

**DERLEME**

**REVIEW**

**YENİ ANTİKOAGÜLANLAR PERSPEKTİFİNDE ATRİYAL FİBRİLASYON VE İNME**

**Demet Funda BAŞ, Mehmet Akif TOPÇUOĞLU, Ethem Murat ARSAVA**

**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA**

**ÖZET**

Atriyal fibrilasyon (AF) bağımsız, güçlü bir inme risk faktörüdür. Son döneme kadar sadece aspirin ve warfarin AF'lu hastalarda inme profilaksisinde onaylanmış tedavi seçenekleriydi. Warfarinin inmeyi önlemede plaseboya ve aspirine kıyasla gösterilmiş belirgin üstünlüğü olmasına rağmen, kullanım zorlukları yeni tedavi arayışlarını zorunlu kılmıştır. Koagülasyon yolundaki farklı faktörlere etki eden yeni oral antikoagülanlar (dabigatran, apixaban ve rivaroxaban gibi) ile yapılan çalışmalarda bu ilaçların warfarine kıyasla benzer oranda etkili ve güvenli oldukları gösterilmiştir. Yeni oral antikoagülanların hızlı etki başlangıçları, monitorizasyon ihtiyaçlarının olmaması ve düşük ilaç ve gıda etkileşimleri her ne kadar cezbedici olsa da, bu ilaçların henüz özgün antidotlarının olmaması bir dezavantaj oluşturmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** İnme, atriyal fibrilasyon, antikoagülan, dabigatran, apixaban, rivaroxaban, warfarin.

**ATRIAL FIBRILLATION AND STROKE IN THE PERSPECTIVE OF NEW ORAL ANTICOAGULANTS**

**ABSTRACT**

Atrial fibrillation is an independent, powerful risk factor for stroke. Until recently, acetyl salicylic acid (aspirin) and warfarin were the only approved treatment options for stroke prophylaxis. Although warfarin provides a significantly better risk reduction in stroke compared to placebo and aspirin, its usage difficulties entailed investigation of new treatment alternatives. Studies showed that new oral anticoagulants (such as dabigatran, apixaban and rivaroxaban) are as efficient and safe as warfarin. New anticoagulants seem appealing by their rapid onset of action and low drug and diet interactions, together with not necessitating any routine monitoring; however lack of specific antidotes constitute a disadvantage at the moment.

**Key Words:** Stroke, atrial fibrillation, anticoagulant, dabigatran, apixaban, rivaroxaban, warfarin.

Atriyal fibrilasyon (AF) ile inme riski arasında uzun zaman önce kanıtlanmış olan ilişki AF'ü nörologların yakından tanınması gerekliliğini doğurur. AF artan yaşla birlikte genel popülasyonda daha sık ortaya çıktığı, non-invaziv yöntemlerle tespit edilebildiği ve AF ilişkili tromboembolizm önleyici tedaviler ile belirgin ölçüde azaltılabildiği için inme etiolojisinde AF'nun rolü ve mekanizması, tedavi ve komplikasyonlarının yönetimi aydınlatılmalıdır [1].

AF genel popülasyonun %1-2'sinde görülen en sık devamlı kardiyak aritmidir [2]. Prevalansı yaşla birlikte artan AF beraberinde atriyal mekanik fonksiyonunun bozukluğunun geliştiği, atriyal aktivasyonunun düzensizliğiyle karakterize supraventriküler bir taşiaritmidir [3].

Elektrokardiyogramda (EKG) AF, büyüklüğü, şekli ve zamanlaması değişkenlik gösteren hızlı fibrilatuar dalgaların sabit P dalgalarının yerini almasıyla, ve birlikte eğer atriyoventriküler iletim sağlamsa düzensiz, sıklıkla hızlı bir venriküler yanıtla karakterizedir [3].

Klinik olarak AF beş farklı tipe ayrılır [2];

1. **Yeni tanı AF** semptomların varlığından ve şiddetinden, ve aritminin süresinden bağımsız olarak hastada ilk kez gösterilen AF'dir.

2. **Paroksizmal AF** genellikle 48 saatte kendini sonlandırır. Her ne kadar AF paroksizmleri 7 güne kadar sürebilse de 48 saat kritiktir çünkü sonrasında spontan konversiyon olasılığı düşüktür ve antikoagülasyon göz önüne alınmalıdır.

3. **Persistan AF** yedi günden uzun süren veya

**Yazışma Adresi:** Uzm. Dr. Demet Funda Baş, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, Ankara

**Tel:** 0312 3051806 **E-posta:** demet\_f@yahoo.com

**Geliş Tarihi:** 05.01.2013 **Kabul Tarihi:** 10.03.2013

**Received:** 05.01.2013 **Accepted:** 10.03.2013

**Bu makale şu şekilde atıf edilmelidir:** Baş D.F, Topçuoğlu M.A, Arsa E.M. Yeni antikoagülasyonlar perspektifinde atriyal fibrilasyon ve inme. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2013; 19(2): 35-45 doi: 10.5505/tbdhd.2013.33042.

Baş ve ark.

kardiyoversiyon ile sonlandırılması gereken AF epizodudur.

4. **Uzun süreli persistan AF** ritm kontrol stratejisi kararı alındığında 1 yıldır veya daha fazla süredir mevcut olan AF dir.

5. **Kalıcı AF** hasta ve doktoru tarafından aritminin varlığı artık kabullenilmiş, ritmi düzeltmeye yönelik tedavilerin denenmediği, hız düzenleyici veya komplikasyonları önlemeye yönelik tedavilerin başlandığı AF dir.

**Sessiz AF** (asemptomatik AF), AF ilişkili komplikasyonlardan biriyle (örn. iskemik inme veya taşikardiyomiyopati) ortaya çıkabilir veya EKG ile tanı konulabilir. Sessiz AF, AFnin zamansal tiplerinden biri şeklinde kendini gösterebilir.

### **Etiyoloji**

AF akut nedenlerle ortaya çıkabilir; alkol alımı, ameliyat, myokard enfarktüsü, perikardit, pulmoner embolizm, hipertirodizm ve başka bozukluklar gibi. Bu durumlarda altta yatan nedeni ortaya çıkarıp tedavi etmek AF'yi düzeltebilir. Eşlik eden bir hastalığın gösterilemediği genç hastalarda "lone AF" paroksizmal veya persistan şekilde görülebilir. Bazı kardiyovasküler durumlar, kalp kapak hastalıkları (en sık mitral kapak hastalığı), kalp yetmezliği (KY), hipertrofik kardiyomyopati (KMP), dilate KMP, hipertansiyon özellikle sol ventrikül hipertrofisi gibi, AF'na sıklıkla eşlik edebilir. [3].

