dose by 10%; If INR 4.00-4.99 hold for 1 day; repeat INR in 7-10 d.                                                                                                          |
| 5.00-8.99                          | Hold warfarin. Consider vitamin K 2-4 mg PO if at increased risk of bleeding. If INR still high 24 h later, consider giving 1-2 mg additional vitamin K PO and restart at lower dose (decrease weekly dose by 15%) when INR therapeutic. Check INR weekly until stable. |
| ≥9.0                               | Hold warfarin and give vitamin K 5.0-10 mg PO. Monitor more frequently and repeat vitamin K if necessary.                                                                                                                                                               |
| Serious bleeding regardless of INR | Hold dose and give vitamin K 10 mg IV and fresh frozen plasma, recombinant factor VIIa, or prothrombin complex concentrates depending on urgency of situation.                                                                                                          |

**Tablo 8.** Hedef INR (2.0-3.0) için warfarin doz ayarlama protokolü<sup>(1)</sup>.

| INR     | Ayarlama                                                                                                                     |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.1-1.4 | 1.gün: WTHD (warfarinin total haftalık dozu)'nun %10-20'sini ekle<br>Haftalık: WTHD'nu %10-20 yükselt<br>Geri dön: 1 haftada |
| 1.5-1.9 | 1.gün: WTHD'nun %5-10'unu ekle<br>Haftalık: WTHD'nu %5-10 yükselt<br>Geri dön: 2 haftada                                     |
| 2.0-3.0 | Değişiklik yok                                                                                                               |
| 3.1-3.9 | 1.gün: WTHD'nu %5-10 azalt<br>Haftalık: WTHD'nu %5-10 azalt<br>Geri dön: 2 haftada                                           |
| 4.0-5.0 | 1.gün: Warfarin verme<br>Haftalık: WTHD'nu %10-20 azalt<br>Geri dön: 1 haftada                                               |
| > 5.0   | Warfarini kes INR 3.0 olana kadar izle, WTHD'nu düşük başla (örneğin %20-50 oranında azalt)<br>Geri dön: günlük              |

Van Spall HG., Variation in Warfarin Dose Adjustment Practice Is Responsible for Differences in the Quality of Anticoagulation Control Between Centers and Countries: An Analysis of Patients Receiving Warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial. Circulation. 2012 Nov 6;126(19):2309-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.101808

# Evde oral antikoagülan tedavi izlemi ve doz ayarlama

## ABSTRACT

### Background

The introduction of portable monitors (point-of-care devices) for the management of patients on oral by the patient at home. Patients who self-test can either adjust their medication according to a pre-de management) or they can call a clinic to be told the appropriate dose adjustment (self-monitoring). oral anticoagulant therapy suggest this may be equal to or better than standard monitoring.

### Objectives

To evaluate the effects of self-monitoring or self-management of oral anticoagulant therapy compared

### Search methods

We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (*The Cochrane Library* EMBASE and CINAHL, to November 2007). We checked bibliographies and contacted manufacturers. No language restrictions were applied.

### Selection criteria

Outcomes analysed were thromboembolic events, mortality, major haemorrhage, minor haemorrhage, frequency of testing, and feasibility of self-monitoring and self-management.

### Data collection and analysis

The review authors independently extracted data. We used a fixed-effect model with the Mantel-Haenszel pooled risk ratio (RR) and Peto's method to verify the results for uncommon outcomes. We examined with the  $\chi^2$  and  $I^2$  statistics.

### Main results

We identified 18 randomized trials (4723 participants). Pooled estimates showed significant reductions in thromboembolic events (RR 0.50, 95% CI 0.36 to 0.69) and all-cause mortality (RR 0.64, 95% CI 0.46 to 0.89). This was significant after the removal of low-quality studies (RR 0.65, 95% CI 0.46 to 0.90). Trials of self-management showed significant reductions in thromboembolic events (RR 0.47, 95% CI 0.31 to 0.70) and all-cause mortality (RR 0.57, 95% CI 0.32 to 1.00; mortality RR 0.84, 95% CI 0.56 to 1.25) while self-management significantly reduced major haemorrhages (RR 0.56, 95% CI 0.35 to 0.91) whilst self-management did not significantly reduce minor haemorrhages (RR 1.61). Twelve trials reported improvements in the percentage of mean INR measurements in the target range in any of these comparisons.

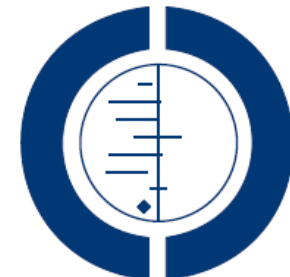
### Authors' conclusions

Compared to standard monitoring, patients who self-monitor or self-manage can improve the quality of their oral anticoagulation therapy. The number of thromboembolic events and mortality were decreased without increases in harms. However, self-monitoring or self-management were not feasible for up to half of the patients requiring anticoagulant therapy. Reasons included patient refusal, exclusion by their general practitioner, and inability to complete training.



## Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation (Review)

arcia-Alamino JM, Ward AM, Alonso-Coello P, Perera R, Bankhead C, Fitzmaurice D, Heneghan CJ



THE COCHRANE  
COLLABORATION®

# Evde oral antikoagölan tedavi izlemi ve doz ayarlama

- 18 randomize araştırma, 4723 hasta
- Önceden belirlenmiş bir INR programı ile kendi kendine izleme ve kendi kendine doz ayarı (**self management**) ile tüm nedenlerden ölümler ve trombo-embolik olayların azaldığı, major kanamalar aynı
- Kendi kendine izleme, dozu klinik ayarlaması (**self monitoring**) majör kanamalarda azalma, tüm nedenlerden ölümler ve trombo-embolik olayların azalma olmadığı
- 12 çalışma, ortalama INR ölçüm değerlerinde tedavi ranji içinde iyileşme

# Varfarinin Kullanımındaki Zorluklar

- Yavaş ve gecikmiş etki
- Eliminasyon geç-yarılanma ömrü uzun
- Terapötik aralık dar
- Çoklu ilaç ve diyet etkileşimi
- Değişken metabolizma (CYTP 450)
- Sık izlem-standart olmayan doz ayarlaması
- Perioperatuvar hazırlık gerekliliği
- Yaşam kalitesinde bozulma
- Deri nekrozu-venöz gangren
- Teratojenite
- Nötralizasyonu sorunlu-başka ilaçlar-kan ürününe ihtiyaç var
- Kanama korkusu ile gerçekten kullanması gerekenlerin kullanamaması

# Varfarine karşı ideal antikoagölan

- Oral
- Hızlı etki
- Monitorizasyon
- Etkisi kolay nötralize edilir olmalı
- Maliyet etkin

