

# Atriyal fibrilasyonda ximelagatran ile antitrombotik tedavi: Ximelagatran warfarin'e alternatif olabilir mi?

*Antithrombotic therapy in atrial fibrillation with ximelagatran:  
can it be an alternative to warfarin?*

*Hatice Selçuk, M. Timur Selçuk, Orhan Maden*

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

## ÖZET

Valvüler olmayan atriyal fibrilasyon, artmış tromboemboli ve inme riski ile birlikte seyreden en sık karşılaşılan kardiyak aritmidir. Warfarin, etkinlik ve güvenilirliğini sınırlayan birçok dezavantajlarına rağmen, atriyal fibrilasyonla ilişkili tromboembolinin önlenmesi ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bir oral direkt trombin inhibitörü olan ximelagatran, atriyal fibrilasyon ile ilişkili olan tromboembolinin tedavi ve önlenmesinde alternatif bir seçenek olma potansiyeline sahiptir. İnme riskine sahip atriyal fibrilasyonlu hastalarda ximelagatran ile warfarinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, sabit dozda uygulanan oral ximelagatranın inmenin önlenmesinde ayarlanmış dozda warfarin kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Klinik uygulamada ximelagatran warfarine karşı potansiyel üstünlüklere sahiptir. Ximelagatran tromboembolinin önlenmesi ve tedavisinde umut veren bir seçenek gibi görünse de etkinlik ve güvenilirliğin kesin olarak belirlenmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. (*Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7: 54-8*)

**Anahtar kelimeler:** Atriyal fibrilasyon, antitrombotik tedavi, ximelagatran

## ABSTRACT

Nonvalvular atrial fibrillation is the most common cardiac arrhythmia associated with a substantial risk of thromboembolism and stroke. Despite numerous disadvantages that limit its efficacy and safety, warfarin is widely used in the prevention and treatment of thromboembolism related with atrial fibrillation. Ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor has the potential to be an alternative choice in the prevention and therapy of thromboembolism related with atrial fibrillation. Studies compared ximelagatran with warfarin in nonvalvular atrial fibrillation at risk for stroke showed that fixed dose oral ximelagatran is effective as adjusted dose warfarin in stroke prevention. Ximelagatran has numerous advantages over warfarin in clinical practice. Although it seems as a promising option for the prevention and therapy of thromboembolism, its safety and efficacy need to be determined definitely by further clinical trials. (*Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7: 54-8*)

**Key words:** Atrial fibrillation, antithrombotic therapy, ximelagatran

## Giriş

Atriyal fibrilasyon (AF) klinik uygulamada karşımıza çıkan en sık aritmi tipidir (1). Atriyal fibrilasyon, atriyal kontraksiyonun kaybıyla sonuçlanan disorganize atriyal depolarizasyonlardan oluşmaktadır. Yaşlılarda en sık görülen sürekli aritmi olup artmış morbidite ve mortalite riski ile birlikte (2).

Atriyal fibrilasyon prevalansı yaşla birlikte artar. Atriyal fibrilasyonlu hastaların ortalama yaşı yaklaşık 75'tir. Yetmiş yaş ve üzerindeki populasyonun yaklaşık %5'inde (1), 80 yaş ve üzeri populasyonun ise %10'unda karşımıza çıkar (3). Atriyal fibrilasyon prevalansı hayatın ilerleyen her dekadı için ikiye katlanmaktadır. Görülme sıklığı özellikle erkeklerde, kapak hastalığı veya miyokard infarktüsü gibi AF için bilinen risk faktörleri olmaksızın artmaktadır. Aynı şekilde yeni başlangıçlı AF'nin görülme sıklığı, bilinen predispozan faktörlerle açıklanamayacak şekilde her dekatta ikiye kat-

lanmaktadır (4). Atriyal fibrilasyonun yaşlılarda daha fazla görülmesinin nedeni atriyal miyokard ve ileti dokularında yaşa bağlı oluşan fibrotik değişikliklerdir. Atriyal fibrilasyon gelişme riski, sol atriyal dilatasyon ve sol ventrikül hipertrofisi gibi yapısal kalp hastalığı olanlarda daha sıktır (5,6). Framingham çalışmasının 38 yıllık takip verilerine göre yaş ve predispozan faktörlerden bağımsız olarak, erkeklerde kadınlara göre 1.5 kat daha fazla AF riski bulunmaktadır (4). Genel populasyonda yaşam beklentisinin artmasıyla birlikte artan AF prevalansının, bu aritmiyi daha önemli bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkaracağı beklenmektedir (7).