### **Klinik Belirtiler**

Hastaların ilk şikayeti çarpıntı hissi, göğüs ağrısı, sersemlik, senkop veya halsizlik olabilir. Hastalar belirsiz bir süre asemptomatik kalabilir veya hemodinamik değişiklikler veya tromboembolik olaylarla ortaya çıkabilir.

### **Hemodinamik Değişiklikler**

Koordine atriyal kontraksiyonunun kaybına, yüksek ventriküler hıza, ventriküler yanıtın düzensizliğine, azalmış koroner arteriyel kanlanmasına bağlı olarak hemodinamik bozukluklar gelişebilir. Atriyumun mekanik foksiyonunun bozukluğu, özellikle beraberinde mitral stenozun, hipertrofik veya restriktif KMP'nin, hipertansiyonun varlığı kardiyak çıkışı azaltır. Persistan AF atriyal hacimlerinde artışa neden olabilir. Artmış ventriküler hızın bir sonucu olarak ventriküler taşikardiyomiyopati ortaya çıkabilir. Normal sinüs ritminin sağlanması ise

hacim artışlarını geri çevirebilir [2 3].

### **Tromboembolizm**

Sistemik tromboembolizm AF'nin en ciddi klinik komplikasyonudur. Sol atriyumun koordine olmayan kasılması nedeniyle kan stazı ile birlikte koagülasyonda, plateletlerde ve fibrinolizde anormallikler ortaya çıkar [4]. Non-valvüler AF'de embolizmin en sık kaynağı sol atrial apendikstir [5]. Transözefageal ekokardiografi non-valvüler AF hastalarının yaklaşık %10'unda, daha önce tromboembolisi olan AF hastalarının %20-40'ında sol atrial apendikte trombüs gösterir [6].

### **Atriyal Fibrilasyon ve İnme**

Non-valvüler AF, sağlıklı bireylere kıyasla inme riskini yaklaşık 5 kat artırır [7]; AF romatizmal mitral stenoz birlikteliği ise bu riski 18 kat artırır [1 7]. Non-valvüler AF bütün iskemik inme olaylarının %15-25'inden sorumlu tutulmaktadır [4]. AF hastalarında görülen inmede, daha uzun hastanede yatış süresi, daha fazla dizabilite, geniş orta serebral arter enfarktı, ilk 30 günde daha yüksek mortalite ve daha az taburculuk gözlenir [1 4]. AF iskemik inmede bağımsız güçlü bir risk faktörü olmasına rağmen non-valvüler AF hastalarındaki inmelerin %70'i embolik, kalan %30'u ise başka etiolojilere bağlıdır [1-6].

AF hastalarında inmenin sekonder profilaksisinde özellikle akut dönemde tedavi yönetimi zorlayıcı olabilir. İskemik inme geçiren AF hastalarının erken dönemde (ilk 2 haftada) rekürren inme geçirme riski %5 civarındadır [8]. Hemorajik transformasyon bütün iskemik inmelerin yaklaşık %15'inde gözlenen bir klinik tabloyken bu oran kardiyembolik inmelerde %30'dur [1]. Kardiyembolik inme hastaları ilk 3 haftada MRG ile incelendiğinde ise bu oran neredeyse %69'a kadar yükselir [9]. Erken dönemde antikoagüle edilen hastalarda semptomatik hemorajik transformasyon riski %1-25 arasında değişir [1]. Erken dönemde atriyal fibrilasyon ilişkili inmede heparin kullanımı, rekürrensini önlenmesi bakımından fayda sağlayabilirken, hemorajik transformasyon riskini arttırmaktadır; bu nedenle akut dönemde antikoagülasyon ancak seçilmiş durumlarda kullanılmalıdır [8].

Kılavuzlar önleyici tedavi seçiminde hasta ve riske dayalı bir yaklaşım önermektedir. Bu amaçla yaygın olarak kullanılan risk şeması kolay hafızada

kalan ve laboratuvar tetkiki gerektirmeyen CHADS2 skorlamasıdır [2,3,10,11]. CHADS2 skorlamasında konjestif kalp yetmezliğine, hipertansiyona, 75 yaş üstüne ve diabetes mellitusa 1'er puan; daha önce geçirilmiş inme veya geçici iskemik atağa 2 puan verilir [10-12]. CHADS2 skoru 2 veya üzerindeyse, bir kontraendikasyon yoksa antikoagülasyon tedavisi başlanması gerektiği kılavuzlar tarafından önerilmektedir; ancak skorun 1 olduğu ve hastaların yaklaşık %35'ni oluşturan ara risk grubu hastalarda antiplatelet/antikoagülan seçimi yapmak zorlaşmaktadır [2,3,13]; bu nedenle bu hastalarda risk analizini daha ayrıntılı yapmak gerekmektedir. CHA2DS2VASc skorlaması atriyal fibrilasyonda inme açısından risk oluşturduğu gösterilmiş 65-74 yaş aralığını, kadın cinsiyeti ve damar hastalıklarını da dahil ederek CHADS2 skorlamasından farklılık gösterir (Tablo-1) [11,13, 14]. CHA2DS2VASc skorlamasının getirdiği önemli bir avantaj, CHADS2 skorlamasında düşük ve ara riskli grupta yer alan hastalardan antikoagülasyon gereksinimi olmayan gerçek-düşük risklileri belirlemesidir [11,13,14]. CHA2DS2VASc ve CHADS2 skorlamalarına göre yıllık inme geçirme riskleri Tablo-2'de gösterilmiştir [14]. Cinsiyetten bağımsız olarak 65 yaş altında 'lone AF' hastalarında inme riski çok düşüktür, antikoagülan tedavi gerektirmez; bu durum CHA2DS2VASc skorlamasında tek risk faktörü kadın cinsiyet olan ve başka hiçbir risk faktörü olmayan (<65 yaş 'lone AF') hastalar için de geçerlidir [15].