# Yeni İlaçlar

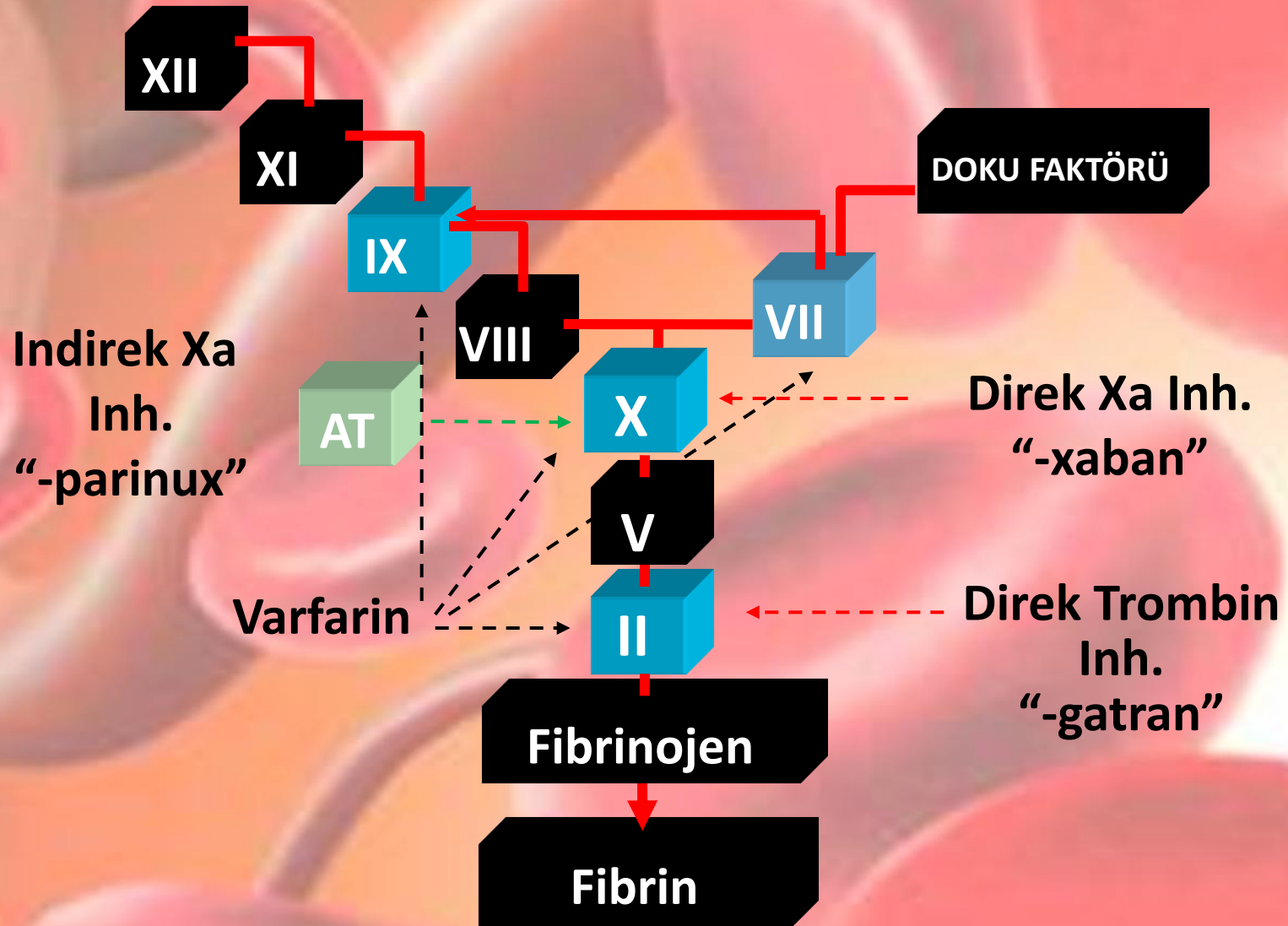
## Avantajları

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

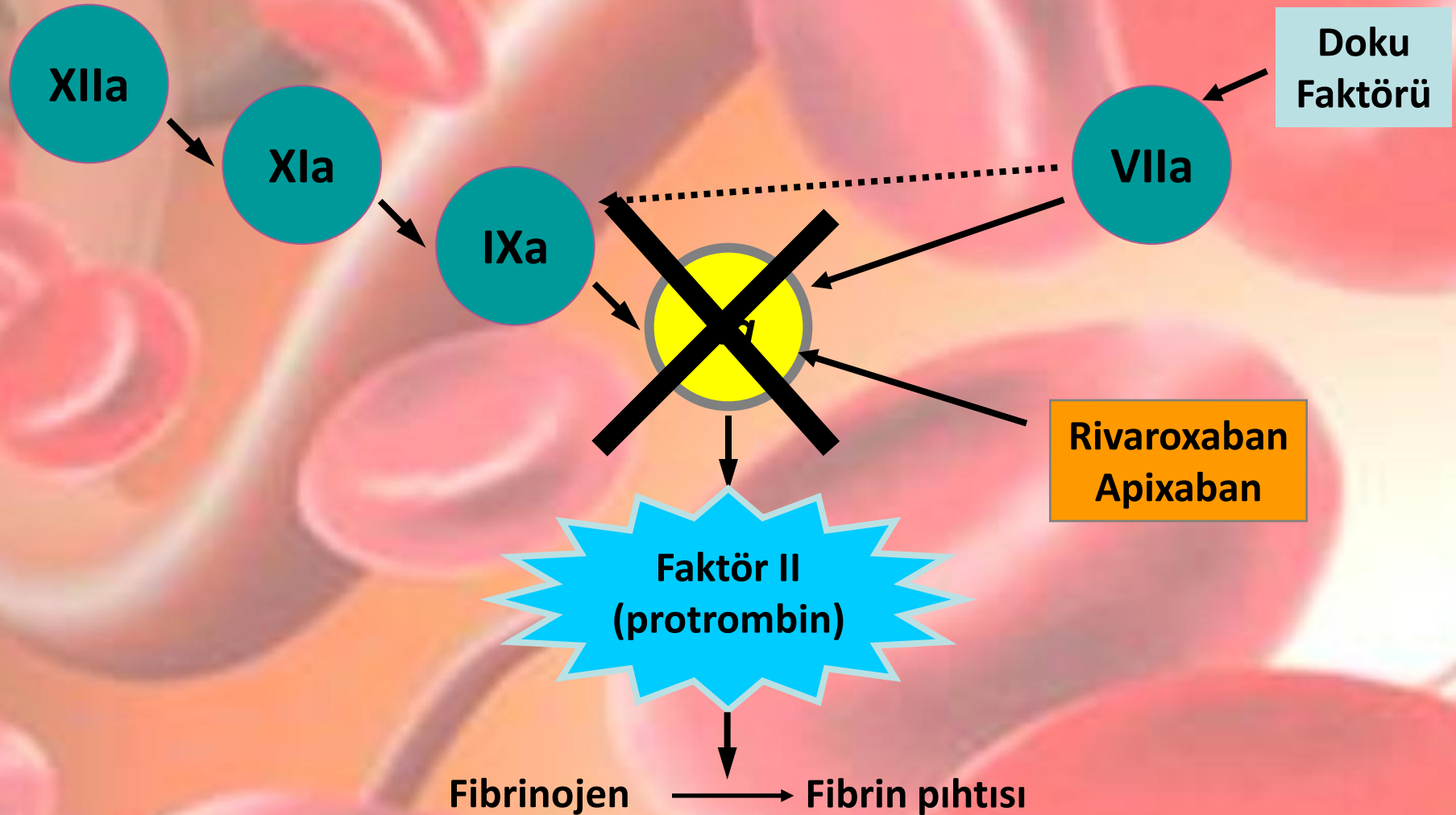
## Dezavantajları

- Kısa yarılanma ömrü, doz atlanmasında etki kaybı
- Antidot yok
- Ciddi kanama ve acil durumda algoritma yok
- İzlem metodu yok
- Özel durumlarda (obezite, yaşlılık, KBY) doz ayarlaması ve yönetim algoritması yok
- Pahalı ilaçlar

