

ACIL OLGULARDA YENİ ANTİKOAGÜLAN VE ANTİTROMBOSİTER İLAÇLAR

UZM. DR. SİBEL GÜÇLÜ

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BÖLGE EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ ACIL SERVİS

ERZURUM, 2018

YENİ NESİL ORAL ANTIKOAGÜLANLAR (NOAC)

- Antikoagülanlar, yeni trombüslerin oluşmasını ve dolayısıyla mevcut trombüsün genişlemesini önler.

- Varfarin,

AF'li ve AKS'li hastalarda iskemik olayları önlemede etkinliği kanıtlanmış olmasına rağmen, handikapları nedeniyle yeni nesil antikoagülanlar geliştirmeye itmiştir.



YENİ NESİL ORAL ANTIKOAGÜLANLAR (NOAC)

Kullanım Alanları

- AF'li hastalarda inmeden koruma
- DVT'den koruma ve önleme
- Pulmoner emboli tedavisi
- Kardiyovasküler hadiselerden koruma



HATIRLAYALIM!

Standart Heparin, DMAH, Vitamin K Antagonistleri faktör Xa ve trombine dolaylı yollardan etki ederler.



NOAC

- Dabigatran (RE-LY): Direkt Trombin inhibitorü 'Pradaxa'
- Rivaroxaban (ROCKET-AF): Direkt Faktör Xa inhibitorü 'Xarelto'
- Apixaban (ARISTOTLE): Direkt Faktör Xa inhibitorü 'Eliquis'
- Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48): Direkt Faktör Xa inhibitorü 'Savaysa'

NEDEN NOAC?

- Hızlı etki başlangıcı
- Oral alınmaları
- Besin ve ilaç etkileşimleri minimum
- Laboratuvar takibi gerektirmemesi
- Etkinlikleri yüksek
- İntrakranial kanama açısından daha güvenli



NOAC DEZAVANTAJLARI

- Antidotları yok!
- Doz atlandığında etkinlik kaybı
- Böbrek fonksiyon bozukluğunda kullanım kısıtlılığı
- Komorbid durumlarda doz ayarlama algoritmaları yokluğu
- İzlem metotlarının olmaması



NOAC'lara baęlı kanamada yönetim

ESC önerileri:

İlk olarak hemodinamik durumu kontrol et, böbrek fonksiyon testleri ile bazal koagölasyon testlerini iste	
Minör kanama	Bir sonraki dozu atla ya da tedaviye ara ver
Orta – ciddi kanama	Destekleyici/semptomatik tedavi başla, mekanik kompresyon uygula, sıvı replasmanı ve kan transfüzyonu sağla, eğer dabigatran dozu yeni alınmış ise aktif kömür kullanımı açısından değerlendir.
Çok ciddi kanama	Aktive rekombinan FVII veya protrombin konsantresi başla. Dabigatran kullanan hastalarda aktif kömür ve hemodiyaliz uygula.

*Dabigatrana bağlı hayatı tehdit eden kanmalarda: İdarucizumab (Praxbind)

Ülkemizde Mevcut YOAK'nin Özellikleri ve Klinik Araştırma Sonuçları:

	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban
Etki mekanizması	trombin	Faktör Xa	Faktör Xa
Doz / pozoloji	110 - 150 mg BID	20 mg/gün	5 mg BID
Renal atılım (%)	80	66	27
	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
Tedavi grubu	Dabigatran 110 mg 2x1 Dabigatran 150 mg 2x1	Rivaroksaban 20 mg 1x1	Apiksaban 5 mg 2x1
Kontrol grubu	Varfarin TTR: % 64	Varfarin TTR: % 55	Varfarin TTR: % 62
Olgu sayısı	18.113	14.264	18.201
Dahil edilme kriteri	AF ve ≥ 1 risk faktörü	AF ve ≥ 2 risk faktörü	AF ve ≥ 1 risk faktörü
Ort. CHADS ₂ skoru	2.1	3.5	2.1

CHA₂DS₂-VASC Skoru

- AF'li hastalarda inme risk faktörlerini de içeren skarlama sistemi

CHA₂DS₂-VASC Score

	Score
C Congestive Heart Failure/LV Dysfunction	1
H Hypertension	1
A Age ≥ 75 Years	2
D Diabetes Mellitus	1
S Stroke (TIA/TE)	2
V Vascular Disease ^[a]	1
A Age 65-74 Years	1
S Sex (female)	1

a. Prior myocardial infarction, peripheral artery disease, aortic plaque.