**Tablo 1.** CHA2DS2-VASc.

Risk faktörü	Puan
C – Konjestif kalp yetmezliği	1 puan
H – Hipertansiyon	1 puan
A – Yaş ≥75	2 puan
D – Diabetes mellitus	1 puan
S – İnme/Transient iskemik atak/Tromboembolizm	2 puan
V – Vasküler hastalık (geçirilmiş myokard enfarktüsü, periferik arter hastalığı, veya aortik plak)	1 puan
A – Yaş 65-74 arası	1 puan
Sc – Cinsiyet kategorisi (kadın cinsiyet)	1 puan

Antikoagülan tedavi planlaması yapılırken rekürrens riskinin yanı sıra, majör kanama ve özellikle intrakraniyal kanama riski göz önüne alınmalıdır [15]. Mevcut kanama risk şemaları arasında AF hastaları için türetilmiş ve geçerliliği

onaylanmış sadece 3 tane şema vardır: HEMORR2HAGES (hepatik veya renal hastalık, alkol bağımlılığı, malignensi, yaş ≥75, azalmış platelet sayısı veya fonksiyonu, tekrar kanama riski, kontrolsüz hipertansiyon, anemi, genetik faktörler, artmış düşme riski, ve inme); HAS-BLED (hipertansiyon, anormal renal veya karaciğer fonksiyonu, inme, kanama hikayesi veya predispozisyonu, labil INR, yaşlılık (örn. Yaş > 65, düşkünlük, vs.), ilaç/alkol); ve ATRIA (Atriyal fibrilasyonda antikoagülasyon ve risk faktörleri) [15,16]. HAS-BLED skorlamasındaki labil INR, INR'nin etkin (2-3) olduğu sürenin %60'ın altında olmasıdır [17]. Bu şemaların skorlarına göre majör ve klinik açıdan anlamlı kanama yüzdeleri Tablo-3'te özetlenmiştir [16]. Bunların arasında klinik açıdan anlamlı kanamayı ve özellikle intrakraniyal kanamayı en iyi öngörenin HAS-BLED olduğu gösterilmiştir [15,16]. HAS-BLED skorunun ≥3 olduğu hastalarda özen gösterilmeli ve yakın takip yapılmalıdır ancak bu antikoagülasyondan vazgeçilmesi gerektiği anlamına gelmez [15].

**Tablo 2.** CHA2DS2VASc ve CHADS2 skorlarına göre yıllık inme geçirme riski (%/yıl) [14].

Skor	CHADS <sub>2</sub> (%/yıl)	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc (%/yıl)
0	1,9	0
1	2,8	1,3
2	4,0	2,2
3	5,9	3,2
4	8,5	4,0
5	12,5	6,7
6	18,2	9,8
7		9,6
8		6,7
9		15,2

## Atriyal Fibrilasyon ve Anti-Trombotik Tedavi

### Warfarin

AF'da tromboembolizmi önlemek için oral antikoagülasyon yakın zamana kadar tek seçenek olan vitamin K antagonistleriyle (warfarin) sağlanmaktaydı. Warfarin AF hastalarında inmede tedavi almayan hastalara kıyasla yıllık olarak primer profilaksiste %2,7, sekonder profilaksiste %8,4 absölu risk azalması sağlar [18,19]. Kanıtlanmış etkinliğine rağmen pekçok faktörden ötürü warfarinin AF'u olan ve kontraendikasyonu olmayan hastalarda kullanımı suboptimaldir [20].

Etkili inme profilaksisi için warfarin dozunun

**Tablo 3.** HEMORR<sub>2</sub>HAGES, HAS-BLED ve ATRIA risk skorlarına göre kanama yüzdesi [16].

Skor	Klinik anlamlı kanama (%)	Majör kanama (%)
<b>HEMORR<sub>2</sub>HAGES</b>		
≤1 (düşük risk)	10,5	1,4
2-3 (orta risk)	12,2	2,5
>3 (yüksek risk)	23,1	7,7
<b>HAS-BLED</b>		
<3 (düşük risk)	9,1	1,3
≥3 (yüksek risk)	16,6	3,1
<b>ATRIA</b>		
<4 (düşük risk)	10,8	1,5
4 (orta risk)	12,7	2,9
>4 (yüksek risk)	14,1	3,9

sıkı monitarizasyon ile ayarlanması ve INR (international normalized ratio) düzeyinin etkin aralıkta (INR 2-3) tutulabilmesi gerekmektedir [21]. Kanama yan etkisinin yarattığı endişeler, ilaçlarla ve gıdalarla etkileşiminin doz ayarlamasını zorlaştırması, etkinliğinin karaciğer fonksiyonu gibi faktörlerle değişmesi, etkin INR düzeyinin dar olması klinisyenlerin warfarin tedavisini seçmesini zorlandırmaktadır [21,22]. Yapılan çalışmalar hastaların warfarin tedavisi altında geçirdikleri sürenin %59-67'sinde hedeflenen INR düzeylerine sahip olduğunu göstermektedir [23]. Oral antikoagülasyonun korkulan yan etkisi intrakraniyel kanama riski tedavi altındaki (INR 2,5-4,5) hastalarda 7-10 kat artmıştır ve oral antikoagülen ilişkili intrakraniyel kanamanın mortalitesi %60 civarındadır [24]. Şüphesiz ki bu zorlukları aşabilecek etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği klinik kullanımda çok değerli olacaktır.

### Antiagregan Tedavi

AF hastalarında sadece aspirin tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığına primer inme riskinde yıllık %1,5, sekonder inme riskinde yıllık %2,5 bir absolü azalma sağlar [18,23]. Aspirin tedavisinin warfarine kıyasla daha düşük olan bu kanıtlanmış koruyucu etkisi klopidogrelle kombinasyonunu araştırmaya yönlendirmiştir. ACTIVE (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) çalışmalarından ACTIVE-W'de oral antikoagülasyon için kontraendikasyonu olmayan AF hastaları iki tedavi grubuna ayrılarak takip edilmiştir; klopidogrel 75

mg/gün + aspirin 75-100mg/gün kombine tedavisi ve oral antikoagülasyon (INR'nin 2-3 arası tutulduğu warfarin) tedavisi grubu [22]. Çalışma oral antikoagülasyonun klopidogrel/aspirin kombinasyonuna kıyasla inme (RR 1.72, %95 CI 1,24-2,37; p=0,001) ve sistemik emboli (RR 4,66, %95 CI 1,58-13,8; p=0,005) önlemede belirgin üstünlüğünün saptanması nedeniyle erken sonlandırılmıştır [22]. Major kanamalar açısından incelendiğinde gruplar arasında belirgin fark gözlenmemekle beraber minör kanamalar klopidogrel/aspirin kombinasyonunda belirgin şekilde daha fazla görülmüştür [22]. Warfarin tedavisi için uygun olmayan AF hastalarının dahil edildiği ACTIVE-A çalışmasında klopidogrel/aspirin kombinasyonunun sadece aspirin tedavisine kıyaslaması yapılmış ve iskemik inmede kombinasyon tedavisinin iskemik inme riskinde azalma sağlamakla beraber majör kanama, intrakraniyal kanama dahil, riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir [25].

### Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar

Warfarinin etkinliğinin gösterilmiş olmasına rağmen suboptimal ve düşük kullanım oranı ve kullanım zorlukları AF hastalarında inme profilaksisine yönelik yeni oral antikoagülanların geliştirilmesine yol açmıştır.

### Dabigatran

Dabigatran etexilate oral bir önilaçtır, bir serum esterazı tarafından reversible, direkt, kompetitif bir trombin inhibitörü olan dabigatrana dönüştürülür [21,26]. Verilen dozun %80'i böbreklerden atılır, yarılanma ömrü 11-15 saattir, diyet ve ilaç etkileşim potansiyeli düşüktür [21,26]. RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) AF hastalarında inme ve sistemik emboli açısından dabigatran ve warfarinin etkinlik ve güvenliliklerinin karşılaştırıldığı prospektif ve randomize bir çalışmadır [21,26]. Dabigatran günde 2 kez 110mg veya 150mg verilmiş, warfarin dozu ise INR 2-3 arası tutulacak şekilde ayarlanmıştır. Çalışmada CHADS<sub>2</sub> skoru ortalama 2,1 olan 18,113 hasta dahil edilerek 2 yıl boyunca takip edilmiştir [26]. Primer sonlanımlarda inme ve sistemik emboli açısından dabigatran 110mg dozunun (%1,54/yıl) warfarinden (%1,71/yıl) non-inferior olduğu, dabigatran 150 mg dozunun (%1,11/yıl) ise warfarinden daha üstün olduğu bulunmuştur [21,26,27]. Major ve ölümcül

kanamalar açısından düşük doz dabigatran warfarine göre daha az riskli iken yüksek doz dabigatran warfarinle benzer riskli saptanmıştır [21,26,27]. İntrakraniyal kanamalar ise her iki dozda da warfarinden daha düşük oranda gözlenmiştir [21,26] Dabigatran düşük dozda gözlenmeyen ancak yüksek dozda gözlenen bir yan etki ise warfarine kıyasla artmış gastrointestinal kanamalardır [21,26]. Dabigatran çalışmalarında myokard enfarktüsü veya akut koroner sendromlar primer sonlanım olarak değerlendirilmemiştir [28]. RE-LY çalışmasının orijinal sonuçlarına bakıldığında dabigatran kullanan hastalarda her iki dozda da myokard enfarktüsü (MI) warfarin kullanan gruba göre anlamlı olarak daha sık görülmüştür [26,28]. Sonuçlar tekrar değerlendirilip revize edildiğinde ise MI sıklığında anlamlı olmayan bir artış olmakla birlikte diğer myokardiyal iskemik olaylarda farklılık gözlenmemiştir [26,27,29]. Warfarin dahil farklı ilaçlarla kıyaslama yapılan bütün çalışmaların meta-analizinde ise dabigatran ile artmış MI ve akut koroner sendrom riski gözlenmiştir [28]. Dabigatranın kardiyak riski henüz net aydınlatılamamış olup daha ayrıntılı incelenmesi gerekli görünmektedir. Herhangi bir nedenden ölüm oranı warfarinde %4,13/yıl; dabigatran 110mg'da %3,75/yıl (RR 0.91; 95% CI 0.80-1.03; p=0.13); dabigatran 150mg'da %3,64/yıldır (RR 0.88; 95% CI, 0.77 to 1.00; p = 0.051) [26].

Dabigatran yüksek doz (150mg) FDA tarafından AF hastalarında inme profilaksisinde onaylanmıştır, aynı zamanda kreatin klerensi 15-30mL/dk olan hastalarda 2x75mg kullanımı onaylanmıştır. ESC kılavuzlarında kanama riski düşük olan hastalarda (HAS-BLED skoru 0-2) 2x150mg/gün, kanama riski yüksek hastalarda (HAS-BLED skoru  $\geq 3$ ) 2x110mg önerilmektedir [2].

### Apixaban

Apixaban oral yolla alınan, hızlı emilimli, yarı ömrü 12 saat olan, dörtte biri böbreklerden atılan, direkt ve kompetitif faktör Xa inhibitörüdür [30-32]. Aspirin ve apixabanın kıyaslandığı AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) çalışmasına vitamin K antagonisti kullanmaya uygun olmayan 5.599 AF hastası dahil edilmiştir [32]. Çalışma çift-kör, randomize şekilde yapılmış, iki farklı gruba

apixaban 2x5mg veya aspirin 81-324mg/gün verilmiş, hastalar ortalama 1,1 yıl izlenmiştir [32]. Ara analizde primer sonlanımlar açısından apixabanın üstünlüğü görülerek çalışma erken sonlandırılmıştır [32]. İnme ve sistemik emboli apixaban grubunda %1,6/yıl, aspirin grubunda %3,7/yıl görülmüştür (HR 0,45; %95 CI 0,32-0,62; p<0,001) [21 32]. Bu üstünlük daha önce geçirilmiş inme veya transient iskemik atak açısından altgrup analizi yapıldığında da değişmemiştir [31]. Apixaban ve aspirin grupları arasında majör kanama sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (HR 1,13; %95 CI 0,74-1,75; p=0,57); tedaviyi bırakan hastaların aspirin grubunda daha fazla olmasına dayanarak apixabanın daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir [21 32].

Apixabanın AF hastalarında warfarin ile kıyaslandığı ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) çalışması; 18.201 hastanın dahil edildiği, ortalama CHADS2 skorları 2,1 olan hastaların ortalama 1,8 yıl boyunca takip edildiği randomize, çift-kör bir çalışmadır [30]. İki gruba ayrılan hastalara apixaban 2x5mg veya INR 2-3 arası tutulacak şekilde doz ayarlı warfarin tedavisi verilmiştir [30]. İnme ve sistemik emboliyi içeren primer sonlanımlarda apixabanın (%1,27/yıl) warfarinden (%1,60) üstün olduğu ortaya çıkmıştır [21,30]. Majör kanama warfarin grubunda (%3,09/yıl), apixaban grubuna (%2,13/yıl) kıyasla daha sık gelişmiştir [21,30]. Ayrıca apixaban daha az intrakraniyal kanamaya ve mortaliteye neden olmuştur [21,30]. Apixabanın primer sonlanımdaki üstünlüğü altgrup analizinde de geçerlidir [21 30]. Apixaban 2012 yılında FDA tarafından AF tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır.