# Yeni Antikoagülanlar



# Direk Faktör Xa inhibisyonu



# Rivaroxaban

- Xarelto®, Bayer HealthCare
- Oral direk Faktör Xa inhibitörü
- Yarılanma ömrü 4-9 saat
- İlaç-ilaç/Yiyecek etkileşimi
- Oral biyoyararlanımı > 80%
- 2/3 karaciğer ve 1/3 değişmeden
- Doz azaltma algoritması yok

## Endikasyonları

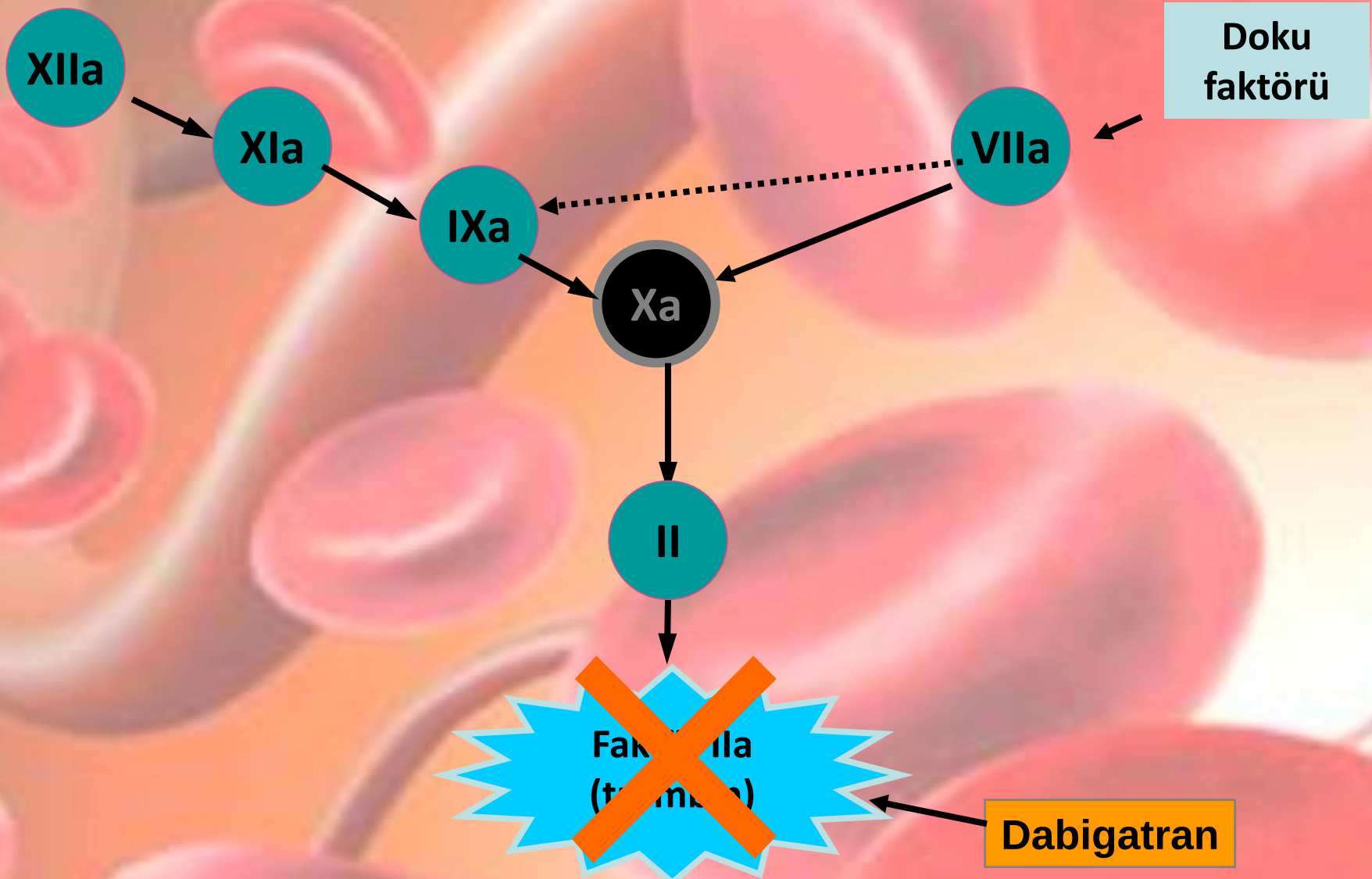
- AF
- DVT tedavisi ve DVT ve pulmoner embolizmin profilaksisi
- Elektif kalça ve diz replasmanı sonrası VTE'nin profilaksisi

