

Άρθρο Ανασκόπησης

Νεότερα από του Στόματος Χορηγούμενα Αντιπηκτικά Φάρμακα: Θα Εκτοπίσουν τις Ηπαρίνες και τη Βαρφαρίνη από το Προσκήνιο;

ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ ΤΣΙΑΡΑ¹, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΠΑΠΠΑΣ², ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΜΠΟΥΤΣΗΣ³, MIKE LAFFAN⁴

¹Β' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, ²Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, ³Αιματολογική Κλινική, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, ⁴Department of Thrombosis and Haemostasis, Haemophilia Center, Hammersmith Hospital, London, UK

Λέξεις ευρετηρίου:
Άμεσοι αναστολείς
της θρομβίνης,
φάρμακα με anti-Χα
δράση, dabigatran,
rivaroxaban.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
18 Μαρτίου 2010
Ημερ. αποδοχής:
15 Μαΐου 2010

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Σταυρούλα Τσιάρα

Ολυμπιάδος 23,
453 32 Ιωάννινα
e-mail: stsiara@cc.uoi.gr

Η κλασική μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ΚΗ), οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (ΧΜΒΗ) και τα κουμαρινικά αντιπηκτικά, ουσίες που ανταγωνίζονται τη δράση της βιταμίνης Κ (ΑΒΚ), αποτελούν μέχρι σήμερα τα φάρμακα πρώτης εκλογής για την πρόληψη και τη θεραπεία των θρομβοεμβολικών παθήσεων.¹⁻³

Η ΚΗ και οι ΧΜΒΗ χρησιμοποιούνται ευρύτατα για την πρόληψη και τη θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (ΦΘΕΝ), η οποία είναι δυνατό να εκφράζεται είτε ως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) είτε ως πνευμονική εμβολή (ΠΕ).² Τόσο οι ηπαρίνες όσο και οι ΑΒΚ χρησιμοποιούνται επίσης για τη θεραπεία των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, τη μακροχρόνια πρόληψη αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ) θρομβοεμβολικού τύπου, την πρόληψη και τη θεραπεία περιφερικών αρτηριακών εμβολών και οπουδήποτε απαιτείται αναστολή της ανάπτυξης ενδαγγειακών θρόμβων.² Η ΚΗ χρησιμοποιείται στη θεραπευτική για πάνω από έξι δεκαετίες, ενώ οι ΧΜΒΗ έχουν εισαχθεί στη θεραπευτική τα τελευταία είκοσι έτη.² Οι ΧΜΒΗ αποτέλεσαν σημαντική εξέλιξη στην προφύλαξη και τη θεραπεία των θρομβοεμβολικών παθήσεων επισκιάζοντας τη χορήγηση της ΚΗ, η οποία σήμερα έχει πε-

ριορισμένες ενδείξεις χορήγησης.^{1,2} Τόσο η ΚΗ αλλά και οι ΧΜΒΗ θεωρούνται φάρμακα ασφαλή και αποτελεσματικά, παρόλα αυτά υπάρχουν σημαντικοί περιορισμοί στη χορήγησή τους.^{1,2} Τα φάρμακα αυτά χρειάζεται να χορηγούνται παρεντερικά, υποδόρια ή ενδοφλέβια.^{1,2} Η δόση της ΚΗ χρειάζεται τιτλοποίηση, ιδιαίτερα όταν χορηγείται συνεχώς στάγδην ενδοφλεβίως για τη θεραπεία σοβαρών θρομβωτικών παθήσεων.^{1,2} Η αποτελεσματικότητά της εκτιμάται με βάση τον προσδιορισμό του aPTT, που πρέπει να προσδιορίζεται πολύ συχνά κατά τη διάρκεια της χορήγησής της, σε μερικές περιπτώσεις συχνότερα και από μια φορά ημερησίως. Με βάση την τιμή του aPTT κρίνεται η αποτελεσματικότητα της αγωγής και αναπροσαρμόζεται η δόση της ώστε το aPTT να κυμαίνεται σε επίπεδα 1.5-2 φορές πάνω από εκείνο του μάρτυρα.^{1,2}

Οι ΧΜΒΗ χορηγούνται με βάση το βάρος, υποδόρια, σε σταθερή δόση και δεν είναι απαραίτητο να διενεργείται έλεγχος της δραστηριότητάς τους παρά μόνο σε ασθενείς με σημαντικού βαθμού διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, σε πολύ ηλικιωμένους, σε εγκύους και σε άτομα που είναι υπέρβαρα ή λιποβαρή.^{1,2} Επιπλέον, τόσο η ΚΗ αλλά και οι ΧΜΒΗ, σε μικρότερο όμως βαθμό, μπορεί να προκαλέσουν μια ευτυχώς σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια, τη θρομβο-