### Rivaroxaban

Rivaroxaban hızlı etki başlangıçlı, oral, direkt aktive faktör X inhibitörüdür [21 33]. Rivaroxabanın üçte biri değişmeden böbrekler yoluyla atılırken kalanı karaciğer tarafından metabolize edilerek idrar ve gayta yoluyla atılır [21]. ROCKET-AF çalışması (Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) non-valvüler AF hastalarında warfarin ile Rivaroxaban ve warfarin kıyaslaması yapılan çift kör, randomize çok merkezli bir çalışmadır [33]. Çalışmaya

Baş ve ark.

CHADS2 skor ortalamaları 3,5 olan 14.264 hasta dahil edilmiş hastalar ortalama 590 gün boyunca izlenmiştir; rivaroxaban grubunda hastalara günde tek doz 20mg veya 15mg (kreatin klerensi 30-49mL/dak olan hastalara) rivaroxaban , warfarin grubuna INR 2-3 arası tutulacak şekilde warfarin verilmiştir; her iki gruba da körlüğü korumak amacıyla bir plasebo tablet de verilmiştir [33]. RELY, ARISTOTLE ve AVERROES çalışmalarına kıyasla çalışmaya dahil edilen hastaların CHADS2 skorları daha yüksektir [21]. ROCKET-AF verilerinde primer sonlanımda inme ve sistemik emboli açısından rivaroxabanın (%1,7/yıl) warfarinden (%2,2/yıl) non-inferior olduğu gösterilmiştir, ancak üstünlük saptanmamıştır [21,33]. Majör kanamalar açısından rivaroxaban ve warfarin grupları arasında belirgin fark gözlenmemiş (sırasıyla %3,6 ve %3,4; p=0,58), ancak gastrointestinal sistem majör kanamaları rivaroxaban grubunda (%3,2) warfarin grubuna (%2,2) kıyasla daha sık gelişmiştir (p<0,001) [21, 33]. İntrakraniyal ve ölümcül kanamalar ise rivaroxaban ile anlamlı şekilde daha az sıklıkta ortaya çıkmıştır [21,33]. Rivaroxaban 2011'de FDA tarafından onaylanmıştır [21]. ROCKET-AF çalışmasının sonrasında vitamin K antagonist tedavisine geçen hastalarda, öncesinde rivaroxaban alanların etkin INR düzeyine erişmeleri (ortalama 13 gün) warfarin alanlardan (ortalama 3 gün) daha uzun sürdüğü ve rivaroxaban grubundakilerde tedavi bittikten sonraki 1 ay içerisinde daha çok inme ve sistemik emboli geliştiği gözlenmiştir (sırasıyla 22 ve 7, p=0,008) [21,33].

## **Yeni Nesil Oral Antikoagülanlara Klinik Yaklaşım**

Çalışmaları yapılmış bu yeni oral antikoagülanların hepsi Vitamin K antagonistlerine kıyasla non-inferiorite göstermiştir [26,30,33], bu ilaçların temel özellikleri ve çalışma sonuçları Tablo 4'te özetlenmiş, warfarin ile risk karşılaştırılmaları Tablo 5'te gösterilmiştir. Tüm yeni nesil oral antikoagülanlar hemorajik inme ve intrakraniyal kanama riskinde anlamlı bir azalmaya yol açmış, major kanama riskinde warfarine kıyasla belirgin artışa yol açmamışlardır [26,30,33]. Metaanaliz sonuçları ana çalışmaları destekler şekilde bu tedavilerin warfarine kıyasla inme veya sistemik emboli, ve hemorajik inme açısından belirgin anlamda düşüş sağladığını ortaya koymaktadır [34]. Apixaban'ın warfarin için uygun olmayan hastalarda da aspirine göre daha etkili

olduğu ve daha iyi tolere edildiği kanıtlanmıştır [32]. Ancak bu farklı çalışmaların heterojen olması ve şimdiye kadar yeni oral antikoagülanları birbirleriyle kıyaslayan bir klinik çalışmanın yapılmış olmaması bunlardan hangisinin en iyi olduğunu söylemeyi engeller [15]. Bu durumda elde edilen veriler ışığında yeni nesil oral antikoagülan seçiminde hasta ilişkili belirli faktörler ilaç seçiminde yol gösterici olabilir; komplians problemi olan hastalarda günlük tek doz kullanımı nedeniyle rivaroxaban tercih edilebilirken, myokard enfarktüsü ve koroner arter hastalığı hikayesi olan hastalarda dabigatran tedavisinden uzak durmak düşünülebilir. Gastrointestinal kanama bakımından risk altındaki hastalarda ise apixaban daha güvenli bir seçenek olarak ön plana çıkmaktadır.

Pratik kullanımda ön plana çıkan diğer bir soru da yeni nesil ajanların belirli hasta alt gruplarında warfarine karşı üstün veya zayıf noktaları olup olmadığıdır. Her ne kadar bu tip sekonder analizler istatistiksel açıdan belirli sorunları beraberinde getirirse de, özgül çalışmalar yapılmaya kadar klinisyenlere ışık tutucu olmaktadır. Her üç ajan ile yapılan analizler inme hikayesi olan hasta alt grubunda tekrar edildiğinde, ana çalışmalara paralel sonuçlar ortaya çıkmıştır [34]. Yapılan meta-analiz, inme hikayesi olan hastalarda yeni nesil oral antikoagülanların warfarine kıyasla inme ve sistemik embolizm riskinde absolü olarak yıllık %0,7 bir azalmaya yol açtıklarını göstermektedir [34]. Diğer alt grup analizlerinde önceye ait warfarin kullanımı, atriyal fibrilasyonun tipi ve eşlik eden anti-agregan kullanımı olup olmaması primer analiz sonuçlarını değiştirmemiştir [35]. Buna karşın warfarin alan hastaların INR düzeylerine göre karşılaştırmalar yapıldığında, INR kontrolü kötü olan hastalarda (terapötik aralıkta geçirilen zaman <%57,1) dabigatran hem iskemik inme ve sistemik embolizm riskinde hem de majör kanama oranlarında belirgin olarak üstün olmakta, ancak iyi INR kontrolü olan hasta alt grubunda (terapötik aralıkta geçirilen zaman >%72,6) dabigatran tüm bu avantajlarını kaybetmekte, hatta 2x150 mg ile daha fazla majör kanama komplikasyonu ortaya çıkarmaktadır [36]. Terapötik aralıkta geçirilen zaman ile gözlenen bu farklı etki rivaroxaban çalışması alt grup analizlerinde saptanmamıştır; ayrıca unutulmamalıdır ki bu üç çalışma arasında INR düzeylerinin terapötik aralıkta en az kaldığı çalışma ROCKET-AF çalışmasıdır [33]. İnme riski alt