# Apixaban

- Eliquis®, Bristol Myers Squibb
- Oral, direk, selektif faktör Xa inhibitörü
- End; AF
- İlaç etkileşimi az,
- QTc uzamasına çok düşük
- Oral biyoyararlanımı iyi
- Yiyeceklerden etkilenmez
- Dengeli eliminasyon (~ %25 renal)
- Yarılanma ömrü ~12 saat



# Direk Trombin inhibisyonu



# Dabigatran

- Pradaxa®, Boehringer Ingelheim
- Trombini direkt inhibe eder
- End; AF
- Dabigatran etexilate bir prodrog
- Hızla karaciğerde dabigatrana çevrilir
- Bu dönüşümde sitokrom P450 rol oynamaz
- Yarılanma ömrü 14-17 saat
- Hepatik dönüşüm sonrası atılımın yaklaşık 80%' i renal
- Dispepsi sık, PPI'larla beraber kullanılabilir



# Varfarin ve YOAK özellikleri

| 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              |
| Uygulama 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 <sub>1/2</sub> (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                  |

# Hangi durumda hangi YOAK

| THE NEW ERA IN ANTITHROMBOTIC THERAPY |



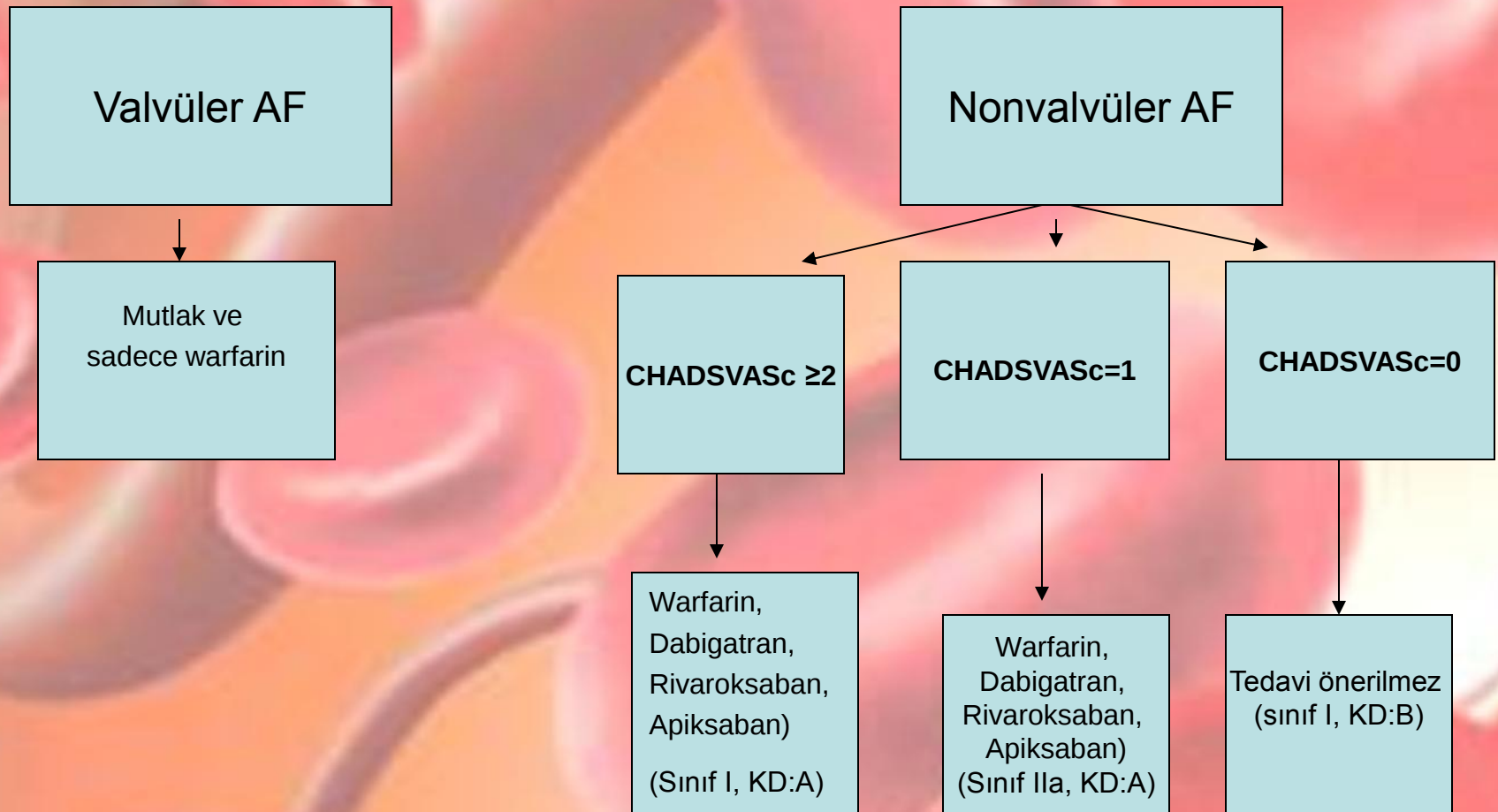
## New oral anticoagulants: which one should my patient use?

