

Apiksabanın klinik farmakolojisi ve klinik kullanımında sıkça sorulan sorular

Clinical pharmacology of the apixaban and frequently asked questions about its clinical use

Dr. Adnan Abacı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Özet– Apiksaban güçlü, reversibl, kompetitif, yeni bir direkt faktör Xa inhibitörüdür. Faktör Xa'yı inhibe ederek protrombinin trombine dönüşümünü önler. Büyük, randomize klinik çalışmalarda, non-valvüler atrial fibrilasyonda inmenin önlenmesinde varfarine üstün bulunmuştur ve varfarine göre daha az kanamaya neden olmuştur. Bu yazıda apiksabanın kısa bir klinik farmakolojisi özetlendikten sonra apiksabanın klinik kullanımı ile ilgili sık sorulan sorulara cevaplar verilmiştir.

Summary– Apixaban is a new, strong, reversible, competitive direct inhibitor of factor Xa. By inhibiting factor Xa, it prevents the conversion of prothrombin to thrombin. Large, randomized clinical trials showed that apixaban is superior to warfarin in the prevention of stroke in atrial fibrillation and caused less bleeding than warfarin. This article summarized clinical pharmacology of the apixaban and responded to frequently asked questions about it.

Apiksabanın klinik farmakolojisi

Apiksaban nötral bisiklik pirazol yapısında güçlü, reversibl, kompetitif, yeni bir direkt faktör Xa (FXa) inhibitörüdür.^[1,2] FXa'yı inhibe ederek protrombinin trombine dönüşümünü önler. Apiksaban FXa'yı doz bağımlı inhibe eder, trombin aktivitesini inhibe etmez. Heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin ve fondafarinix gibi indirekt trombin ve FXa inhibitörlerinin aksine etki etmesi için antitrombin III'e ihtiyaç duymaz.^[2] Serbest FXa yanında protrombinaz kompleksi içindeki ve trombüse bağlı FXa aktivitesini de inhibe eder.^[3]

Apiksabanın oral alımı sonrası emilimi hızlıdır.^[2] Klinikte kullanılan dozlarda gıdalar ile etkileşimi yoktur.^[4] Oral biyoyararlanımı yaklaşık %50'dir.^[1] Apiksaban 10 mg'lık oral dozlara kadar lineer farmakokinetik gösterir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %87'dir.^[1] Maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanı 3–4 saat, eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 12 saattir.^[1] Oral alım sonrası tepe vadi oranı yaklaşık 4'tür.^[2]

Ön ilaç değildir ve aktif metaboliti yoktur.^[1] Ancak, yaklaşık %25'i inaktif metabolitlere döner. Apiksaban CYP3A4/5, meme kanseri direnç proteini (BCRP)

ve P-glikoprotein substratıdır.^[2] BCRP ve P-glikoprotein taşıma proteinleridir. Büyük oranda CYP3A4/5 tarafından metabolize edilir, diğer CYP'ler küçük oranda katkıda bulunur.^[4] Apiksabanın CYP3A4'ü inhibe etme veya uyarma etkisi çok azdır. Bu nedenle, beraber kullanıldığı diğer ilaçların metabolizmasını etkilemesi pek muhtemel değildir.^[2]

Vücuttan atılımı birden fazla yolla olmaktadır.^[1] Çoğunluk sindirim sistemi yoluyla atılır. Böbrek yoluyla atılım yaklaşık %25'dir.^[4] Apiksabanın atılım yolları çeşitli olduğundan ilaç-ilaç etkileşimlerinin etkisi nispeten düşüktür.

Apiksabanın klinik kullanımında sık sorulan sorular

Varfarin veya diğer bir antikoagülandan apiksabana geçiş nasıl yapılır?

Çeşitli klinik nedenlerle varfarin, heparin gibi oral veya parenteral diğer antikoagülanlardan apik-

Kısaltmalar:

aPTT	Aktive partial tromboplastin zamanı
BCRP	Meme kanseri direnç proteini
FXa	Faktör Xa
KBH	Kronik böbrek bozukluğu
PCC	Protrombin kompleks konsantresi
PT	Protrombin zamanı

sabana geçiş yapmak gerekebilir. Varfarinden apiksaban geçiş yapılacağı zaman varfarin kesildikten sonra INR değeri 2'nin altına inene kadar beklenmeli, INR 2'nin altına inince apiksaban başlanmalıdır.^[5] Parenteral antikoagülandan apiksabana geçmek gerektiğinde, bir sonraki planlı dozda parenteral antikoagülan yerine apiksaban verilmelidir. İntravenöz verilen heparinden apiksabana geçiş yapmak gerektiğinde heparin yarılanma ömrü ± 2 saat içinde apiksaban başlanabilir.

