

Yeni Antitrombotik İlaçların Artıları Eksileri

Selçuk Şen

İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Kanın pıhtılaşmasını engeleyen ya da oluşan pıhtıyı eriten ilaçlar antitrombotik ilaçlar olarak adlandırılır

- Antikoagölan ilaçlar
- Antitrombositik ilaçlar
- Trombolitik ilaçlar



"You have a lovely neck, Miss Jones. I'm going to prescribe some anticoagulant for it."

CHADS₂

C = Kalp yetmezliği/LVEF ↓

H = Hipertansiyon

A = Yaş $\geq$ 75

D = DM

S = İnme/GİA

Skor = 0 → Yıllık inme riski <% 1-2

Skor = 1 → Yıllık inme riski % 2-4

Skor $\geq$ 2 → Yıllık inme riski % 6-8

CHADS₂

C = Kalp yetmezliği/LVEF
H = Hipertansiyon
A = Yaş ≥ 75
D = DM
S = İnme/GİA



CHA₂DS₂VASc

C = Kalp yetmezliği/LVEF
H = Hipertansiyon
A = Yaş ≥ 75
D = DM
S = İnme/GİA
V = Vasküler hastalık
A = Yaş 65-74
Sc = Cinsiyet (Kadın)



≥ 1 = Antikoagülasyon

Lip G ve ark. Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Chest 2010;137:263-72.

HAS-BLED

H = Hipertansiyon

A₂ = Anormal KC/Böbrek Fonksiyonları

S = İnme

B = Kanama Öyküsü ve Anemi

L = Labil INR

E = Yaş > 65

D₂ = İlaç/Alkol Alımı

ATRIA

- Anemi
- Böbrek Yetmezliği
- Yaş
- Kanama Öyküsü
- Hipertansiyon

HEMORR₂HAGES

H = KC veya Böbrek Hastalığı

E = Alkol Alımı

M = Kanser

O = Yaş

R = Azalmış Trombosit Sayısı

R = Yeniden Kanama

H = Hipertansiyon

A = Anemi

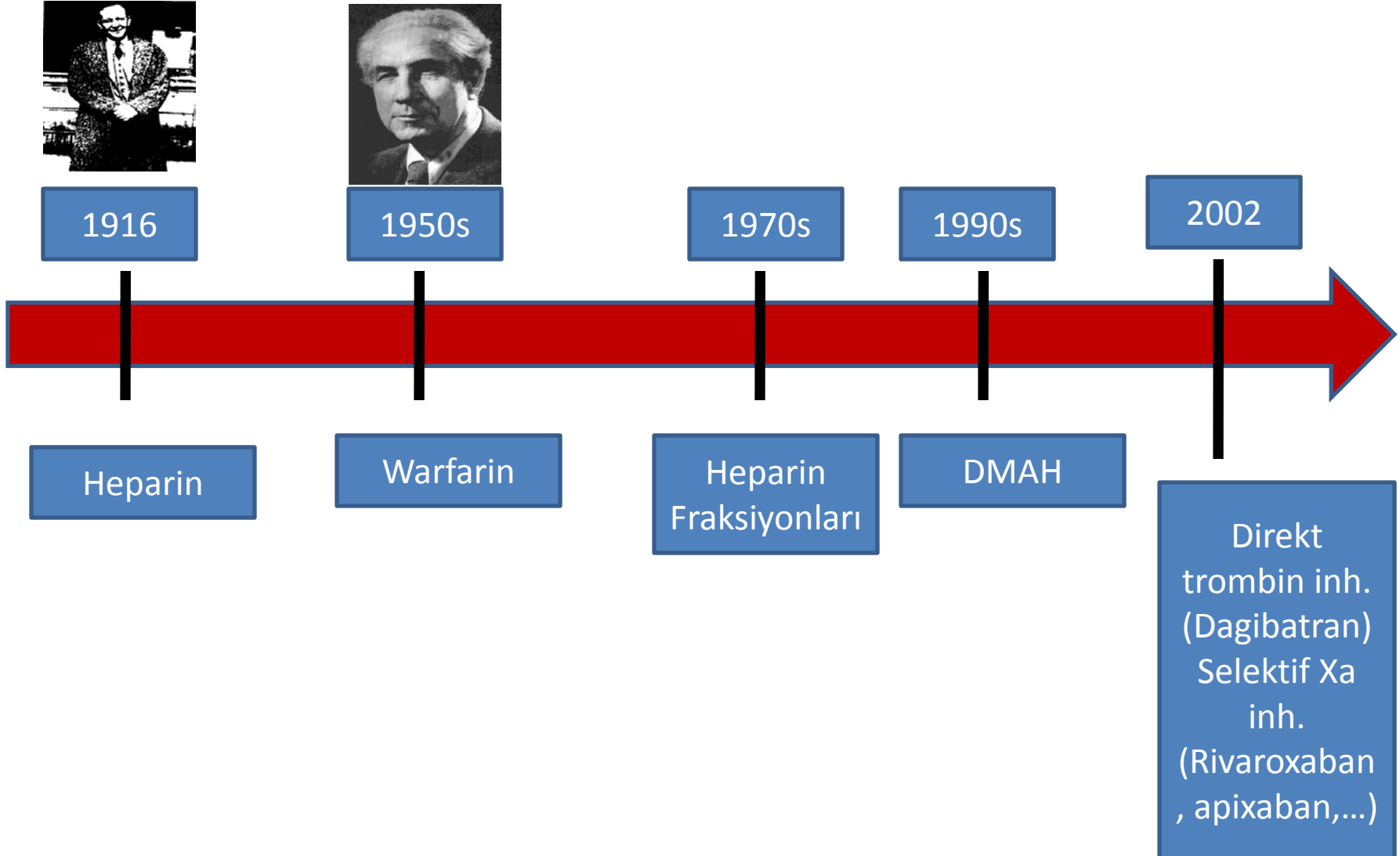
G = Genetik Faktörler

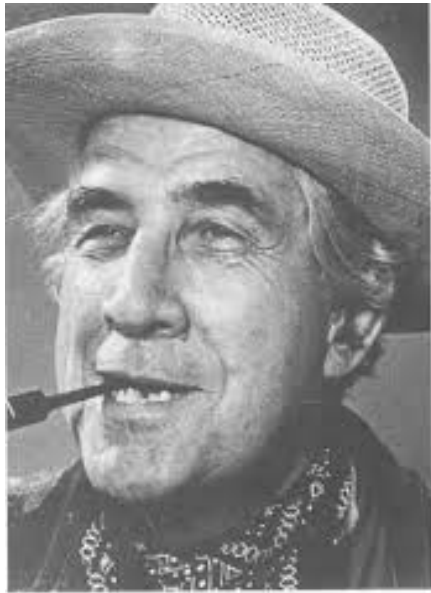
E = Yüksek Düşme Riski

S = İnme

Apostolakis S ve ark. Performance of the Bleeding Risk-Prediction Scores in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Anticoagulation. JACC 2012;60:861-7.

Antitrombotik Tedavide Tarihçe





Karl Paul Linx



Copyright Chris Heber/The Nature Conservancy

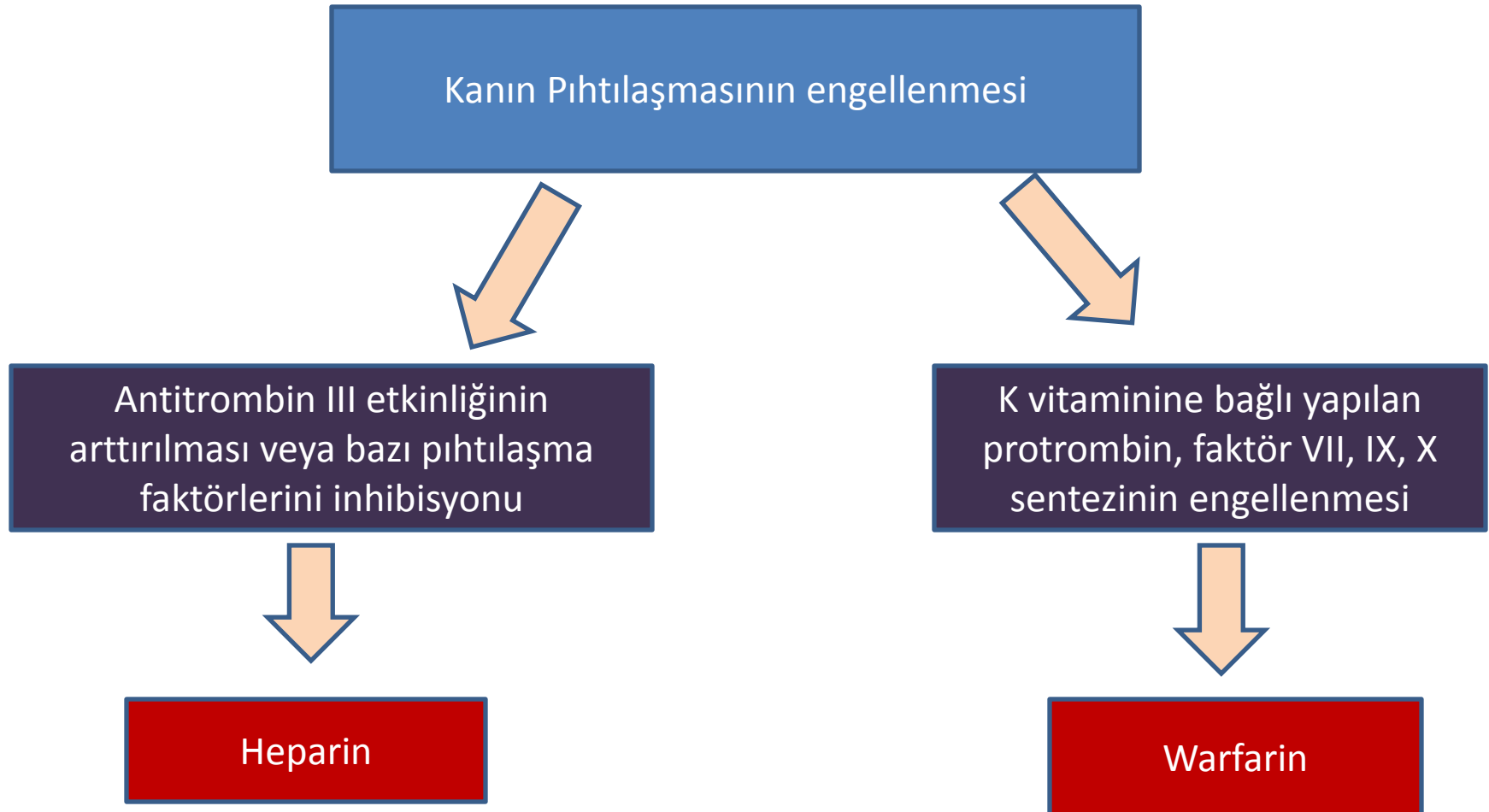


Antikoagülan İlaçlar

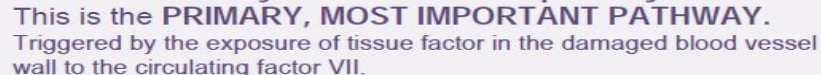
- Pıhtılaşma faktörlerinin etkisini bozarak,
- Antikoagülan faktör etkinliğini arttırarak,
- Pıhtılaşma faktörlerinin etkinliğini bozarak,

etki gösterirler.

Antikoagülanlar



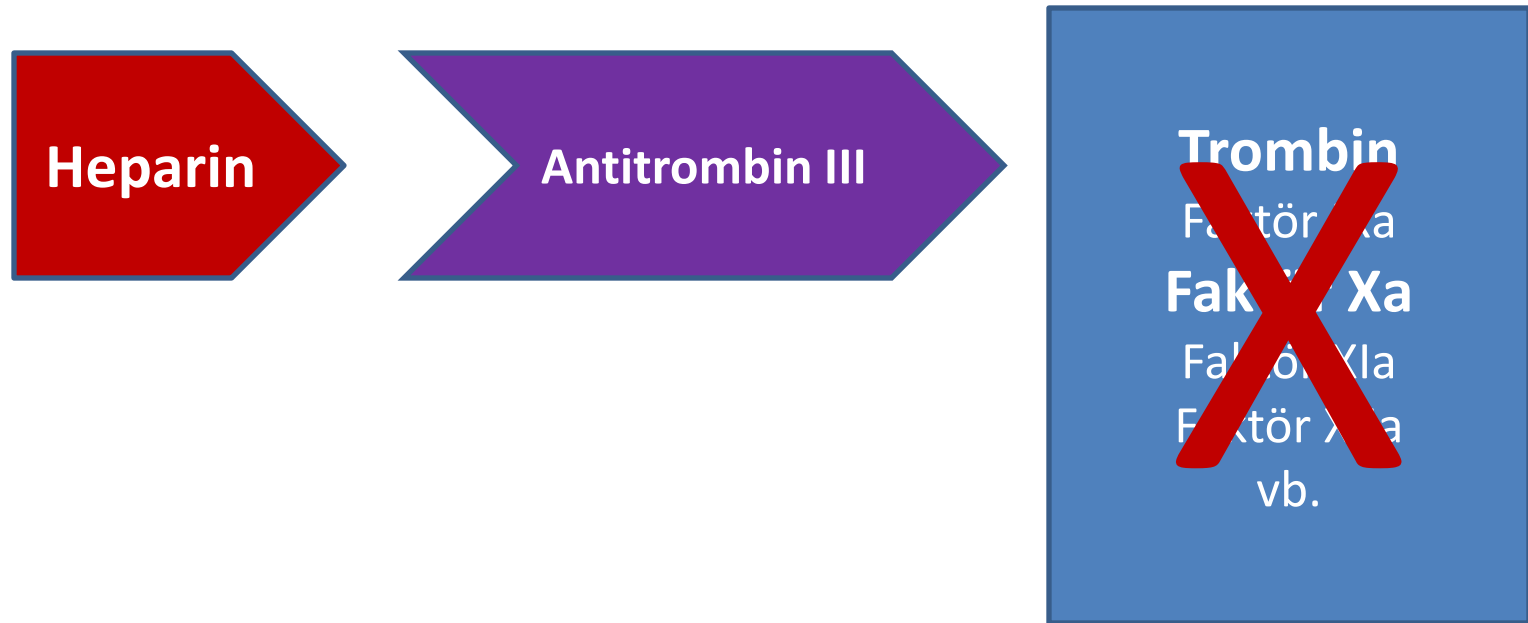
Triggered by the exposure of negative charge on collagen; High molecular weight kininogen, prekallikrein and factor XII all form a complex on the collagen, and this causes the following amplification cascade. This plays a minor role.