πενία τύπου II που σχετίζεται με την ηπαρίνη, (HIT II). Η σοβαρότερη κλινική εκδήλωση της HIT II είναι η επέκταση της θρομβώσης ή νέες θρομβώσεις ακόμα και σε ασυμπτωματικές θέσεις. Οι θρομβώσεις που παρατηρούνται στο σύνδρομο αυτό μπορεί να είναι απειλητικές ακόμα και για τη ζωή του ασθενούς.^{1,2} Απαιτείται τότε άμεση διακοπή της ηπαρινοθεραπείας και εναλλακτική θεραπευτική αντιμετώπιση με φάρμακα που αναστέλλουν άμεσα τη θρομβίνη, όπως η Ierigudin και το argatroban.^{1,2} Επιπρόσθετα, σε μακροχρόνια χορήγηση τόσο η ΚΗ και σε μικρότερο βαθμό οι ΧΜΒΗ, είναι δυνατό να προκαλέσουν οστεοπόρωση και αλωπεκία.^{1,2}

Οι ΑΒΚ αποτελούν μέχρι σήμερα τον ακρογωνιαίό λίθο της μακροχρόνιας θεραπείας της ΕΒΦΘ και της ΠΕ. Παράλληλα χρησιμοποιούνται για την προφύλαξη από ΑΕΕ και εμβολές στα περιφερικά αγγεία, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ).³

Οι ΑΒΚ που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των θρομβοεμβολικών παθήσεων είναι η ασενοκουμαρόλη (συνταγογραφείται στην Ελλάδα αλλά και σε άλλες Ευρωπαϊκές χώρες), η βαρφαρίνη (συνταγογραφείται κυρίως στο Ηνωμένο Βασίλειο και τις ΗΠΑ) και η φαινινδιόνη που χρησιμοποιείται σπάνια. Έχουν παρόμοια φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική και η κύρια ένδειξη τους είναι η χορήγηση σε ασθενείς που χρειάζεται να λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή ή μακροχρόνια θεραπεία πρόληψης από θρομβοεμβολικά επεισόδια.³

Οι ουσίες αυτές χρησιμοποιούνται για περισσότερο από πενήντα χρόνια, είναι ασφαλείς και αποτελεσματικές. Οι ενδείξεις χορήγησής τους αυξάνονται όχι μόνο επειδή αυξάνει η συχνότητα των θρομβοεμβολικών παθήσεων, αλλά και επειδή αυξάνεται και το τμήμα του πληθυσμού που χρειάζεται μακροχρόνια δευτερογενή αλλά και πρωτογενή πρόληψη από θρομβωτικές παθήσεις, όπως οι ασθενείς με οικογενείς ή επίκτητες θρομβοφιλικές διαθέσεις.³

Η χρήση των ΑΒΚ παρουσιάζει προβλήματα, με αποτέλεσμα αρκετοί ασθενείς να εμφανίζουν κακή συμμόρφωση και συχνά να διακόπτουν τη φαρμακευτική αγωγή ή και να μην λαμβάνουν καθόλου αγωγή, εξαιτίας κυρίως του φόβου αιμορραγικών ανεπιθυμητών ενεργειών, και απροθυμίας για τακτικό εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης της δραστηριότητάς τους.³

Το κύριο πρόβλημα που ανακύπτει κατά τη χορήγηση των φαρμάκων αυτών είναι ότι λόγω του στενού θεραπευτικού εύρους που έχουν, οι ασθενείς εύκολα να μεταπίπτουν από υποθεραπευτικά επίπεδα σε πολύ υποπηκτικά επίπεδα, και μπορεί να εμφανίζουν είτε υποτροπές των θρομβώσεων ή αυξημένο

κίνδυνο αιμορραγίας.³ Έτσι υπάρχει ανάγκη για συχνό αιματολογικό έλεγχο της δραστηριότητάς τους με τον προσδιορισμό του INR.³ Επιπρόσθετα, οι ΑΒΚ εμφανίζουν βραδεία έναρξη της αντιπηκτικής δραστηριότητας μετά από τη χορήγηση της πρώτης δόσης, όπως επίσης και βραδεία αποδρομή της αντιπηκτικής τους δράσης και επάνοδο στο φυσιολογικό των αιμοστατικών παραμέτρων μετά από τη διακοπή τους.³ Ο μεταβολισμός τους επηρεάζεται από γενετικούς παράγοντες, όπως είναι οι πολυμορφισμοί στο γονίδιο της ρεδουκτάσης του εποξειδίου της βιταμίνης Κ (VKORC1) και οι πολυμορφισμοί στο ένζυμο CYP2C9 του κυτοχρώματος P450.³