Apiksabandan diğer antikoagülanlara geçiş nasıl yapılır?

Apiksabandan varfarine geçiş yapmak gerektiğinde, varfarin başlandıktan sonra en az iki gün daha apiksabana devam edilmeli, iki gün sonra, apiksaban dozu verilmeden INR bakılmalı, INR ≥ 2 olana kadar varfarinle birlikte apiksabana devam edilmeli, INR ≥ 2 olduğunda apiksaban kesilmelidir.^[4,5] Apiksaban INR düzeyine bir miktar etkileyebildiğinden apiksabanın son dozundan 24 saat sonra tekrar INR bakılması iyi olur. Apiksabandan parenteral antikoagülan geçmek gerektiğinde bir sonraki planlı apiksaban dozunda apiksaban yerine parenteral antikoagülan verilmelidir.

Hangi hastalarda apiksaban 2x2.5 mg dozunda kullanılmalıdır?

Apiksabanın AF'de normal kullanım dozu günde iki kez 5 mg'dır. Kreatinin klirensi 15–29 mL/dk. arası olan hastalarda apiksaban günde iki kez 2.5 mg kullanılmalıdır.^[4] Yaş ≥ 80 yıl, kilo ≤ 60 kg. veya serum kreatinin ≥ 1.5 mg/dL özelliklerinden ikisi birlikte bulunan hastalarda da günde iki kez 2.5 mg kullanılmalıdır. Bunların dışındaki hastalarda apiksaban dozunu azaltmaya gerek yoktur.

Doz atlamalarında ve doz aşımında ne yapalım?

Her zamanki ilaç alma zamanından 6 saatten az süre geçmiş ise unutulmuş doz alınır, 6 saatten fazla zaman geçmiş ise unutulmuş doz alınmaz sonraki doza devam edilir.^[5] Yaşlı hastalar bazen ilaç aldıklarını unutup ikinci kez ilaç alabilirler veya ilaç alıp almadıklarından emin olamayabilirler. Apiksaban yanlılıkla iki doz alınması halinde planlı sonraki doz atlanır.^[5] İlaç alıp almadığından emin olunamadığı zaman normal ilaç düzenine devam edilir.

Apiksabanın spesifik antidotu üzerine çalışmalar umut vericidir. Ancak, henüz klinik kullanıma girmiş spesifik bir antidotu yoktur. Aşırı doz kullanımında

emilimi azaltmak ilk 6 saat içinde gelen hastalarda aktif kömür kullanımı önerilir.^[4] Muhtemel kanama riskini tahmin etmek için koagülasyon testlerine bakılabilir, ancak, bunların sonuçlarına göre kesin önerilerde bulunulamaz. Hastada kanama yoksa bekle gör yaklaşımı ile hasta takip edilir.

Apiksabanın pıhtılaşma testleri üzerine etkisi nasıldır?

Apiksabanın normal insan plazmasına eklenmesi aktive partial thromboplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanı (PT), INR, modifiye PT ve HepTest'i uzatır, trombin zamanını uzatmaz.^[2] Pıhtılaşma testleri içinde apiksaban için en duyarlı modifiye PT testidir.^[2] Ancak, tedavi dozlarında bu pıhtılaşma testlerinde görülen değişimler azdır ve kişiler arasında büyük oranda değişkenlik gösterir. Apiksabanın etkinliğini ölçmede kullanılacak düzeyde ve tutarlılıkta değildir ve apiksabanın etkinliğini ölçmek için kullanılmaları önerilmez. Dolayısıyla, doz aşımı veya diğer durumlarda bu testlerine bakılarak karar verilmesi önerilmez. Apiksaban ve diğer yeni oral antikoagülanların etki miktarını ölçmede kullanılacak pıhtılaşma testi arayışları devam etmektedir.