Heparin

- **Heparin**, kesilen sığırların akciğerinden ve domuzların ince barsak mukozasından elde edilen lineer zincir yapısında kompleks bir sülfatlanmış polisakkariddir (glukozaminoglikan).
- İlaç olarak hazırlanan heparin 5.000 ile 30.000 (ortalama 12.000) dalton arasında değişen heparin fragmentlerinin heterojen bir karışımıdır.
- Heparin preparatlarının etkinliği elde edildiği kaynağa ve karışımda bulunan ögelerin molekül ağırlığına göre değişiklik gösterir.
- Etkisinin hızla başlaması nedeniyle, **venöz tromboz ve pulmoner embolinin** başlangıç tedavisinde kullanılır.

Heparin etki mekanizması



A Heparin Yokluğunda

Aktif pıhtılaşma faktörleri
(IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa, XIIIa)



B Heparin Varlığında

Aktif pıhtılaşma faktörleri
(IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa, XIIIa)



Şekil 20.5

Heparin antitrombin III'e bağlanır ve antitrombin III'ün proteolitik aktivitesini artırır.

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler

- **DMAH** heparinin içindeki polisakkaritlerin depolimerizasyonu ile veya standart heparinin fraksiyonlanması (Molekül ağırlıkları 5000 ile 8000 veya daha azdır) ile elde edilirler.

- **Dalteparin** (®Fragmin), **enoksaparin** (®Clexane), **nadroparin** (®Fraxiparin), **parnaparin** (®Flaxum), **tinzaparin** (®Innohep), **bemiparin**, **reviparin**, **sertoparin**, **ardeparin**.....
- Damar endotelinden daha az lipoprotein lipaz salıverirler.
- A III, tarafından faktör XIIa, Xa ve kallikrein'in inhibe edilmesini potansiyalize eder. Fakat IXa ve XIa nın inhibe edilmesini değiştirmez.
- Dolayısıyla *pıhtılaşma zamanını çok az değiştirerek olasılıkla kanamaya neden olmaksızın trombus oluşmasını engellemesi mümkündür.*

- *Anti-faktör Xa/anti-faktör IIa* etkinlik oranları daha yüksektir. 4:1, 2:1 gibi iken, Standart heparinde 1:1 dir.

Anti-faktör Xa/anti-faktör IIa oran farkı

- Standart heparin, A III-trombin kompleksinde her ikisine de bağlanır. DMAH sadece antirombin III e bağlanır.
- Trombosit yüzeyine bağlanmış faktör Xa standart heparine dirençli iken, DMAH larla inhibe edilebilir.

Heparin ünitesi

- Heparin karışımını oluşturan polisakkaritlerin antikoagülan etkinliklerinin farklılık göstermesi nedeniyle; müstahzar içindeki heparin etkinliği **biyolojik ünite ile belirlenir**.
- Bir heparin ünitesi 0° de 1ml kedi kanının pıhtılaşmasını 24 saat önleyen heparin miktarıdır.
- Müstahzarlarda 1ml de 5000 Ü heparin bulunur.

Anti-Xa (AXa) ünitesi

- DMAH' lerin etkinliği bununla ölçülür.

Heparin dozunun titre edilmesi

- Heparinin etkinliği aktive edilmiş parsiyel tromboplastin (aPTZ) zamanı ile deđerlendirilir. aPTZ normalde 24-36 sn.
- Heparin tedavisi sırasında bu sürenin 1.5-2.5 misli uzaması amaçlanır.

TEST ADI	Etkinliği ölçülen faktörler	Normal süre	Etkinliği izlenen ilaç
aPTZ	VII dışındaki faktörler (intrensek ve ortak yol)	24-36 sn	<i>Heparin</i> ve oral antikoagölanlar
Protrombin zamanı (PTZ)	II, V, VII , X (ekstrensek ve ortak yol)	11-12 sn	<i>Oral antikoagölanlar</i>

Preparatlar ve uygulama şekilleri

1. **Heparin sodyum:** Eskiden beri kullanılan sığır AC ve domuz barsak mukozasından çıkarılan bayağı heparindir.
2. **Heparin kalsiyum:** Domuz barsağı mukozasından elde edilen heparinin Ca tuzudur. Tromboembolizm proflaksisinde kullanılan *düşük doz uygulamalarında* tercih edilir.
3. **DMAH:** Antitrombin etkileri düşük fakat anti-faktör Xa etkinlikleri daha güçlüdür; aPTZ'yi uzatma yetenekleri düşüktür. Dozu titre etmek için *anti-Xa aktivite testi* kullanılır

DMAH'in klinik bakımdan üstünlükleri

- Kanamaya daha az neden olurlar: antitrombin etkinlikleri düşüktür. Aynı zamanda vWF ile kompleks yapma eğilimleri düşüktür. Bu özellik mikrovasküler kanama eğilimini azaltır. *Standart tedavi protokollerinde izlem testlerine gerek yoktur.*
- s.c. veya i.v. verildiğinde biyoyararlanımları daha yüksektir. Plazmada serbest (aktif) fraksiyonları daha yüksektir ve daha uzun süre plazmada kalırlar.
- Heparinle indüklenen trombositopeni, osteopeni riski daha↓

Dezavantajları

- Aşırı doz nedeniyle kanama oluştuğunda etkisi hemen sonlanmaz. Protamin sülfat, etkilerini kısmen nötralize edebilir. Gebelikte güvenliği ve etkililiği yeterince değerlendirilmemiştir.

Danaparoid

- Heparan sülfat, dermatan sülfat, kondrodin sülfat karışımı
- Antitrombin III'ü aktive ederek faktör Xa inhibisyonu yapar
- Etki mekanizması DMAH'a benzer
- DVT ve heparinle indüklenen trombositopenide SC veya IV kullanılabilir
- İleri derece böbrek yetersizliğinde anti Xa testi ile takip edilir
- Spesifik antidotu yok

Sentetik heparin türevleri

Fondaparinux

- Heparinin antitrombin bağlama bölgesinin yapısında bir sentetik pentasakkarittir.
- Antitrombin tarafından faktör Xa inhibisyonuna aracılık eder fakat trombin inhibisyonu yapmaz (kısa polimer uzunluğu nedeniyle).
- sc verilir 2 h içinde doruk plazma düzeyine ulaşır $t_{1/2}=17-21$ h
- Antitrombinden başka plazma proteinleri ve kan hücreleriyle belirgin bir etkileşimi olmadığı için pıhtılaşma izlemi gerek Ø.
- Heparin ve DMAH'den daha az heparinle indüklenen trompositopeni sendromuna neden olur.
- Kalça veya diz cerrahisi geçirenlerin tromboproflaksisi, pulmoner embolizm ve DVT için uygun bulunmuştur.

idraparinuks

Other emerging antithrombotics

Another novel class of antithrombotics, the indirect FXa inhibitors, has briefly emerged but no definitive role in the treatment of AF has been found so far. Idraparinux, the first in its class, has a rapid onset and long duration of half-life, given as a weekly subcutaneous injection. Idraparinux was originally studied for VTE, but has also been recently evaluated in AF patients in the AMADEUS (Evaluating the Use of SR34006 Compared to Warfarin or Acenocoumarol in Patients with Atrial Fibrillation) Trial.³⁷ After randomizing over 4,500 patients with high-risk AF, the study found that idraparinux was non-inferior to warfarin in clinical efficacy. However, the trial was stopped prematurely because of significantly higher rates of major and intracranial bleeding with idraparinux. Idrabiotaparinux, a similar once-weekly, subcutaneously administered indirect FXa inhibitor, was also investigated in high-risk patients with AF in the BOREALIS-AF (Biotinylated Idraparinux Versus Oral Adjusted-dose Warfarin to Prevent Stroke and Systemic Thromboembolic Events in Patients with Atrial Fibrillation) Trial, but was terminated prematurely by its sponsor for non-safety-related reasons.³⁸

Diğer parenteral antikoagülanlar

Lepirudin: Sülüğün tükürük bezinde bulunan hirudinin (doğrudan trombin inhibitörü) rekombinant türevidir. Böbrek yoluyla atılır, aPTZ izlemi gerektirir ve antidotu yoktur. Heparinle indüklenen trombositopenili hastaların tedavisinde tercih edilir.

Bivalurudin: Lepirudine benzer etki mekanizması var. BY'de doz ayarlaması gerektirir. Koroner anjiyoplasti yapılan hastalarda heparine alternatiftir.

Argatroban: L-arjinin yapısına benzer sentetik bileşik olup trombinin katalitik bölgesine reversibl olarak bağlanır. Heparinle indüklenen trombositopeni gelişme riski olan hastaların profilaksi ve tedavisinde lepirudin alternatifidir. KC'de metabolize edilir. KC yetmezliğinde doz azaltılmalı.

ORAL ANTİKOAGÜLANLAR

- 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.

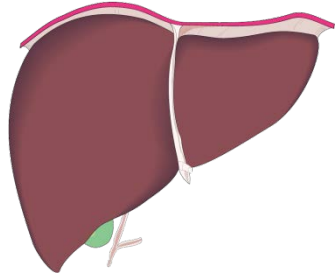
KC fonk. boz. olanlar,

KKY olanlarda,

sık diyarede,

diyetle K vit alımı ↑ veya ↓'da

PZ daha sık bakılmalıdır



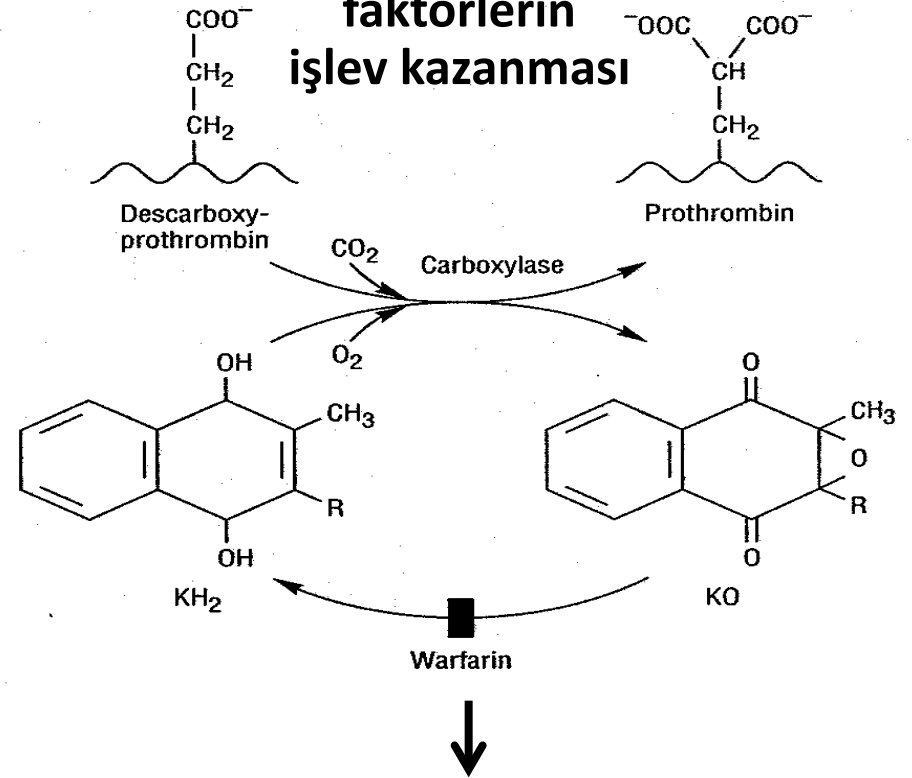
VII

IX

X

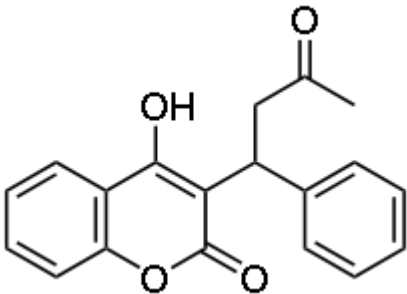
II

Sentezlenmiş faktörlerin işlev kazanması



Warfarin

Farmakolojik Hedef Molekül



Vitamin K Epoksit Redüktaz
Kompleks Subunit 1

VKORC1

Varfarinin Kullanımında Engeller

- 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

Varfarin



Sitokrom p450 (CYP)

Family 2

Subfamily C

Poliipeptid 9

CYP2C9



CYP2C9*2
Arg 144 Cys

(3 SNP var)

