

ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ

Antikoagülanlar, yeni trombüslerin oluşmasını ve dolayısı ile mevcut trombüsün genişlemesini önler. Antikoagülan ilaçlar; standart (fraksiyone olmamış) heparin (SH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), parenteral direkt trombin inhibitörleri, fondaparinuks, danaparoid, K vitamini antagonistleri (KVA) ve yeni oral antikoagülanlardır (YOAK).

Pulmoner tromboembolizmde antikoagülan tedavinin bir an önce başlanması nüksü ve mortaliteyi azaltır, ancak kanama riski açısından hastaların dikkatle değerlendirilmesi ve yakın izlenmesini gerektirir.

Hızlı antikoagülasyon i.v. SH veya s.c. DMAH veya s.c. fondaparinuks gibi parenteral antikoagülan ajanlarla ve YOAK'lar ile sağlanır. Daha sonra tedaviye genellikle oral K vitamini antagonistleri veya YOAK'lar ile devam edilir (1-4). En az üç ay süresince (3-6 ay) uygulanan antikoagülan tedavi (sekonder profilaksi) nüks ve erken mortaliteyi belirgin olarak azaltır.

STANDART HEPARİN

Fraksiyone olmamış heparin, antikoagülan aktivitesini antitrombin (AT) üzerinden gösterir. Heparin AT ile bağlanır. Böylece antitrombin yoluyla faktör Xa'yı inaktive eder. Faktör Xa inhibisyonuna karşın, AT aracılı trombin inaktivasyonu için heparin-antitrombin ve trombin kompleksine gereksinim vardır. Heparin AT aracılığı ile etki yaptığından bir indirekt trombin inhibitörü olarak kabul edilmektedir.

Heparin-AT kompleksi trombin yanında, FXIa, FXa ve FIXa'yı da inhibe etmektedir. Antikoagülan etkisinden bağımsız bir mekanizma ile trombositleri ve endotel hücrelerini etkileyerek kanamaya neden olabilir. Heparin osteoblast oluşumunu baskımlarken, osteoklastları aktifleştirerek kemik kaybını artırır (5). Plazma yarılanma ömrü doza bağlı olarak 30 dakika ile 3 saat arasında değişir. İntravenöz infüzyon veya subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Heparinin intravenöz olarak bir defada yükleme dozu verildikten sonra sürekli i.v. infüzyon şeklinde uygulanması tercih edilir.

Heparin, yarı ömrünün kısa olması, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ile etkinliğinin izlenebilmesi ve protamin sülfat ile tamamen nötrale edilebilmesi nedeniyle kanama riski yüksek hastalarda DMAH'lara göre daha avantajlıdır. Akut masif PTE olgularında trombolitik tedavi sonrasında veya embolektomi uygulanacak hastalarda SH ile i.v. infüzyon tedavisi tercih edilmelidir.

Sürekli i.v. infüzyonun etkinliği başlangıç dozuna bağlıdır. Başlangıçta yükleme dozu olarak 80 IU/kg heparin i.v. bolus uygulanır. Ardından, 18 IU/kg/saat veya 1300 IU/saat hızda, %5'lik dekstroz solüsyonu içinde sürekli infüzyona geçilir. Infüzyon pompası veya doz ayarlayıcı set en uygun kullanım yöntemidir. Heparinin terapötik indeksi çok dar olduğundan antikoagülan etkisi ve kanama riski, aPTZ ile yakından izlenmelidir (Tablo 1) (6). Toplam günlük doz 35000 uluslararası üniteyi (IU) aştığında kanama riski belirgin olarak artmaktadır. Günlük heparin dozu bu

Tablo 1. Vücut ağırlığına göre SH uygulaması

Değişken	Heparin Dozu
Başlangıç heparin dozu	80 IU/kg bolus, sonra 18 IU/kg/saat infüzyon
aPTZ* <35 sn (1,2 x kontrol)	80 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 4 IU/kg/saat arttır
aPTZ 35-45 sn (1,2-1,5 x kontrol)	40 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 2 IU/kg/saat arttır
aPTZ 46-70 sn (1,5-2,3 x kontrol)	Heparin dozlarında değişiklik yapma
aPTZ 71-90 sn (2,3-3,0 x kontrol)	İnfüzyon hızını 2 IU/kg/saat azalt
aPTZ >90 sn (>3,0 x kontrol)	İnfüzyonu 1 saat durdur, sonra infüzyon hızını 3 IU/kg/saat azalt

*aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

düzeyin üzerine çıkılmasına rağmen, aPTZ hedef aralığa ulaşmıyorsa "heparin direnci" düşünülmelidir. aPTZ'nin normal değeri 25-35 saniyedir. Heparin için önerilen "hedef aPTZ değeri", hastanın bazal kontrol değerinin, ya da normal aPTZ'nin üst değerinin 1,5 katı olmalıdır (7). aPTZ değerleri ilk 24 saat içinde hedef düzeye ulaşmaz ise nüks riski 15 katına kadar artabilir (8). İdame aPTZ değeri, kontrol değerinin veya normal aPTZ üst değerinin 1.5-2.5 katı arasında olmalıdır.