Apiksaban plazma konsantrasyonu ile anti-faktör Xa aktivitesi arasında doğrusal bir ilişki vardır ve apiksabanın pik plazma konsantrasyonlarında maksimum değerlere ulaşır.^[4,6] Apiksabanın dozu ve konsantrasyonuna göre anti-FXa aktivitesindeki değişimler, pıhtılaşma testlerine kıyasla, daha belirgindir ve daha az değişkendir. Ancak, apiksabanın anti-FXa aktivitesi, test kitleri arasında farklılık gösterir. Klinik çalışmalardan elde edilen veriler sadece Rotachrom Heparin kromojenik testi için mevcuttur ve Rotachrom testinin doğruluğu klinik kullanım için kabul edilebilir düzeyde iyidir.^[4] Bu nedenle aşırı doz, acil cerrahi gibi istisnai durumlarda klinik karar vermeye yardımcı olmak için anti-faktör Xa testi kullanılabilir.

Apiksaban kullanırken girişim/cerrahi planlanan hastaya yaklaşım nasıl olmalıdır?

Öncelikle, yapılacak işlemin kanama riski belirlenmelidir. Cerrahi işlemlerin bazılarında antikoagülan tedavinin kesilmesi gerekmez. Bu işlemler arasında 1–3 adet diş çekimi, paradontal cerrahi, abse insizyonu, implant yerleştirilmesi gibi diş girişimleri; katarak cerrahisi, cerrahi işlem uygulanmayan endoskopi, yüzeysel cerrahi işlemler (abse insizyonu,

küçük dermatolojik eksizyon gibi) sayılabilir. Bu işlemlerin, ilacın etkisinin en aza indiği doz zaman aralığında yani alınacak dozdan birkaç saat evvel yapılması iyi olur.

İkinci grup, kanama riskinin düşük olduğu işlemlerdir. Girişime bağlı kanama olsa bile minimal olması beklenen, kritik bir yerde olmayan veya kanama olsa bile kolaylıkla kontrol edilebilecek olan işlemler düşük risklidir. Biyopsili endoskopi, prostat veya mesane biyopsisi, koroner anjiyografi, SVT ablasyonu, kalp pili veya ICD takılması düşük riskli işlemlerdir.

Üçüncü grup kanama riskinin yüksek olduğu işlemlerdir. Pulmoner ven izolasyonu, VT ablasyonu gibi kompleks ablasyonlar, spinal veya epidural anestezi, tanısal lomber ponksiyon, toraks cerrahisi, abdominal cerrahi, major ortopedik cerrahi, KC biyopsisi, böbrek biyopsisi, transüretal prostat rezeksiyonu kanama riski yüksek işlemlerdir.

Kanama riski düşük işlemler veya cerrahi girişimlerde apiksaban en az 24 saat önce, GFR'si 30–49 mL/dk. olanlarda 36 saat önce kesilmelidir.^[5] GFR 15-30 mL/dk. olan hastalarda veya kanama riski yüksek işlemlerde en az 48 saat önce kesilmelidir. Acil cerrahi gereken hastalarda apiksaban kesilmeli ve mümkünse işlem en az 12 saat ertelenmelidir.

Kanama kontrolü hemen sağlanan işlemlerde (atravmatik spina/epidural anestezi, temel lomber ponksiyon gibi) işlemde 6–8 saat sonra apiksaban başlanabilir. Girişim/cerrahi sonrası kanama riski olan işlemlerde hemostaz sağlandığında (48-72 saat sonra) apiksaban tekrar başlanmalıdır.

Kanama olduğunda ne yapalım?

Hastanın hemodinamik durumu, temel koagülasyon testleri (PT veya anti-Xa aktivitesi gibi) ve böbrek fonksiyonları kontrol edilmelidir.^[7] Kanama hafif ise, ilacın bir sonraki dozu atlanmalı veya tedaviye ara verilmelidir. Kanama orta/ileri ise kanamayı durdurmaya yönelik mekanik kompresyon, cerrahi yaklaşım gibi yöntemler yanında sıvı veya kan transfüzyonu düşünülebilir. Kanama çok ciddi ise rekombinant FVIIa veya protrombin kompleks konsantresi kullanılabilir. Protrombin kompleks konsantresi (PCC), aktive PCC, rekombinant faktör VIIa ile yapılan invitro çalışmalar umut vermektedir.^[8] Daha önce değinildiği üzere, apiksabanın spesifik antidotu üzerine çalışmalar devam etmektedir ve ilk sonuçlar umut vericidir.

Apiksaban ile tedavi edilen hastalarda kardiyoversiyon yapılacaksa yaklaşım ne olmalıdır?