CYP2C9*3
ile 359 Leu



Homozigotluk

**Metabolizma
artışı**

Heterozigotluk



**Vitamin K Epoksit Redüktaz
Kompleks Subunit 1**

VKORC1



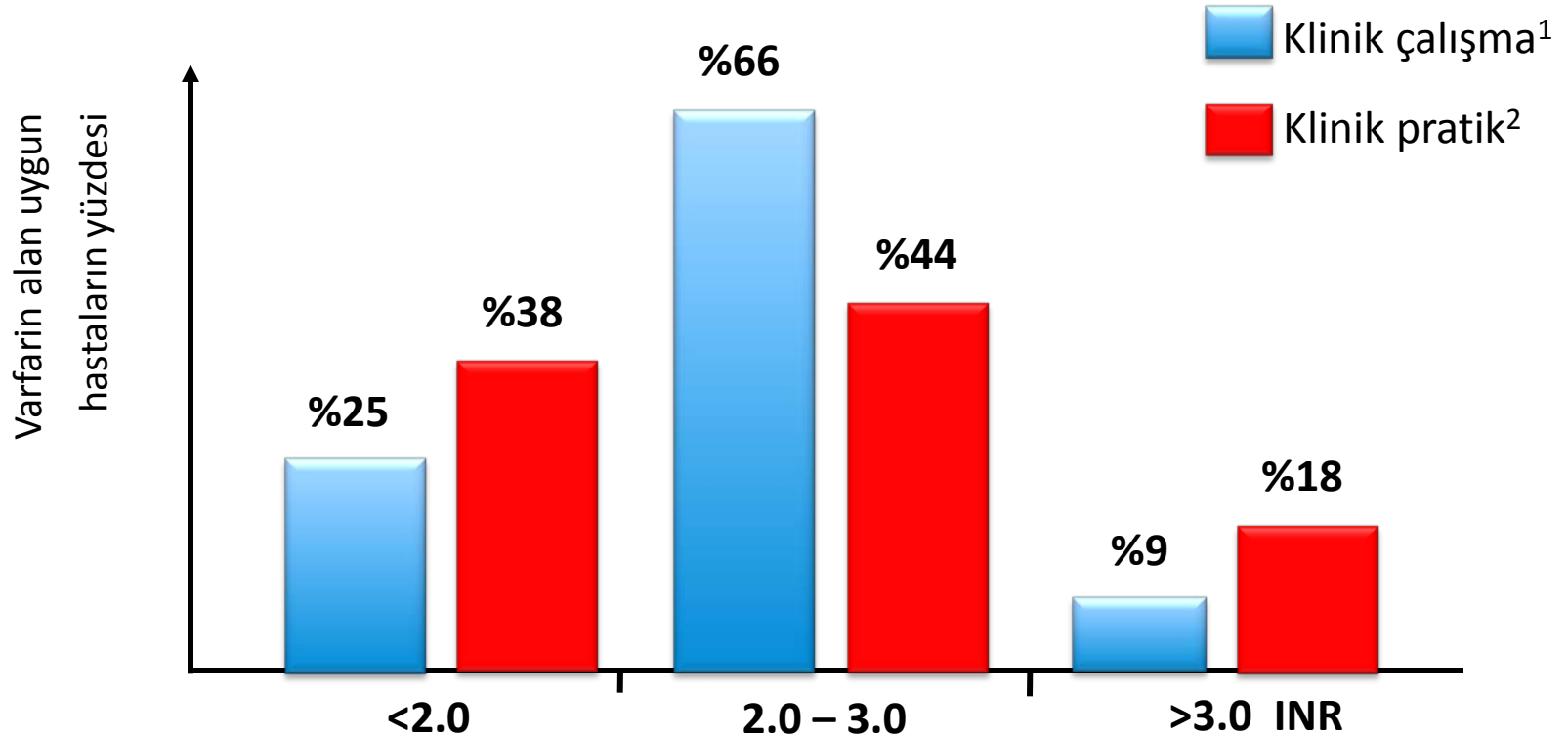
VKORC1*2 Polimorfizmi
1173C>T (7 SNP var)

**Aynı bireyde biyolojik
varyasyon oranı %11**

**Van Geest-Daalderop Jh,
Thromb Haemost 2009**

İNR kontrolü

Klinik çalışmalara karşı günlük pratik

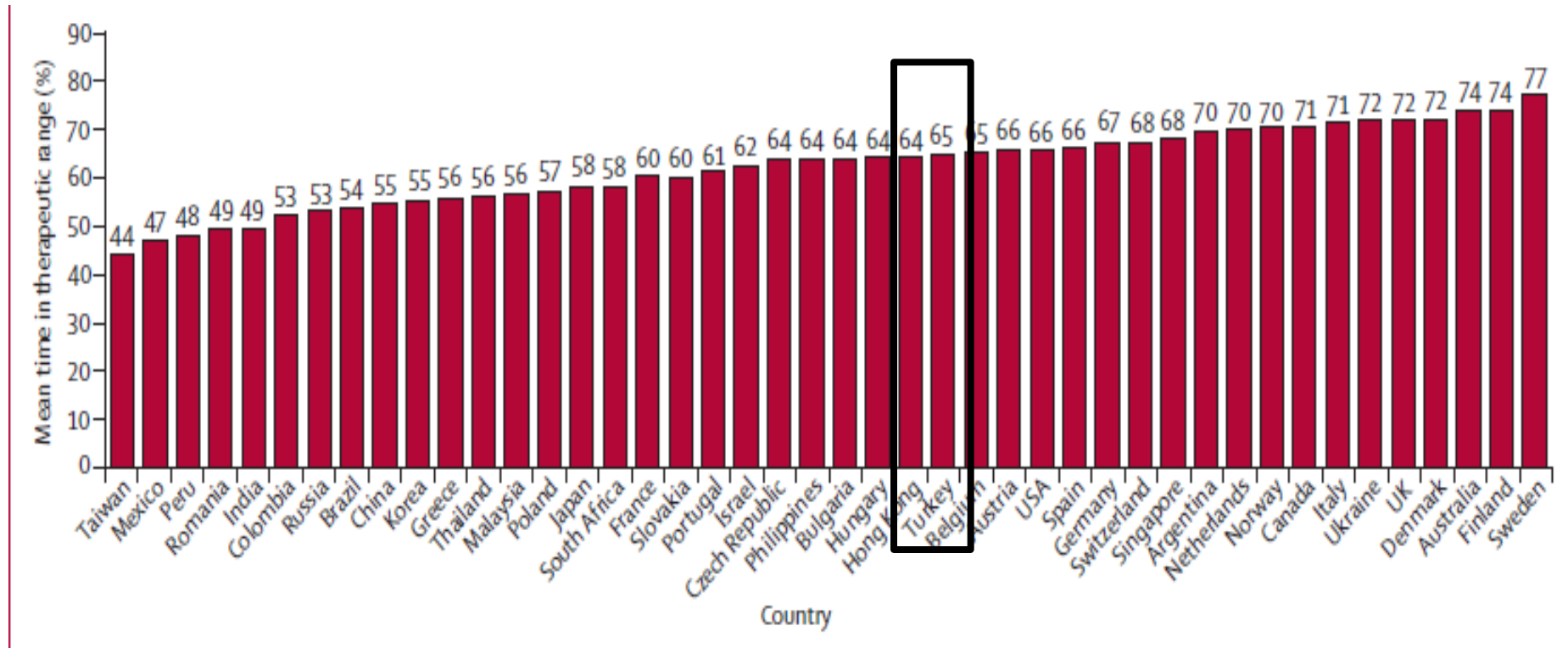


* TTR = Terapötik Aralıkta Geçen Zaman (INR2.0-3.0)

1. Kalra L, et al. *BMJ* 2000;320:1236-1239 * Birleştirilmiş veriler: ayrı çalışmalarda %83 -%71; 2. Matchar DB, et al. *Am J Med* 2002; 113:42-51.

Ülkelere Göre İNR Değerleri

RE-LY Çalışma Verisi



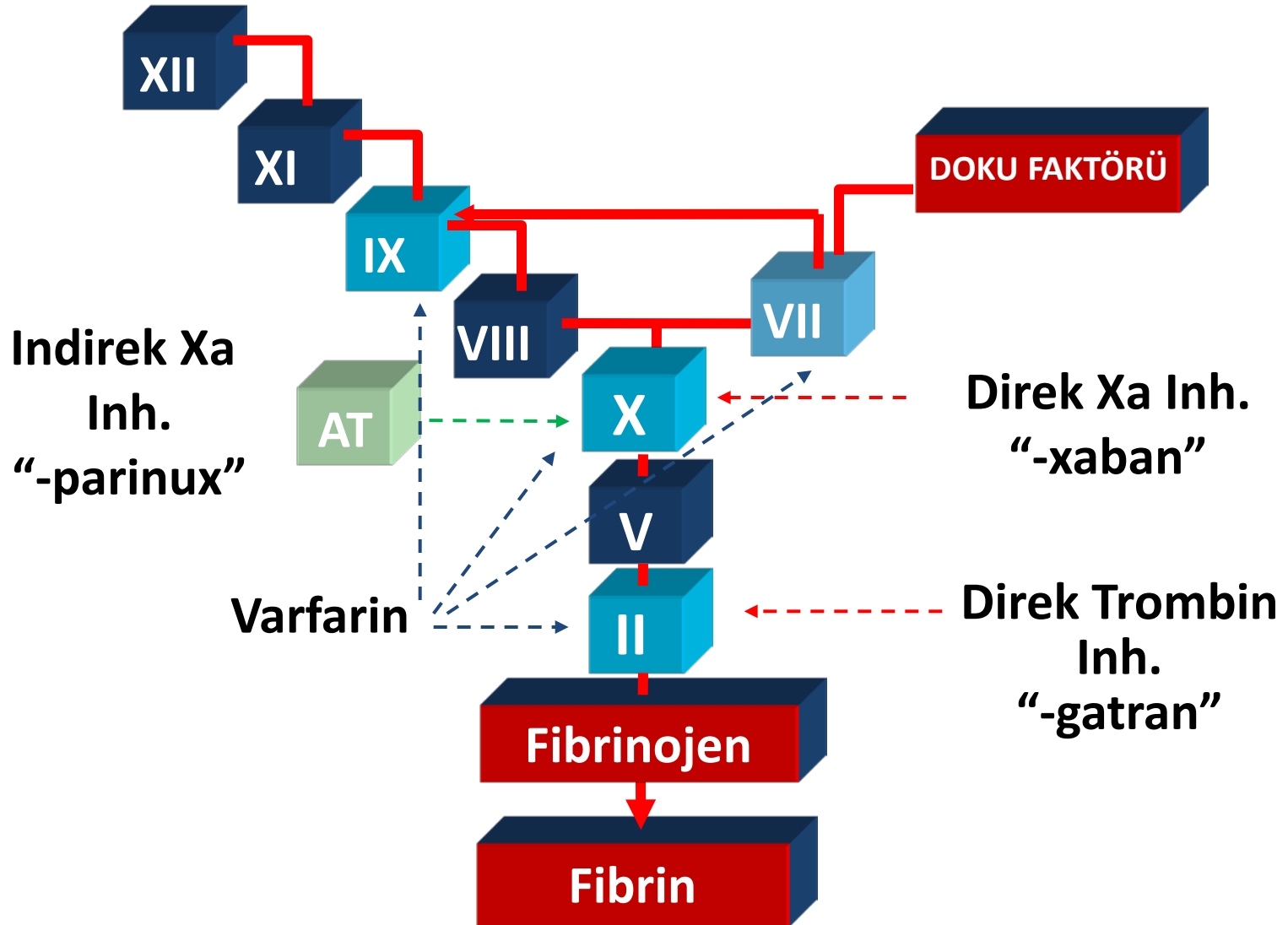
Kontrendikasyonları

- Kanama eğilimi yaratan bir lezyon ve hastalığı olanlar.
- Hemostatik mekanizmanın bozulduğu kan hastalıkları.
- Ağır HT, peptik ülser.
- Özafagus varisleri, arteriyel anevrizmalar.
- Protrombin zamanı (PZ) bakılma imkanı yoksa.
- Büyük cerrahi girişim yapılacaksa.