Επιπλέον, οι ΑΒΚ έχουν σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται στο κυτόχρωμα P450, όπως επίσης και με την τροφή, ιδιαίτερα όταν αυτή είναι πλούσια σε περιεκτικότητα σε βιταμίνη Κ.³ Αυτός είναι ένας επιπρόσθετος λόγος για τον οποίο απαιτείται συχνή παρακολούθηση της αντιπηκτικής τους δραστηριότητας και τιτλοποίηση της θεραπευτικής δόσης. Η παρακολούθηση του INR πρέπει να είναι συχνότερη την περίοδο αμέσως μετά από την έναρξη της αγωγής.³ Κατά την περίοδο αυτή παρατηρούνται συχνότερα σοβαρές αιμορραγίες, αλλά και μειωμένη αποτελεσματικότητα της αγωγής, με επακόλουθο τον αυξημένο κίνδυνο υποτροπών.³

Αναγκαιότητα για νέα αντιπηκτικά φάρμακα

Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν γίνει πολλές προσπάθειες ώστε να υπάρξουν από του στόματος χορηγούμενα φάρμακα που θα αντικαταστήσουν τις ηπαρίνες και τις ΑΒΚ στην πρόληψη και τη θεραπεία των θρομβοεμβολικών παθήσεων.⁴ Οι ιδιότητες που πρέπει να συγκεντρώνει το «ιδανικό» αντιπηκτικό φάρμακο είναι αρκετές.⁴ Πρέπει να έχει αποτελεσματικότητα τουλάχιστον παρόμοια ή και καλύτερη από τα ήδη χορηγούμενα φάρμακα.⁴ Πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος, σε μια ή το πολύ δύο δόσεις ημερησίως και να είναι καλά ανεκτό. Πρέπει να επιτυγχάνει ταχέως μετά τη χορήγηση θεραπευτικά επίπεδα, ώστε αν είναι δυνατό να μη χρειάζεται ενδιάμεση μεταβατική αγωγή με φάρμακα που έχουν ταχεία αντιπηκτική δράση, όπως οι ηπαρίνες.⁴ Πρέπει να έχει προβλέψιμη δράση και να χορηγείται σε σταθερή δόση ώστε να μην απαιτείται συχνός ή και καθόλου έλεγχος της δραστηριότητας και συνεχής τιτλοποίηση της χορηγούμενης δόσης.⁴ Τα νέα φάρμακα πρέπει να έχουν αποδεκτό φάσμα ανεπιθυμητών ενεργειών, αιμορραγικών αλλά και άλλων ασχέτων με την αντιπηκτική τους δράση, όπως π.χ. ηπατοτοξικότητα. Ο δείκτης ασφαλείας

τους πρέπει να είναι τουλάχιστον παρόμοιος με αυτόν των ABK και των ηπαρινών.⁴ Πρέπει επίσης να έχουν ικανοποιητική βιοδιαθεσιμότητα και να μην εμφανίζουν πολλές και σοβαρές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή και τις τροφές όπως συμβαίνει με τις ABK.⁴ Το θεραπευτικό τους εύρος πρέπει να είναι σχετικά μεγάλο και να υπάρχει εύκολη, φθηνή, ταχεία και προσιτή σε πολλά εργαστήρια μέθοδος ελέγχου της αποτελεσματικότητάς τους, αλλά και της συμμόρφωσης των ασθενών.⁴ Επιπροσθέτως, πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο ειδικό αντίδοτο για την αναστροφή της δράσης τους, όταν αυτό απαιτείται, σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες ή χρειάζεται να υποστούν επεμβατικούς χειρισμούς σε επείγουσα βάση.⁴

Ένας σημαντικός επιπλέον παράγοντας που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι ότι τα νεότερα φάρμακα πρέπει να έχουν αποδεκτό κόστος, διότι ενδεχομένως θα χορηγηθούν σε μεγάλο μέρος του πληθυσμού, το οποίο όλο και περισσότερο θα αυξάνεται, καθώς η συχνότητα των θρομβωτικών παθήσεων αυξάνει και η χορήγηση των αντιπηκτικών αναμένεται να είναι μακροχρόνια.⁴

Στο παρελθόν υπήρξαν τέτοια φάρμακα, όπως το ximelagatran, τα οποία είχαν αποτελεσματικότητα παρόμοια ή και καλύτερη από τις ABK. Όμως, δεν δικαίωσαν τον αρχικό ενθουσιασμό και αποσύρθηκαν από την κυκλοφορία, σύντομα μετά την έναρξη χορήγησής τους, εξαιτίας σοβαρών, μη αιματολογικών ανεπιθυμητών ενεργειών, όπως ηπατοτοξικότητα και θάνατοι οφειλόμενοι σε αυτή.⁴

Τέτοια φάρμακα που πληρούν πολλά από τα κριτήρια του θεωρουμένου «ιδανικού» αντιπηκτικού φαρμάκου φαίνονται στον ορίζοντα και «απειλούν» την κυριαρχία των ABK και της ηπαρίνης στη θεραπευτική των θρομβωτικών παθήσεων.