## Atriyal Fibrilasyon ve Tromboembolik Olaylar

Atriyal fibrilasyona bağlı mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni tromboembolik olaylardır (3). Klasik olarak, Virchow triadının komponentleri olan, kan stazı, endotel disfonksiyonu ve hi-

perkoagülabilité durumu trombus oluşumu için gerekli olan ortamı yaratmaktadır (8). Atriyal fibrilasyon, hemostazis, platelet fonksiyonu ve trombozda anormalliklere sebep olarak koagülabilitéyi artırmaktadır (9). Atriyal fibrilasyonda artmış trombojenitenin göstergesi olarak fibrin, D- dimer, fibrinojen; platelet aktivasyonunun göstergesi olarak solübl p- selektin (10, 11) ve endotelial disfonksiyonun göstergesi olarak da von Willebrandt faktörün artmış olduğu değişik çalışmalarla gösterilmiştir (12).

Atriyal fibrilasyon efektif olmayan, disorganize atriyal kontraksiyonlara neden olmakta (1, 2), koordinasyonsuz atriyal kontraksiyonlar, kan akımının yavaşlamasına, atriyumun yetersiz boşalmasına ve sonucunda atriyal apendikte trombus oluşumuna yol açmaktadır. Stazin presipite ettiği trombus, kan dolaşımı boyunca yayılabilecek emboliler için bir kaynak olup, AF'li hastalarda semptomatik embolilerin %80'ini beyne giden emboliler oluşturmaktadır (1). Nonromatizmal AF'li hastalarda iskemik inme oranı yılda ortalama %5'tir ve bu oran AF olmayanlara göre 2- 7 kat daha fazladır. Romatizmal kalp hastalığı olan AF'li hastalarda ise kontrol grubuna göre 17 kat daha fazla inme riski saptanmıştır (4). Sol atriyum kaynaklı emboliler, valvüler kaynaklı embolilerden daha büyük oldukları için nörolojik sekel ve sıklıkla da ölümcül inme ile sonuçlanabilirler. Atriyal fibrilasyon yaşlılarda kognitif bozuklukla da beraber olabilir (13). Vaka kontrol çalışmalarında AF'li hastalarda nörofizyolojik testlerde performans düşüklüğü tespit edilmiştir. Mekanizmanın ise muhtemelen, sessiz serebral infarktüs ve beyaz cevher hipoperfüzyonuna bağlı lökoriazis kombinasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir ki bu tablolar AF'li hastalarda sinüs ritmindekilere göre daha sıktır (14, 15). Bu nedenle inme sonrasında sekonder koruma yerine primer koruma daha mantıklı bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir (1).

Atriyal fibrilasyonda sinüs ritminin sağlanmasında elektriksel ve farmakolojik kardiyoversiyonun uzun dönemdeki başarısı çok fazla değildir ve kardiyoversiyon inme riskini azaltıyor gibi görünmemektedir (1). İlginç olarak yüksek inme riski taşıyan AF'li hastalarda, sinüs ritmi sağlanıp sürdürülse bile, bu hastaların en iyi şekilde ancak uzun süreli antikoagülasyonla tedavi edilebildikleri savunulmaktadır (16).

Günümüzdeki rehber bilgiler, AF'li bütün hastaların tromboemboli önleyici tedavi formlarından birini kullanmalarını gerekli görmektedir (17). Son 15 yıl içerisinde nonvalvüler AF'li (NVAF) hastalarda yapılan randomize çalışmaların metaanalizinde, ayarlanmış dozda warfarinin ölümcül olan ve olmayan inmeyi %65 oranında azalttığı gösterilmiştir (1). Avrupa Atriyal Fibrilasyon çalışmasında ise warfarin ile %66 görece, %4- 8 mutlak risk azalması tespit edilmiştir (18). Birçok çalışma, NVAF'a bağlı trombozun önlenmesinde warfarin ve aspirinin rolünü araştırmıştır. Bu çalışmaların metaanalizine göre, AF'de antikoagülasyon ile inme riski %62, aspirin ile ise %22 oranında azalmıştır (19).