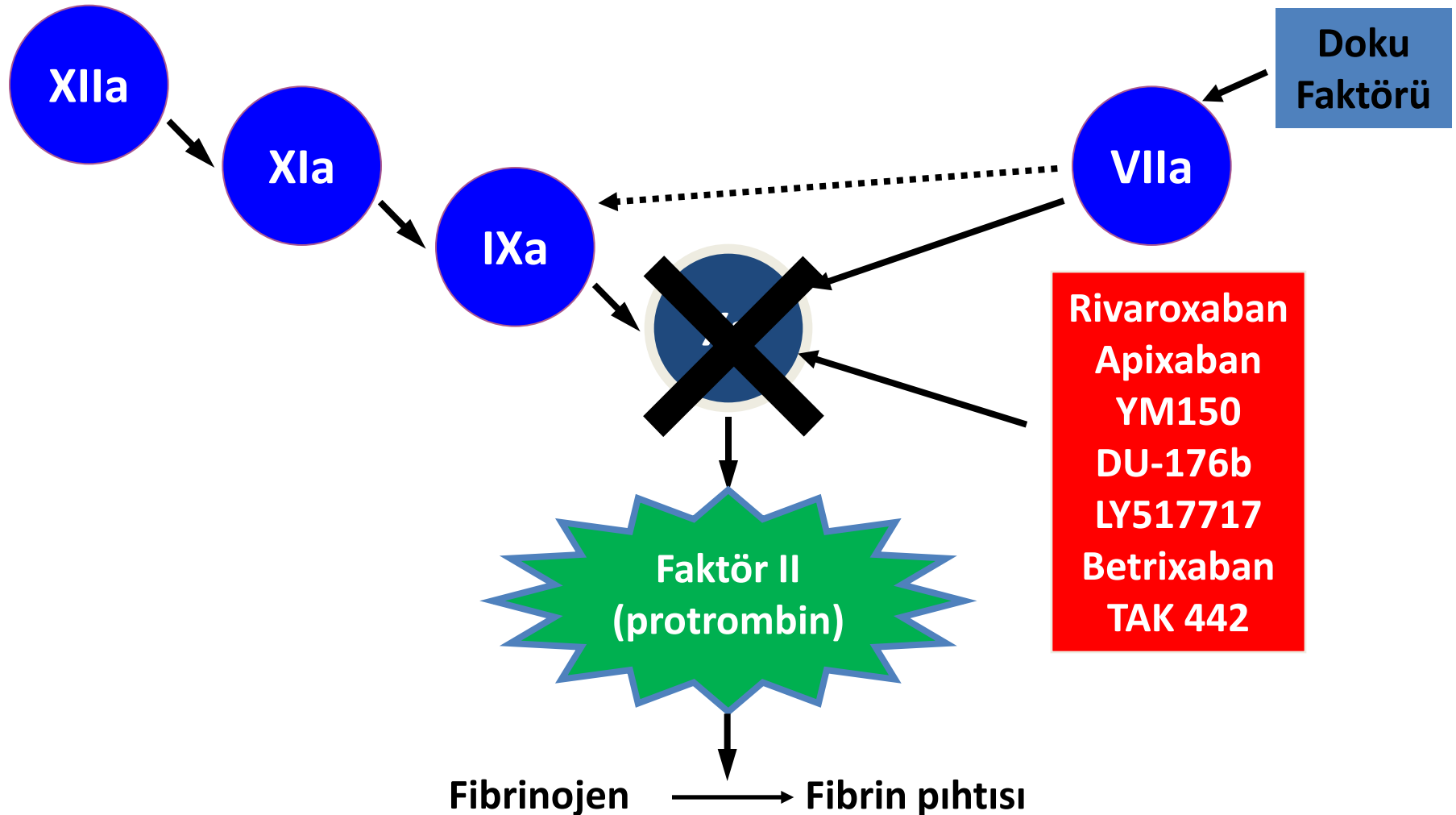
Antikoagülanların sınırlamaları

	Sınırlamalar	Sonuçlar
UFH	▶ Parenteral ▶ Non-spesifik bağlanma nedeniyle öngörülemez etki ▶ HIT riski	▶ Uzun süre kullanıma uygun olmama ▶ aPTT ile monitorizasyon gerekliliği
LMWH	▶ Parenteral ▶ HIT riski	▶ Uzun süre kullanıma uygun olmama, pahalılık ▶ Trombositlerin monitorizasyonu
VKA	▶ Öngörülemez etki ▶ Yavaş etki başlangıcı ▶ Dar terapötik aralık ▶ Yemek ve ilaç etkileşimi	▶ Doz ayarlama, düzenli monitorizasyon ▶ Kanama riski
Fondaparinux	▶ Parenteral	▶ Uzun süre kullanıma uygun olmama, pahalılık

Yeni Antikoagülanlar

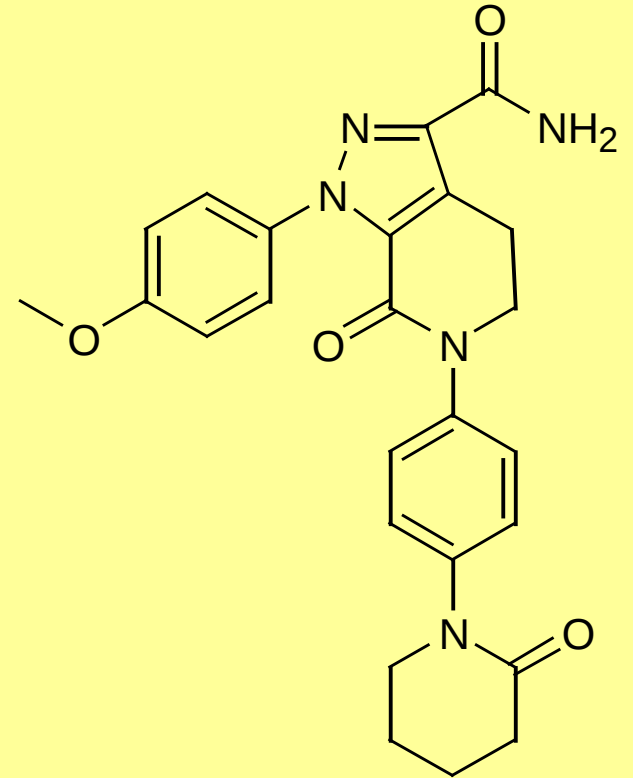


Direk Faktör Xa inhibisyonu



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



Apixaban-Faz II/III Çalışmaları

- Faz II
 - APROPOS – Ortopedik cerrahilerden sonra DVT profilaksisi
 - BOTTICELLI – DVT Tedavisi
 - ADAPT – İleri evre kanserde VTE Profilaksisi
 - APPRAISE 1 – AKS da sekonder profilaksi
- Faz III
 - ADVANCE 1,2,3 – Ortopedik cerrahilerden sonra DVT profilaksisi
 - ADOPT – Medikal hastalıklarda VTE profilaksisi
 - ARISTOTLE –AF da profilaksi
 - APPRAISE 2 – AKS da sekonder profilaksi

Apixaban ADVANCE çalışması

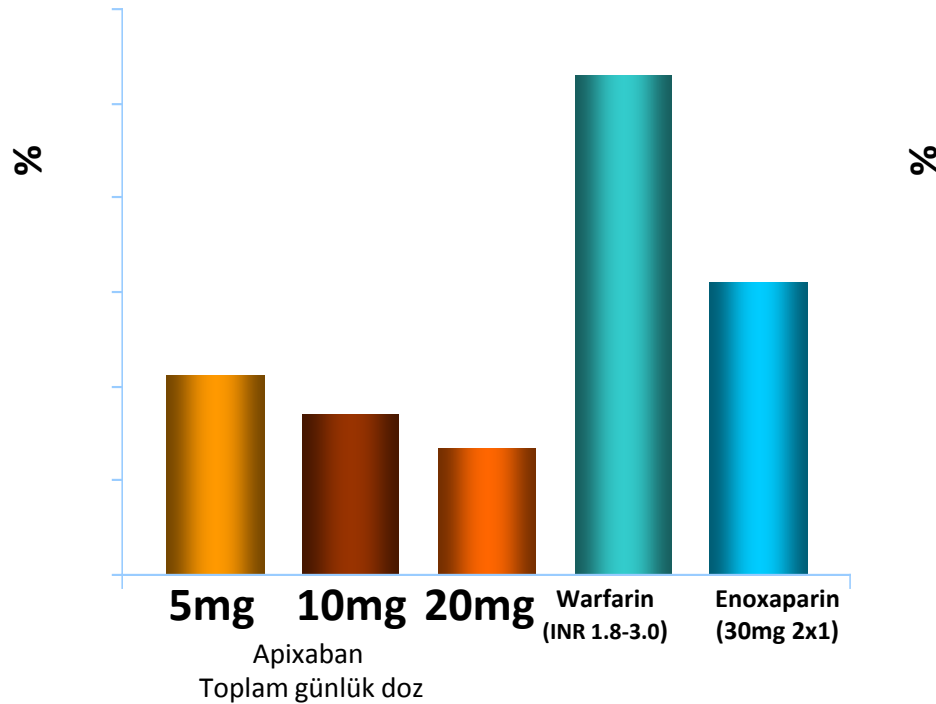
Study	Indication	Population, number, duration	Apixaban dose	Comparator dose	Primary efficacy outcome measure	Primary safety measure	Primary efficacy outcome measure results	Primary safety results
ADVANCE-1 ²¹	VTE prevention	TKR; 3195; 12 days	Apix 2.5 mg bid	Enox 30 mg bid	Composite VTE and all-cause mortality	Major bleeding	Apix: 9%, 104/1157 Enox: 8.9%, 100/1130 RR 1.02 (CI 0.78–1.32)	Apix: 0.7%, 11/1596 Enox: 1.4%, 22/1588 p=0.053
ADVANCE-2 ²²	VTE prevention	TKR; 1,973; 12 days	Apix 2.5 mg bid	Enox 40 mg qd	Composite VTE and all cause mortality	Major bleeding	Apix: 15%, 147/976 Enox: 24%, 243/997 (RRR 0.62; 95%CI 0.51–0.74; p<0.0001)	Apix 0.60% Enox 0.93% P=not significant

Apix, apixaban; Enox, enoxaparin; VTE, venous thromboembolism (includes deep-vein thrombosis and pulmonary embolism); TKR, total knee replacement; bid, twice daily; CI, confidence interval.

Major Ortopedik Cerrahi sonrası VTE proflaksisinde Apixaban

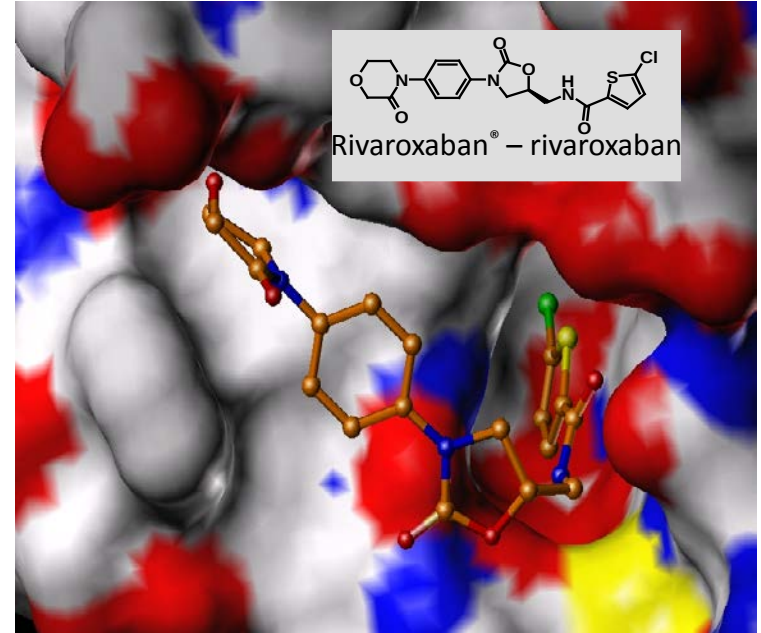
- Apixaban 1x1 ve 2x1 (total günlük doz 5-20mg) / Enoxaparin ve Warfarin (1,217 hasta)

Total VTE ve tüm Mortalite (%)



Rivaroxaban: oral direk Faktör Xa inhibitörü

- Oral alımın 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



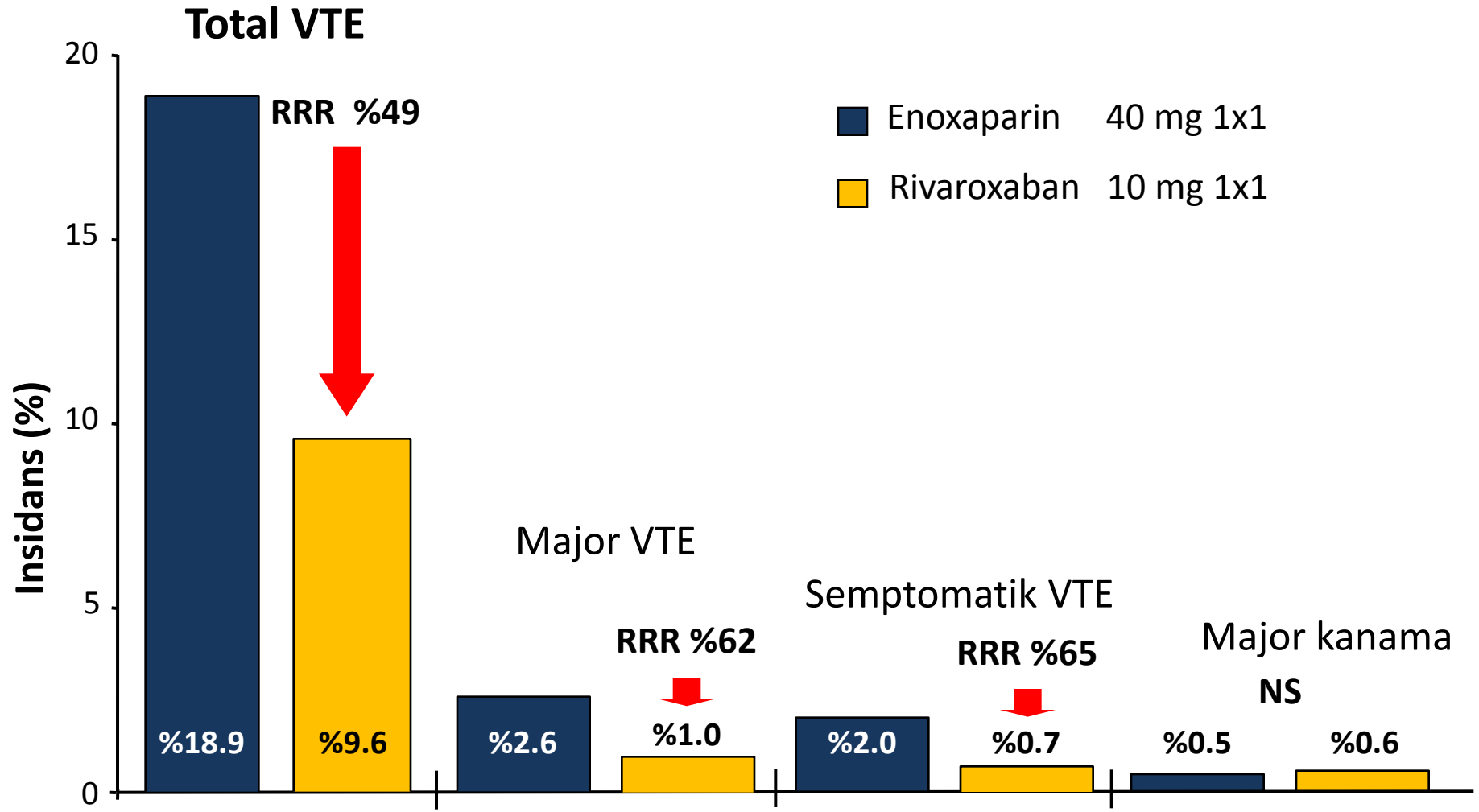
Perzborn *et al.* 2005; Kubitza *et al.* 2005; 2006; 2007;
Roehrig *et al.*, 2005

