

## ΝΕΩΤΕΡΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΙΣ ΜΕΙΩΜΕΝΕΣ ΔΟΣΕΙΣ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Δ ΑΘΑΝΑΣΟΠΟΥΛΟΣ

**Τ**α δεδομένα των μεγάλων, τυχαίοποιημένων μελετών αξιολόγησης των μη ανταγωνιστών της βιταμίνης K από του στόματος αντιπηκτικών (NOACs) σε σχέση με τη βαρφαρίνη έδειξαν παρόμοια μεν αποτελεσματικότητα με αυτήν αλλά ανώτερη στάθμη ασφαλείας των NOACs στην πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή.

Το καλύτερο επίπεδο ασφαλείας προκύπτει κυρίως από τη μείωση του κινδύνου ενδοκρανιακής αιμορραγίας για το σύνολο των NOACs.

Τα NOACs δεν απαιτούν μεν ακριβή δόση-ρύθμιση όπως είναι αναγκαίο με τη θεραπεία με βαρφαρίνη, ωστόσο κλινική αξιολόγηση της κατάλληλης δόσης εξακολουθεί να είναι συχνά αναγκαία στην καθημερινή κλινική πράξη.

Πέραν της εκπτώσεως της νεφρικής λειτουργίας, είναι πιθανό ότι και άλλα χαρακτηριστικά όπως η ηλικία, το σωματικό βάρος είτε και η αλληλεπίδραση φαρμάκων απαιτούν επίσης προσαρμογή της δόσης.

Ηλικιωμένοι ασθενείς και ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια συμπεριελήφθησαν μεν στις μελέτες αναφοράς των NOACs ορόσημο, αλλά με σχετικά μικρό αριθμό ασθενών. Οι μικρότερες δόσεις των NOACs δεν αξιολογήθηκαν συστηματικά και τυχαίοποιημένα στις μελέτες αναφοράς.

Μειωμένα δοσολογικά σχήματα έχουν διατυπωθεί και προταθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες για όλα τα NOACs, ωστόσο περιορισμένα στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα των μειωμένων δοσολογικών σχημάτων στην πραγματική κλινική πρακτική έχουν αναφερθεί έως τώρα.

Το κενό αυτό κάλυψε πρόσφατη μελέτη που εξέτασε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των μειωμένων δόσεων NOACs σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη σε μεγάλη Δανική πληθυσμιακή ομάδα και δημοσιεύθηκε λίαν προσφάτως.<sup>1</sup>

Η ανάλυση περιελάμβανε δεδομένα από 55.644 ασθενείς που δεν είχαν λάβει από του στόματος αντιπηκτικά κατά το προηγούμενο έτος, με μέσο χρόνο παρακολούθησης 2,3 χρόνια.

Νεφρική νόσος ήταν πιο συχνή σε ασθενείς

που έλαβαν θεραπεία με apixaban (9,5%) και rivaroxaban (9,1%) σε σχέση με εκείνους που ελάμβαναν dabigatran (3,9%) ή βαρφαρίνη (8,3%).

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με apixaban είχαν πιο πολλά συνοδά νοσήματα, και, κατά συνέπεια, η βαθμολογία CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc ήταν υψηλότερη σε αυτούς τους ασθενείς (4,3), ελαφρώς χαμηλότερη στο dabigatran (3,8) και το rivaroxaban (3,6) και πλέον χαμηλότερη στους ασθενείς με βαρφαρίνη (3,0).

Το υψηλότερο σταθμισμένο ποσοστό για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματικής εμβολής παρατηρήθηκε για το apixaban (4,8%) και το χαμηλότερο για το dabigatran (3,3%), παρόμοια με το rivaroxaban (3,5%) και τη βαρφαρίνη (3,7%).

Σταθμισμένες αναλύσεις συσχέτισεως κατα Cox, έδειξαν χαμηλότερα ποσοστά εκδήλωσης αιμορραγίας για τη dabigatran (HR: 0,80, 95% CI: 0,70 - 0,92), apixaban (HR: 0,96, 95% CI: 0,73 - 1,27) και rivaroxaban (HR: 1,06, 95% CI: 0,87 έως 1,29) σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη μετά από ένα έτος.

Ωστόσο υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από κάθε αιτία παρατηρήθηκε για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τις μειωμένες δόσεις NOACs.

Οι προβλεπόμενες σταθμισμένες αναλογίες αντιστοίχου κινδύνου ήταν 1,48 (95% CI: 1,31 - 1,67) για το apixaban, 1,04 (95% CI: 0,96 - 1,13) για το dabigatran και 1,52 (95% CI: 1,36 - 1,70) για το rivaroxaban.