LV = left ventricular; TE = thromboembolism; TIA = transient ischemic attack

Bir hayat kurtarmak için kaç hasta tedavi edilmeli (NNT)?

Farklı CHADS ₂ ve CHA ₂ DS ₂ -VASc skorlarında YOAK için 'number needed to treat' (NNT) değerleri									
CHADS₂ skoru									
	Tedavisiz	Varfarin	NNT	Dabigatran 150	NNT	Rivaroksaban	NNT	Apiksaban	NNT
0	0.20	0.10	1000	0.06	732	0.08	812	0.08	805
1	1.00	0.50	200	0.33	149	0.44	167	0.40	165
2-6	3.01	1.65	74	1.09	52	1.45	60	1.30	59
CHA₂DS₂-VASc skoru									
0	0.07	0.04	3333	0.03	2315	0.04	2665	0.03	2637
1	0.10	0.05	2000	0.03	1464	0.04	1623	0.04	1611
2-9	2.00	1.08	109	0.71	78	0.95	88	0.85	87
Tüm	1.00	0.53	213	0.35	154	0.47	174	0.42	172

BİR HASTA KURTARMAK İÇİN KAÇ HASTA TEDAVİ EDİLMELİ?

CHA2DS2-VASc Skoru 2-9 iken:

- Varfarinle 109 hasta,
- Dabigatranla 78 hasta,
- Rivaroksabanla 88 hasta,
- Apiksabanla 87 hasta tedavi edilmeli.

Non-valvüler AF'de tromboemboliden korunmada ESC 2012 kılavuz önerileri

	Sınıf	Kanıt
Non-valvüler AF hastalarında inme riskinin belirlenmesi için CHA ₂ DS ₂ -VASc skorunun kullanılması önerilmelidir.	I	A
Düşük risk (CHA ₂ DS ₂ -VASc=0) grubundaki hastalara (65 yaş altı, risk faktörü taşımayan kadın hastalar dahil) antikoagülan tedavi önerilmemektedir.	I	B
CHA ₂ DS ₂ -VASc skoru 1 olan hastalarda varfarin (INR:2-3), dabigatran, rivaroksaban veya apiksaban düşünülebilir.	IIa	A
CHA ₂ DS ₂ -VASc skoru ≥2 olan hastalarda varfarin (INR:2-3), dabigatran, rivaroksaban veya apiksaban önerilmelidir.	I	A
OAK tedavi endikasyonu olan hastada terapötik aralıkta doz stabilizasyonu sağlanamaması, yan etki gözlenmesi ya da monitörizasyon zorluğu nedeniyle VKA kullanılamıyorsa dabigatran, rivaroksaban veya apiksaban önerilmelidir.	I	B

AF ile İlişkili İnme ve Sistemik Tromboembolilerde Klinik Çalışmalar



DABIGATRAN (RE-LY)

Dabigatran Randomize Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy

- AF'li ve artmış inme riski olan hastalarda 2 farklı dabigatran dozu (110mg/150mg), etkinlik ve güvenlik açısından warfarin (INR:2-3) ile karşılaştırılıyor.

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

John W. Eikelboom, MBBS; Lars Wallentin, MD; Stuart J. Connolly, MD; Mike Ezekowitz, MD;
Jeff S. Healey, MD; Jonas Oldgren, MD; Sean Yang, BComSc; Marco Alings, MD; Scott Kaatz, DO;
Stefan H. Hohnloser, MD; Hans-Christoph Diener, MD; Maria Grazia Franzosi, PhD; Kurt Huber, MD;
Paul Reilly, MD; Jeanne Varrone, MD; Salim Yusuf, MD

DABIGATRAN (RE-LY) SONUÇ

- Çalışmada 2 yıl boyunca 18.113 hasta takip edilmiştir.
- İnme/Sistemik emboli oranı:
 - 110mg dabigatran grubu: %1,53/yıl
 - 150mg dabigatran grubu: %1,11/yıl
 - Warfarin grubu: %1,69/yıl
- Warfarinden üstün!