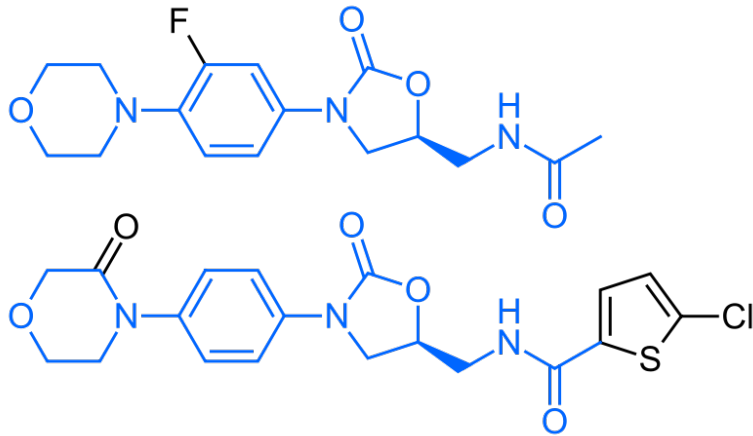
Rivaroxaban/Etkinlik-Güvenlik

RECORD 1 (kalça)		RECORD 2 (kalça)		RECORD 3 (diz)		RECORD 4 (diz)	
Riva n = 1595	Enox n = 1558	Riva n = 864	Enox n = 869	Riva n = 824	Enox n = 878	Riva n = 965	Enox n = 959
18 (1.1%)	58 (3.7%)	17 (2.0%)	81 (9.3%)	79 (9.6%)	166 (18.9%)	67 (6.9%)	97 (10.1%)

	(n/1000 hasta)	(n/1000 hasta)	p değeri
Major kanama	3.9	2.1	0.08
Major kanama+ cerrahi yerinde kanama	18.0	13.7	0.06

RECORD3: Özet





435.882

Rivaroxaban

Geri dönüşümlü

Faktör Xa inhibitörü

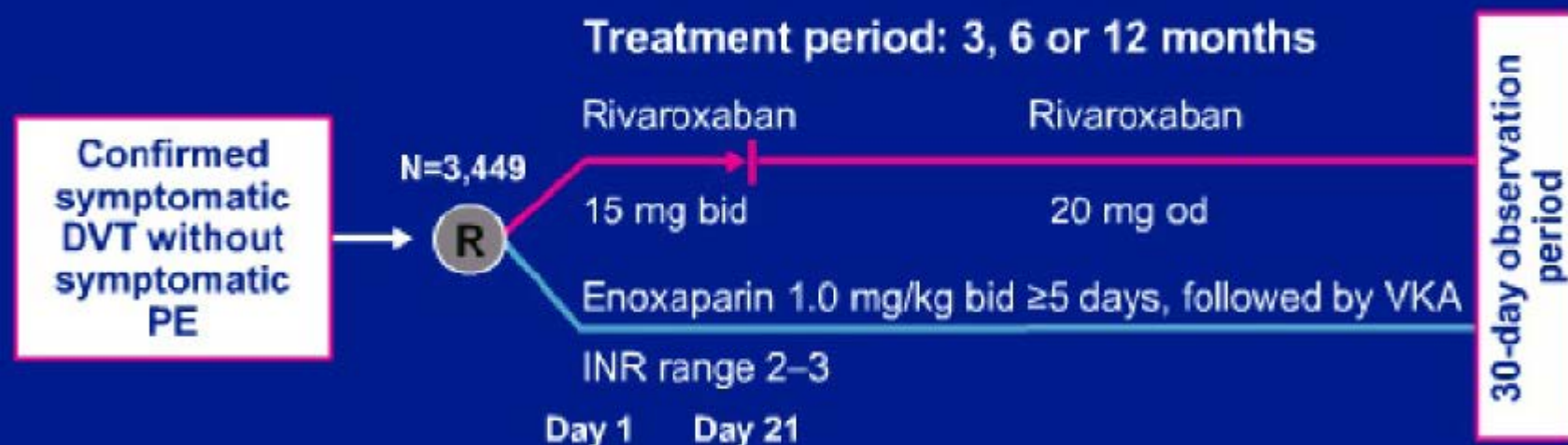
Eylül 2008, Kanada,
Ekim 2008, European Medicines Agency
FDA

Ortopedik Cerrahide
VTE profilaksisinde

EINSTEIN DVT: study design

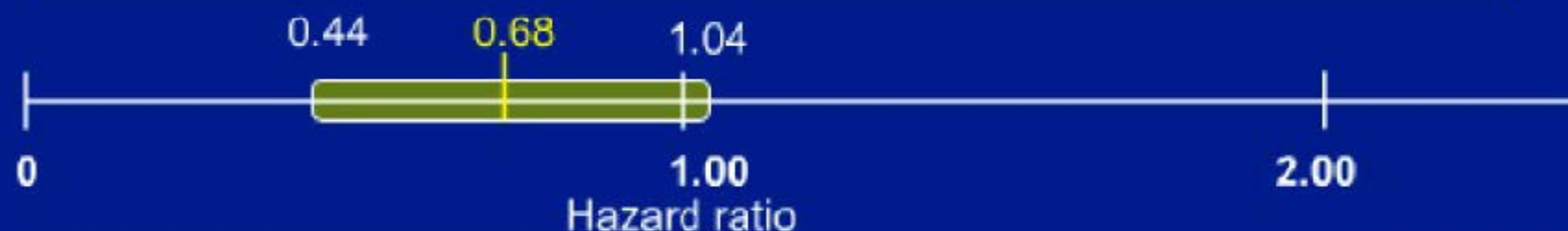
Randomized, open-label, event-driven, non-inferiority study

- ◆ Up to 48 hours' heparins/fondaparinux treatment permitted before study entry
- ◆ 88 primary efficacy outcomes needed



Primary efficacy outcome analysis

	Rivaroxaban (n=1,731)	Enoxaparin/VKA (n=1,718)
	n (%)	n (%)
First symptomatic recurrent VTE	36 (2.1)	51 (3.0)
Recurrent DVT	14 (0.8)	28 (1.6)
Recurrent DVT + PE	1 (<0.1)	0 (0)
Non-fatal PE	20 (1.2)	18 (1.0)
Fatal PE/unexplained death where PE cannot be ruled out	4 (0.2)	6 (0.3)



Rivaroxaban superior	Rivaroxaban non-inferior	Rivaroxaban inferior
$p=0.076$ for superiority (two-sided)	$p<0.0001$ for non-inferiority (one-sided)	

ITT population

ASC Stockholm, H. Buller 31/08/2010

Principal safety outcome analysis

	Rivaroxaban (n=1,718)		Enox/VKA (n=1,711)		HR (95% CI)
	n	(%)	N	(%)	p value
First major or clinically relevant non-major bleeding	139	(8.1)	138	(8.1)	0.97 (0.76–1.22) p=0.77
Major bleeding	14	(0.8)	20	(1.2)	
Contributing to death	1	(<0.1)	5	(0.3)	
In a critical site	3	(0.2)	3	(0.2)	
Associated with fall in Hb ≥ 2 g/dl and/or transfusion of ≥ 2 units	10	(0.6)	12	(0.7)	
Clinically relevant non-major bleeding	129	(7.5)	122	(7.1)	

DVT / PE sekonder korunma

EINSTEIN EXTENSION

Başlangıç tedavisinden sonra 6-12 ay (ortalama 8 ay) içinde Rivaroxaban 20mg/gün (ort 190 gün) ile plasebo karşılaştırması

Randomize çift kör süperiorite çalışması

	Rivaroxaban (n=602)	Plasebo (n=594)
DVT	8 (%1.3)	42(%7.1)
Non fatal PE	%0.3	%0.2
Fatal PE	0	%0.2

DVT / PE sekonder korunma

EINSTEIN EXTENSION

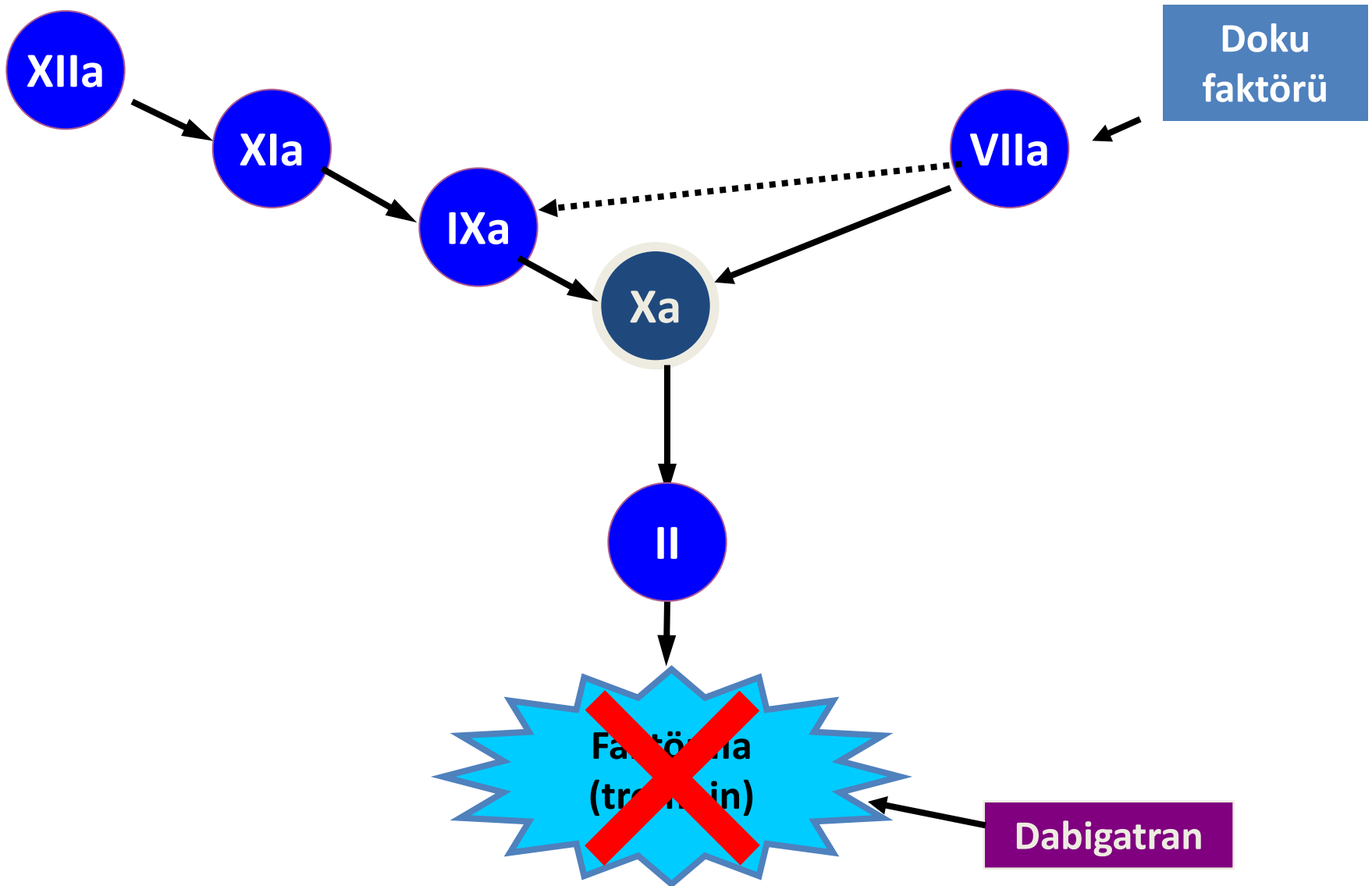
	Rivaroxaban (n=602)	Plasebo (n=595)
Major kanama	4 (%0.7)	0 (p=0.10)
GİS kanaması	3	0
Klinik anlamlı kanama	32	7
Ürogenital kanama	5.4	1.2

KCFT yüksekliği (> 3 kat) (geçici yükseklik)	6	1
---	---	---

Özetle Einstein çalışmaları

- Etkinlik: LMWH/VKA ile non-inferiorite
[HR=0.68(0.44-1.04); $p<0.0001$]
- Güvenlik sonuçları benzer
[HR=0.97(0.76-1.22); $p=0.77$]
- Yaş, kilo, cinsiyet, Cr Cl, kanserden bağımsız etki ve güvenlik
- KC toksisitesi yok