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı istenen düzeye çıkana kadar ilk 24 saat boyunca "her altı saatte bir" aPTZ değeri ölçülür. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı istenen düzeye ulaşıldıktan sonra günlük ölçümlere geçilir. Aksi takdirde aPTZ uygun düzeye gelinceye kadar "altı saatte bir" bakılmaya devam edilir.

Subkutan SH uygulamasında monitorizasyona gerek yoktur. Bu uygulamada s.c. 333 IU/kg yükleme dozunu takiben günde iki defa s.c. 250 IU/kg dozda devam edilir. İlk 24 saat içinde tedaviye varfarin eklenir. Ardışık iki gün INR değeri 2,0-3,0 arasında bulunduğu SH kesilir. Fraksiyone olmamış heparin uygulaması sırasında yapılması gereken işlemler Tablo 2'de verilmiştir (9).

Heparinin en sık görülen yan etkisi kanamadır. Majör kanama komplikasyonu %0-2 arasındadır (10). Aktive parsiyel tromboplastin zamanının aşırı uzaması, son bir ay içinde ameliyat öyküsü, kronik böbrek yetmezliği, karaci-

ğer hastalığı, ciddi trombositopeni ($<50.000/mm^3$) ile birlikte antiagregan tedavisi (aspirin, klopidogrel vb.) gibi durumlarda kanama riski yüksektir. Heparin, sodyuma aşırı duyarlılığı olan hastalarda, ağır trombositopeni varsa, disemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol edilemeyen aktif kanamalarda ve intrakraniyal kanama kuşkusunda heparin mutlak olarak kontraindikedir (Tablo 3).

Heparin plazma proteinlerine, trombositlerden salınan proteinlere (Platelet Faktör 4) ve endotel hücrelerine bağlanır. Böylece hem tedavi sırasında etkili dozun kişiden kişiye farklı düzeylerde olmasına, hem de tromboz ile giden heparine bağlı trombositopeni (HIT) komplikasyonuna yol açabilir. Heparin tedavisinin ilk 2-5 gününde asemptomatik, kısa süreli, hafif ve geçici bir trombositopeni gelişebilir. Benign trombositopeni olarak tanımlanan bu durumda heparinin kesilmesi gerekmez. Hastaların %1-5'inde ise uygulamaya başladıktan sonraki 5-15 gün içinde geç trombositopeni gelişebilir ve bu durum "heparine bağlı immün trombositopeni" (HIT) olarak bilinir (*Bakınız tedaviye bağlı komplikasyonların yönetimi bölümü*). Heparin, hamilelik ve laktasyon döneminde güvenle kullanılabilir. Heparin, aldosteron salgısını azaltarak hiperkalemi riski yaratabilir. Tedavi uzadıkça bu risk artar; bu nedenle tedavi bir haftadan uzun sürerse potasyum düzeyleri ölçülmelidir. Bir ay veya daha uzun süre heparin kullanımı osteoporozu neden olabilir.

Tablo 2. Standart heparin (SH) ile antikoagülan tedavi yaklaşımı

İndikasyon	Yapılması Gerekenler
VTE kuşkusu	<ul style="list-style-type: none"> Bazal aPTZ, INR (veya PZ) ve hemogram alınır. Heparin için kontraindikasyon varlığı araştırılır. Tanıyı doğrulayıcı testler istenir.
VTE tanısı	<ul style="list-style-type: none"> Yükleme dozunda (80 IU/kg) heparin verilir. Heparin infüzyonuna (18 IU/kg/saat) başlanır. Altı saat sonra aPTZ değerine bakılır ve hedef aPTZ değerine ulaşmak için uygun heparin dozu verilir. Tedavi başlangıcından itibaren SH kesilene kadar gün aşırı trombosit sayımı yapılır (Son 100 gün içinde heparin almış olanlarda tedaviden önce bazal tedavi başladıktan sonra 4. saatte tekrar trombosit sayımı istenir). Hedef aPTZ değerine ulaşıldığında K vitamini antagonisti başlanır (genellikle ilk 24 saat içinde*). En az beş gün heparin ve K vitamini antagonisti birlikte verilir. INR değeri 24 saat arayla iki defa 2-3 aralığında bulunduğu SH kesilir. INR değeri 2-3 arasında tutulacak şekilde K vitamini antagonisti ile tedaviye devam edilir.

