

Atriyal fibrilasyonda yeni oral antikoagülanlarla yapılan klinik çalışmalar; Klinik çalışmalar ışığında hangi durumda hangi oral antikoagülanı tercih edelim?

Clinical studies conducted with new oral anticoagulants in atrial fibrillation: Which oral anticoagulant can be considered for which case in light of the clinical studies?

Dr. Necla Özer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Özet- Atriyal fibrilasyon en sık görülen ritim bozukluğu olması yanı sıra artmış inme ve emboli riski nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda inme ve tromboembolinin önlenmesi için antikoagülan tedavi oldukça önemlidir. Son yıllarda warfarine ek olarak yeni oral antikoagülanlar klinik uygulamamıza girmiştir. Bu derlemede yeni oral antikoagülanlar ile ilgili yapılan önemli çalışmalar ve klinik uygulamamıza yansımaları özetlenmeye çalışılmıştır.

Summary- Not only atrial fibrillation is the most frequently seen arrhythmias, but also a crucial health problem due to the increased stroke and embolism risk. For patients with atrial fibrillation, the anticoagulation therapy is quite important to prevent stroke and thromboembolism. In recent years, in addition to the warfarin, new oral anticoagulants have started in our clinical practice. In this review, important works which have been done with the new anticoagulants and their reflections on our clinical practice have been tried to be summarized.

Atriyal fibrilasyon en sık görülen ritim bozukluğu olmasının yanı sıra, artmış inme ve arteriyel tromboemboli riski nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur.^[1] Son yıllara kadar atriyal fibrilasyonlu hastalarda inmeden korunmak için elimizde bulunan en önemli silah warfarin iken, son yıllarda yeni oral antikoagülan ajanlar (YOAK) araştırma aşamasından klinik kullanım aşamasına geçmiştir.

Yeni oral antikoagülanların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri: Yeni oral antikoagülan-

Kısaltmalar:

ARISTOTLE	Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation
GIS	gastrointestinal sistem
RELY	Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy
ROCKET-AF	Rivoraxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K antagonism for prevention of Stroke and embolism Trial in Atrial Fibrillation
YOAK	Yeni oral antikoagülan

lar koagülasyon yolağında aktive faktör Xa ve aktive faktör II (IIa veya trombin) inhibisyonuyla etki göstermektedir. Rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban direkt faktör Xa inhibitörleriyken dabigatran direkt trombin inhibitörüdür.^[2] Yeni oral antikoagülanların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri Tablo1’de özetlenmiştir.

Yeni oral antikoagülanlarla yapılan majör çalışmalar

Dabigatran: Dabigatran onaylanan ilk YOAK’tır. 2008 yılında EMA ve 2010 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Dabigatran eteksilat direkt trombin inhibitörü olarak etki gösteren bir ön ilaçtır. Dabigatran eteksilat plazma ve karaciğerdeki esterazlarla aktif molekül olan dabigatrana dönüşmektedir. Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda inmeden korunmada yararı RELY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) çalışmasında ispatlanmıştır.^[4] Yaklaşık 18.000 nonvalvüler atriyal fibrilasyonu

Tablo 1. Yeni oral antikoagülanların farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri^{2,3}

Parametre	Dabigatran (RELY)	Rivaroksaban (ROCKET-AF)	Apiksaban (ARISTOTLE)	Edoksaban (ENGAGE-TIMI)
Hedef	Trombin	Faktör Xa	Faktör Xa	Faktör Xa
Oral biyoyararlanım %	6	60-80	50	62
Dozlama	Sabit, günde iki kez	Sabit, günde tek doz	Sabit, günde iki kez	Sabit, günde tek doz
Ön ilaç	Evet	Hayır	Hayır	Hayır
Yarı ömür (saat)	12-17	5-13	9-14	9-11
T _{maks} (saat)	3	3	3	2-4
Plazma proteinlerine bağlanma	%34-35	%92-95	%87	%40-59
Atılım	%80 renal	2/3 karaciğer 1/3 böbrek	%25 böbrek %75 feçes	%50 renal %50 karaciğer
Karaciğer metabolizması CYP3A4 etkileşimi	Hayır	Evet	Minimal	Evet
Yiyeceklerle emilim	Etki yok	+%39 daha fazla	Etki yok	%6-22 daha fazla