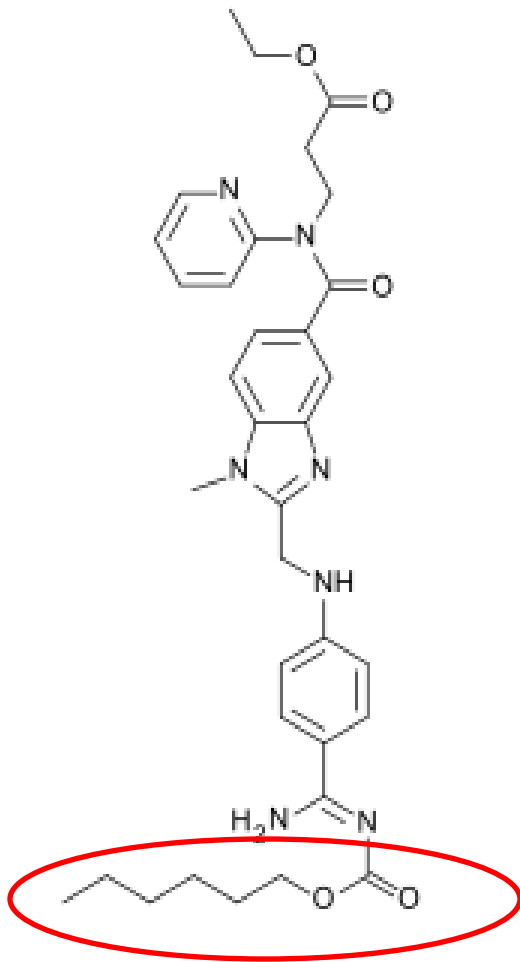
Direk Trombin inhibisyonu



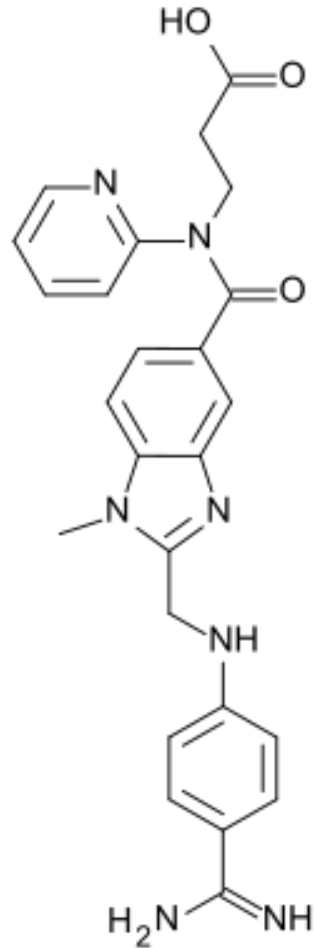
Dabigatran Etexilate

Mart - 2008
European Medicines Agency

Haziran – 2008
Canada



Dabigatran etexilate
MA 627.734



Aktif Dabigatran (etexilate' sız)
MA 471.511

Dabigatran

- Serbest ve bağılı trombini direkt olarak inhibe eder
- Dabigatran etexilate bir prodrog
- Oral alım sonrası hızla karaciğerde dabigatrana çevrilir
- Bu dönüşümde sitokrom P450 rol oynamaz
- Plazma pik konsantrasyonu 1,5 saat
- Yarılanma ömrü 14-17 saat
- Quinine/quinidine,PPI ve verapamil ile ilaç etkileşimi var
- Hepatik dönüşüm sonrası atılımın yaklaşık 80%' i böbreklerden

Dabigatran Çalışmaları

FAZ 3 PROGRAMI



Major ortopedik cerrahilerden sonra VTE proflaksisinde Dabigatran: Faz III çalışma

- Dabigatran 150 ve 220 mg 1x1 / diğer 3 çalışma ile karşılaştırılmış

Çalışma	Cerrahi tipi	Karşılaştırma	Hasta sayısı	Dabigatran alım zamanı	Tedavi süresi
RE-MODEL	TDP	Enoxaparin 40 mg 1x1, pre-op 1 gece önce	2010	Post-op 1–4 saat	6–10 gün
RE-MOBILIZE	TDP	Enoxaparin 30 mg 2x1, Post-op 12–24 saat sonra	2615	Post-op 6–12 saat	12–15 gün
RE-NOVATE	TKP	Enoxaparin 40 mg 1x1, pre-op 1 gece önce	3494	Post-op 1–4 saat	28–35 gün

	Dabigatran etexilate (150 mg od) % (n/N)	Dabigatran etexilate (220 mg od) % (n/N)	Enoxaparin (40 mg od [RE-NOVATE; RE-MODEL]; 30 mg bid [RE-MOBILIZE]) % (n/N)	P-values
RE-NOVATE (THR)				
Total VTE	8.6 (75/874)*	6.0 (53/880)*	6.7 (60/897)	* <i>p</i> <0.0001 for non-inferiority vs. enoxaparin
Major VTE	4.3 (38/888)	3.1 (28/909)	3.9 (36/917)	
Major bleeding	1.3 (15/1,163)	2.0 (23/1,146)	1.6 (18/1,154)	
RE-MODEL (TKR)				
Total VTE	40.5 (213/526)*	36.4 (183/503)**	37.7 (193/512)	* <i>p</i> =0.017; ** <i>p</i> =0.0003 for non-inferiority vs. enoxaparin
Major VTE	3.8 (20/527)	2.6 (13/506)	3.5 (18/511)	
Major bleeding	1.3 (9/703)	1.5 (10/679)	1.3 (9/694)	
RE-MOBILIZE (TKR)				
Total VTE	33.7 (219/649)*	31.1 (188/604)**	25.3 (163/643)	* <i>p</i> =0.0009; ** <i>p</i> =0.02 vs. enoxaparin
Major VTE	3.0 (20/656)	3.4 (21/618)	2.2 (15/668)	
Major bleeding	0.6 (5/871)	0.6 (5/857)	1.4 (12/868)	
bid, twice daily; od, once daily; THR, total hip replacement; TKR, total knee replacement; VTE, venous thromboembolism.				

The NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

(ClinicalTrials.gov)

Dabigatran

Stuart J. Connolly, M.D.,
John Eikelboom, M.D.,
Ellison Themeles, B.A.,
Jun Zhu, M.D., Rafael
Campbell D. Joyner, M.D.

No. at Risk

Warfarin	6019	5802	5710	4595	2945	1322
Dabigatran, 110 mg	6019	5802	5710	4595	2945	1385
Dabigatran, 150 mg	6076	5939	5779	4682	3044	1429

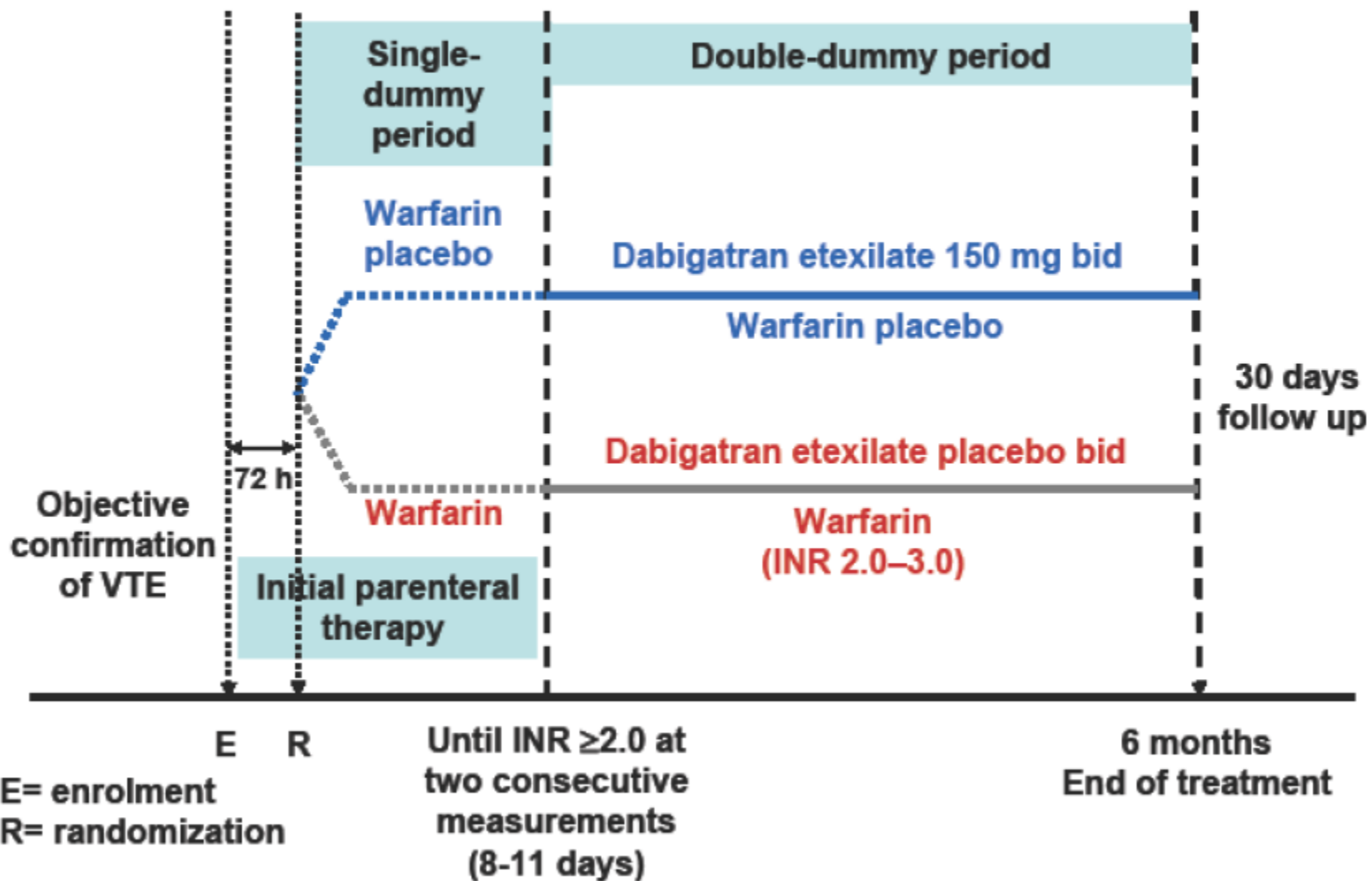
19 Ekim 2010
Atrial Fibrilasyonda iskemik inme
profilaksisinde FDA onayladı
150 mg x 2/gün;
CrCl<30 ml/dak ise 75 mg x 2/gün

ORIGINAL ARTICLE

Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism

Sam Schulman, M.D., Clive Kearon, M.D., Ajay K. Kakkar, M.D.,
Patrick Mismetti, M.D., Sebastian Schellong, M.D., Henry Eriksson, M.D.,
David Baanstra, M.Sc., Janet Schnee, M.D., and Samuel Z. Goldhaber, M.D.,
for the RE-COVER Study Group*