*Heparin tedavisinin uzatılması önerilen trombüs yükü fazla olgularda ve/veya kanama riski yüksek olgularda 24 saatten daha geç başlanabilir.

Tablo 3. Heparin tedavisinin kontraindikasyonları

Göreceli Kontraindikasyonlar	Kesin Kontraindikasyonlar
Hemorajik diyatez	Heparin sodyuma aşırı duyarlılığı olan hastalarda
Malign hipertansiyon	Disemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol edilemeyen aktif kanamalarda
Peptik ülser	Intrakraniyal kanama kuşkusunda
Göz cerrahisi	Ağır trombositopeni ($<50.000/mm^3$) varlığında
Epidural anestezi	Heparine bağlı trombositopeni öyküsü varlığı
Beyin cerrahisi operasyonu geçirilmiş olması	

Heparin direnci

Venöz tromboembolizm tedavisinde hastaların bir bölümünde "kilodan bağımsız olarak" yüksek dozda heparine (>35000 IU/gün veya 1667 IU/saati aşarsa) ihtiyaç duyulması "heparin direnci" olarak tanımlanır. Başlıca nedenleri arasında artmış heparin klirensi, heparin bağlayan proteinlerde artış, antitrombin eksikliği, fibrinojen ve faktör VIII düzeyinde artış bulunmaktadır. Bu olgularda, aPTZ düzeyi subterapötik düzeylerde kalırken, plazma heparini hedeflenen düzeydedir. Heparin direnci kuşkusunu olan hastalarda heparin dozunun aPTZ değerleri ile değil de plazma heparin düzeyleri (anti-faktör Xa konsantrasyonunu 0,35-0,7 U/mL olacak şekilde) ile kontrol edilmesi daha doğrudur. Bu durumda, heparin bağlayıcı proteinlere daha az bağlanmalarından dolayı SH yerine DMAH'ler tercih edilebilir (11).

DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLILIK HEPARİNLER

Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin, ortalama molekül ağırlıkları 5000 Da olup, anfraksiyone heparinin depolimerizasyonu ile elde edilirler. Her bir DMAH farklı depolimerizasyon yöntemi ile hazırlandığından farmakokinetik özellikleri ve antikoagülan aktiviteleri de değişkenlik gösterir. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin SH'den farkı, faktör Xa'yı 1000 kat daha fazla inhibe edebilmeleridir.

Fraksiyone olmamış heparin ile karşılaştırıldığında DMAH'lerin biyoyararlanımları daha iyi, yarılanma süreleri ise daha uzundur (2-4 kat). Plazma proteinleri ve endotel hücrelerine, makrofajlara daha az bağlanırlar. Trombini Faktör Xa' ya göre daha az inhibe ederler.

Eliminasyon yarı ömrü subkutan uygulama sonrası 3-6 saat arasında olup, standart heparinin aksine dozdan bağımsızdır. Bu yüzden DMAH'ler kiloya uygun dozda laboratuvar izlem gerektirmeden uygulanabilir. Özel koşullar dışında protrombin zamanı (PZ) ve aPTZ'de herhangi bir uzamaya yol açmamaları nedeniyle, kullanımları sırasında monitorizasyona gerek yoktur. Platelet Faktör 4'e daha az bağlandıkları için HIT daha seyrek görülür. Uzun süreli kullanımlarda standart heparine göre osteoporoz riski daha düşüktür (12).

Karşılaştırmalı çok sayıdaki çalışmada, nüks yönünden DMAH'lerin en az SH kadar etkili oldukları bildirilmiştir (13,14). DMAH'ler subkutan yolla, vücut ağırlığına göre uygulanırlar. Profilaksi amacıyla kullanılan dozları sabittir. Genellikle günde iki kez verilmekle birlikte günde tek doz uygulanan preparatları da mevcuttur. Ülkemizde bulunan

DMAH'ler ve tedavi dozları Tablo 4'de verilmiştir.