Ανήκουν στην κατηγορία των αμέσων αναστολέων της θρομβίνης, όπως το dabigatran, και των αναστολέων του ενεργοποιημένου παράγοντα Xa, όπως τα rivaroxaban, apixaban, betrixaban και eboxaban. Και για τις δύο αυτές ομάδες φαρμάκων υπάρχουν ήδη σήμερα σοβαρές ενδείξεις ότι είναι αποτελεσματικά και ασφαλή από αρκετές μελέτες φάσης II και III. Στο επόμενο μικρό σχετικά χρονικό διάστημα αναμένονται και πολλές άλλες μελέτες οι οποίες θα ενισχύσουν την πιθανότητα της ευρείας χρήσης τους.⁴

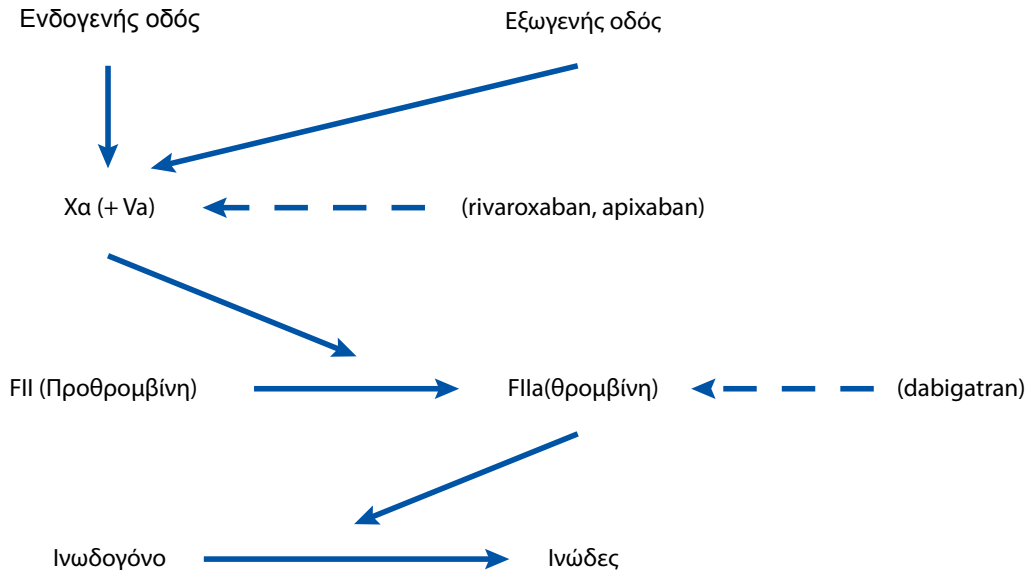
Ο ρόλος του παράγοντα Xa και της θρομβίνης στο σύστημα της αιμόστασης

Τα αντιπηκτικά στοχεύουν στην αναστολή του σχη-

ματισμού ενδαγγειακών θρόμβων.¹⁻⁴ Οι θρόμβοι δημιουργούνται με την ενεργοποίηση της εξωγενούς και της ενδογενούς οδού της πήξης.⁵ Κατά την κινητοποίηση της ενδογενούς οδού υπάρχει αλληλοδιάδοση ενεργοποίηση των παραγόντων της πήξης FXII, FXI, FIX που οδηγεί στο σχηματισμό του ενεργοποιημένου παράγοντα FXa.⁵ Στην ενεργοποίηση του παράγοντα FXa κατατείνει και η διαδικασία της εξωγενούς οδού που έχει ως υποκινητή τον ιστικό παράγοντα (TF).⁵ Ο TF έρχεται σε επαφή με τους κυκλοφορούντες παράγοντες πήξης όταν συμβεί ενδοθηλιακή βλάβη και σχηματίζει σύμπλεγμα με τον παράγοντα FVII τον οποίο και ενεργοποιεί.⁵ Το σύμπλεγμα του ενεργοποιημένου παράγοντα FVIIa, ο ενεργοποιημένος παράγοντας FVIIIa και ο ενεργοποιημένος παράγοντας FVa συντείνουν και αυτοί στην ενεργοποίηση του παράγοντα FX και σχηματίζουν το σύμπλεγμα της προθρομβινάσης (Σχήμα 1).⁵ Από το σημείο αυτό και μετά, η διαδικασία του σχηματισμού θρόμβου συντελείται δια μέσου της τελικής κοινής οδού που έχει ως στόχο το σχηματισμό του αδιάλυτου ινώδους. Επομένως ο παράγοντας FXa διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο στη διαδικασία του σχηματισμού του θρόμβου διότι είναι αυτός που μαζί με τον παράγοντα FVa θα σχηματίσουν το σύμπλεγμα της προθρομβινάσης που θα καταλύσει το μετασχηματισμό της προθρομβίνης σε θρομβίνη.⁵