Jeffrey I. Weitz<sup>1,3</sup> and Peter L. Gross<sup>1,3</sup>

Departments of <sup>1</sup>Medicine and <sup>2</sup>Biochemistry and Biomedical Sciences, McMaster University, Hamilton, ON; and <sup>3</sup>Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute, Hamilton, ON

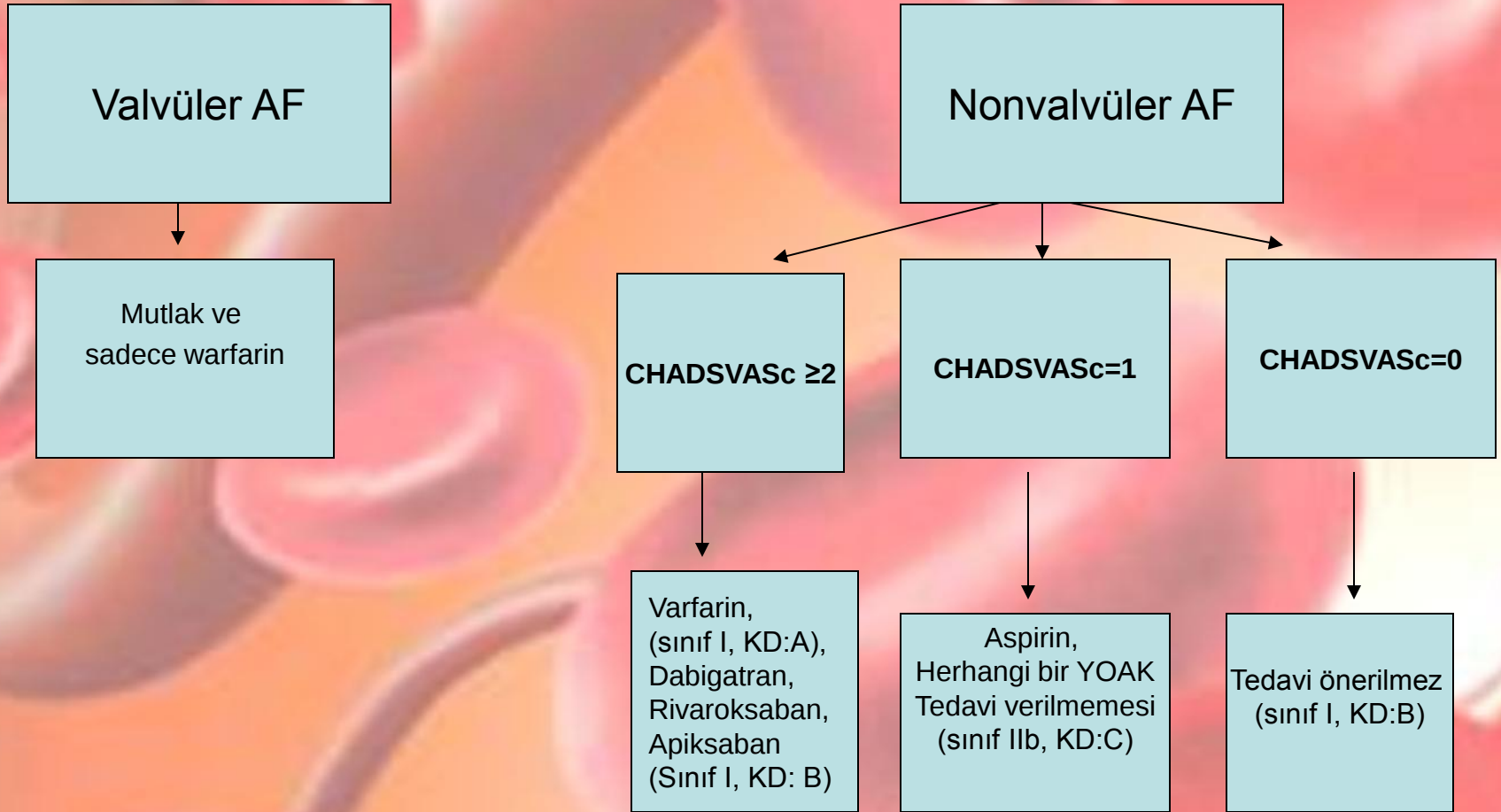
The new oral anticoagulants are rapidly replacing warfarin for several indications. In contrast to warfarin, which lowers the functional levels of all of the vitamin K-dependent clotting factors, the new agents target either factor Xa or thrombin. With targeted inhibition of coagulation, the new oral anticoagulants have pharmacologic and clinical features that distinguish them from warfarin. Focusing on these features, this paper (a) compares the pharmacology of the new oral anticoagulants with that of warfarin (b) identifies the class effects of these drugs and their differentiating features, (c) reviews their current indications, and (d) uses this information to help clinicians make informed decisions regarding the choice of the right anticoagulant for the right patient.