- Böbrek yetmezliğinde (kreatinin klirensi <30mL/dk olanlarda) SH tercih edilmelidir. DMAH kullanma zorunluluğu varsa günlük doz %50 azaltılmalıdır ve zirve anti-Xa aktivitesi monitorize edilerek doz ayarlanmalıdır.
- Vücut ağırlığı 50 kg'ın altı veya 100 kg'ın üstündeki hastalarda DMAH dozu, plazma anti-faktör Xa düzeyi ile kontrol edilmelidir (8,14). Tedavinin kiloya göre ayarlanarak subkutan uygulanması ile anti faktör-Xa aktivitesi ortalama 4 saatte zirve yapar. Bu nedenle kullanımdan sonraki 4. saatte anti-Xa düzeyine bakılmalıdır. Hedef anti-Xa aktivite düzeyleri Tablo 4'te görülmektedir.

Fraksiyone olmamış heparin ile DMAH'ler arasında hemorajik komplikasyonlar ve mortalite açısından fark olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (15,16). Majör kanama ve nüks açısından DMAH'lerin daha avantajlı olduğu yakın zamanda yapılan bir meta-analizde bildirilmiştir (9). Ancak American Collage of Chest Physicians (ACCP)'nin 2012 uzlaşısı raporunda majör kanama açısından da fark olmadığı görüşü benimsenmiştir. Bu nedenle akut PTE tedavisinde DMAH'lerin SH'e tercih edilebileceği bildirilmektedir (2,17-19). DMAH'ler hamilelik dönemi ve emziren annelerde güvenle kullanılabilirler.

Fondaparinuks

Pentasakkarit (fondaparinuks), aktif faktör X'un (Xa) sentetik ve selektif bir inhibitörüdür. Yarılanma süresi 15-20 saat olduğundan günde tek doz s.c. uygulanır. Doz ayarlaması ve laboratuvar testleri gerektirmez. Venöz tromboembolizmin hem profilaksi hem de tedavisinde kullanılabilir. Fondaparinuks hemodinamik olarak stabil olan akut PTE'li hastalarda intravenöz heparin kadar güvenilir ve etkili bulunmuştur (20,21). Platelet Faktör 4 (PF4) ile etkileşimi bulunmadığı için trombositopeniye neden olmaz. Bu nedenle heparine bağlı trombositopenide anti-koagülan olarak heparin yerine kullanılabilir. Kanama riski DMAH'lerden daha fazladır ve antidotu yoktur.

Ancak ülkemizde şu anda sadece ortopedik kalça operasyonları sonrası profilaksi için onayı bulunmaktadır. Heparine bağlı trombositopenide, yatan hastalarda sağlık raporu ile kullanılabilir. Ayaktan hastalarda, yalnızca Sağlık Bakanlığına indikasyon dışı başvuru ile geri ödemesi bulunmaktadır.

Tablo 4. Ülkemizde bulunan düşük molekül ağırlıklı heparinler ve terapötik dozları

DMAH	Doz	Hedef Anti-Xa U/mL
Enoksoparin	1 mg/kg/12 saat veya 1,5 mg/kg/24 saat (180 mg/gün'ü geçmeyecek)	0,6-1
Dalteparin	100 IU/kg/12 saat veya 200 IU/kg/24 saat (18000 IU/gün'ü geçmeyecek)	1,05 (Tek doz uygulama)
Nadroparin	85,5 IU/kg/12saat veya 171 IU/kg/24 saat (17100 IU/gün'ü geçmeyecek)	0,6-1
Tinzaparin	175 IU/kg/24 saat	0,85
Parnaparin*	6400 IU/24 saat	

*DVT tedavisinde

Tedavi dozu vücut ağırlığına göre değişmektedir. Tedavi dozu 50 kg'ın altında olan hastalarda 5 mg/gün, 50-100 kg arası hastalarda 7,5 mg/gün ve 100 kg'ın üstü hastalarda 10 mg/gün'dür. Tıpkı diğer parenteral antikoagülanlar gibi fondaparinux tedavisi de en az beş gün sürdürülmelidir (20,21).

K VİTAMİNİ ANTAGONİSTLERİ

K vitamini antagonistleri (KVA) arasında en fazla tercih edilen ve en yaygın kullanılan ilaç "sodyum varfarin" dir. K vitaminine bağlı olarak karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin [protrombin (faktör II), faktör VII, faktör IX ve faktör X] sentezlerini inhibe ederek etki gösterirler.