Ο ρόλος που διαδραματίζει η θρομβίνη είναι εξίσου σημαντικός για την τελική διαδικασία του σχηματισμού του θρόμβου. Η θρομβίνη καταλύει το μετασχηματισμό του ινωδογόνου σε αδιάλυτο ινώδες και τον σχηματισμό του σταθερού θρόμβου ινικής, στον οποίο θα προσδεθούν και τα αιμοπετάλια.⁵ Ελάχιστες ποσότητες θρομβίνης είναι ικανές να κινητοποιήσουν το σχηματισμό θρόμβου επειδή δρουν αναδραστικά και ενεργοποιούν παράγοντες πήξης που στη σχηματική περιγραφή του καταρράκτη της πήξης ευρίσκονται προ αυτής όπως ο FVIII και ο FXI.⁵ Επίσης η θρομβίνη, ευοδώνει και την αιμοπεταλιακή φάση ανάπτυξης του θρόμβου, καθώς μαζί με το κολαγόνο αποτελούν ισχυρούς «αγωνιστές» των αιμοπεταλίων.⁵

Η θρομβίνη συμβάλλει επίσης στη σταθεροποίηση του δικτύου του ινώδους, με την περαιτέρω ενεργοποίηση του παράγοντα FVIII ο οποίος συμμετέχει στη διαδικασία αυτή. Επομένως η θρομβίνη είναι ο κύριος ρυθμιστής του «καταρράκτη» της πήξης.⁵ Η προθρομβωτική δράση της θρομβίνης ασκείται και σε επίπεδο διαφορετικό από εκείνο των κυκλοφορούντων παραγόντων της πήξης προκαλώντας αναστολή της ενδογενούς ινωδολυτικής δραστηριότητας.⁵



Σχήμα 1. Καταρόακτης της πήξης και θέσεις δράσης των νεότερων αντιπηκτικών.

Πως δρουν τα μέχρι τώρα χρησιμοποιούμενα αντιπηκτικά

Τρόπος δράσης της ΚΗ και των ΧΜΒΗ – Ενδείξεις χορήγησης

Οι ηπαρίνες είναι ουσίες με έμμεση και σχετικά ασθενή αντιθρομβινική δράση.^{1,2}

Η ΚΗ συνδέεται με την ενδογενή αντιθρομβίνη και απενεργοποιεί τους παράγοντες FII, FX, FIX και FXII.^{1,2} Χορηγείται ενδοφλέβια ή υποδόρια και η αντιπηκτική της δράση αρχίζει ταχύτατα μετά τη χορήγησή της.^{1,2} Χορηγείται ως αρχική θεραπεία σε ασθενείς με ΦΘΕΝ, σε ασθενείς με ΟΣΣ και ως περιορισμένης διάρκειας προφυλακτική αγωγή από τη ΦΘΕΝ σε παθολογικούς και χειρουργικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη ΕΒΦΘ και ΠΕ.^{1,2} Βέβαια στις περισσότερες από αυτές τις ενδείξεις έχει αντικατασταθεί από τις ΧΜΒΗ.