RE-COVER™ Trial Design

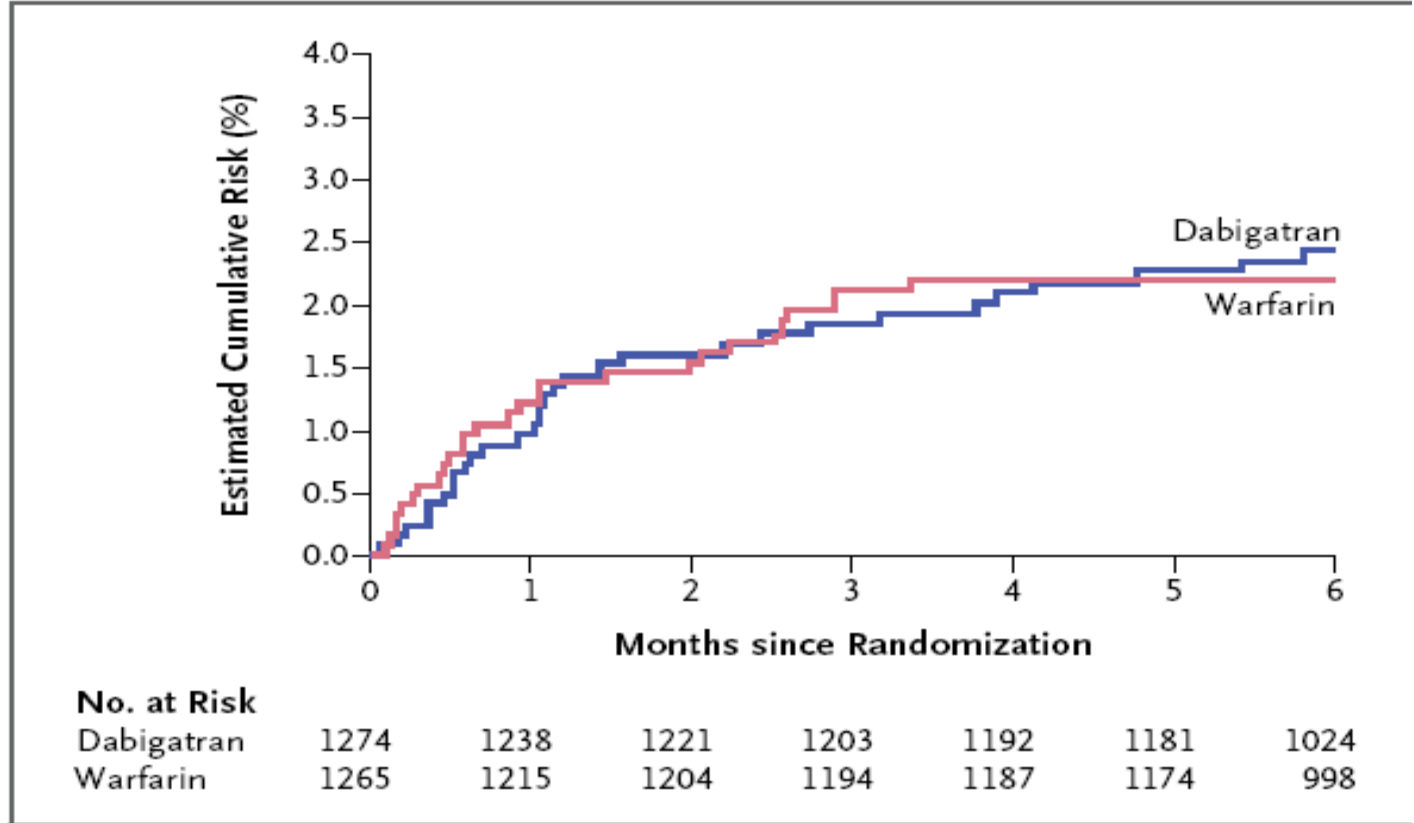


Dabigatran ve VTE Tedavisi

1274 hasta
Akut VTE
150 mgx2/g

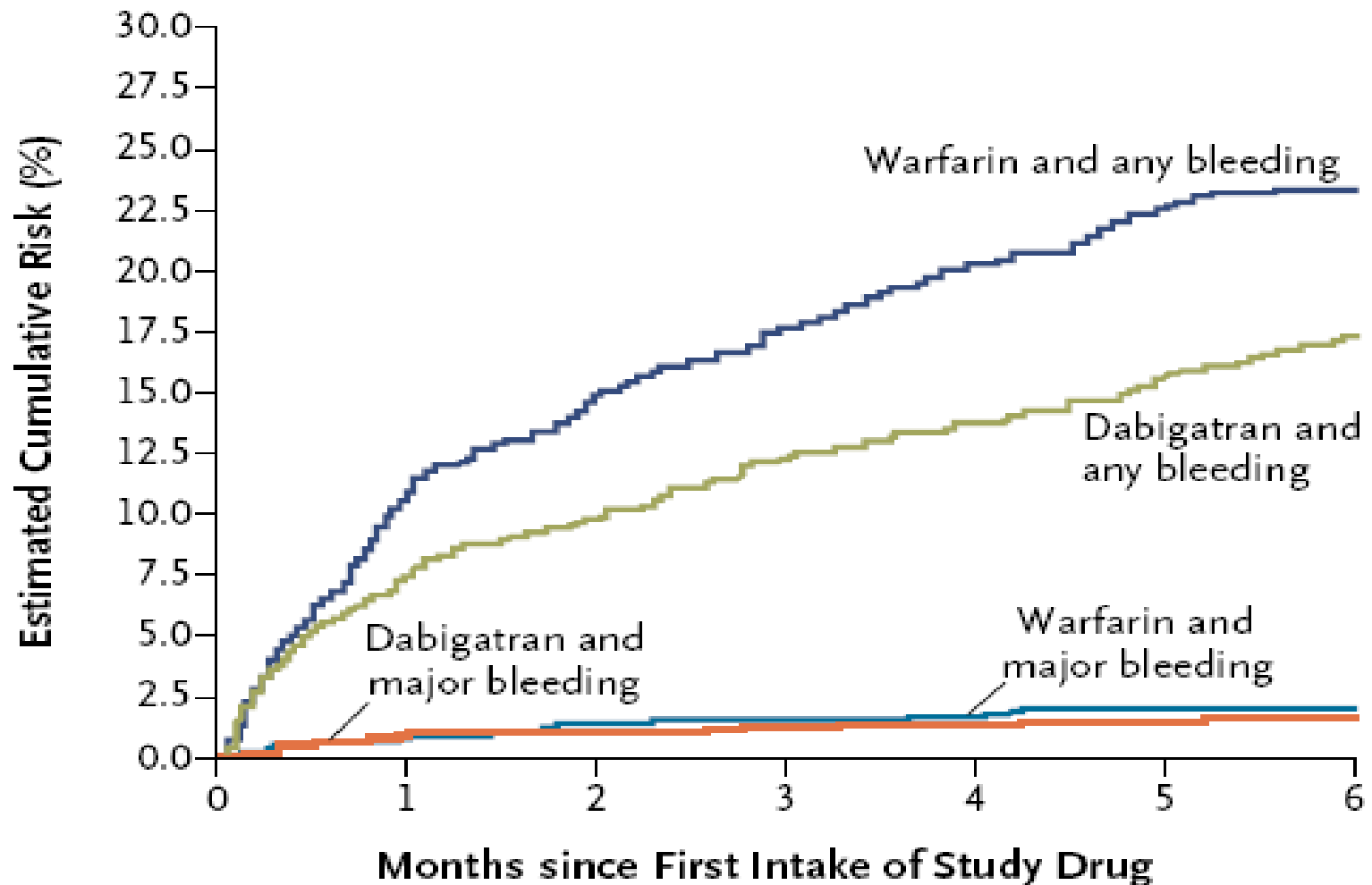
1265 hasta
Varfarin INR 2-3

Etkili
Non-inferior
Kanama % aynı
(%1.6 vs %1.9)



Randomize, çift kör, non-inferiorite çalışması, Ortalama 9 gün parenteral tedavi sonrası

Dabigatran ve Kanama Riski-RECOVER



İstenmeyen Etkiler (RE-LY)

Herhangi bir kolda >5% olan yan etkiler	Dabigatran 110 mg %	Dabigatran 150 mg %	Warfarin %
Dispepsi *	11.8	11.3	5.8
Dispne	9.3	9.5	9.7
Baş dönmesi	8.1	8.3	9.4
Periferal ödem	7.9	7.9	7.8
yorgunluk	6.6	6.6	6.2
Öksürük	5.7	5.7	6.0
Göğüs ağrısı	5.2	6.2	5.9
Artralji	4.5	5.5	5.7
Sırt ağrısı	5.3	5.2	5.6
Nasofarenjit	5.6	5.4	5.6
Diarrhea	6.3	6.5	5.7
Atrial fibrillasyon	5.5	5.9	5.8
Uriner sistem enfeksiyonu	4.5	4.8	5.6
Üst solunum sistemi enfeksiyonu	4.8	4.7	5.2

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

ATI-5923 (Tecarfarin)

- Selektif oral VKOR enzim inhibitörü
- Sitokrom p450 ile metabolize olmuyor
- Düşük ve orta riskli AF' lu hastalarda varfarinden daha güvenilir ve düzenli İNR değerleri (Faz II)
- Faz II/Faz III >600 hasta
- AF, prostetik kapak, Sekonder VTE profilaksisi

New anticoagulants ready to challenge WARFARIN / LMWHs

Indications

- Major orthopedic surgery (THR, TKR)
- Treatment of acute VTE
- Secondary prevention of VTE
- Prophylaxis in medical patients
- Atrial fibrillation
- Acute coronary syndrome

Dabigatran, rivaroxaban *Versus* standard treatment

- More convenient and $\geq$ effectiveness and safety
- Positive results : simple single drug approach for rivaroxaban...
- Positive results
- Ongoing studies
- Dabigatran > warfarin
Apixaban > aspirin
- Increased bleeding, new ongoing studies

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 alınımında bir sınırlama yok

Dezavantajları

- Kısa yarılanma ömrü, bir iki doz atlanmasında etki kaybı
- Antidot yok. Ciddi kanama ve acil durumda algoritma yok
- Geçerliliği ispatlanmış izlem metodu yok
- Özel durumlarda (obezite, yaşlılık, renal yetersizlik) doz ayarlaması ve yönetim algoritması yok
- Pahalı ilaçlar

Drotrekogin alfa

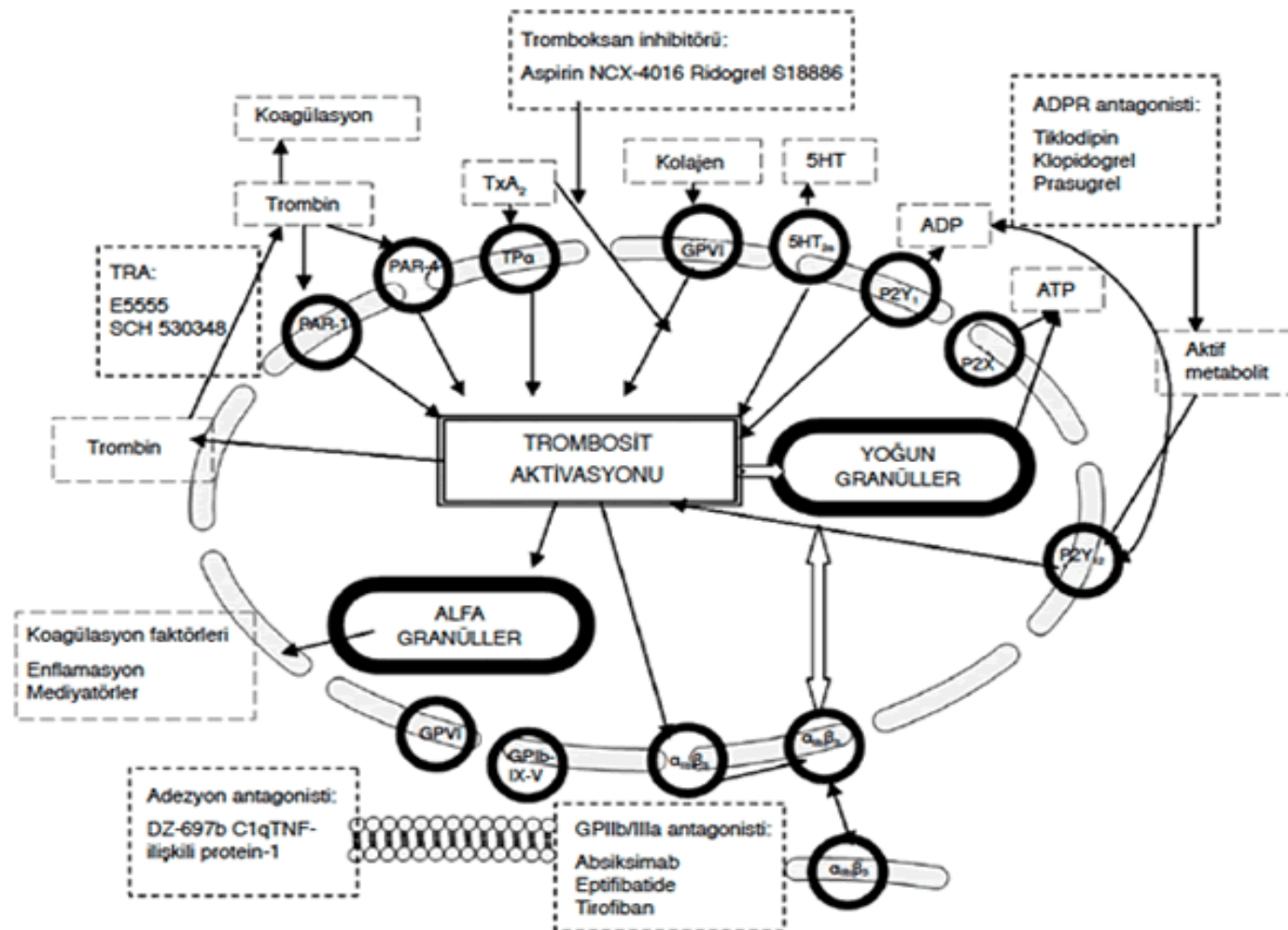
- Aktive edilmiş protein C rekombinant formu
- Faktör Va ve VII
- Yoğun bakım, şiddetli sepsis durumunda antikoagülan ve antiinflamatuvar

Defibrotid

- Deoksiribonukleik asit türevi
- PGI₂, PGE₂ ve tPA'yı artırır
- Venooklüziv hastalık, Per. Arter Hast., tromboflebit, raynaud hast.
- Oral ve IV
- Antikoagulan öz. yüksek değil (Az kanama)
- Antiinflamatuvar ve anti-iskemik etki

Antirombositikler

- Aspirin
- Dipiradomol
- Tiklodipin/klopidogrel/Prasugrel
- Ticagrelor /cangrelor
- GIIb/IIIa inh (absiksimab (antikor) tirofiban, eptifibatid
- Cilastazol



GIIB/IIIA inh (absiksimab (antikor) tirofiban, eptifibatid)

- GIIB/IIIA reseptörleri trombositlerde bulunur. Agregasyonda son basamak.
- Unstable angina ve AKS'de parenteral olarak kullanılır
- DOZ:0.4 mcg/kg/dk 30 dakika,
0.1 mcg/kg/dk inf.(48 hr-108 hr)
- PTCA ve arterektomi sonrası profilaksi
DOZ:10 mcg/kg/dk 3dakika
0.15 mcg/kg/dk inf 36 saat
Kreatin klerensi <30 ml/dak ise doz %50 azaltılır.

İstenmeyen etkileri:

- Kanama (sızıntı veya hafif derecede)
- Trombositopeni
- Bulantı , ateş, üşüme , baş ağrısı (%1,2)

Tiklodipin/Klopidogrel

- Trombosit aktivasyonunda ADP bağımlı yolu inhibe ederek antiplatelet etkisini gösterirler
- Genetik polimorfizm(CYP2C19), PPI'ler ile etkileşim
- AKS olan hastalarda inme, Mİ, ölüm riskini azaltır
- Etkisine direnç gelişebilir
- Ateroskleroz profilaksisinde (MI ve stroke sonrası ,periferik arter hastalığı varlığında), Unstabil angina, NSTEMI , PTCA ve stent sonrası

Doz

- Tiklopidin :2x 250 mg
- Klopidogrel :1x75 mg

İstenmeyen Etkiler

- Tiklopidin: Nötropeni(% 2.4) minör kanama (%10)
Deri döküntüleri(%15) KC toksisitesi (% 4) ,Diare (%22)
- Klopidoğrel :GİS irr.(%15) , Rash (%4.2) , Pruritus (%3.3) , Diare (%4.5) , GİS kanaması (%2), Hepatik tox (< %3) , İCH (% 0,35) , Nötropeni (%0.1)

Prasugrel

- Ön ilaç
- P2Y₁₂ reseptörüne geri dönüşsüz bağlanır
- Etkisi 48 saat
- 30 veya 75 mg doz
- AKS 'de kullanılır
- CYP enzimi ile önemli etkileşime girmez

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

İDEAL ANTİTROMBOSİT İLACIN ÖZELLİKLERİ:

- **Farmakodinamik profil öngörülebilmesi ve bireysel farklılık göstermemeli.**
- **AT etki hızlı başlamalı ve kaybolmalı.**
- **Tedavide kullanılan diğer antitrombotik ilaçlar ile etkileşmemeli.**
- **Hızlı ve Güçlü antitrombotik etki.**
- **Kanama riski ve fiyatı düşük.**

ÖZELLİKLER	Klopidogrol	Prasugrel	Tikagrelor
Sınıf:	Tiyenopiridin	Tiyenopiridin	Triazolopirimidin
Etkinin Geri-dönüşsüzlüğü/ Aktivasyon:	• Geri-dönüşsüz • Ön-ilaç	• Geri-dönüşsüz • Ön-ilaç	• Geri-dönüslü • Aktif-ilaç
AT etkinin başlaması/ Etki süresi:	• 2- saat • 3-10 gün	• 30 dakika • 5- 10 gün	• 30 dakika • 3- 4 gün
Dozu:	• YD: 600 mg PKG'de veya öncesinde. FLT'de 300 mg. • İD: 75 mg/gün. • Erken PKG'ye gidenlerde, kanama riski düşük hastalarda 600 mg YD'yi takiben, 7 gün 150 mg/gün.	• YD: 60 mg, koroner anatomi görülüp PKG'ye karar verildikten sonra 1 saat içinde. • İD: 10 mg/gün. <60 kg olanlarda 5 mg/gün.	• YD: 180 mg,PKG'de veya öncesinde. • İD: 90mg, günde iki defa.