DABIGATRAN (RE-LY) SONUÇ

- Majör kanama oranı:
 - 110mg dabigatran grubu: %2,71
 - 150mg dabigatran grubu: %3,11
 - Warfarin grubu: %3,36
- Düşük dozu güvenli, yüksek dozu warfarinle benzer riskli!



DABIGATRAN (RE-LY) SONUÇ

- İntrakranial kanmalar her iki dozda da düşük!
- Yüksek doz dabigatranda warfarine oranla artmış GİS kanamaları!
- MI vakaları, warfarin grubunda daha az görüldüğünden koroner hadiselerde daha koruyucu
- Dabigatran gruplarında dispepsi baskın şikayet

DABIGATRAN

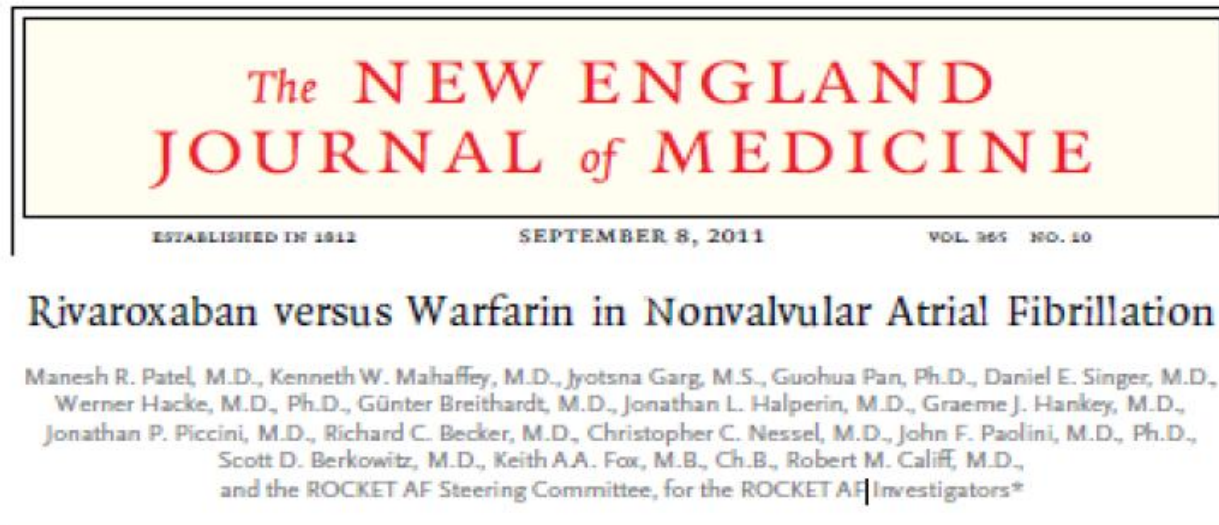
- AF hastalarında inme profilaksisinde pozoloji: 2x150 mg
- Kanama riski yüksek olanlarda (HAS-BLED skoru $\geq$ 3) pozoloji: 2x110
- Şiddetli böbrek yetmezliğinde kontrendike (CrCl<30 ml/dk)
- Gebelik kategorisi: C
- Ketokonazol, siklosporin, takrolimus ile kullanımı kontrendike.

	HAS-BLED (kanama) Risk Skoru	Puan
H	Hipertansiyon	1
A	Böbrek veya karaciğer hastalığı (her biri için1 puan)	1 veya 2
S	İnme	1
B	Kanama öyküsü veya yatkınlık	1
L	Labil INR	1
E	Yaşlı hasta (yaş>65 yıl)	1
D	İlaç veya alkol kullanımı (her biri için1 puan)	1 veya 2

RIVAROXABAN (ROCKET-AF)

Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

- AF'li hastalarda rivaroxaban (20mg) ile warfarinin (INR:2-3) inmeyi önlemede etkinliği karşılaştırılmıştır.



RIVAROXABAN (ROCKET-AF) SONUÇ

- Çalışmada 590 gün boyunca 14,264 hasta takip edilmiştir.
(CHADS2 skoru ortalama 3,5)
- İnme/Sistemik emboli oranı:
 - Rivaroxaban grubu: %1,7/yıl
 - Warfarin grubu: %2,2/yıl
- Warfarinden üstün!



RIVAROXABAN (ROCKET-AF) SONUÇ

- Majör kanama oranları benzer:
 - Rivoraxaban grubu: %3,6
 - Warfarin grubu: %3,4
- İntrakranial kanamalar warfarinden daha az
- GİS kanamaları rivaroksaban grubunda, warfarinden daha sık!