olan hastanın alındığı bu çalışmada hastalar varfarin, dabigatran 2x110 ve dabigatran 2x150'ye randomize edilmiştir. Çalışmaya CHADS2 skoru >1 olan hastalar alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların ortalama CHADS2 skoru 2.1 ve varfarin grubunda TTR oranı %64'dür. Varfarin ile kıyaslandığında günde 2 kez 150 mg dabigatran alan hastalarda inme ve sistemik embolide azalma görülürken majör kanamada artış görülmemiştir. Günde 2 kez 110 mg dabigatran kullanan hastalarda ise primer sonlanım (inme ve sistemik emboli) varfarinle benzer bulunurken, majör kanama varfarine göre daha az bulunmuştur. Dabigatranın her iki dozuyla intrakraniyal kanama varfarine göre daha az görülmüştür. RELY çalışmasında dabigatran kullanan hastalarda görülen en sık yan etki dispepsi olmuştur (dabigatran grubunda %12). Dabigatran için önerilen günlük doz 2x150 mg'dır. Kreatin klerensi 15–30 ml/dk olan hastalarda ise 2x75 mg dozu önerilmektedir.^[4]

Rivaroksaban: Pek çok ülkede dabigatrandan sonra onaylanan ikinci YOAK'tır. EMA tarafından 2008 yılında, FDA tarafından 2011 yılında NVAF'de inme

ve sistemik embolinin önlenmesi için onaylanmıştır. Rivaroksaban, direkt selektif faktör Xa inhibitörü olan bir ajandır. AF hastalarındaki etkililiği 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) çalışmasında gösterilmiştir.^[5] Bu çalışmada yaklaşık 14.000 nonvalvular atriyal fibrilasyonu olan hasta varfarin veya 20 mg Rivaroxabana (kreatin klerensi 30–49 ml/dk olan hastalarda 15 mg kullanılmıştır) randomize edilmiştir. ROCKET-AF çalışmasına orta-yüksek emboli riski olan hastalar (CHADS2 \geq 2) alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların ortalama CHADS2 skoru: 3.5, varfarin grubunda TTR: %55'dir. Çalışmanın sonuçlarına bakıldığında, rivaroksabanın inme ve sistemik emboliyi önlenmede ve majör kanamalarda varfarinle benzer olduğu; intrakraniyal kanama ve ölümcül kanamaların görülme oranlarının ise varfarine göre daha az olduğu görülmektedir. Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda önerilen doz günde bir kez 20 mg'dır. Kreatin klerensi: 15–50 ml/dk olan hastalarda günde bir kez 15 mg kullanılması önerilmektedir.

Apiksaban: EMA tarafından 2011 yılında, FDA tarafından 2012 yılında onaylanan direkt faktör Xa inhibitörünü yapan YOAK grubu ajandır. Nonvalvüler atriyal fibrilasyonu olan hastalarda etkililiği ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) çalışmasında gösterilmiştir.^[6] Yaklaşık 18000 hastanın alındığı bu çalışmada, günde iki kez 5 mg apiksaban ile varfarin kıyaslanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların ortalama CHADS2 skoru: 2.1 varfarin grubunda TTR: %62'dir. Çalışmanın sonuçlarına bakıldığında, inme ve sistemik emboliyi önlemede günde iki kez 5 mg alınan apiksabanın varfarine üstün olduğu görülmektedir (süperiyörite için: $p=0.01$). Aynı zamanda, daha az kanamaya neden olduğu ve mortaliteyi azalttığı görülmektedir ($p=0.047$). Apiksabanla daha önce yapılan AVERROES çalışmasında ise, varfarin kullanamayan nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu hastalarda apiksaban, inme ve sistemik emboliyi aspirine kıyasla %55 daha üstün önlerken, sadece düşük doz aspirin (çalışmaya katılanların %64'ü 81 mg aspirin, %27'si 164 mg aspirin kullanmıştır) kadar majör kanama görülmüştür.^[7] Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda önerilen apiksaban dozu günde iki kez 5 mg'dır. Kreatin klerensi: 15–29 ml/dk arasında ise doz 2x2.5 mg düşürülmelidir. Ayrıca, aşağıda belirtilen üç durumdan ikisi var ise doz azaltılması önerilmektedir: Yaş >80, vücut ağırlığı <60 kg, serum kreatin >1.5 mg/dL (133 µmol/L).