Tablo 5. Varfarin ile birlikte kullanılmaması gereken ilaçlar

Antibiyotikler	Antitrombosit ajanlar
Sefaleksim	Aspirin
Sefradin	Klopidogrel
Sefalosporinler	Aspirin + Klopidogrel
Metronidazol	Non steroid antiinflatuar ajanlar (NSAİD)
Kotrimaksazol	COX-2 selektif NSAİD
Levofloksasin	Antidepresan ajanlar
Norfloksasin	Selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI)
Amoksisilin	Tramadol
Amoksisilin/klavulanik asit	
Doksisiklin	
Flukanazol	

Tablo 6. Varfarin ile etkileşen ilaçlar

Etkinliği Arttıranlar	Etkinliği Azaltanlar
Antibiyotikler	Alkol
Makrolidler, Penisilin G, Sefalosporinler Kloramfenikol, Florokinolonlar	
Antidepresanlar	Tüberküloz ilaçları
Fluksetin, Sertralin	Rifampin
Antifungallar	Antifungallar
Kapesitabin	Griseofulvin
Flukanazol	
İtrakonazol	
Mikonazol (intravajinal, oral, sistemik)	Antikonvülsanlar
Antikonvülsanlar	Karbamazepin
Fenitoin, Valproat	Antipsikotikler
H2-reseptör antagonistleri	Haloperidol
Simetidin, ranitidin	Hipolipidemikler
Hipolipidemik ilaçlar	Atorvastatin, pravastatin
Klofibrat, simvastatin	İmmüsupresifler
İmmüsupresif ilaçlar	Azatiopurin
Kortizon	Antitroid ilaçlar
Non-steroidal anti-inflatuarlar	Metimazol, propiltiourasil
Asetaminofen, aminosalisilik asit , aspirin, diklofenak, piroksikam	Barbitüratlar
Proton pompa inhibitörleri	Fenobarbital, sekobarbital
Lansoprazol, omeprazol	Vitaminler
Vitaminler	C vitamini (yüksek doz), K vitamini
E vitamini	

Tablo 7. Koagülasyonu etkileyen bitkiler

Grup	Örnekler
Kumarin içeren bitkiler	Kereviz, acı ağaç, maydanoz, karahindiba, anason, meyan kökü, papatya, At kestanesi, bohça otu, çarkifelek çiçeği, çemen, dağ kestanesi, frenk inciri, ısırgan otu, kaşıkotu, kırmızı biber, kırmızı yonca, melekotu, melilot, parmakotu, sinameki, su rezenesi, su yoncası, tatlı yonca, yabancı turp, yabancı havuç, yabancı kıvrık salatası, yonca, zargan.
Antikoagülan özelliği olan bitkiler	Deniz yosunu, kara silcan
Salisilat içeren ve/veya antiplatelet özelliklere sahip olan bitkiler	Karahindiba, karanfil, yer elması, zencefil, ayakotu, demirhindi, fil kulağı, gilobru germisek, Ginseng, koyungözü, Kaşıkotu, keklik üzümü, meyan-kökü, sarımsak, su yoncası, sinameke, karayılan kökü ekstresi, su rezenesi, süt otu, söğüt, toz ağacı, anıt ağacı.
Fibrinolitik özelliklere sahip olan bitkiler	Kırmızı biber, sarımsak, soğan, ananas, Ginseng.
Koagülan özelliklere sahip olan bitkiler	Civanperçemi, kaşıkotu, ökseotu

Standart heparin veya DMAH ile başlanan tedavinin ilk 24 saatinde tedaviye KVA'ların eklenmesi uygun olur. Trombüs yükü fazla ve/veya kanama riski yüksek olgularda KVA'lar daha geç dönemde tedaviye eklenebilir. Kanama riski düşük olanlarda ilk 2 gün 10 mg verilmesi, INR değerinin daha çabuk ≥ 2 değerine ulaşmasını, dolayısıyla hastane yatış süresinin kılmasını sağlar. Kanama riski olanlar ve yaşlı hastalarda (>75 yaş) varfarin tedavisine 5 mg/gün dozunda başlanması önerilir (22). Antikoagülan tedaviye tek başına, doğrudan KVA'lar ile başlanmamalıdır. Bunun nedeni KVA'ların sadece pıhtılaşma faktörlerini değil aynı zamanda antikoagülan etkisi olan "protein C" ve "protein S"yi de inhibe etmeleridir. Ayrıca varfarin etkisi için ortalama 36 saatlik süreye gereksinim vardır. Bu süre içinde hastada mevcut hiperkoagülabilitate önlenemeyecektir. Yarılanma ömürleri yaklaşık 7 saat gibi az olan doğal antikoagülanların plazma düzeyleri daha da azalacağından özellikle deride görülen trombotik olaylar (varfarine bağlı deri nekrozu) gelişebilir.