Nonvalvüler AF'de inme riskinin belirlenmesi için birçok yaklaşım geliştirilmiştir. Günümüzde hangi kriterlerin en iyi olduğuna dair genel bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bütün yaklaşımlarda inme hikayesinin varlığı, yaşın 75'in üzerinde olması, kontrolsüz hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğinin varlığı yüksek riskli hasta grubunu tanımlarken, bazı yaklaşımlara göre diyabetes mellitus ve kontrollü hipertansiyon da yüksek risk kriterleri arasındadır. Kronik ve paroksizmal AF'de inme oranları ilginç olarak benzerdir ve paroksizmal AF'li birçok hasta antikoagülasyondan fayda görmektedir. Primer koruma çalışmalarının sonuçlarına göre,

aspirin kullanımı ile AF'li hastaların üçte biri düşük (yılda %2' den az), üçte biri yüksek (yılda %4' ten fazla), üçte biri ise orta (yılda %2-4) derecede tromboemboli riski taşımaktadır (1). Ayarlanmış dozda warfarin yüksek riskli hastalarda faydalı olurken, düşük riskli hastalar içinse aspirin yeterli olmaktadır. Orta riske sahip hastalarda ise antikoagülan seçimi hastanın tercihi, kanama riski, kaliteli antikoagülasyon monitörizasyonu imkanı gibi faktörlere bağlı olarak düzenlenmektedir. Kısaca en uygun antikoagülan tedavi seçimi, hastanın bireysel inme ve kanama riskine bağlı olarak yapılmalıdır (1).

## Warfarin Kullanımına Ait Güçlükler

Düşük molekül ağırlıklı heparin ve warfarin, klinik uygulamada karşılaşılan problemlere rağmen günümüzde kullanılmakta olan antikoagülan tedavilerdir (20). Warfarin kullanımı ile inmenin önlenmesi için hedef INR (international normalized ratio) değeri 2 ila 3 arasında olmalıdır (21). INR 1.5- 1.7 aralığına düştüğünde inme riski 2-3 kat artarken 3'ü geçtiğinde ise kanama riski anlamlı olarak artmaktadır. Nonvalvüler AF'li 1000 hasta bir yıl boyunca warfarin ile tedavi edilecek olursa, muhtemelen 2 majör kanama izlenecek, fakat yaklaşık 30 inme vakası da önlenmiş olacaktır (22). INR' yi 2 ila 3 arasında tutmak ise oldukça zordur. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF III) çalışmasında hastalar ve araştırmacılar çok iyi motive edilmiş, hemşireler her ay protrombin zamanlarını takip etmiş, hekim kontrolünde warfarin dozları ayarlanmış ve warfarin nomogramı kullanılmış olmasına rağmen INR değerlerinin sadece %61'i 2 ila 3 arasında olabilmıştır (23). Minidose Warfarin (MIWAF) çalışmasında ise ayarlanmış dozda warfarin grubunda hastalar ancak tedavi sürelerinin %70'ini optimal terapötik INR değeri olan 2 ila 3 arasında olacak şekilde geçirmişlerdir (24). Warfarinin terapötik penceresi, antikoagülasyon seviyesinin sıklıkla monitörize edilmesini gerektirecek şekilde oldukça dardır (21). Özellikle yaşlı hastalarda intrakraniyal kanamayı 7- 10 kat artırma ihtimali yararlanımını azaltmaktadır (25). Atriyal fibrilasyonlu yaşlı hastalar inme için yüksek riske sahip olsalar da, bu grupta antikoagülasyona bağlı komplikasyonlardan korkulduğu için warfarin kullanımına ait klinik kararı vermek güçtür (7). Randomize çalışmaların sonuçlarına rağmen, bu yüksek risk grubunda antikoagülasyonun düzeyi konusunda tam bir netlik bulunmamakta ve açıkça antikoagülasyon optimal olarak uygulanmamaktadır (26). Aspirin bazen birçok hekim tarafından daha güvenilir bir alternatif olarak düşünülmektedir (19). Yaşlı hastalar gençlere göre antikoagülasyona daha duyarlıdır ve warfarinin daha düşük dozlarına ihtiyaç duyarlar (27). Antikoagülasyona karşı artmış bu duyarlılık, düşük vücut ağırlığı veya farmakokinetikteki değişikliklerle açıklanamakla birlikte, yaşlılarda renal ve hepatik kan akımı ve fonksiyonlarında yaşlanmaya ve hastalıklara bağlı olabilecek azalmalar neticesinde ilaç klirensinde azalmalar görülebilmektedir. Bu nedenle, yaşlılarda antikoagülan dozlarının sık olarak monitörizasyonu ve modifikasyonu gerekmektedir. Yaşlılarda sık olan başka hastalıklara bağlı çoğul ilaç kullanımı durumu da istenmeyen ilaç etkileşimlerine yol açabilir (28). Etkinliklerine ait kanıtlar ve rehber önerilere rağmen oral antikoagülanlar; kanama riskinin artması (29), kontrendikasyonlar (30), koagülasyon testleri için sık yapılan venöz girişimler nedeniyle hayat kalitesinde değişiklikler yaratmakta ve birçok hastaya verilememektedir (31). Sonuç olarak warfarine alternatif antikoagülan arayışları sürmektedir (32).