AF'li hastalara kardiyoversiyon yapılmasında varfarin ile apiksaban arasında yaklaşım farkı yoktur. AF süresi 48 saatten uzun olan hastalara kardiyoversiyon öncesi en az 3 hafta tedavi verilmelidir.^[7] Kardiyoversiyon sonrası en az 4 hafta devam edilmelidir.

Koroner arter hastalarında apiksaban kullanılabilir mi?

Bu başlık altında AF'si olmayan akut koroner sendrom hastalarında iskemik koroner olayları önlemek için apiksaban kullanımı, AF'li stabil koroner arter hastalarında veya akut koroner sendrom hastalarında inme ve sistemik emboliyi önlemek için apiksaban kullanımı akla gelir. Öncelikle, AF'siz akut koroner sendrom hastalarında standart antiplatelet tedaviye ilave apiksaban verilmesinin yararı APPRAISE-2 çalışmasında araştırılmıştır.^[9] Çalışma, major kanamalardaki artış nedeniyle erken sonlandırılmıştır. Dolayısıyla, AF'siz akut koroner sendromda iskemik koroner olayları önlemek için standart antiplatelet tedaviye ilave apiksaban kullanım endikasyonu yoktur.

AF'li koroner arter hastalarında apiksaban kullanımı ile ilgili direkt veri yoktur. Ancak, gerek ARISTOTLE gerekse AVERROES çalışmalarında apiksaban ile varfarin kolunda miyokart enfarktüsü sıklığı benzer bulunmuştur.^[10,11] AF'li koroner arter hastalarında antiplatelet tedavi ile birlikte apiksabanın ne kadar süre kullanılması gerektiği çok net değildir. Bu konuda yakınlarda yayınlanan bir uzman uzlaşısı raporunda, oral antikoagülanla birlikte kullanılacak antiplatelet sayısı ve süresinin hastanın kanama riski, inme riski ve koroner arter hastalığı klinik tablosuna göre karar verilmesi önerilmektedir.^[12] Bu raporda, kanama riski düşük/orta (HAS-BLED 0–2) stabil koroner arter hastasına stent takıldığında en az 4 hafta en fazla 6 ay üçlü, 12 aya kadar ikili daha sonra tek başına oral antikoagülan önerilmiştir. Kanama riski düşük/orta akut koroner sendromda 6 ay üçlü, 12 aya kadar ikili, daha sonra tek başına oral antikoagülan tedavi önerilmiştir. Kanama riski yüksek kararlı koroner arter hastasına stent takıldığında inme riski orta ise 12 ay ikili, daha sonra tek başına oral antikoagülan, inme riski yüksek ise 4 hafta üçlü, 12 aya kadar ikili, daha sonra tek başına antikoagülan tedavi önerilmiştir. Kanama riski yüksek akut koroner sendrom hastasına 4 hafta üçlü, 12 ay