Η δραστηριότητα της ΚΗ εκτιμάται με τον προσδιορισμό του aPTT.^{1,2} Τα μεθοδολογικά προβλήματα που υπήρχαν παλαιότερα στον προσδιορισμό του έχουν ξεπεραστεί και το aPTT συνιστά πλέον μια απλή, φθηνή, γρήγορη, αυτοματοποιημένη, αξιόπιστη και εύκολα διενεργούμενη εξέταση από όλα τα εργαστήρια, χωρίς να απαιτεί ιδιαίτερα εξειδικευμένο προσωπικό και δαπανηρό εξοπλισμό.^{1,2} Εντούτοις σε μερικές περιπτώσεις το aPTT παραμένει σε χαμηλά επίπεδα παρά τη χορήγηση επαρκών ποσοτήτων ΚΗ. Στις περιπτώσεις αυτές παρατηρείται «φαινομενική αντίσταση» στη χορήγηση ΚΗ. Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται όταν τα επίπεδα του παράγο-

ντα VIII και του ινωδογόνου είναι αυξημένα. Αυτό συμβαίνει σε οξείες καταστάσεις όπως εκτεταμένες θρομβώσεις ή άλλες φλεγμονώδεις διεργασίες. Τότε είναι προτιμότερο να χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της δραστηριότητας της ΚΗ ο προσδιορισμός της anti-Xa δράσης, ώστε να αποφεύγεται η χορήγηση ιδιαίτερα υψηλών δόσεων ΚΗ.⁶

Το ειδικό αντίδοτο για την εξουδετέρωση της δράσης της ΚΗ είναι η θειική πρωταμίνη.^{1,2}

Οι ΧΜΒΗ προέρχονται από τον χημικό ή ενζυματικό αποπολυμερισμό της ΚΗ.¹ Η χρήση τους στη θεραπευτική καθιερώθηκε επειδή εμφανίζουν φαρμακοκινητικά κυρίως πλεονεκτήματα σε σχέση με την ΚΗ. Αναστέλλουν τον παράγοντα FXa και τη θρομβίνη με περισσότερο προβλέψιμο και σταθερό τρόπο από ότι η ΚΗ.¹ Χρησιμοποιούνται πλέον ευρύτατα στην πρόληψη και την αρχική θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε νοσηλευόμενους και εξωνοσοκομειακούς ασθενείς.² Χρησιμοποιούνται επίσης στη θεραπεία των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων.² Συνήθως η χρονική διάρκεια χορήγησης για της ενδείξεις αυτές είναι συγκεκριμένη και όσο το δυνατό περιορισμένη, λόγω του φόβου εμφάνισης HIT II.² Οι ΧΜΒΗ έχουν απόλυτη ένδειξη χορήγησης επί μακρό χρονικό διάστημα για την πρόληψη και τη θεραπεία ΦΘΕΝ σε νεοπλασματικούς ασθενείς, για τους οποίους μάλιστα υπάρχουν ενδείξεις ότι επηρεάζουν ευνοϊκά και το προσδόκιμο επιβίωσης επειδή δρουν στην απόπτωση, την αγγειογένεση και τη φλεγμονή.¹ Επιπλέον, τόσο η ΚΗ όσο και οι ΧΜΒΗ θεωρούνται φάρμακα ασφαλή

για την πρόληψη και τη θεραπεία θρομβοεμβολικών παθήσεων κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας.¹ Όμως, οι XMBH πρέπει να χορηγούνται με προσοχή, σε τροποποιημένες δόσεις, σε ασθενείς που είναι παχύσαρκοι ή λιποβαρείς, σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας και ενδεχομένως και σε ηλικιωμένους.¹

Ο έλεγχος της δραστηριότητάς τους πραγματοποιείται με τον προσδιορισμό της anti-Xa δράσης που εκφράζουν. Η εξέταση αυτή δεν είναι πολύ καλά αξιολογημένη, πρέπει να διενεργείται από έμπειρο προσωπικό, είναι δαπανηρή και χρονοβόρα. Ευτυχώς όμως, πρέπει να διενεργείται σε περιορισμένο, μικρό αριθμό ασθενών.¹

Ένας επιπλέον περιορισμός της που αφορά τον προσδιορισμό της anti-Xa δράσης των XMBH είναι η πιθανότητα το αποτέλεσμα της εξέτασης να μην αντικατοπτρίζει επακριβώς την αντιπηκτική δραστηριότητα του φαρμάκου. Αυτό συμβαίνει διότι εκτός από τον FXa οι XMBH αναστέλλουν επίσης και τη θρομβίνη σε άλλοτε άλλο βαθμό ανάλογα με το χορηγούμενο ιδιοσκεύασμα. Η αντιθρομβινική και anti-Xa δραστηριότητα των XMBH εξαρτάται από το μήκος των σακχαριδικών αλληλουχιών που απαρτίζουν τις αλυσίδες των μορίων των XMBH. Για να υπάρχει επαρκής αντιθρομβινική (anti-IIa) δράση απαιτείται η άλυσος να έχει μήκος τουλάχιστον 18 σακχαριδίων.⁷

Η θειική πρωταμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης των XMBH, αν και έχει βρεθεί ότι αναστέλλει μόνο το 60% της δραστηριότητας τους και σε μερικές περιπτώσεις δεν αρκεί η χορήγηση της για την επίτευξη σοβαρών αιμορραγιών.¹