Edoksaban: FDA ve EMA tarafından 2015 yılında onaylanan ve faktör Xa inhibitörünü yapan son YOAK grubu ajandır. Edoxabanın NVAF hastalarındaki etkililiği ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) çalışması ile ispatlanmıştır.^[8] Yaklaşık 21.000 hastanın alındığı bu çalışmada, edoksaban 30 mg ve edoksaban 60 mg varfarin ile kıyaslanmıştır. Eğer hastaların böbrek fonksiyonları bozursa (kreatin klerensi 30–50 ml/dk), vücut ağırlığı <60 kg ise, potent P-gp ile beraber kullanılıyorsa edoksaban dozu yarıya düşürülmüştür. Çalışmaya alınan hastaların ortalama CHADS2 skoru: 2.8 varfarin grubunda TTR: %68.4'dir. İnme ve sistemik emboli açısından edoksaban varfarinle benzer bulunmuştur. Majör kanama ve intrakraniyal kanama her iki doz edoksaban ile varfarine kıyasla daha düşüktür. Yüksek doz edoksaban ile GI kanama daha fazla, düşük doz edoksaban ile benzerdir.

YOAK'larla yapılan çalışmalar Tablo 2'de ve karşılaştırmaları Tablo 3'de özetlenmiştir.

Metaanaliz sonuçları: YOAK'larla yapılan dört klinik çalışmaya toplamda 71.683 hasta alınmıştır. Bu çalışmaların etkililik ve güvenlilik değerlerinin meta-analizine bakıldığında YOAK'ların varfarine kıyasla sistemik inme ve tromboemboliyi önlemede daha etkili olduğu (RR: 0.81, %95 CI: 0.73–0.91) görülmüştür. Klinik faydanın ise daha çok hemorajik inmedeki azalmaya bağlı olduğu ve YOAK ile total mortalitenin de azaldığı görülmektedir.^[10] Bu meta-analizde YOAK'larla intrakraniyal kanamada azalma ve gastrointestinal kanamada artış gözlenmiştir.^[10] Diğer bir meta-analizde yapılan dört majör klinik çalışmanın sonuçlarına bakılarak YOAK'lar etkililik ve güvenlik açısından sıralanmıştır (Tablo 4).^[11]

Hangi durumda YOAK'ları hangi durumda varfarini tercih edelim?

Randomize klinik çalışmaların sonuçlarına göre YOAK'ların en az varfarin kadar etkili olduğu hatta dabigatranın 2x150 mg dozda ve apiksabanın varfarine üstün olduğunu görmekteyiz. YOAK'ların etkilerinin hızlı başlaması ve bitmesi, tedaviye başlangıç sırasında veya tedaviye ara verilmesi gereken durumlarda köprülemeye ihtiyaç duyulmaması, ilaç veya gıda etkileşiminin varfarine kıyasla çok az olması, klinik kullanımda bize çok kolaylık sağlamaktadır. İlaç etkileşiminin oldukça az olması, özellikle polifarmasinin gerekli olduğu durumlarda (mesela yaşlılarda) oldukça önemlidir. YOAK etkililiği yaş, cinsiyet, etnisite, vücut kitle indeksinden fazla etkilenmediği için fiks dozlarda laboratuvar kontrolü gerektirmeden tahmin edilebilir bir antikoagulan etki sağlanabilmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı, son yıllarda yayımlanan kılavuzlarda eğer kontraendike bir durum yoksa oral antikoagülan ajan olarak "ilk tercih olarak" YOAK'lara da başlanabileceği vurgulanmaktadır.^[2,12] Unutulmaması gereken bir konu ise şudur; eğer varfarinle hedef INR değerleri tutturuluyorsa, varfarinin YOAK'larla değiştirilmesine gerek yoktur. Ayrıca, ilaç uyumu düşük olan hastalarda YOAK'ların etkililiğinin kısa olması nedeniyle YOAK'lar tercih edilmemelidir. Günümüzde, YOAK tedavisi için kontraendikasyon teşkil edebilecek durumlar şu şekilde sıralanabilir:^[2,12]