Ximelagatran, tromboembolinin tedavi ve önlenmesinde anti-koagülan olarak kullanılmak üzere araştırmaları devam eden bir oral direkt trombin inhibitörüdür. Ximelagatranın perioperatif dönemde tromboembolinin önlenmesindeki etkinliği saptanmış olup yakın zamanda antikoagülan seçeneği olarak warfarinin yerini alma potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir. Atriyal fibrilasyon ve akut koroner sendrom gibi antikoagülasyonun gerekli olduğu diğer alanlarda ximelagatranın etkinlik ve daha üstün olan güvenilirlik profilini kanıtlamaya yönelik çalışmalar devam etmektedir (1).

### Ximelagatran Etki Mekanizması ve Klinik Çalışmalar

Trombus oluşumu ve ilerlemesinin durdurulması antikoagülan tedavinin amaçlarıdır. Trombin oluşumu, hemostazis ve trombozda kilit rol oynar ve trombus oluşumu için gerekli olan fibrin oluşumunda görevlidir. Antikoagülasyonda hedef doğrudan veya dolaylı olarak trombin oluşumunun önlenmesidir. Trombin oluşumunun doğrudan inhibisyonu fibrinojenin fibrine yıkılmasını önleyerek, koagülasyonun son aşamasını ve dolayısıyla takip eden trombus oluşumunu bloke eder (8). Ximelagatran, direkt trombin inhibitörleri olarak bilinen yeni bir antikoagülan sınıfına aittir. Oral alımını takiben hızlı absorpsiyonu ve aktif formu olan melagatran dönüşümü etkisinin hızlı başlamasını sağlar (33). Melagatran, spesifik olarak alfa trombini potent ve kompetitif olarak inhibe eder (34). Tek bir oral dozun alımından sonraki 2 saat içerisinde trombin oluşumunda anlamlı inhibisyon gerçekleşir. Melagatranın yarı ömrü 2.5-5 saat olup ilacın kesilmesinden sonra hızlı olarak trombin aktivasyonunun restorasyonuna izin verir (35). Melagatran hem pıhtıdaki hem de dolaşımdaki trombine kompetitif olarak bağlanabilir (36). Vücut kompartmanlarında birikmez ve temel olarak metabolize olmamış şekilde böbrek yoluyla atılır (37). Plazma proteinlerine bağlanmadığı için stabil ve önceden tahmin edilebilir bir farmakokinetik profile sahiptir (37-39). Vücut ağırlığı, yaş, cinsiyet ve etnik orijinden etkilenmez (39). Etkisinin hızlı başlaması ve hepatik sitokrom P450 enzim sisteminden bağımsız olan metabolizması ile düşük bir ilaç etkileşimi potansiyeli vardır ve gıda etkileşimi bilinmemektedir (38, 39). Böylece koagülasyon monitörizasyonu ve doz ayarlaması gerekmemektedir (39). Platelet faktör 4'e bağlanmadığı için heparin gibi trombositopeniye neden olmamaktadır (40). Önerilen terapötik plazma konsantrasyonları sınırları içerisinde melagatran, insan plazmasında in-vitro ve ex-vivo olarak aktive parsiyel tromboplastin zamanında (APTT- intrinsek koagülasyon yolunun bir indikatörü) ılımlı uzamaya yol açar. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, ximelagatranın trombin oluşumu ve platelet aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Melagatran ile sağlanan platelet aktivasyonu inhibisyonu, enoksaparin ile sağlanan dolaylı antitrombin aracılı inhibisyondan daha üstündür (41). Ximelagatranın plateletler üzerindeki bu üstün etkisinin, platelet trombin reseptörlerinin katalitik olarak aktif trombinlerce daha az işgal edilmesine ve küçük moleküler büyüklüğüne bağlı olduğu düşünülmektedir (42). Bu bileşimin warfarine en büyük üstünlüğü klinik kullanımının daha kolay olmasıdır. Terapötik kan konsantrasyonunu sağlamak için her ne kadar günde iki kez oral doz gerekse de antikoagülasyon monitörizasyonu gerekmemektedir.