Η υπο-ομάδα των ασθενών με τυπική ένδειξη βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών για τη μείωση της δόσης των NOACs (n = 21.949), έδειξε χειρότερα αποτελέσματα από την κύρια ανάλυση.

Στην υποομάδα αυτή, οι λαμβάνοντες apixaban έδειξαν υψηλότερο κίνδυνο ενός έτους από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο είτε συστηματική εμβολή σε σύγκριση με την ομάδα βαρφαρίνης (HR: 1,24, 95% CI: 1:00-1:55), ενώ οι λαμβάνοντες rivaroxaban έδειξαν χαμηλότερα ποσοστά (HR: 0,63, 95% CI: 0,47 - 0,85).

Τόσο το apixaban (HR: 0,78, 95% CI: 0,61 - 0,99) και το dabigatran (HR: 0,81, 95% CI: 0,69 - 0,94)

έδειξαν χαμηλότερα ποσοστά αιμορραγίας από τη βαρφαρίνη, ενώ για το rivaroxaban ήταν παρόμοια με βαρφαρίνη (HR: 1,00, 95% CI : 0,81 - 1,24).

Ωστόσο τόσο το arixaban όσο και το rivaroxaban συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από κάθε αιτία (HR: 1,23, 95% CI: 1:10 - 1:36 και HR: 1,48, 95% CI: 1,32 - 1,67), αντίστοιχα.

Αντιθέτως καμία διαφορά στο ποσοστό θνησιμότητας δεν παρατηρήθηκε με το dabigatran (HR: 0,93, 0,84 - 1,02).

Τα δεδομένα αυτά της θνησιμότητας του πρώτου έτους παρακολούθησής παρέμειναν αναλλοίωτα και για τα 2.5 έτη συνολικώς.

Συμπερασματικά:

Τα δεδομένα αυτά που προέρχονται από την τυπική καθημερινή κλινική πράξη στη Δανία σε μεγάλο δείγμα πληθυσμού, σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των NOACs σε χαμηλή δόση σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, έδειξαν:

1. Μια μη σημαντική τάση προς υψηλότερα θρομβοεμβολικά επεισόδια και παρόμοια ποσοστά αιμορραγίας για το arixaban (2,5 mg).

2. Αντίθετα τόσο για το rivaroxaban χαμηλής δόσης (15 mg) όσο και το dabigatran (110 mg), μια μη σημαντική τάση προς χαμηλότερα ποσοστά μετά ένα έτος για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή περιφερική εμβολή, και είτε παρόμοια (για το rivaroxaban) είτε ακόμη και μειωμένα (για το dabigatran) ποσοστά αιμορραγίας σε σχέση με τη βαρφαρίνη.

Επιπροσθέτως, ενώ τα τυποποιημένα σχήματα δοσολογίας ευνόησαν με συνέπεια τους NOACs σε σχέση με τη βαρφαρίνη όσον αφορά τη θνησιμότητα, σε μερικές από τις αναλύσεις στη Δανική μελέτη των μειωμένων δόσεων διεφάνη απροσδόκητα αυξημένη τάση θνησιμότητας.

Βεβαίως δεν αποκλείεται το στατιστικά δυσμενές αυτό αποτέλεσμα να αποτελεί επακόλουθο μη μετρήσιμων αλληλεπιδράσεων των συννοσηροτήτων είτε επιλεκτικής συνταγογράφησης στο Δανικό πληθυσμό που δεν κατέστη εφικτό να σταθμισθεί τελικά στην ανάλυση.

Παρά ταύτα, διαφαίνεται ανάγκη περαιτέρω διασαφήσεως των δοσολογικών σχημάτων των νεώτερων αντιπηκτικών τόσο στις ευαίσθητες ηλικιακές ομάδες όσο και επί παρουσίας συννοσηροτήτων που έχουν ενδεχομένως έχουν υποεκπροσωπηθεί στις αρχικές μελέτες τεκμηρίωσης των NOACs.

Τα παραπάνω δεδομένα συνηγορούν ώστε η ευαισθητοποίηση της ιατρικής κοινότητας στην ορθολογική και τεκμηριωμένη εφαρμογή των καινοτόμων NOACs, να συνεχίζει να αποτελεί μετεκπαιδευτική προτεραιότητα.

## Βιβλιογραφία

1. Peter Brønnum Nielsen,<sup>1</sup> Flemming Skjøth,<sup>1,2</sup> Mette Søgaard,<sup>1,3</sup> Jette Nordstrøm Kjældgaard,<sup>1,3</sup> Gregory Y H Lip,<sup>1,4</sup> Torben Bjerregaard Larsen<sup>1,3</sup> Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017;356:j510