RIVAROXABAN

- AF hastalarında inme profilaksisinde pozoloji: 1x20 mg
- CrCl <15 ml/dk olan böbrek yetmezlikli hastalarda kontrendike
- Gebelik kategorisi: C
- Ortopedik cerrahi öncesi DVT profilaksisinde endike
- Aktif patolojik kanamalarda kontrendike



APIKSABAN (ARISTOTLE)

Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation

- AF'li hastalarda, apixaban (5mg) ile warfarinin (INR:2-3) etkinliği karşılaştırılmıştır.

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 15, 2011

VOL. 361 NO. 37

Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Christopher B. Granger, M.D., John H. Alexander, M.D., M.H.S., John W. McMurray, M.D., Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D., M.P.H., Michael Hanna, M.D., Hussein R. Al-Khalidi, Ph.D., Jack Ansell, M.D., Dan Atar, M.D., Alvaro Avezum, M.D., Ph.D., M. Cecilia Bahit, M.D., Rafael Diaz, M.D., J. Donald Easton, M.D., Justin A. Ezekowitz, M.B., B.Ch., Greg Flaker, M.D., David Garcia, M.D., Margarida Geraldes, Ph.D., Bernard J. Gersh, M.D., Sergey Golitsyn, M.D., Ph.D., Shinya Goto, M.D., Antonio G. Hermosillo, M.D., Stefan H. Hohnloser, M.D., John Horowitz, M.D., Puneet Mohan, M.D., Ph.D., Petr Jansky, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Jose Luis Lopez-Sendon, M.D., Prem Pais, M.D., Alexander Parkhomenko, M.D., Freek W.A. Verheugt, M.D., Ph.D., Jun Zhu, M.D., and Lars Wallentin, M.D., Ph.D., for the ARISTOTLE Committees and Investigators*

APIKSABAN (ARISTOTLE) SONUÇ

- CHADS2 skoru ortalama 2,1 olan, 18.201 hasta değerlendirilmiştir.
- İnme/Sistemik emboli oranı:
 - Apiksaban grubu: %1,27/yıl
 - Warfarin grubu: %1,6/yıl
- Warfarinden üstün!

APIKSABAN (ARISTOTLE) SONUÇ

- Majör kanama oranı:
 - Apiksaban grubu: %2,13/yıl
 - Warfarin grubu: %3,09/yıl
- İntrakranial kanama oranında da apiksaban daha üstün!



APIKSABAN

Eliquis[®]
(apixaban) tablets

- AF hastalarında inme profilaksisinde pozoloji: 2x5 mg
- >80yaş, <60kg, serum Cre>1,5mg/dl olanlarda pozoloji: 2x2,5 mg
- Ortopedik cerrahi öncesi DVT profilaksisinde 2x2,5 mg
- DVT ve pulmoner emboli tedavisinde ise 2x10 mg (7gün), idame olarak 2x5 mg



EDOKSABAN (ENGAGE AF-TIMI 48)

Edoxaban once Daily to Prevent Stroke or Systemic Embolism

- AF hastalarında edoksaban (30mg/60mg) ve warfarin (INR:2-3) karşılaştırılması yapılmıştır.

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 Špinar, M.D., Witold Ruzyllo, M.D., Mikhail Euda, M.D., Yukihiro Koretsune, M.D., Joshua Betcher, Ph.D., Minggao Shi, Ph.D., Laura T. Grip, A.B., Shitali 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*

EDOKSABAN (ENGAGE AF-TIMI 48) SONUÇ

- Çalışma çok merkezli olup, çalışmaya CHADS2 skoru düşük olmayan 21,105 hasta dahil edilmiştir.
- İnme/Sistemik embolide, edoksabanın her iki dozu da warfarinden üstün!
- Majör kanamalarda, her iki doz warfarinden üstün!
- Koroner sendromlardan koruma oranında da warfarinden üstün!