1. Orta/ciddi mitral darlık

Tablo 2. Yeni oral antikoagülanları varfarinle kıyaslayan faz III çalışmaların ana sonuçları^{4,5,6,8}

Çalışma	Primer sonlanım (İNME veya sistemik emboli)	Hemorajik İnme	İntrakraniyal kanama	Miyokard enfarktüsü	Tüm nedenlere bağlı mortalite	Majör kanama
RELY Dabigatran	150 mg süperiyorite için: RR 0.65 p<0.001	150 mg: RR 0.26 p<0.001	150 mg: RR 0.40 p<0.001	150 mg: RR 1.38 p=0.48	150 mg: RR 0.88 p=0.051	150 mg: RR 0.93 p=0.31
	110 mg: RR 0.90 p<0.001 noninferiyorite için	110 mg: RR 0.31 p<0.001	110 mg: RR 0.31 p<0.001	110 mg: RR 1.35 p<0.07	110 mg: RR 0.91 P=0.13	110 mg: RR 0.80 P=0.003
ROCKET-AF Rivoraxaban	Noninferiyorite için: HR 0.88 p<0.001 Süperiyorite için: p=0.12	HR 0.59 p=0.024	HR 0.67 p=0.02	HR 0.81 p=0.12	HR 0.85 p=0.073	HR 1.04 p=0.58
ARISTOTLE Apixaban	Noninferiyorite için: HR 0.79 p<0.001 Süperiyorite için: p=0.01	HR 0.51 p<0.001	HR 0.42 p<0.001	HR 0.88 p=0.37	HR 0.89 p=0.047	HR 0.69 p<0.001
ENGAGE-TM Edoxaban	60 mg: noninferiyorite için: HR 0.79 p<0.001	60 mg: HR 0.54 p<0.001	60 mg: HR 0.47 p<0.001	60 mg: HR 0.94 p=0.60	60 mg: HR 0.92 p=0.08	60 mg: HR 0.80 p<0.001
	Süperiyorite için: p=0.02					
	30 mg: noninferiyorite için: HR 1.07 p=0.005	30 mg: HR 0.33 p<0.001	30 mg: HR 0.30 p<0.001	30 mg: HR 1.19 p=0.13	30 mg: HR 0.87 p=0.006	30 mg: HR 0.47 p<0.001
	Süperiyorite için: p=0.44					

2. Mekanik protez kapak
3. Aktif kanama
4. Hamilelik
5. Koagülopatinin eşlik ettiği ciddi karaciğer yetersizliği (child Pugh C) veya orta derecede karaciğer yetersizliği (child Pugh B: sadece rivaroksaban için)
6. Böbrek yetersizliği: Dabigatran için kreatin

klerensi <30 ml/dk, rivaroksaban ve apixaban için kreatin klerensi <15 ml/dk: kontraendikasyon oluşturmaktadır. Dabigatran ve rivaroksabanın hemodializ hastalarında off-label kullanıldığı bir çalışmada, varfarin ile kıyaslandığında kanamaya bağlı hastaneye yatışların ve mortalitenin arttığı gözlenmiştir.^[13] Günümüzdeki veriler ışığında, hemodializ hastalarında varfarin tercih edilmesi gereken oral antikoagülandır.