Bazal INR ölçümünden sonra ilk 2-3 gün takip gerekmez. Ardından günlük takiplere başlanır. INR değeri istenen aralığa ulaştıktan sonra; ilk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir ve üçüncü aydan itibaren tedavi sonuna kadar ayda bir kontrol INR ölçümü yapılmalıdır (23). Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, konjestif kalp yetmezliği olanlarda, sık diyare varlığında, diyetle K vitamini alımı arttığında (yeşil yapraklı sebze ağırlıklı diyet) veya azaldığında bu değerlendirmeler daha kısa aralıklarla yapılmalıdır.

Varfarin kanama dışında, daha nadir olarak karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, alopesi, dermatit ve ürtiker yapabilir. KVA'lar plasentadan kolayca geçtikleri için teratojenik etkiye sahip olduklarından gebelikte, özellikle ilk trimesterde kullanımı mutlak kontraindikedir. Emziren annelerde oral antikoagülanlar, süte geçerler fakat bebekte kanama riski oluşturmazlar. Protein C eksikliği olan olgularda, 10 mg/gün ve üzeri dozda verildiğinde ciltte nekroz oluşturabilir.

Varfarin kullanan hastalarda özellikle siklooksijenaz selektif COX-2 inhibitörü nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar ve bazı antibiyotikler birlikte kullanılmamalıdır.

Mekanik kalp kapağı, akut koroner sendrom, geçirilmiş koroner bypass veya koroner stenti olanlar hariç antitrombosit ajanlarla birlikte verilmemelidir (Tablo 5) (22).

Varfarin grubu oral antikoagülanlar pek çok ilaç ve besinle etkileşimde bulunurlar (Tablo 6, 7). Bu nedenle klinisyenin tedavi sırasında diğer ilaçların kullanımı konusunda dikkatli olması ve ayrıntılı öykü alması önemlidir.

Varfarin direnci ve yetersizliği

Varfarin dozunun günde 15 mg ya da haftada toplam 105 mg'ın üzerine çıkılmasına rağmen INR istenilen etkin düzeye ulaşamamış ise varfarin direnci sözkonusudur. Bu durumda bakılabiliyorsa VCORC1 (vitamin K epoksi redüktaz kompleksi subunit 1) veya CYP2C9 (sitokrom p450 2C9) polimorfizimlerine bakılması gerekir. Tedavide yakın takip yapılabilecekse daha yüksek doza çıkılması (145 mg/hafta), takip edilemeyecekse DMAH veya YOAK'lar ile devam edilmesi uygun olacaktır (25,26).

Varfarin yetersizliği ise, INR'nin etkin düzeyde olmasına karşın trombüs oluşumunun engellenemediği, nükslerin devam ettiği durumu tanımlar.

YENİ ORAL ANTİKOAGÜLANLAR

Anfraksiyone heparin ve DMAH'ler, faktör Xa ve trombine dolaylı olarak antitrombin üzerinden etki gösterirler. Bu nedenle tedavi sırasında trombüsün büyümesi ve tedavi kesildikten sonra pıhtı oluşumunun aktive olması gibi sorunlara neden olabilirler. Ayrıca plazma proteinlerine bağlanmaları nedeniyle HIT komplikasyonu gelişebilir. Yeni geliştirilen oral antikoagülanlardan rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban direkt faktör Xa üzerine, dabigatran ise trombin üzerine direkt/selektif olarak inhibitör etki gösterirler.

Derin ven trombozu ve stabil PTE'li hastalarda yapılan prospektif, randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda; oral rivaroksaban ve apiksabanın VTE'nin akut döneminde nüks ve erken mortalite açısından standart tedavi kadar etkili oldukları, uzun süreli idame tedavisinde varfarine göre daha az majör kanamaya neden oldukları gösterilmiştir (27-31). Uzun süreli tedavide dabigatran/varfarin/plasebo kontrollü çalışmalarda; oral dabigatranın en az varfarin kadar etkili olduğu bildirilmiştir (32).

Yeni oral antikoagülanlar; oral olmaları, hızlı etkileri, yarı ömürlerinin kısa olması, laboratuvar takip gerektirmemeleri, seyrek intrakraniyal kanama yapmaları, yiyecek ve ilaçlarla etkileşimlerinin az olması gibi avantajlara sahiptirler. Ancak bu ilaçların antidotlarının bulunmaması, kısa yarı ömürleri nedeniyle bir-iki doz atlandığında etkilerinin kaybolması, geçerliliği ispatlanmış izlem metodlarının bulunmaması; obezite, yaşlılık, renal yetersizlik, kanser gibi özel durumlarda doz ayarlaması ve yönetim algoritmalarına sahip olmamaları günümüzde henüz giderilememiş dezavantajlarıdır (33). Gebelerde, kanser hastalarında ve masif PTE olgularında, henüz yeterli kanıt olmadığından, kullanılmaları henüz önerilmemektedir. Yeni oral antikoagülanlar, ileri yaş ve birden fazla komorbiditesi bulunan hastalarda yüksek kanama riski nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır.