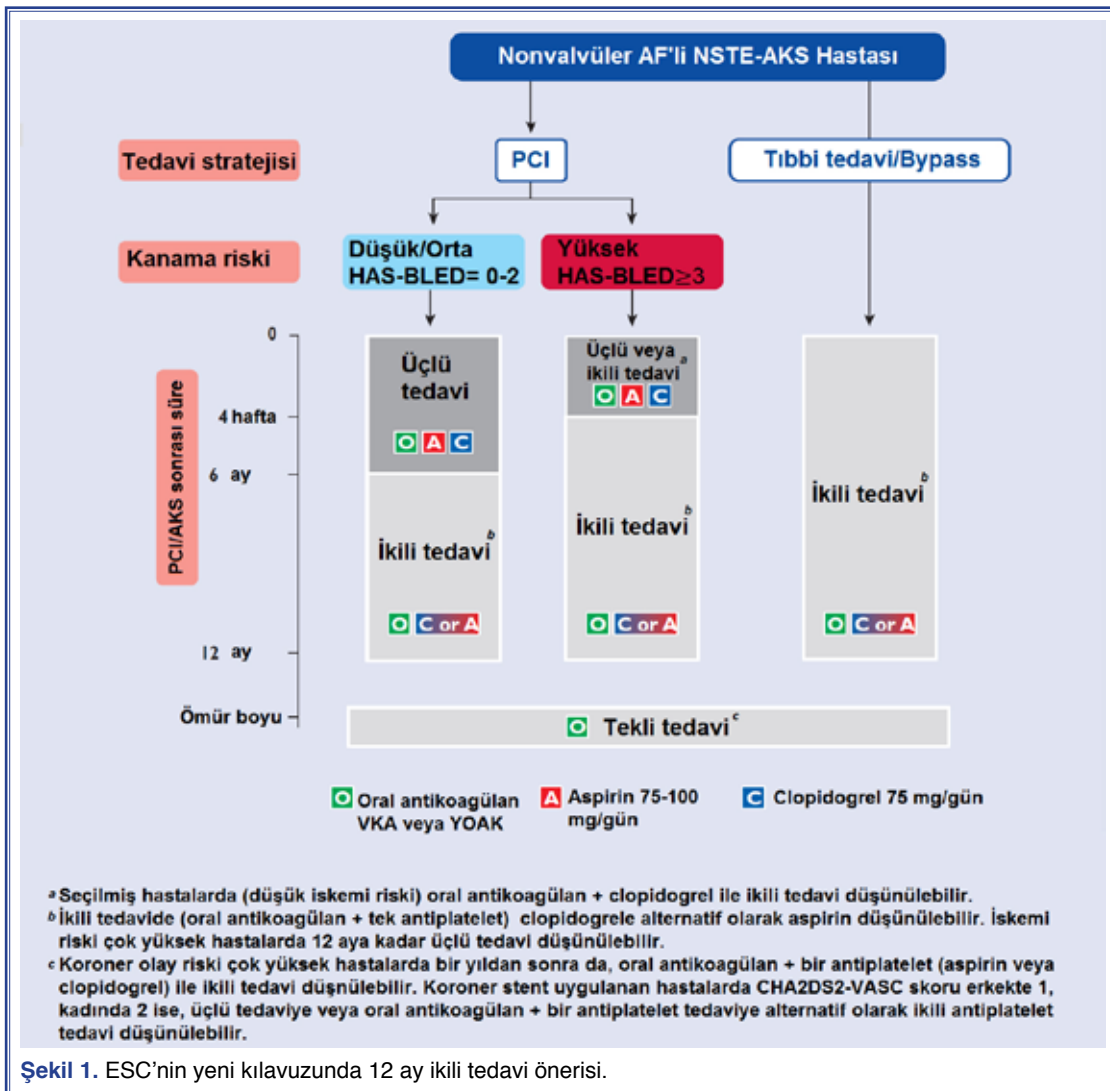
ikili, daha sonra tek başına antikoagulan tedavi önerilmiştir. ESC'nin yeni yayınlanan NSTEMI-ACS tedavi kılavuzunda, ST yükselmesiz akut koroner sendromlu AF hastalarında oral antikoagulan kullanım önerileri bu uzlaşma raporuna benzerdir.^[13] Ancak, yeni kılavuzda tıbbi tedavi/bypass hastalarına ilk 12 ay sadece ikili tedavi önerilmiştir (Şekil 1). Üçlü tedavi verilenlerde yeni oral antikoagulanların düşük dozlarının (apiksaban için 2x2.5 mg, dabigatran için 2x110 mg, rivaroksaban için 1x15 mg) kullanılması önerilir.^[13]

Böbrek yetmezliğinde apiksaban kullanımı nasıl olmalıdır?

AF hastalarında kronik böbrek bozukluğu (KBH) sık görülür.^[14] Bir çalışmada, AF hastalarının yaklaşık üçte birinde GFR 60 mL/dk altında, %3 kadarında 30 mL/dk altında bulunmuştur.^[14] KBH'lı AF hastalarında

tromboemboli ve kanama riski KBH olmayanlara göre daha yüksektir.^[15,16] Aynı bulgu ARISTOTLE çalışmasına alınan hastalar da saptanmıştır.^[17] ARISTOTLE çalışmasında apiksaban, GFR'si düşük hastalarda da varfarine üstündür ve kanama varfarine göre daha düşüktür.^[17] Ayrıca apiksaban grubunda kanamadaki azalma GFR'si 30 mL/dk altında olanlarda daha belirgindir.

GFR 30 mL/dk üzerinde olan KBH hastalarında apiksaban doz değişikliği gerekmez. GFR 15–29 arasında olan hastalarda apiksaban dozunun günde iki kez 2.5 mg olarak kullanılması önerilir.^[4] Serum kreatinin düzeyi ≥ 1.5 mg/dL olan hastalarda, beraberinde yaş ≥ 80 yıl veya vücut ağırlığının ≤ 60 kg olması durumunda apiksaban günde iki kez 2.5 mg kullanılmalıdır.^[4] Apiksaban çalışmalarına kreatinin klirensi < 15 mL/dk olan veya diyalize giren hastalar alınmamıştır.