# Non valvüler AF'de tromboemboliden korunma için ESC 2012 önerileri



**Kreatinin klirensi 30 ml/dak.'nın altında olan olgularda YOAK kullanılmamalıdır (Sınıf III, KD:A)**

# AHA-2014 kılavuzu



**Kreatinin klirensi 15 ml/dak.'nın altında olan veya hemodiyaliz olgularda warfarin düşünülmelidir (Sınıf IIa, KD:B)**  
**Son dönem böbrek hastalarında ve hemodiyalize giren olgularda yeni oral antikoagülan ilaçlar önerilmez (Sınıf III, KD:C)**

# Türkiye'de bulunan YOAK klinik araştırma sonuçları

## Ülkemizde Mevcut YOAK'nin Özellikleri ve Klinik Araştırma Sonuçları:

|                                     | <b>Dabigatran</b>                              | <b>Rivaroksaban</b>         | <b>Apiksaban</b>            |
|-------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>Etki mekanizması</b>             | Faktör IIa                                     | Faktör Xa                   | Faktör Xa                   |
| <b>Doz / pozoloji</b>               | 110 - 150 mg BID                               | 20 mg/gün                   | 5 mg BID                    |
| <b>Renal atılım (%)</b>             | 80                                             | 66                          | 27                          |
| <b>Yarı ömür (saat)</b>             | 12-17                                          | 5-9                         | 12                          |
|                                     | <b>RE-LY</b>                                   | <b>ROCKET-AF</b>            | <b>ARISTOTLE</b>            |
| <b>Tedavi grubu</b>                 | Dabigatran 110 mg 2x1<br>Dabigatran 150 mg 2x1 | Rivaroksaban 20 mg<br>1x1   | Apiksaban 5 mg 2x1          |
| <b>Kontrol grubu</b>                | Varfarin TTR: % 64                             | Varfarin TTR: % 55          | Varfarin TTR: % 62          |
| <b>Olgu sayısı</b>                  | 18.113                                         | 14.264                      | 18.201                      |
| <b>Dahil edilme kriteri</b>         | AF ve $\geq 1$ risk faktörü                    | AF ve $\geq 2$ risk faktörü | AF ve $\geq 1$ risk faktörü |
| <b>Ort. CHADS<sub>2</sub> skoru</b> | 2.1                                            | 3.5                         | 2.1                         |
| <b>Aspirin tedavisi, %</b>          | 39                                             | 36                          | 31                          |

# Yan etkiler (kanama)

|                             | DABİGATRAN<br>(REL-Y) |                                         |                                         | RİVAROKSABAN<br>(ROCKET-AF) |                                       | APIKSABAN<br>(ARISTOTLE) |                                         |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------|
| SON NOKTA                   |                       |                                         |                                         |                             |                                       |                          |                                         |
|                             | Varfarin              | Dabigatran 150 mg                       | Dabigatran 110 mg                       | Varfarin                    | Rivaroksaban                          | Varfarin                 | Apiksaban                               |
| Major kanama (%)            | 3.36                  | 3.11<br>(0.93, 0.81-1.07;<br>p=0.31)    | 2.71 ↓<br>(0.80, 0.69-0.93;<br>p=0.003) | 3.4                         | 3.6<br>(p=0.58)                       | 3.09                     | 2.13 ↓<br>(0.69, 0.60-0.80;<br>p<0.001) |
| Kafa içi kanama (%)         | 0.74                  | 0.30 ↓<br>(0.40, 0.27-0.60;<br>p<0.001) | 0.23 ↓<br>(0.31, 0.20-0.47;<br>p<0.001) | 0.7                         | 0.5 ↓<br>(0.67, 0.47-0.93;<br>P=0.02) | 0.8                      | 0.33 ↓<br>(0.42, 0.30-0.58;<br>p<0.001) |
| Gastrointestinal kanama (%) | 1.02                  | 1.51 ↑<br>(1.50, 1.19-1.89;<br>p<0.001) | 1.12 (1.10, 0.86-1.41;<br>P=0.43)       | 2.2                         | 3.2 ↑<br>(p<0.001)                    | 0.86                     | 0.76<br>(0.89, 0.70-1.15<br>P=0.37)     |