Rivaroksaban

Direkt faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban, oral yolla alındıktan 2-4 saat sonra maksimum konsantrasyona ulaşır. Hem karaciğer, hem de böbrek yoluyla atılır. DVT ve nonmasif PTE için akut dönemde 3 hafta süre ile 2 x 15 mg/gün dozunda kullanılır. Ardından 20 mg/gün tek doz olarak uzun süreli idame tedavisine (sekonder profilaksi) geçilir. Ülkemizde de bu şekilde ruhsatlıdır. Etkinliği açısından yemeklerle birlikte alınmalıdır. Terapotik doz aralığı kreatin klirensine göre ayarlanır. Kreatinin klirensi >50 mL/dk. olan hastalarda 20 mg/gün, kreatinin klirensi <50 mL/dk. olan hastalarda 15 mg/gün dozu uygulanır. Kreatinin klirensi <15 mL/dk. olan hastalarda kullanımı kontraindikedir.

Rivaroksaban kullanımı sırasında monitorizasyona gerek yoktur. Kanama ve nöks açısından enoksaparin ile benzer özellikler taşımaktadır. Kanama anında etkisini nötralize edecek spesifik bir antidotu bulunmamaktadır. Kanser hastaları ve gebelikte kullanımı ile ilgili olarak yeterli çalışma olmadığından bu olgularda kullanılması önerilmez (27,28,34).

Ketokanazol, ritonavir, klaritromisin, flukanazol ve eritromisin gibi ilaçlar rivaroksabanın metabolize olduğu CYP3A4 enzim sistemi ve P-glikoproteini inhibe ederler. Birlikte kullanıldıklarında rivaroksabanın kan düzeyini yükselttiklerinden kanama riski artar. Diğer yandan rifampisin, karbamezin, fenitoin ve fenobarbital rivaroksabanın etkisini azaltırlar.

K vitamini antagonisti kullanan hastalarda rivaroksabana geçişlerde INR değeri önemlidir. INR değeri 2,5 ve altında ise KVA hemen kesilerek doğrudan 20 mg rivaroksaban başlanabilir. Akut dönem tedavisi tamamlandıktan sonra rivaroksabandan KVA'ya geçiş gerektiğinde, rivaroksaban kesilmeden KVA başlanır. INR değeri 2'nin üzerine çıktığında rivaroksaban kesilir. DMAH kullanan hastalarda ilacın son dozundan 12 saat sonra rivaroksaban başlanabilirken; rivaroksaban kullanan olgularda ise ilacın verildiği son dozdan 24 saat sonra DMAH başlanabilir. Rivaroksaban kullanan olgularda düşük kanama riskli işlem yapılmasından 24 saat önce ilacın kesilmesi yeterliyken, kanama riski yüksek işlem yapılacaksa, ilaç 48 saat önce kesilmelidir.

Dabigatran eteksilat

Oral, direkt trombin inhibitörüdür. Alındıktan 1-2 saat sonra maksimum konsantrasyona ulaşır. Yarılanma ömrü 12-17 saattir. Renal yolla atılır. Akut VTE tedavisinde etkinliği ve güvenliliği konusunda yeterli veri yoktur.

Sekonder profilakside varfarin kadar etkili ve benzer kanama yan etkisine sahip bulunmuştur (30,32).

Nonmasif PTE'nin uzun süreli idame tedavisinde 2x150 mg/gün dozunda kullanılabilir. Seksen yaşın üzerinde, gastrit, özofajit ve gastroözofageal reflü varlığında 2x110 mg/gün önerilmektedir. Rifampisin, fenitoin ve karbamazepin etkinliğini azaltırken, etkinliğini arttıran sistemik ketakonazol, siklosporin ve itrakonazol ile birlikte kullanımı kontraindikedir.

Kullanımı sırasında monitorizasyona gerek yoktur. Etkisini tam olarak nötralize edecek spesifik bir antidotu bulunmamaktadır. Kreatinin klirensi <30 mL/dk olanlarda kullanımı önerilmez. Dabigatran kullanan hastalarda KVA'ya geçiş zamanı kreatinin klirensine (CrCL) göre şu şekilde ayarlanmalıdır; CrCL ≥50 mL/dk ise, dabigatran eteksilatin kesilmesinden 3 gün önce; CrCL ≥30-50 mL/dk ise, dabigatran eteksilatin kesilmesinden 2 gün önce KVA başlanır.