EDOKSABAN (ENGAGE AF-TIMI 48)

- AF hastalarında inme profilaksisinde pozoloji: 1x60 mg
- İskemik inme riski nedeniyle CrCl >95 ml/dk olanlarda kontrendike
- <60kg, CrCl: 15-50 ml/dk olanlarda pozoloji: 1x30 mg



ANTITROMBOSİTER İLAÇLAR (ANTIAGREGAN,ANTIPLATELET)

- Klopidoğrel
- Prasugrel (TRİTON-TIMI 38)
- Tikagrelor (PLATO)



ANTITROMBOSİTER İLAÇLAR (ANTIAGREGAN,ANTIPLATELET)

Akut koroner sendromda:

- İkili antitrombositler tedavi

Akut koroner sendromda:

- Tikagrelor ve prasugrel ESC ve AHA klavuzlarına girmiştir.



DRUGS

ANTITROMBOSİTER İLAÇLAR (ANTIAGREGAN,ANTIPLATELET)

AKS'de:

- İkili antitrombositler tedavi: 150-300mg ASA + P2Y12 reseptör antagonisti

Klopidogrel!

- Etki geç, yararlınım sınırlı
- CURRENT-OASIS 7 çalışmasında, yüksek yükleme dozu ile (300 mg yerine 600 mg, idame 150 mg) kanama riskini belirgin olarak arttırmadan, antitrombotik etkinin arttırıldığı ve antiagregan etkinin geç başlamasının kısmen engellendiği görülmüş.



ANTITROMBOSİTER İLAÇLAR (ANTIAGREGAN,ANTIPLATELET)

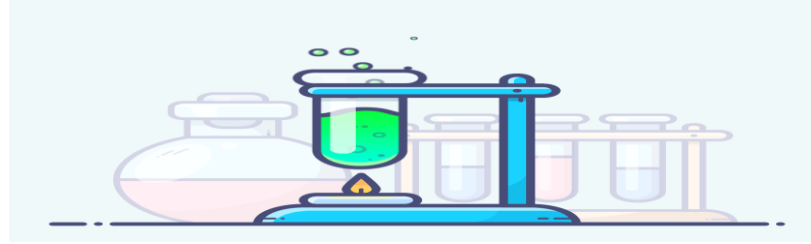
TRITON-TIMI 38

- Akut koroner sendrom ve planlanmış PKG'de olan 13,608 kişi
- ASA + Prasugrel 60mg/10mg
- ASA + Klopidoğrel 300mg/75mg
- <75yaş, ≥60kg, inme/TİA öyküsü olmayan hastalarda prasugrel %8,3 (klopidoğrel %11) ile primer sonlanım noktasında %26 azalma ile daha iyi (daha etkin, daha potent)
- Prasugrel kanamada artışa neden olmadan klinik olayları önlemekte

TRITON-TIMI 38

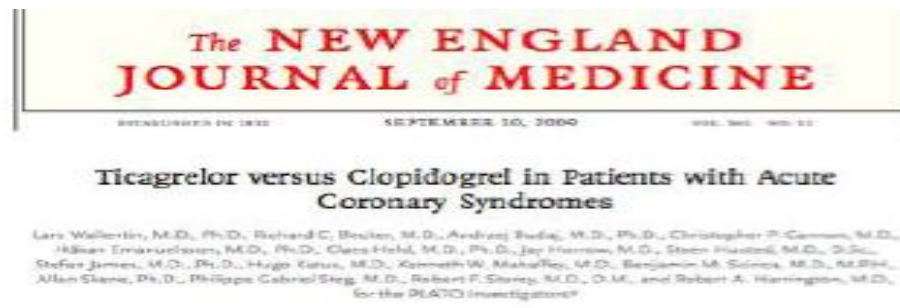
Prasugrel için:

- Stroke ve TİA öyküsü olan hastalarda kontrendike
- ≥ 75 yaş için önerilmiyor
- < 60 kg önerilmiyor
- Koroner anatomi bilinmiyorsa önerilmiyor (kanama açısından)



Ticagrelor için:

- PLATO çalışmasında 18.624 hasta
- Klopidoğrelle karşılaştırıldığında iskemik sonlanım açısından daha üstün
- İntrakranial kanama riskleri benzer
- Yan etki: Dispne, hiperürisemi, ventriküler duraklama ve bradikardi



ÖZETLE...