Kapak hastalıkları ile ilgili kontraendikasyonun

Tablo 3. Non-valvüler AF hastalarında YOAQ'ların etkililik ve güvenliliklerinin kıyaslanması⁹

Sonlanım	Dabigatran 110 mg (2x1)	Dabigatran 150 mg (2x1)	Rivoraksaban 20 (15) mg (1x1)	Apiksaban 5 (2.5) mg (2x1)	Edoksaban 30 (15) mg (1x1)	Edoksaban 60 (30) mg (1x1)
İnme/ sistemik emboli	↔	↓	←	↓	→	←
İskemik inme	↔*	↓*	↔	↔*	↑	↔
Hemorajik inme	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Sistemik emboli	↔ ^e	↔ ^e	↓	↔	↔	↔
Tüm nedenlere bağlı mortalite	↔	←	←	↓	↓	←
KV mortalite	↔	↓	↔	←	↓	↓
Myokard enfarktüsü	→	→	↔	↔	↔	↔
Majör kanama	↓	↔	↔	↓	↓	↓
Majör veya klinik olarak önemli kanama	NA	NA	↔	↓	↓	↓
İntrakraniyal kanama	↓	↓	↓	↓	↓	↓
GI kanama	↔	↑	↑	↔	↓	↑
Herhangi bir kanama	↓	↓	NA	↓	↓	↓

↑ : Anlamli artış, ↓ : Anlamli azalma, ↔ : Etki yok.

NA: Data yok GI: Gastrointestinal KV: Kardiyovasküler

*İskemik veya belirsiz, ^ePulmoner emboli

ne olduğu oldukça tartışmalıdır. RELY çalışmasına bakıldığında hemodinamik olarak anlamlı kapak hastalığı olanların ve protez kapağı olanların çalışmadan dışlandığını görmekteyiz.^[4] ROCKET-AF çalışmasında ise hemodinamik olarak ciddi mitral kapak darlığı ve protez kapağı olanlar dışlanmışken annüloplasti, valvüloplasti ve komisürotomi yapılan hastaların ise çalışmadan dışlanmadığını görmekteyiz.^[5] ARISTOTLE ve ENGAGE çalışmalarında orta-ciddi

mitral kapak darlığı ve protez kapağı olanlar, çalışmadan dışlanmışlardır.^[6,8] ARISTOTLE çalışmasına alınan hastaların %26.4'ünde (yaklaşık 5000 hasta) eşlik eden kapak hastalığı bulunmaktadır. Tüm grupla kıyaslandığında, kapak hastalığı olanlarda etkililiğin ve güvenilirliğin farklı olmadığı görülmektedir.^[14] Benzer sonuçlara, ROCKET-AF alt grup analizinde de varılmıştır.^[15]

Tablo 4. Yeni oral antikoagülanların etkililik ve güvenliliklerine göre sıralanışı¹¹

Etkililik İnme ve Sistemik Embolinin Önlenmesi	Güvenlilik Majör Kanamaların Azaltılması
En iyi	
Dabigatran 150 mg 2X1 RR 0.66 (%95 CI, 0.53-0.82)	Edoksaban 30 mg 1X1 HR 0.47 (%97.5 CI, 0.41-0.55)
Apiksaban 5 mg 2X1 HR 0.79 (%95 CI, 0.66-0.95)	Apiksaban 5 mg 2X1 HR 0.69 (%95 CI, 0.60-0.80)
Edoksaban 60 mg 1X1 HR 0.87 (%97.5 CI, 0.73-1.04)	Dabigatran 110 mg 2X1 RR 0.80 (%95 CI, 0.69-0.93)
Rivaroksaban 20 mg 1X1 HR 0.86 (%95 CI, 0.74-1.03)	Edoksaban 60 mg 1X1 HR 0.80 (%97.5 CI, 0.71-0.91)
Dabigatran 110 mg 2X1 RR 0.91 (%95 CI, 0.74-1.11)	Dabigatran 150 mg 2X1 RR 0.93 (%95 CI, 0.81-1.07)
Edoksaban 30 mg 1X1 HR 1.13 (%97.5 CI, 0.96-1.34)	Rivaroksaban 20 mg 1X1 HR 1.04 (%95 CI, 0.90-1.20)
En kötü*	

*Kötü risk tahmini varfarine kıyasla hala non-inferior'dür.
HR= Hazard ratio; CI: Güvenlik Aralığı; RR= Rölatif Risk