**Tablo 4.** Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar

	<b>Dabigatran (RE-LY)</b>	<b>Rivaroxaban (ROCKET-AF)</b>	<b>Apixaban (ARISTOTLE)</b>
<b>Etki</b>	Direkt trombin inhibitörü	Direkt faktör Xa inhibitörü	Direkt faktör Xa inhibitörü
<b>Etki başlangıcı</b>	0,5-2st	3-4st	3-4st
<b>Doz</b>	2x110mg veya 2x150mg	1x20mg	2x5mg
<b>Yarı ömür</b>	11-15st	5-13st	9-14st
<b>Atılım</b>	Renal (%80)	2/3'ü karaciğer, 1/3'ü renal	%25'i renal, %75 gayta
<b>Antidot</b>	Dializ	Yok	Yok
<b>Çalışma sonuçları (warfarine kıyasla)</b>			
<b>CHADS<sub>2</sub> skoru</b>	2,1	3,5	2,1
<b>İnme veya sistemik emboli</b>	Dabigatran 110mg RR 0,90; %95 CI 0,74-1,10; non-inferiorite için p<0,001 Dabigatran 150mg RR 0,65; %95 CI 0,52-0,81; üstünlük için p<0,001	HR 0,79; %95 CI 0,66-0,96; non-inferiorite için p<0,001, üstünlük için p=0,12	HR 0,79; %95 CI 0,66-0,95; non-inferiorite için p<0,001, üstünlük için p=0,01
<b>Majör kanama</b>	Dabigatran 110mg RR 0,80; %95 CI 0,70-0,93; p=0,003 Dabigatran 150mg RR 0,93; %95 CI 0,81-1,07; p=0,32	HR 1,04 %95 CI 0,90-1,20; p=0,58	HR 0,69; %95 CI 0,60-0,80; p<0,001
<b>İntrakraniyal kanama</b>	Dabigatran 110mg RR 0,30; %95 CI 0,19-0,45; p<0,001 Dabigatran 150mg RR 0,41; %95 CI 0,28-0,60; p<0,001	HR 0,67 %95 CI 0,47-0,93; p=0,02	HR 0,42; %95 CI 0,30-0,58, p<0,001

gruplarına göre (CHADS<sub>2</sub> veya CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc skorları ışığında) analizler tekrarlandığında inme riski yüksek gruplarda yeni nesil oral antikoagülanlar ile elde edilen fayda artmaktadır; ancak majör kanama riskinde de artış olabileceğine dair bulgular mevcuttur [37]. Analizler yaşa göre yapıldığında, 75 yaş altı grupta yeni nesil oral antikoagülanlar majör kanama bakımından oldukça avantajlı görünmekte, ancak 75 yaşın üzerinde, özellikle de dabigatran 2x150 mg dozunda warfarin ile karşılaştırıldığında majör kanama riskinde belirgin artış dikkat çekmektedir [38].

Yeni ilaçların etkinliklerinin hızlı başlaması, yemeklerle belirgin bir etkileşime girmemeleri, monitörizasyon gerektirmemeleri nedeniyle birçok hastanın ve doktorun bu tedavilerden birine geçmek istemesine neden olabilir. Warfarin tedavisinden yeni nesil oral antikoagülanlardan birine geçerken INR 2'ye düşene kadar beklenmeli, tersi

durumda ise INR etkin düzeye çıkana kadar ikili tedavi devam etmelidir [15,21]. Benzer şekilde düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinden yeni nesil oral antikoagülanlara geçiş esnasında bir sonraki heparin dozundan 2 saat önce yeni nesil oral antikoagülan başlanmalı ve heparin tedavisi hemen sonlandırılmalıdır. Tersisi durumunda ise, yeni nesil oral antikoagülan alımını takiben 12 veya 24 saat sonra ilk heparin enjeksiyonu yapılmalı ve oral antikoagülan alımı sonlandırılmalıdır. Yeni nesil oral antikoagülanların kullanımları sırasında bir koagülasyon parametresi monitörizasyonu ve buna göre bir doz ayarlanması gerektirmemesi büyük avantaj olmakla birlikte bu ilaçların özgün antidotunun olmaması nedeniyle kanama gelişmesi durumunda büyük oranda sadece destek tedavisi uygulanabilir [15]. Apixaban ve rivaroxabanın etkileri uzamış protrombin zamanında (PT) uzamayla ve dabigatranın etkisi aktive parsiyel tromboplasti zamanında (aPTT)

Baş ve ark.

**Tablo 5.** Tablodaki rakamlar klinik çalışmalarda [26 30 33] warfarin ile karşılaştırıldığında aktif tedavi ile elde edilen risk azalması ve artmasını göstermektedir. Gri renkli kutularda, warfarin ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanan sonuçlar görülmektedir. İlk sütunda yeni nesil oral antikoagülan çalışmalarında warfarin tedavisi alan hastalarda elde edilmiş yıllık risk yüzdelerinin aralığı gösterilmiş, diğer sütunlarda warfarinle kıyaslandığında yeni oral antikoagülanlarla elde edilen yıllık absölu risk değişiklikleri gösterilmiştir.