Ximelagatran ile yapılan ilk klinik çalışmalar, özellikle ortopedik cerrahi uygulanan venöz tromboemboli riski taşıyan hastalarla ilgilidir. METHRO (Melagatran For Thrombin Inhibition In Ortho-

paedic Surgery) çalışmaları melagatran- ximelagatran kombinasyonlarının kullanımına ait olumlu kanıtların sağlandığı ilk çalışmalardır (43). METHRO I çalışmasında, kalça ve diz operasyonu geçiren hastalarda subkutan melagatran ve ximelagatran kombinasyonu ile dalteparin karşılaştırılmıştır. Melagatran- ximelagatran kombinasyonu, hemorajik komplikasyonları artırmadan tromboemboliyi önlemede dalteparin kadar etkili bulunmuştur (44). Bu çalışmayı geniş ve randomize bir çalışma olan METHRO II takip etmiştir. METHRO II'de aynı grup hasta üzerinde melagatran- ximelagatran kombinasyonunun üç farklı dozu ile dalteparin karşılaştırılmıştır. Dalteparin ile karşılaştırıldığında en yüksek melagatran- ximelagatran dozlarının anlamlı olarak düşük venöz tromboemboli riski ile birlikte olması ve venöz tromboemboli ile melagatran- ximelagatran dozları arasında negatif bir ilişkinin bulunması bu çalışmanın en çarpıcı sonucudur. Ayrıca en yüksek dozda melagatran- ximelagatran kullanılan gruptaki kanama riskindeki artış, dalteparin grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuçlar, fraksiyone heparine göre bu ajanın güvenilirliğini ortaya koymaktadır (45). Ortopedik cerrahiye takiben tromboembolinin önlenmesine ait diğer melagatran- ximelagatran çalışmalarının sonuçları METHRO çalışmalarının bulgularıyla uyumludur (46). THRIVE III çalışmasında; 6 ay boyunca standart antikoagülan tedavi alan hastalarda venöz tromboembolinin sekonder korumasında ximelagatranın etkinliği araştırılmıştır. Venöz tromboemboliye, ximelagatran alan grupta plaseboya göre anlamlı olarak daha az rastlanmıştır (47). Bütün bu çalışmalar, bu yeni antikoagülanın karşılaştırılabilir bir güvenilirlik profiliyle tromboemboliyi önlemedeki üstünlüğünü ortaya koymaktadır (46).

Kalça ve diz replasmanları sonrasında venöz tromboembolinin ximelagatran ile önlenilebileceğinin gösterilmesiyle birlikte AF'li hastalarda inmenin önlenmesi problemine yönelilmiştir. SPORTIF II, çok merkezli, prospektif, randomize, paralel grup, doz belirleme çalışmasıdır. Nonvalvüler AF'li hastalarda, üç ayrı sabit doz ximelagatran (20- 40- 60 mg) ile INR 2- 3 olacak şekilde ayarlanmış dozda warfarin güvenilirlik ve tolerabilite açısından karşılaştırılmıştır. Çalışma süresi 12 hafta olduğu için her gruptaki embolik komplikasyonlar tam olarak değerlendirilememiştir. Gruplar arasında klinik ve tromboembolik olaylar açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat bu bulguların değerlendirilmesi çalışma süresinin kısalığı nedeniyle sınırlı olmuştur. Kanama açısından ximelagatran ve warfarin açısından fark bulunmaması, her iki ilacın karşılaştırılabilir bir güvenilirlik profili olduğunu düşündürmüştür (48). SPORTIF III ve IV çalışmaları; AF'li hastalarda tromboembolinin önlenmesinde ximelagatranın rolünü araştıran en geniş ve oral direkt trombin inhibitörlerinin güvenilirlik ve etkinliğini araştıran ilk faz III çalışmalardır (49, 50).