Prasugrel- TRITON (TIMI 38):

PKG'ye giden AKS'lerde ASA'ya eklenen Prasugrel, klopidoğrel ve ASA'dan daha üstün bulunmuştur.

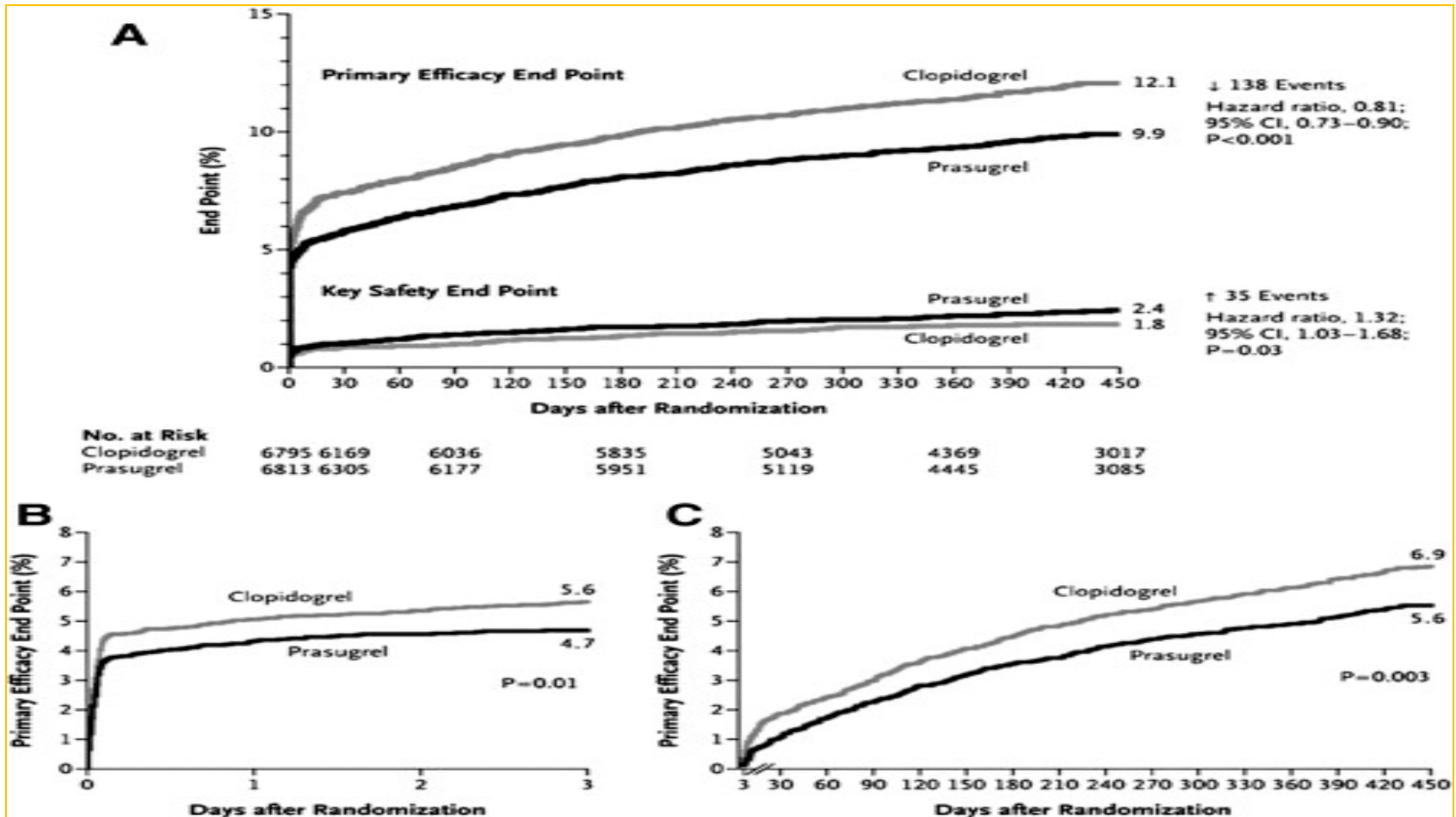
- **Faydası özellikle Perkutan koroner girişime(PKG) giden STEMI'de belirgin.**

Tikagrelor- PLATO:

PKG'ye giden orta- yüksek riskli NSTE-AKS veya STEMI'de: ASA'ya eklenen Tikagrelor KLOP ve ASA'dan üstün bulunmuştur.

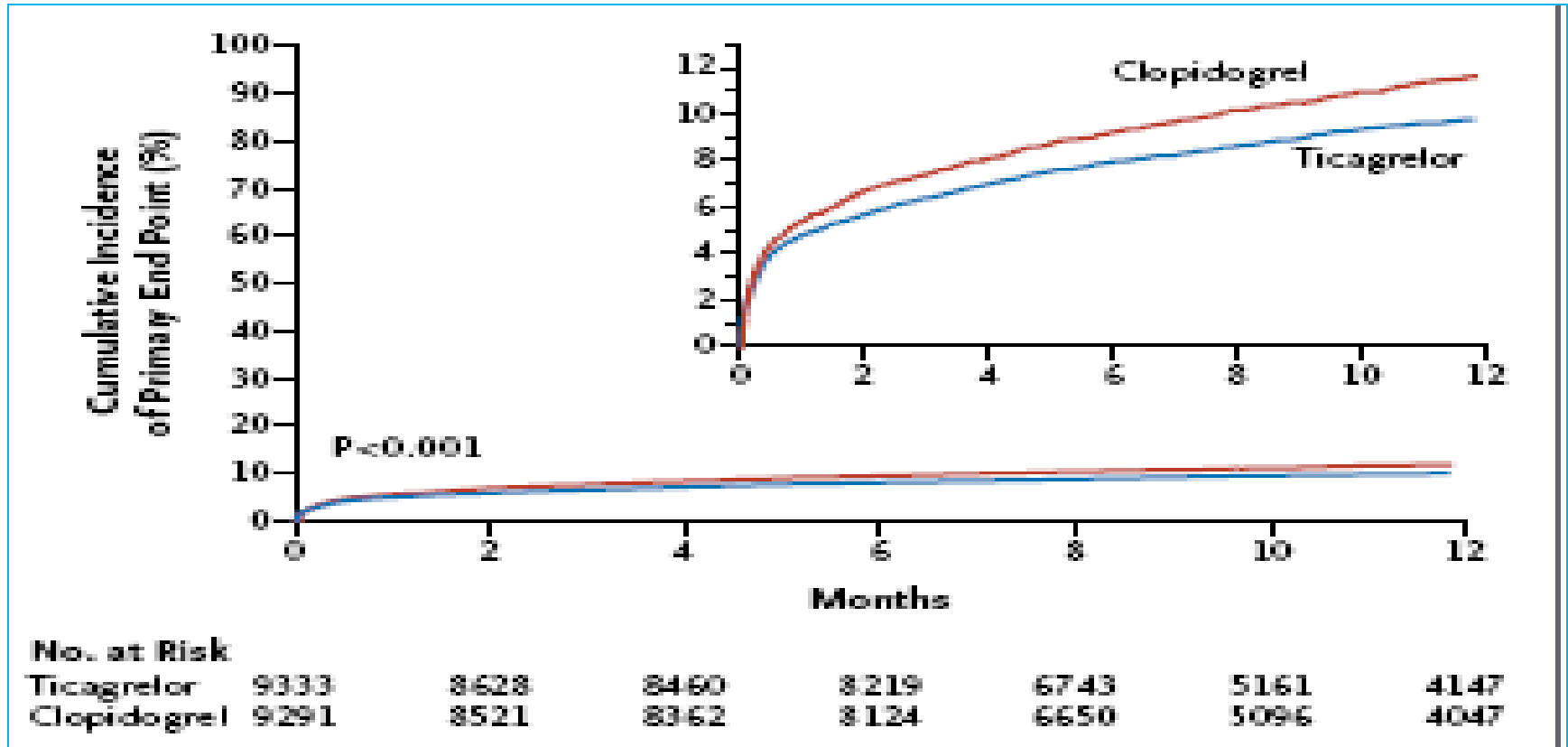
- **Tikagrelor ile, kanama olayları KLOP'a kıyasla artmadan KV ölüm, Mi ve inme anlamlı azalmıştır.**

TIMI 38: - clopidogrel'e göre Prasugrel ile KV ölüm, Mİ veya inmede azalma (A) . Fayda erken oluşmakta (B), >15 ay (uzun süre) (C).



(*NEJM* 2007;357;2001-15)

PLATO: - Tikagrelor ile (KV ölüm,Mİ, inme) clopidogrel'e kıyasla daha az gelişmiştir (12 ayda %9.8 ve %11.7).



(N Engl J Med 2009;361:1045-57.)

Patients	n	Clopidogrel, %	Prasugrel, %	<i>P</i>
Diabetics	3146	2.6	2.5	0.81
Nondiabetics	10 462	1.6	2.4	0.02
All patients	13 457	1.8	2.4	0.03

Events	Ticagrelor, n/N (%)	Clopidogrel, n/N (%)	Hazard Ratio (95% CI)	<i>P</i>
Primary end point	864/9333 (9.8)	1014/9291 (11.7)	0.84 (0.77–0.92)	<0.001
Major bleedings, TIMI criteria	657/9235 (7.9)	638/9186 (7.7)	1.03 (0.93–1.15)	0.57
Non-CABG-related major bleeding, TIMI criteria	221/9235 (2.8)	177/9186 (2.2)	1.25 (1.03–1.53)	0.03

Circulation 2010 ;121: 171- 179

Tablo 2. Klopidoğrelin kısıtlamaları ve yeni ilaçların yararları

Klopidoğrelin kısıtlamaları	Yeni ilaçların potansiyel üstünlükleri
1. Direnç (response variability)	1. Daha az direnç (prasurgel)
2. Etki başlangıcının uzun oluşu	2. Etkinin kısa sürede başlaması (cangrelor, ticagrelor)
3. İlaç etkileşimleri	3. Daha az ilaç etkileşimi (prasurgel)
4. Genetik etkiler	4. Daha az kanama (ticagrelor)
5. Kanama	5. Doğrudan etki (cangrelor, ticagrelor)
	6. Geri dönüşebilme (cangrelor, ticagrelor)

Sonuç:

- ✓ ADPİ'lerin birbirlerine klinik üstünlüğü net değildir (AHA - 2013).
- ✓ Her iki yeni ADPİ'nin AT etkisi Klopidoğrele göre daha hızlı, güçlü ve öngörülebilir olduğundan, klinik faydası daha fazladır, buna karşılık kanama riski daha yüksektir.

- 1. AKS'lerde Aspirin bazal AT tedavi olarak kalmalı ve**
- 2. ASA'ya ADPİ'lerden biri eklenmeli, PKG'ye gidenlerde STEMI'de Ki değilse Prasugrel, NSTEMI'de Tikagrelor clopidogrel'in yerine geçmesi önerilmelidir.**

Antitrombotik (fibrinolitik) (trombolitikler)

Fibrinoliz, pıhtılaşma sonucu oluşan fibrin'in parçalanması suretiyle, pıhtının erimesidir. Fibrin, plazmin adı verilen proteolitik bir enzim tarafından eritilir.

Plazminojen, plazminin prekürsörüdür ve fibrinolitik ilaçlar plazminojenin plazmine dönüşümünü aktive ederler.

Streptokinaz,ürokinaz,anistreplaz,alteplaz,reteplaz, tenekteplaz

- PE,DVT,Mi ve inmede İV yoldan kullanılırlar
- Mi de mortaliteyi azaltırlar
- İskemik inmede ilk 3 saat içinde verilmelidirler.

Streptokinaz

C grubu β -hemolitik streptokoklardan elde edilen bir maddedir (diğer fibrinolitiklerden daha fazla alerji ve anaflaksi). Plazminojenle kompleks yaparak onun plazmine dönüşümünü aktive eder.

Trombusta fibrine yapışmış plazminojen yanında, kanda dolaşan serbest plazminojeni de aktive eder. Bunun sonucunda hiperplazminemiye bağlı kanamalar oluşabilir.

Ürokinaz

Hem fibrini hem de fibrinojeni yıkar. Endojen bir maddedir. İnsan f3tal b3brek h3cre k3lt3rlerinden elde edilir. Çok pahalı bir ilaç olduğundan genellikle streptokinaza duyarlı olan kimselerde kullanılır.

Alteplaz (rt-PA)

Vücutta damar endotelinde sentezlenen bu maddenin tedavide rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilen preparatı kullanılmaktadır.

Fibrine bağlı plazminojeni hızla aktive eder (fibrin selektif).

Eski pıhtıları streptokinaz ve ürokinaza göre daha iyi parçalayabilmektedir.

- Anistreplaz trombüs üzerindeki plazminojene daha selektif etki eder (yaygın kanama yapma olasılığı düşük)
- Alteplaz, Reteplaz, Tenekteplaz insan tPA'sının rekombinant varyantıdır
- Tenekteplaz uzun yarı ömür (fibrin spesifitesi özelliği tPA'dan fazla)

Teşekkürler..