Tablo 5. Günümüzdeki klinik veriler eşliğinde YOAK tercihleri³

Klinik durum	Tercih edilebilecek YOAK
Yüksek kanama riski (HAS-BLED≥3)	Dabigatran 110 mg Apiksaban
Daha önce GIS kanama veya dispepsi	Apiksaban
Yüksek iskemik inme riski	Dabigatran 150 mg
Daha önce inme veya TIA	Dabigatran Apiksaban Rivaroksaban
Kararlı koroner arter hastalığı (MI öyküsü)	Apiksaban Rivaroksaban
Böbrek fonksiyon bozukluğu	Apiksaban
Yaşlılar (<75 yaş)	Dabigatran 110 mg Apiksaban Rivaroksaban
Polifarmasi/komplians	Rivaroksaban

Hangi durumda hangi YOAK'ı tercih edelim?

Bu konuya başlamadan YOAK'ları doğrudan kıyaslayan çalışmaların olmadığını vurgulamak gerekiyor. Fakat değişik YOAK'ların farmakodinamik, farmakokinetik özelliklerindeki farklılıklar dikkate

alınarak komorbiditeler, ilaç tolerabiliteleri, inmeyi önleyici etki, kanama riski, ilaç maliyeti, hasta tercihi gibi pek çok faktöre göre ilaç tercihi yapabiliriz. Mesela, iskemik inme riski yüksek ve kanama riski düşük olan hastalarda, iskemik inmeyi azaltmada var-

farine göre daha üstün olduğu için dabigatran 2x150 mg tercih edilebilirken, kanama riski yüksek olan bir hastada apiksaban (2x5 mg) veya dabigatran 2x110 mg tercih edilebilir.

YOAK'ların böbrek atılımı da olduğu için, tedaviye başlamadan önce kreatin klerensinin değerlendirilmesi önemlidir. Kreatin klerensi <30 ml/dk olan hastalarda dabigatran kontraendikedir. Kreatin klerensi 15–30 ml/dk arasında olan hastalarda ise rivaroksaban veya apiksaban doz ayarlaması yapılarak ve yakın böbrek fonksiyonu takibi yapılarak dikkatli bir şekilde kullanılabilir. Fakat, bu gruptaki hastalara ait randomize bir çalışmanın olmadığı da unutmamak gerekir.

Orta derecede böbrek yetersizliği olan hastalarda (kreatin klerensi 30–50 ml/dk) dabigatran ve rivaroksaban azaltılmış dozlarda kullanılmalıdır. Kreatin klerensi 30–50 ml/dk aralığında olan hastalarda, hasta 80 yaş üzerinde değilse veya <60 kg değilse apiksaban normal dozda (2x5 mg) kullanılabilir. Diğer YOAK'larla kıyaslandığında atılım yolunun daha çok karaciğerden olması, böbrek atılımının daha az olması ve doz azaltılmasına gerek olmaması nedeniyle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda apiksaban tercih edilmektedir.

Yapılan randomize çalışmalardan ROCKET-AF çalışmasında rivaroksabanın, RELY çalışmasında dabigatranın gastrointestinal sistem (GIS) kanama riskini artırdığı fakat ARISTOTLE çalışmasında apiksaban ile risk artışı olmadığı bilinmektedir. Yapılan bir metaanalizde de, GIS kanama riski artışının tüm YOAKların ortak özelliği olmadığı apiksaban ile GIS kanama riskinde artış olmadığı gözlenmiştir.^[16] Bu bulgular eşliğinde, GIS kanama riski olan veya yakın zamanda gastrointestinal kanama öyküsü olan hastalarda apiksaban tercih edilebilecek bir ajandır.

Ciddi karaciğer yetersizliği olan hastalarda, tüm YOAK'lar kontraendikedir. Child-Pugh sınıf B veya C karaciğer yetersizliği olan hastalarda, rivaroksaban kontraendikedir. Hafif veya orta derecede karaciğer yetersizliği olan hastalarda, dikkatli bir şekilde apiksaban kullanılabilir, fakat doz ayarlaması gerekir.