SPORTIF III, ximelagatranın inme ve sistemik embolinin önlenmesinde warfarin kadar etkili olup olmayacağını araştırmak üzere planlanan randomize, açık uçlu bir çalışmadır. Nonvalvüler AF'li hastalarda günde iki kez 36 mg ximelagatran, INR 2-3 olacak şekilde warfarin ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalarda AF'ye ilaveten daha önce geçirilmiş inme öyküsü veya hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi inme için ek bir risk faktörünün varlığı aranmıştır. İnme (iskemik veya hemorajik) ve sistemik embolik olaylar primer sonlanma noktası olarak kabul edilmiştir. Çalışma popülasyonu NVAf'lu 3407 hastadan oluşmakta olup %24'ünde inme hikayesi, %72'sinde hipertansiyon ve %34'ünde sol ventrikül disfonksiyonu bulunmaktaydı. Ekim 2002 tarihinde

toplam 4941 risk altındaki hasta yılına ulaşılmış, primer olaya warfarin grubunda %2.3 (56 hasta) ve ximelagatran grubunda %1.6 (40 hasta) oranında saptanmıştır. Her yıl için mutlak risk azalması her hasta yılı için % 0.7 (%95 CI-0.1- 1.4) ve görece risk azalması ise %29 (%95 CI-6.5- 52) bulunmuştur. Hemorajik inme warfarin grubunda 9, ximelagatran grubunda 4 hastada izlenirken ( $p=0.266$ ); majör kanama warfarin grubunun %1.8'inde, ximelagatran grubunun ise %1.3'ünde tespit edilmiştir ( $p=0.228$ ). Majör ve minör kanama kombine analizinde ise ximelagatran lehine % 14 relatif risk azalması bildirilmiştir ( $p=0.0065$ ) (49). Sonuç olarak; koagülasyon monitörizasyonu yapılmaksızın günde iki kez sabit dozda kullanılan ximelagatran, NVAFlu yüksek inme riskine sahip hastalarda tromboembolinin önlenmesinde en az warfarin kadar etkin bulunmuştur (49).

SPORTIF V çalışması birçok yönden SPORTIF III'e benzemektedir. Nonvalvüler AF'li inme için risk faktörü olan hastalarda ayarlanmış dozda warfarin ile sabit dozda ximelagatranı karşılaştıran 3922 hastayı kapsayan randomize, çift kör bir çalışmadır. Protokol, 4000 hasta yılını içeren bir takip süresini kapsamaktadır. Hastalar günde iki kez 36 mg sabit doz ximelagatran veya warfarin (hedef INR 2- 3 olacak şekilde) alacak şekilde iki gruba ayrılmışlardır. Primer sonlanma noktaları olan inme veya sistemik embolik olay ximelagatran grubunda 51 hastada (yılda %1.6), warfarin grubunda ise 37 hastada (yılda %1.2) tespit edilmiş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.13$ ). Majör kanama oranları her iki grup arasında benzer bulunmuştur. Buna rağmen, kombine majör ve minör kanama oranları ximelagatran ile tedavi edilen grupta anlamlı olarak daha az (%37' ye karşılık %47) bulunmuştur ( $p<0.001$ ) (50).

Alanin transaminaz serum seviyeleri ximelagatran alan hastaların %6'sında, warfarin alanların ise %0.8'inde normal seviyenin üst sınırının 3 katını aşmıştır ( $p<0.001$ ) (50). Bu etkinin önemsiz bir faktör mü olduğu, yoksa bu ilacın kullanımını sınırlayan bir etki mi olduğunu belirlemek için faz 4 çalışmalara ihtiyaç vardır (43). Serum bilirubin seviyesi ise ximelagatran grubundaki hastaların % 0.4' ünde normal seviyenin üst sınırının 2 katına çıkmıştır. Bu değişiklikler tedavinin ilk altı ayı boyunca oluşmuş ve tedavi kesilsin veya kesilmesin normale dönmüştür (50). Bu reaksiyonların mekanizması henüz bilinmese de, ximelagatran tedavisinin başlangıcından sonraki ilk aylar içerisinde hepatik fonksiyonların takip edilme gerekliliğini ortaya koymuştur. Ayrıca kreatinin klirensi 30ml/dk'dan az olan hastalar çalışmaya dahil edilmediği için böbrek fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda ximelagatranın güvenilirlik ve etkinliğini belirlemek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (49).