Bu hastalarda apiksaban kullanılmamalıdır.

Takepte gerektiğinde böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarlaması yapabilmek için düzenli aralıklarla böbrek fonksiyonlarına bakılmalıdır. Evre I-II (GFR \geq 60 mL/dk) hastalarda yıllık, evre III (GFR 30–60 mL/dk) veya yaşlı kırılğan hastalarda 6 ayda bir, evre IV (GFR \leq 30 ml/dk.) hastalarda 3 ayda bir bakılmalıdır.

Karaciğer bozukluğunda apiksaban kullanımı nasıldır?

Apiksaban başlanmadan önce karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalıdır. ALT/AST normalin iki katından yüksek veya total bilirubin normalin 1.5 kat ve üzerinde olan hastalar apiksaban çalışmalarına alınmamıştır. Apiksaban bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.^[4] Hafif/orta karaciğer bozukluğu (Child Pugh A/B) olan hastalarda da apiksaban dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastalarda doz azaltılması gerekmez. Ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda apiksaban önerilmez. Koagülasyon bozukluğu olan karaciğer hastalarında apiksaban kontrendikedir.

Gebe ve çocuklarda apiksaban kullanılabilir mi?

Gebelikte kullanılması önerilmez.^[4] Çocuk emziren kadınlarda emzirme kesilmeli veya apiksaban kesilmelidir. On sekiz yaş altı çocuk ve adolesanlarda apiksaban etkinliği ve güvenliği belli değildir.

Akut inmeden sonra antikoagülan tedaviyi ne zaman başlayabiliriz?

Geçici iskemik atak geçirenlerde, serebral kanama dışlanır dışlanmaz apiksaban başlanabilir. Hafif inmelere 3–5 gün sonra, orta inmelere 5–7 gün sonra, ciddi inmelere 2 hafta sonra başlanması önerilir.^[18]

Apiksaban ilaç etkileşimleri nelerdir?

Daha önce değinildiği üzere apiksaban CYP3A4/5 tarafından metabolize edilir ve P-glikoprotein için bir substrattır. Apiksaban, hem CYP3A4 hem de p-gp'nin güçlü inhibitörü olan sistemik azol antimikotikler (ketokonazol, itrakonazol, voriconazol, posaconazole), HIV proteaz inhibitörleri (Ritonavir) ile birlikte kullanılmamalıdır.^[4]

CYP3A4 ve P-gp'nin her ikisinin güçlü inhibitörü olmayan ilaçların (ör. diltiazem, naproksen, amiodaron, verapamil, kinidin) apiksabanın plazma konsantrasyonlarını daha az yükseltmeleri beklenir.^[4] Örneğin, orta derece CYP3A4 ve zayıf P-glikoprotein

inhibitörü olan diltiazem (günde bir kez 360 mg), ortalama apiksaban eğri altında kalan alan değerinde 1.4 kat ve ortalama Cmaks değerinde 1.3 kat artışa neden olmuştur. P-glikoprotein inhibitörü olup CYP3A4'ü inhibe etmeyen naproksen (500 mg, tek doz), ortalama apiksaban eğri altında kalan alan ve Cmaks değerlerinde sırasıyla 1.5 kat ve 1.6 kat artışa neden olmuştur. CYP3A4 ve/veya P-glikoprotein daha az kuvvetli inhibitörleri ile birlikte uygulanan apiksaban için doz ayarlaması gerekli değildir.

Hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü bir indükleyicisi olan rifampisin ile apiksaban birlikte kullanıldığında apiksabanın eğri altında kalan alan değerinde %54, Cmaks değerinde %42 azalma olmuştur. Diğer kuvvetli CYP3A4 ve P-gp indükleyicileri (ör. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital veya St. John's Wort) ile eş zamanlı kullanımı da apiksaban plazma konsantrasyonlarını düşürebilir. Hem CYP3A4 hem de P-glikoprotein kuvvetli indükleyicileri ile eş zamanlı tedavi sırasında apiksaban dozunun değiştirilmesi gerekli değildir, ancak dikkatle kullanılmalıdır.