Όμως ευτυχώς οι XMBH δεν προκαλούν συχνά σοβαρές αιμορραγίες επειδή έχουν προβλέψιμη δράση και δοσολογία σταθερή δοσολογία που καθορίζεται με βάση το σωματικό βάρος. Όταν εμφανίζεται αιμορραγία μετά από τη χορήγηση XMBH και η θειική πρωταμίνη δεν είναι ικανή να περιορίσει την αιμορραγία, πρέπει η χορηγούμενη δόση να τιτλοποιείται με βάση το κλινικό αποτέλεσμα (δηλαδή την επίσχεση της αιμορραγίας) και όχι με βάση μόνο τον προσδιορισμό της anti-Xa δραστηριότητας. Αυτό συμβαίνει διότι οι XMBH έχουν διττή anti-Xa και αντιθρομβινική δράση. Η αποτελεσματικότητα της θειικής πρωταμίνης στην εξουδετέρωση της δράσης των XMBH εξαρτάται από το φορτίο των σουλφυδριλικών ομάδων και είναι ανάλογη με τις σακχαριδικές αλληλουχίες που περιέχει το μόριό τους. Επομένως η απαιτούμενη δόση θειικής πρωταμίνης που απαιτείται για την εξουδετέρωση της δράσης των XMBH είναι διαφορετική για το κάθε ιδιοσκεύασμα, εξαρτά-

ται από το μοριακό βάρος του καθενός και από την ικανότητα αναστολής της θρομβίνης ή του FXa που έχει το κάθε ιδιοσκεύασμα.⁸

Εναλλακτικά, η σοβαρή αιμορραγική διάθεση αντιμετωπίζεται συμπτωματικά, με τη χορήγηση πλασμάτων, κρουοκαθιζημάτων ή με τη χορήγηση ανασυνδυασμένου παράγοντα VII (NovoSeven).¹

Τρόπος δράσης των ABK – Ενδείξεις χορήγησης

Τα φάρμακα της ομάδας αυτής χορηγούνται από του στόματος, απορροφώνται ταχέως από το γαστρεντερικό σύστημα, δεσμεύονται στις πρωτεΐνες του πλάσματος έχουν μακρό χρόνο ημισείας ζωής (μερικά ξεπερνούν τις 36 ώρες) και φθάνουν το μέγιστο της αποτελεσματικότητάς τους σε 2-5 ημέρες.³

Μεταβολίζονται στο ήπαρ στο κυτόχρωμα P450 στο οποίο μεταβολίζονται και πολλά άλλα φάρμακα με τα οποία και αλληλεπιδρούν.³

Οι ABK αναστέλλουν το ένζυμο VKORC1.³ Σε φυσιολογικές συνθήκες το ένζυμο αυτό αποδίδει καρβοξυλικές ομάδες στους παράγοντες πήξης FII, FVII, FIX, FXI οι οποίοι μετά από την καρβοξυλίωσή τους στο ήπαρ καθίστανται ενεργοί.³

Εκτός από τη δράση τους στους παραπάνω παράγοντες οι ABK αναστέλλουν την καρβοξυλίωση και των πρωτεϊνών C και S που δρουν ως φυσικοί ενδογενείς αναστολείς της πήξης.³

Οι ABK χρησιμοποιούνται για περισσότερο από πενήντα χρόνια για τη μακροχρόνια πρόληψη και τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ, την πρόληψη του OEM, τη μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με προσθετικές μεταλλικές βαλβίδες και την προφύλαξη από ΑΕΕ και εμβολές περιφερικών αγγείων σε υψηλού κινδύνου ασθενείς με ΚΜ.³

Ο έλεγχος της δραστηριότητας των ABK διενεργείται με τον προσδιορισμό του INR Το INR μεθόδολογικά είναι πλέον μια απλή φθηνή γρήγορη, εύκολη και αυτοματοποιημένη εξέταση, που δεν απαιτεί ιδιαίτερα εξειδικευμένο προσωπικό και εργαστήριο.³ Επιπλέον δεν είναι ιδιαίτερα δαπανηρή.³

Ο προσδιορισμός του INR τεκμηριώνει επιπλέον και τη συμμόρφωση των ασθενών στην αγωγή. Παράλληλα, εμφανίζει άριστη συσχέτιση τόσο με την ένταση της αγωγής όσο και με τη δοσολογία των ABK.³ Για να είναι αποτελεσματική η αγωγή πρέπει το INR να κυμαίνεται από 2-3 για όλες τις ενδείξεις.³ Εξαιρέση αποτελούν οι περιπτώσεις ασθενών με μεταλλική προσθετική βαλβίδα στη μιτροειδή. Στις περιπτώσεις αυτές το INR πρέπει να παρατείνεται έως 3,5.³