	Warfarin	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Rivaroxaban	Apixaban
<b>İnme ve sistemik embolizm</b>	%1,60-2,4	%-0,16	%-0,58	%-0,3	%-0,33
<b>İskemik İnme</b>	%1,05-1,42	%+0,14	%-0,28	%-0,0,8	%-0,08
<b>Hemorajik İnme</b>	%0,38-0,47	%-0,26	%-0,28	%-0,18	%-0,23
<b>Majör Kanama</b>	%3,0,9-3,40	%-0,65	%-0,25	%+0,2	%-0,96
<b>İntrakraniyel Kanama</b>	%0,7-0,8	%-0,51	%-0,44	%-0,20	%-0,47
<b>Mortalite</b>	%2,21-4,13	%-0,38	%-0,49	%-0,34	%-0,42

uzamayla gösterilebilse de bu veriler büyük oranda değişkenlik gösterirler [15,21,39]. Kanama durumunda plazma tedavisi, ortamda faktör eksikliği olmaması ve hasta kanında trombin veya faktör Xa inhibitörü varlığı nedeniyle etkisiz kalmaktadır. Dabigatran kanamalarında kryopresipitat, apixaban ve rivaroxaban kanamalarında ise protrombin konsantrelerinin faydalı olabileceği düşünülmektedir [15]. Ancak şimdiye kadar faydalı olabileceği gösterilmiş tek acil yaklaşım dabigatran kanamalarında aktif kömür kullanımı ve takiben hemodiyaliz ile dabigatranın vücuttan uzaklaştırılmasıdır. Günümüzde yeni nesil oral antikoagülanlar ile ilişkili major kanamalarda kullanılacak bir antidot olmaması nedeniyle, klinisyenler açısından en önemli nokta hastalarda yeni nesil ajanlar için doz seçiminin uygun olarak yapılmasıdır. Kreatin klerensi  $\leq 15$  ml/dk olan hastalarda bu ajanlar kullanılmamalı, 15-30 ml/dk olan hastalarda ilgili ajanın düşük dozu tercih edilmeli, 30-50 ml/dk olan hastalarda ise kanama riskine göre doz seçimi yapılmalıdır. Benzer şekilde 80 yaş üzeri hastalarda ve vücut ağırlığı 60 kg altında olan hastalarda düşük doz seçimi düşünülmelidir [40]. Dikkat edilmesi gereken diğer önemli bir noktada

P-glikoprotein inhibitörü kullanan hastalarda (örneğin verapamil, amiodarone, quinidine vb.) bu ajanlardan kaçınılması veya düşük doz kullanımı gerekliliğidir [41].

Dabigatran absorpsiyonu için asidik bir ortam gereklidir; içerdiği tartarik asit bu asidik ortamı sağlar [42]. Antiasitler ve H<sub>2</sub> blokörleri dabigatranın absorpsiyonunu etkilemezken, bir proton pompa inhibitörü olan pantoprazol dabigatranın biyoyararlanımının azalmasına neden olur [41,42]. Yeni nesil oral antikoagülanların antiagregan veya NSAİ ilaçlar birlikte kullanımına dair henüz kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Dabigatran yüksek doz (2x300mg) ile aspirin beraber kullanıldığında kanama riski tek başına dabigatran kullanımına kıyasla artmış bulunurken, daha düşük dozlarında böyle bir etki gözlenmemiştir [41,43]. Ancak RELY çalışmasında, dabigatran veya warfarin tedavisine ilaveten aspirin alan hasta alt grubunda yapılan analizler, ana çalışma sonuçlarına paralel bulgular ortaya koymuş, iki grup arasında aspirinden kaynaklanan ek bir fayda veya zarara yönelik bir bulgu saptanmamıştır [44]. Aspirinin rivaroxaban ile beraber kullanımında kanama zamanı aspirinin tek başına kullanımına kıyasla



daha uzamış olmasına rağmen klinik açıdan anlamı netleşmemiştir [41]. Klopidogrel ve aspirin kombinasyonuna apixabanın eklenmesi de kanama zamanını doz bağımlı bir şekilde uzatır [41]. Ancak gözlenen bu etkilerin varfarin – antiplatelet kombinasyonuna göre ne kadar avantajlı veya dezavantajlı olduğunun anlaşılması için daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır.

Yeni oral antikoagülan kullanan bir hasta akut inme bulgularıyla başvurduğunda ESC kılavuzu eğer aPTT (dabigatran için) veya PT (rivaroxaban için) uzamışsa trombolitik tedavinin verilmemesini önerir ancak bu testlerin normal olması durumu için bir öneride bulunmamaktadır [15]. Bu ilaçların antikoagülan etkileri plazma konsantrasyonları ile ilişkili olmalarına ve farmakokinetiklerine bağlı olarak antikoagülan etkileri ilaç alındıktan sonra 12-24 saat içinde sona erer [39]. Fibrinolitik tedavi dabigatran, rivaroxaban veya apixaban kullanan hastalarda antikoagülanlar terapötik plazma seviyesindeyse uygulanmamalıdır [39]. Yine unutulmamalıdır ki randomize çalışmalarda son 7-14 gün içerisinde inme geçiren hastalar çalışma dışı kalmıştır. Bu nedenle bu ilaçların hiperakut ve akut dönemdeki hastalar için etkinlikleri ve güvenilirliklerine dair veriler mevcut değildir.

Tüm bu bulgular yeni çalışmalar yapılana kadar hangi hastalarda warfarin, hangi hastalarda yeni nesil oral antikoagülanlar tercih edilmeli sorusuna yanıt oluşturacaktır. AHA kılavuzları warfarin (kanıt seviyesi I-A), dabigatran (kanıt seviyesi I-B), rivaroxaban (kanıt seviyesi IIa-B) ve apixaban (kanıt seviyesi I-A) tedavilerine atriyal fibrilasyon tromboemboli riskini önlenmesinde tercih edilebilecek ajanlar olarak belirtmektedir [45,46]. Buna karşın Avrupa kılavuzları yeni nesil oral antikoagülanları warfarine üstün kabul etmektedir (kanıt seviyesi II-A) [15]. Etkin INR kontrolü yapılabilen hastalarda yeni nesil oral antikoagülanların etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili soru işaretleri mevcuttur; buna karşın INR dalgalanmaları sık olan veya warfarin tedavisine uygun olmayan hastalarda yeni nesil antikoagülanlar ön plana çıkmaktadır. Artmış intrakraniyel kanama riski olan hastalarda yeni nesil oral antikoagülanlar daha güvenli olarak gözükürken, gastrointestinal kanama riski varlığında warfarin daha güvenli olabilir. Böbrek fonksiyon testi bozukluğu yine warfarin tedavisini ön plana çıkarmak için bir neden olarak

görülebilir. Belki de en önemlisi, atriyal fibrilasyon dışında bir antikoagülasyon nedeni varlığında (örneğin protez kapak, hiperkoagülabilite, vs.) yeni nesil antikoagülan kullanımı şu aşamada kontraendikedir.