Yaşlı hastalarda (>75 yaş) bazı durumlarda dabigatran ve apiksaban ile doz azaltılması gerekirken, rivaroksaban ile doz azaltılmasına gerek yoktur. Yaşlılarda yapılan bir çalışmada dabigatran ile iskemik

inme, intrakraniyal kanama ve ölümden azalma olmaksızın gastrointestinal kanamalarda artış gözlenmiştir.^[17] Yaşlılarda, YOAK'ların etkili ve güvenli olduğunu unutmamak ve yaş nedeniyle kullanımını kısıtlamak gerekir. Fakat, yaşlılarda böbrek fonksiyonlarında azalma, anemi, düşme riski ve diğer eşlik eden komorbiditeler ve polifarmasi akılda tutulmalıdır.

Daha önce, antikoagülan alırken inme geçiren hastalarda daha önce almıyorsa dabigatran 2x150 veya apiksaban tercih edilmelidir. Fakat, sekonder korunmada rivaroksaban da kullanılabilir.^[18]

Yakın zamanda (<1 sene), akut koroner sendrom geçiren NVAF hastalarında, eğer varfarin yerine YOAK kullanılması tercih edilecekse; RELY çalışmasında dabigatran 2x150 mg ile miyokart enfarktüsünde hafif bir trend artışı olduğu için faktör Xa inhibitörleri tercih edilebilir denmektedir.^[4] Apiksaban ve rivaroksaban ile atriyal fibrilasyonu olan hastalarda yapılan çalışmalarda, miyokart enfarktüsünde istatistiksel olarak anlama ulaşmayan bir azalma görülmüştür.^[19] Daha sonra, dabigatranla ilgili yapılan analizlerde de, miyokart enfarktüsünde bir artış olmadığı gösterilmiştir.^[20] Özetle, günümüzdeki klinik veriler eşliğinde YOAK'lar arasındaki tercihler, Tablo 5'te özetlenmiştir. Fakat, YOAK'larla pek çok alanda yapılan klinik çalışmalar arttıkça bu önerilerin de değişeceğini unutmamak gerekir.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

KAYNAKLAR

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983–8. [Crossref](#)
2. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719–47. [Crossref](#)
3. Prisco D, Cenci C, Silvestri E, Ciucciarelli L, Di Minno G. Novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: which novel oral anticoagulant for which patient? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2015;16:512–9. [Crossref](#)
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51. [Crossref](#)
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke

- W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91. [Crossref](#)
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–92. [Crossref](#)
 7. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–17. [Crossref](#)
 8. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–104.
 9. Dzeshka MS, Lip GY. Non-vitamin K oral anticoagulants in atrial fibrillation: Where are we now? *Trends Cardiovasc Med* 2015;25:315–36. [Crossref](#)
 10. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955–62. [Crossref](#)
 11. Schulman S. New oral anticoagulant agents - general features and outcomes in subsets of patients. *Thromb Haemost* 2014;111:575–82. [Crossref](#)
 12. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130:2071–104. [Crossref](#)
 13. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation* 2015;131:972–9. [Crossref](#)
 14. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanus F, Gersh BJ, Hanna M, et al. Apixaban in Comparison With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation* 2015;132:624–32. [Crossref](#)
 15. Breithardt G, Berkowitz S, Baumgartner H, Hellkamp A, Piccini J, Stevens S, et al. Outcomes of patients with atrial fibrillation and significant valvular lesions: comparison of the effects of rivaroxaban and warfarin in the rocket af trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:339. [Crossref](#)
 16. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Calvo-Rojas G, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups. *Thrombosis* 2013;2013:640723. [Crossref](#)
 17. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131:157–64. [Crossref](#)
 18. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160–236. [Crossref](#)
 19. Dentali F, Riva N, Crowther M, Turpie AG, Lip GY, Ageno W. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012;126:2381–91. [Crossref](#)
 20. Giglio AF, Basile E, Santangeli P, Di Biase L, Trotta F, Natale A. Increased risk of myocardial infarction with dabigatran: fact or fiction? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2014;15:19–26.