- **NSTEMİ'li AKS'de:**

ASA: 150-300 mg/1x75-100 mg

+

Prasugrel: 60 mg/1x10 mg

VEYA

Tikagrelor: 180 mg/2x90 mg

*Prasugrel veya Ticagrelor yok ya da kontrendike ise
Klopidogrel 600 mg (300 değil!), 1x75 mg

ANTITROMBOSİTER İLAÇLAR (ANTIAGREGAN,ANTIPLATELET)

STEMİ'DE:

- İkili antitrombositler ilaç: 150-300mg ASA + P2Y12 reseptör antagonisti
- Anjiyografi öncesi kısa sürede verilmeli
- İlk 2 saatte primer PCI, yoksa fibrinolitik



AHA 2013 KLAUVUZU

Circulation
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



**2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction :
A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association
Task Force on Practice Guidelines**

WRITING COMMITTEE MEMBERS*, Patrick T. O'Gara, Frederick G. Kushner, Deborah D. Ascheim, Donald E. Casey, Jr, Mina K. Chung, James A. de Lemos, Steven M. Ettinger, James C. Fang, Francis M. Fesmire, Barry A. Franklin, Christopher B. Granger, Harlan M. Krumholz, Jane A. Linderbaum, David A. Morrow, L. Kristin Newby, Joseph P. Ornato, Narith Ou, Martha J. Radford, Jacqueline E. Tamis-Holland, Carl L. Tommaso, Cynthia M. Tracy, Y. Joseph Woo and David X. Zhao

Circulation. 2013;127:e362-e425; originally published online December 17, 2012;
doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6

Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2012 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

AHA 2013 KLAVUZU

	COR	LOE
Antiplatelet therapy		
Aspirin		
• 162- to 325-mg load before procedure	I	B
• 81- to 325-mg daily maintenance dose (indefinite)*	I	A
• 81 mg daily is the preferred maintenance dose*	IIa	B
P2Y₁₂ inhibitors		
Loading doses		
• Clopidogrel: 600 mg as early as possible or at time of PCI	I	B
• <u>Prasugrel: 60 mg as early as possible or at time of PCI</u>	I	B
• Ticagrelor: 180 mg as early as possible or at time of PCI	I	B
Maintenance doses and duration of therapy		
DES placed: Continue therapy for 1 y with:		
• Clopidogrel: 75 mg daily	I	B
• <u>Prasugrel: 10 mg daily</u>	I	B
• Ticagrelor: 90 mg twice a day*	I	B
BMS† placed: Continue therapy for 1 y with:		
• Clopidogrel: 75 mg daily	I	B
• <u>Prasugrel: 10 mg daily</u>	I	B
• Ticagrelor: 90 mg twice a day*	I	B
DES placed:		
• Clopidogrel, prasugrel, or ticagrelor* continued beyond 1 y	IIb	C
• Patients with STEMI with prior stroke or TIA: prasugrel	III: Harm	B

ESC 2014 STEMI KLAVUZU

Recommendations for antithrombotic treatment in patients with STEMI undergoing primary PCI

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Antiplatelet therapy		
ASA is recommended for all patients without contraindications at an initial oral loading dose of 150–300 mg (or 80–150 mg i.v.) and at a maintenance dose of 75–100 mg daily long-term regardless of treatment strategy.	I	A
A P2Y ₁₂ inhibitor is recommended in addition to ASA and maintained over 12 months unless there are contraindications such as excessive risk of bleeding. Options are:	I	A
• Prasugrel (60 mg loading dose, 10 mg daily dose) if no contraindication	I	B
• Ticagrelor (180 mg loading dose, 90 mg twice daily) if no contraindication	I	B
• Clopidogrel (600 mg loading dose, 75 mg daily dose), only when prasugrel or ticagrelor are not available or are contraindicated.	I	B
It is recommended to give P2Y ₁₂ inhibitors at the time of first medical contact.	I	B

2016 ACC/AHA KLAVUZU



American College of Cardiology Foundation and American Heart Association

- PKG ile tedavi edilen AKS hastalarında P2Y12 tedavisi en az 12 ay verilmeli (**class 1**)
- NSTMI ve STEMI hastalarda, koroner stent implantasyonu sonrasında İATT ile tedavi edilen hastalarda ve bu hastalarda sadece medikal tedavide, klopidoğrel yerine **tikagğrelor**
- NSTMIE ve STEMI koroner stent implantasyonu yapıldıktan sonra İATT ile tedavi edilen hastalarda, yüksek kanama riski ve İnme/TIA öyküsü yoksa, klopidoğrel yerine **prasugğrel**

*Thank
you!*