# YOAK ilaçların monitorizasyonu

1. İlaç düzeyleri

2. Spesifik kalibrasyonlu koagülasyon testleri

3. Nonspesifik koagülasyon testleri

Ekarin pıhtılaşma zamanı (ECT)

Trombin zamanı (TT)

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)

Protrombin zamanı (PT)

Dabigatran ECT, TT, aPTT uzatabilir

Rivoraksaban PT uzayabilir

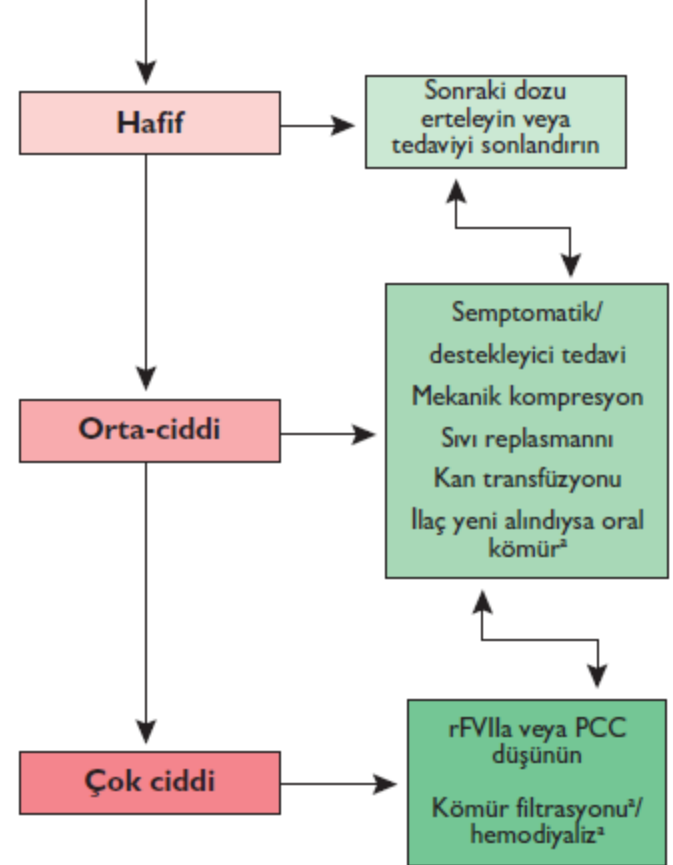
# Kanama ile başvuran hastaya yaklaşım

## ESC önerileri:

İlk olarak hemodinamik durumu kontrol et, böbrek fonksiyon testleri ile bazal koagülasyon testlerini iste

|                            |                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Minör kanama</b>        | Bir sonraki dozu atla ya da tedaviye ara ver                                                                                                                                                    |
| <b>Orta – ciddi kanama</b> | Destekleyici/semptomatik tedavi başla, mekanik kompresyon uygula, sıvı replasmanı ve kan transfüzyonu sağla, eğer dabigatran dozu yeni alınmış ise aktif kömür kullanımı açısından değerlendir. |
| <b>Çok ciddi kanama</b>    | Aktive rekombinan FVII veya protrombin konsantresi başla. Dabigatran kullanan hastalarda aktif kömür ve hemodiyaliz uygula.                                                                     |

Hemodinamik durumu kontrol edin, antikoagülan etkiyi değerlendirmek için temel pıhtılaşma testleri (örn. dabigatran için aPTT, PZ veya rivaroksaban için anti Xa aktivitesi), böbrek işlevleri, vb.



aPTT: Aktive edilmiş kısmi tromboplastin zamanı; PCC: Protrombin kompleks konsantresi; PZ: Protrombin zamanı; YOAK: Yeni oral antikoagülan; rFVIIa: Aktive edilmiş rekombinan faktör VII.  
<sup>2</sup>dabigatran ile.

A microscopic view of red blood cells (erythrocytes) in a blood vessel. The cells are biconcave discs, appearing as pinkish-red structures with a lighter center. They are surrounded by a fluid medium, and some are in focus while others are blurred in the background.

Teşekkürler...