Apiksaban, atenolol veya famotidin ile birlikte kullanıldığında, apiksabanın farmakokinetik veya farmakodinamiğinde klinik olarak önemli etkileşimler görülmemiştir.

Apiksaban diğer antiplatelet, antikoagülan ilaçlarla birlikte kullanılabilir mi?

Apiksaban, kanama riskindeki artış nedeniyle başka bir antikoagülanla veya trombolitik ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Apiksaban, 325 mg/gün aspirin ile birlikte kullanıldığında farmakokinetik veya farmakodinamik bir etkileşim görülmemiştir.^[4] Klopidogrel 75 mg/gün veya klopidogrel + aspirin kombinasyonu ile birlikte verilen apiksaban ile kanama zamanında önemli bir artış veya trombosit agregasyonunda daha fazla inhibisyon görülmemiştir. Pıhtılaşma testlerindeki (PT, INR ve aPTT) artışlar, tek başına apiksabanın etkileriyle tutarlı olmuştur. Yukarıda değinildiği gibi, naproksen ortalama apiksaban EAA ve Cmaks değerlerinde 1.5 kat ve 1.6 kat artışa neden olmuştur. Apiksaban için yapılan pıhtılaşma testlerinde benzer artışlar görülmüştür. Apiksaban ile naproksenin birlikte kullanılmasını takiben kanama zamanında klinik olarak anlamlı bir uzama tespit edilmemiştir.

Bu bulgulara rağmen, antiplatelet ilaçlar apiksaban ile birlikte verildiğinde daha belirgin cevap verenler

olabilir. Ayrıca, bu ilaçlar zaten kanama riskini arttıracığından, non-steroid anti-İflamatuvar ilaçlar (aspirin dahil) ile birlikte apiksaban dikkatli kullanılmalıdır. GPIIb/IIIa reseptör antagonistleri, tienopiridinler (ör. klopidogrel), dipiridamol, dekstran, sülfipirazon gibi ciddi kanama yapabilen ajanlar ile birlikte apiksaban kullanımını önerilmemektedir.

Apiksabanın diğer ilaçlar üzerine etkisi var mıdır?

Apiksabanın CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 veya CYP3A4 aktivitesi üzerinde inhibe edici bir etkisi görülmemiştir.^[4] Apiksaban, 20 µM'ye kadar olan konsantrasyonlarda CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5'i indüklememiştir. Bu nedenle, apiksabanın bu enzimler tarafından metabolize edilen ilaçların metabolizmasını etkilemesi beklenmez. Apiksaban belirgin bir P-gp inhibitörü değildir. Apiksaban digoksin, naproksen veya atenolülün farmakokinetiği üzerine anlamlı bir etkisi yoktur.

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

KAYNAKLAR

- Pinto DJ, Orwat MJ, Koch S, Rossi KA, Alexander RS, Smallwood A, et al. Discovery of 1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide (apixaban, BMS-562247), a highly potent, selective, efficacious, and orally bioavailable inhibitor of blood coagulation factor Xa. *J Med Chem* 2007;50:5339–56. [Crossref](#)
- Wong PC, Pinto DJ, Zhang D. Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:478–92. [Crossref](#)
- Turpie AG. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1238–47. [Crossref](#)
- KÜB.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625–51.
- Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost* 2010;104:1263–71. [Crossref](#)
- 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. *Europace* 2012;14:1385–413. [Crossref](#)
- Martin AC, Gouin-Thibault I, Siguret V, Mordohay A, Samama CM, Gaussem P, et al. Multimodal assessment of non-specific hemostatic agents for apixaban reversal. *J Thromb Haemost* 2015;13:426–36. [Crossref](#)
- Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699–708. [Crossref](#)
- 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](#)
- 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](#)
- Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014;35:3155–79.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267–315. [Crossref](#)
- Kooiman J, van de Peppel WR, van der Meer FJ, Huisman MV. Incidence of chronic kidney disease in patients with atrial fibrillation and its relevance for prescribing new oral antithrombotic drugs. *J Thromb Haemost* 2011;9:1652–3.
- Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Køber L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625–35. [Crossref](#)
- Go AS, Fang MC, Udaltsova N, Chang Y, Pomernacki NK, Borowsky L, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2009;119:1363–9. [Crossref](#)
- Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2821–30. [Crossref](#)
- Huisman MV, Lip GY, Diener HC, Brueckmann M, van Ryn J, Clemens A. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012;107:838–47. [Crossref](#)