K vitamini antagonisti kullanan hastalarda dabigatran geçişlerde INR değeri önemlidir. K vitamin antagonisti kesilir, INR değeri 2'nin altına indiğinde dabigatran başlanabilir. Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanan hastalarda ilacın son dozundan 12 saat sonra dabigatran başlanabilirken; dabigatran kullanan olgularda ise ilacın verildiği son dozdan 12 saat sonra DMAH başlanabilir.

Apiksaban

Oral, direkt faktör Xa inhibitörüdür. Nonmasif VTE tedavisinde akut dönemde 7 gün 2x10 mg, uzun süreli idame tedavisinde 2x5 mg/gün olarak önerilmektedir. Akut dönemde standart tedavi kadar etkin olduğu ve uzun süreli idame tedavisinde varfarine göre daha az major kanama yaptığı bildirilmiştir (30,31).

Edoksaban

Oral, direkt faktör Xa inhibitörüdür. Eliminasyon yarı ömrü 8-10 saattir (35). 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 gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada edoksaban grubunda daha az sıklıkta kanama meydana geldiği bildirilmiştir (31).

KAYNAKLAR

1. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126:163-9.
2. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. American College of Chest Physicians- Evidence based clinical practice guidelines (8th edition). Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest 2008;133:454-545.
3. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: ACCP Guidelines Chest 2012;141(Suppl):7-47.

4. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-315.
5. Bahandari M, Hirsh J, Weitz J, et al. The effects of standard and low molecular weight heparin on bone module formation in vitro. *Thromb Haemost* 1998;80:413-7.
6. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a standard care nomogram: A randomised controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;119:874-81.
7. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Jhonston M, et al. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann Intern Med* 1993;119:104-9.
8. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1986;315:1109-14.
9. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001;119:176-93.
10. Quinlan DJ, McQuinlan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism. A metaanalysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004;140:175-83.
11. Hirsh J, Salzman EW, Marder VJ. Treatment of venous thromboembolism. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al. Eds. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott, 1994;1346-66.
12. Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, et al. Review: Low-molecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity? *Lupus* 2010;19:3-12.
13. Van Dongen CJ, Van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;18:CD001100.
14. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001;134:191-202.
15. Hirsh J, Warkentin ET, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low molecular weight heparins. *Chest* 2001;119:64-94.
16. Findik S, Erkan ML, Selcuk MB, et al. Low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in treatment of patients with acute pulmonary thromboembolism. *Respiration* 2002;69:440-4.
17. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, et al. Comparison of fixed dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2006;296:935-42.
18. Prandoni P, Carnovali M, Marchiori A, et al. Subcutaneous adjusted-dose unfractionated heparin vs fixed-dose low-molecular-weight heparin in the initial treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004;164:1077-83.
19. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: accp guidelines *Chest* 2012;141(Suppl):e419S-e494S
20. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349:1695-702.
21. Morris TA. New synthetic antithrombotic agents for venous thromboembolism: pentasaccharides, direct thrombin inhibitors, direct Xa inhibitors. *Clin Chest Med* 2010;31:707-18.
22. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: ACCP Guidelines *Chest* 2012;141(Suppl):152S-84S.
23. Kayaalp SO. Antitrombotik ilaçlar. In: Kayaalp SO ed. *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*. Dokuzuncu baskı. Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd Şti., 2000: 584-617.
24. Bristol-Myers Squibb Company, CV 185056; Draft guidance for the use and dosing of varfarin. 2007;1:115-7.
25. Osinbowale O, Al Malki M, Schade A, et al. An algorithm for managing varfarin resistance. *Cleve Clin J Med* 2009;761:724-30.
26. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, et al. Mutations in VKORC1 cause varfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004;427:537-41.
27. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010 Dec 23;363:2499-510.
28. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
29. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
30. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY-EXT investigators. Oral apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.
31. Hokusai-VTE investigators, Buller HR, Decousus H, et al. Edoxaban versus varfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15.
32. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. RE-MEDY trial investigators. RE-SONATE trial investigators. Extended use of dabigatran, varfarin or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-18.
33. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *J Intern Med* 2014;275:1-11.
34. Rojas-Hernandez CM, Garcia DA. The noval oral anticoagulants. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:117-26.
35. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010;50:743-53.