## Sonuç

Tromboembolik olaylar, AF'nin mortalite ve morbiditeye sebep olan en ciddi komplikasyonudur. Warfarin, tromboembolik olaylara karşı, oldukça yüksek etkinlikte koruma sağlasa da etki başlangıcının geç olması, sık koagülasyon monitörizasyonu ve doz ayarlaması gereksinimi, potansiyel gıda ve ilaç etkileşimi ve artmış kanama riski gibi faktörler kullanımını sınırlamaktadır. Kullanım güçlüğü ile beraber özellikle inme riski yüksek yaşlı hastalarda öngörülemez etkisi daha güvenilir ve kolay uygulanabilir alternatif ilaçlara ihtiyaç doğurmuştur. Ximelagatran, ilaç ve gıda etkileşiminin olmaması, koagülasyon monitörizasyonu ve doz ayarlaması gerektirmemesi gibi kullanım kolaylıkları nedeniyle

tromboembolinin tedavi ve önlenmesinde warfarine alternatif olabilecek etkinlikte bir antikoagülan olarak kabul edilmektedir. Nitekim bugüne kadar yapılan klinik çalışmalar, ximelagatranın güvenli ve en az warfarin kadar etkili olduğunu göstermektedir. Bugün için ximelagatranın warfarine daha üstün olduğunu ortaya koyan bir bilgi mevcut değildir. Yakın gelecekte ximelagatranın warfarinin yerini alacağını söyleyebilmek için bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## Kaynaklar

1. Hart RG. Atrial fibrillation and stroke prevention. *N Engl J Med* 2003; 349: 1015-6.
2. Berry C, Alan R, Taylor J, Brady AJ. Atrial fibrillation in the elderly. *Br J Cardiol* 2003; 10: 373-8.
3. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001; 119 (1 Suppl): 194-206.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-8.
5. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018-22.
6. Gerds E, Oikarinen L, Palmieri V, Otterstad JE, Wachtell K, Boman K. Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Hypertension* 2002; 39: 739-43.
7. Kamath S, Lip GY. Atrial fibrillation in the elderly: anticoagulation strategies and indications in the very elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11: 357-62.
8. Hamaad A, Tayebjee MH, Lip GYH. Ximelagatran: The future in anticoagulation practice. *Br J Cardiol* 2004; 11: 229-34.
9. Kumagai K, Fukunami M, Kitabatake A, Kamada T, Hoki N. Increased cardiovascular clotting in patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 377-80.
10. Sohara H, Amitani S, Kurose M, Miyahara K. Atrial fibrillation activates platelets and coagulation in a time-dependent manner: a study of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 106-12.
11. Blann AD, Lip GY. Hypothesis: is soluble P-selectin a new marker of platelet activation? *Atherosclerosis* 1997; 128: 135-8.
12. Lip GY, Blann A. von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc Res* 1997; 34: 255-65.
13. Sabatini T, Frisoni GB, Barbisoni P, Bellelli G, Rozzini R, Trabucchi M. Atrial fibrillation and cognitive disorders in older people. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 387-90.
14. Ezekowitz MD, James KE, Nazarian SM, Davenport J, Broderick JP, Gupta SR. Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *Circulation* 1995; 92: 2178-82.
15. Raiha I, Tarvonen S, Kurki T, Rajala T, Sourander L. Relationship between vascular factors and white matter low attenuation of the brain. *Acta Neurol Scand* 1993; 87: 286-9.
16. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-33.
17. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. American College of Cardiology; American Heart Association; European Society of Cardiology; North American Society of Pacing and Electrophysiology. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Prac-

- Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1852-923.
18. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993; 342: 1255-62.
  19. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492-501.
  20. Stollberger C, Finsterer J, Langer T, Schneider B, Wehinger C, Hopmeier P, et al. Problems, interventions and complications in long-term oral anticoagulation therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2002; 14: 65-72.
  21. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996; 335: 540-6.
  22. Hankey GJ. Non-valvular atrial fibrillation and stroke prevention. National Blood Pressure Advisory Committee of the National Heart Foundation. *Med J Aust* 2001; 174: 234-9.
  23. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633-8.
  24. Pengo V, Zasso A, Barbero F, Banzato A, Nante G, Parissenti L, et al. Effectiveness of fixed minidose warfarin in the prevention of thromboembolism and vascular death in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 82: 433-7.
  25. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 409-16.
  26. McCrory DC, Matchar DB, Samsa G, Sanders LL, Pritchett EL. Physician attitudes about anticoagulation for nonvalvular atrial fibrillation in the elderly. *Arch Intern Med* 1995; 155: 277-81.
  27. Wynne HA, Kamali F, Edwards C, Long A, Kelly P. Effect of ageing upon warfarin dose requirements: a longitudinal study. *Age Ageing* 1996; 25: 429-31.
  28. Weiner DK, Hanlon JT, Studenski SA. Effects of central nervous system polypharmacy on falls liability in community-dwelling elderly. *Gerontology* 1998; 44: 217-21.
  29. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med* 1996; 156: 409-16.
  30. Sudlow M, Thomson R, Thwaites B, Rodgers H, Kenny RA. Prevalence of atrial fibrillation and eligibility for anticoagulants in the community. *Lancet* 1998; 352: 1167-71.
  31. Brass LM, Krumholz HM, Scinto JM, Radford M. Warfarin use among patients with atrial fibrillation. *Stroke* 1997; 28: 2382-9.
  32. Lorenzoni R, Lazzarini G, Cocci F, De Caterina R. Short-term prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation with aspirin plus clopidogrel: the Clopidogrel-Aspirin Atrial Fibrillation (CLAAF) pilot study. *Am Heart J* 2004; 148: e6.
  33. Bredberg U, Eriksson UG, Taure K, Johansson L, Frison L, Gustafsson D. Effects of melagatran, a novel direct thrombin inhibitor, in healthy volunteers, following intravenous, subcutaneous and oral administration. *Blood* 1999; 94(Suppl): 28a.
  34. Gustafsson D, Nystrom J, Carlsson S, Bredberg U, Eriksson U, Gyzander E, et al. The direct thrombin inhibitor melagatran and its oral prodrug H 376/95: intestinal absorption properties, biochemical and pharmacodynamic effects. *Thromb Res* 2001; 101: 171-81.
  35. Gustafsson D, Elg M. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran and its active metabolite melagatran: a mini-review. *Thromb Res* 2003; 109 Suppl 1: 9-15.
  36. Elg M, Gustafsson D, Deinum J. The importance of enzyme inhibition kinetics for the effect of thrombin inhibitors in a rat model of arterial thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1286-92.
  37. Wahlander K, Lapidus L, Olsson CG, Thuresson A, Eriksson UG, Larsson G, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical effects of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in acute treatment of patients with pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2002; 107: 93-9.
  38. Eriksson UG, Bredberg U, Gislen K, Johansson LC, Frison L, Ahnoff M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximelagatran, a novel oral direct thrombin inhibitor, in young healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 35-43.
  39. Johansson LC, Frison F, Logren U, Fager G, Gustafsson D, Eriksson UG. Influence of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 485-92.
  40. Weitz JI. A novel approach to thrombin inhibition. *Thromb Res* 2003; 109 Suppl 1: 17-22.
  41. Sarich TC, Wolzt M, Eriksson UG, Mattsson C, Schmidt A, Elg S, et al. Effects of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, r-hirudin and enoxaparin on thrombin generation and platelet activation in healthy male subjects. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 557-64.
  42. Bates SM, Weitz JI. Direct thrombin inhibitors for treatment of arterial thrombosis: potential differences between bivalirudin and hirudin. *Am J Cardiol* 1998; 82: 12-8.
  43. Donnan GA, Dewey HM, Chambers BR. Warfarin for atrial fibrillation: the end of an era? *Lancet Neurol* 2004; 3: 305-8.
  44. Eriksson BI, Arfwidsson AC, Frison L, Eriksson UG, Bylock A, Kalebo P, et al. A dose-ranging study of the oral direct thrombin inhibitor, ximelagatran, and its subcutaneous form, melagatran, compared with dalteparin in the prophylaxis of thromboembolism after hip or knee replacement: METHRO I. MELagatran for THRombin inhibition in Orthopaedic surgery. *Thromb Haemost* 2002; 87: 231-7.
  45. Eriksson BI, Bergqvist D, Kalebo P, Dahl OE, Lindbratt S, Bylock A, et al. Melagatran for Thrombin inhibition in Orthopaedic surgery. Ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the METHRO II randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1441-7.
  46. Francis CW, Davidson BL, Berkowitz SD, Lotke PA, Ginsberg JS, Lieberman JR, et al. Ximelagatran versus warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2002; 137: 648-55.
  47. Eriksson H, Wahlander K, Lundstrom T, Lundstrom T, Clason SB, Schulman S. For the THRIVE III Investigators. Extended secondary prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran for 18 months after 6 months of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a randomized, placebo-controlled trial. Abstracts of the American Society of Hematology 44th Annual Meeting; December 6-10, 2002; Philadelphia, Pennsylvania, USA. *Blood* 2002; 100: Abstract 297.
  48. Petersen P, Grind M, Adler J. SPORTIF II Investigators. Ximelagatran versus warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. SPORTIF II: a dose-guiding, tolerability, and safety study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1445-51.
  49. Olsson SB. Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1691-8.
  50. Albers GW, Diener HC, Frison L, Grind M, Nevinson M, Partridge S, et al. SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 690-8.