## KAYNAKLAR

1. Mohr JP. Stroke : pathophysiology, diagnosis, and management. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.
2. European Heart Rhythm A, European Association for Cardio-Thoracic S, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology 2010;12(10):1360-420 doi: 10.1093/europace/euq350[published Online First: Epub Date]].
3. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation 2006;114(7):e257-354 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.177292[published Online First: Epub Date]].
4. Natale A, Jalife J. Atrial fibrillation : from bench to bedside. Totowa, N.J.: Humana Press, 2008.
5. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. Lancet 2009;373(9658):155-66 doi: 10.1016/S0140-6736(09)60040-4[published Online First: Epub Date]].
6. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke : concepts and controversies. Stroke 2001;32(3):803-8
7. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991;22(8):983-8
8. Hart RG, Palacio S, Pearce LA. Atrial fibrillation, stroke, and acute antithrombotic therapy: analysis of randomized clinical trials. Stroke 2002;33(11):2722-7
9. Hornig CR, Bauer T, Simon C, et al. Hemorrhagic transformation in cardioembolic cerebral infarction. Stroke 1993;24(3):465-8
10. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA : the journal of the American Medical Association 2001;285(22):2864-70
11. Coppens M, Eikelboom JW, Hart RG, et al. The CHA2DS2-VASc score identifies those patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score of 1 who are unlikely to benefit from oral anticoagulant therapy. European heart journal 2012 doi: 10.1093/eurheartj/ehs314[published Online First: Epub Date]].
12. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working G. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with

Baş ve ark.

- nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2008;39(6):1901-10 doi: 10.1161/STROKEAHA.107.501825[published Online First: Epub Date]].
13. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137(2):263-72 doi: 10.1378/chest.09-1584[published Online First: Epub Date]].
14. Mason PK, Lake DE, DiMarco JP, et al. Impact of the CHA2DS2-VASc score on anticoagulation recommendations for atrial fibrillation. *The American journal of medicine* 2012;125(6):603 e1-6 doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.030[published Online First: Epub Date]].
15. Authors/Task Force M, Camm AJ, Lip GY, 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. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2012;14(10):1385-413 doi: 10.1093/europace/eus305[published Online First: Epub Date]].
16. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, et al. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;60(9):861-7 doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.019[published Online First: Epub Date]].
17. Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;57(2):173-80 doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.024[published Online First: Epub Date]].
18. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine* 2007;146(12):857-67
19. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Annals of internal medicine* 1999;131(7):492-501
20. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, et al. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Archives of internal medicine* 2000;160(1):41-6
21. Hankey GJ. Anticoagulant therapy for patients with ischaemic stroke. *Nature reviews. Neurology* 2012;8(6):319-28 doi: 10.1038/nrneuro.2012.77[published Online First: Epub Date]].
22. Investigators AWGoTA, Connolly S, Pogue J, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9526):1903-12 doi: 10.1016/S0140-6736(06)68845-4[published Online First: Epub Date]].
23. Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes* 2008;1(2):84-91 doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.108.796185[published Online First: Epub Date]].
24. Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. *Facts and hypotheses. Stroke* 1995;26(8):1471-7
25. Connolly SJ, Eikelboom JW, Ng J, et al. Net clinical benefit of adding clopidogrel to aspirin therapy in patients with atrial fibrillation for whom vitamin K antagonists are unsuitable. *Annals of internal medicine* 2011;155(9):579-86 doi: 10.1059/0003-4819-155-9-201111010-00004[published Online First: Epub Date]].
26. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51 doi: 10.1056/NEJMoa0905561[published Online First: Epub Date]].
27. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363(19):1875-6 doi: 10.1056/NEJMc1007378[published Online First: Epub Date]].
28. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Archives of internal medicine* 2012;172(5):397-402 doi: 10.1001/archinternmed.2011.1666[published Online First: Epub Date]].
29. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012;125(5):669-76 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055970[published Online First: Epub Date]].
30. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92 doi: 10.1056/NEJMoa1107039[published Online First: Epub Date]].
31. Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet neurology* 2012;11(3):225-31 doi: 10.1016/S1474-4422(12)70017-0[published Online First: Epub Date]].
32. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364(9):806-17 doi: 10.1056/NEJMoa1007432[published Online First: Epub Date]].
33. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91 doi: 10.1056/NEJMoa1009638[published Online First: Epub Date]].
34. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, et al. Nonvitamin-k-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43(12):3298-304 doi: 10.1161/STROKEAHA.112.673558[published Online First: Epub Date]].
35. Flaker G, Ezekowitz M, Yusuf S, et al. Efficacy and safety of

Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2013; 19(2): 35-45

- dabigatran compared to warfarin in patients with paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation: results from the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) study. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;59(9):854-5 doi: 10.1016/j.jacc.2011.10.896[published Online First: Epub Date]].
36. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376(9745):975-83 doi: 10.1016/S0140-6736(10)61194-4[published Online First: Epub Date]].
37. Oldgren J, Alings M, Darius H, et al. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Annals of internal medicine* 2011;155(10):660-7, W204 doi: 10.1059/0003-4819-155-10-201111150-00004[published Online First: Epub Date]].
38. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. 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. *Circulation* 2011;123(21):2363-72 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747[published Online First: Epub Date]].
39. Dempfle CE, Hennerici MG. Fibrinolytic treatment of acute ischemic stroke for patients on new oral anticoagulant drugs. *Cerebrovasc Dis* 2011;32(6):616-9 doi: 10.1159/000334579[published Online First: Epub Date]].
40. Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. *N Engl J Med* 2012;366(9):864-6 doi: 10.1056/NEJMc1112874[published Online First: Epub Date]].
41. Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *Int J Clin Pract* 2010;64(7):956-67 doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02286.x[published Online First: Epub Date]].
42. Wittkowsky AK. New oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2010;29(2):182-91 doi: 10.1007/s11239-009-0409-0[published Online First: Epub Date]].
43. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *The American journal of cardiology* 2007;100(9):1419-26 doi: 10.1016/j.amjcard.2007.06.034[published Online First: Epub Date]].
44. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant Use of Antiplatelet Therapy with Dabigatran or Warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation* 2013;127(5):634-40 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115386[published Online First: Epub Date]].
45. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;57(11):1330-7 doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.010[published Online First: Epub Date]].
46. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, et al. Oral Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Science Advisory for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012;43(12):3442-53 doi: 10.1161/STR.0b013e318266722a[published Online First: Epub Date]].