Άλλη ένδειξη εντατικοποιημένης αντιπηκτικής αγω-

γής με ABK είναι η θεραπεία υποτροπιάζόντων θρομβοεμβολικών συμβαμμάτων υπό αντιπηκτική αγωγή.³

Η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια των ABK είναι η εμφάνιση αιμορραγικών διαταραχών.³ Οι αιμορραγίες είναι περισσότερο αυξημένες στους ασθενείς που εμφανίζουν παρατεταμένο INR.³ Το διαθέσιμο αντίδοτο για τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ABK είναι η βιταμίνη Κ.³

Σε ασθενείς που ευρίσκονται σε αγωγή με ABK και εμφανίζουν παράταση του INR χωρίς εμφανή ενεργό αιμορραγία πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση των ABK και να αναμένεται η επάνοδος του INR σε ασφαλή, θεραπευτικά επίπεδα. Η επίπτωση των αιμορραγιών στους ασθενείς αυτούς είναι χαμηλή. Παρόλα αυτά μερικοί συγγραφείς συνιστούν την παράλληλη χορήγηση βιταμίνης Κ από του στόματος, ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια στους ασθενείς αυτούς. Σε ασθενείς στους οποίους υπάρχει αυξημένη πιθανότητα θρομβώσεων (π.χ. μεταλλικές βαλβίδες) πρέπει να μην πραγματοποιείται υπερδιόρθωση του INR ώστε να εκτίθεται ο ασθενής σε αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης. Όταν απαιτείται άμεση αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης των ABK, σε περιπτώσεις σοβαρών αιμορραγιών ή αιμορραγίας σε ζωικά όργανα ή όταν ο ασθενής πρόκειται να υποστεί επείγουσα χειρουργική επέμβαση πρέπει να χορηγείται αγωγή υποκατάστασης των παραγόντων πήξης FII, FVII, FIX και FX. Η πλέον συνηθισμένη πρακτική είναι να χορηγούνται ικανές ποσότητες φρεσκοκατεψυγμένου πλάσματος (FFP). Μπορεί επίσης να χορηγηθούν Prothrombin Complex Concentrates (PCC) που περιέχουν ικανές ποσότητες FII, FIX, FX και ποικίλο ποσό FVII. Η χορήγηση PCC είναι περισσότερο αποτελεσματική από τη χορήγηση FFP. Εναλλακτικά είναι δυνατό να χορηγηθεί ανασυνδυασμένος παράγοντας FVII. Η αποκατάσταση του INR αρχίζει δύο περίπου ώρες μετά από τη χορήγηση FFP, PCC ή FVII και επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα εντός 24 ωρών με την προϋπόθεση βέβαια ότι η βιοσυνθετική ικανότητα του ήπατος είναι φυσιολογική. Η χορήγηση PCC και ανασυνδυασμένου FVII πρέπει οπωσδήποτε να συνοδεύεται από τη χορήγηση βιταμίνης Κ, διότι έχουν μικρό χρόνο ημισείας ζωής, μπορεί η αποκατάσταση του INR να είναι παροδική και η διαταραχή της πήκτικότητας να επανέλθει.^{9,10}

Άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας είναι η μεγάλη ηλικία, η συγχορήγηση φαρμάκων όπως η ασπιρίνη, η κλοπιδογρέλη και τα αντιφλεγμονώδη, αλλά και συνυπάρχοντα νοσήματα όπως, η χρόνια νεφρική νόσος σε εξωνεφρική κάθαρση και η ηπατική ανεπάρκεια.³

Άλλες σπανιότερες παρενέργειες είναι οι δερματικές νεκρώσεις οι οποίες είναι δυνατόν να συμβούν κυρίως κατά την έναρξη της αγωγής, το σύνδρομο του γαλάζιου δακτύλου και η οστεοπόρωση. Το διαθέσιμο αντίδοτο για τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ABK είναι η βιταμίνη Κ.³

Νεότερα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά

Ο στόχος των νεότερων από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών είναι ο ενεργοποιημένος παράγοντας FXa και η θρομβίνη.⁴ Τα φάρμακα αυτά δρουν είτε ως άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα, είτε της θρομβίνης.⁴ Σε θεωρητικό επίπεδο έχει γίνει μεγάλη συζήτηση για το αν είναι προτιμότερο να χρησιμοποιούνται ως στόχοι της αντιπηκτικής αγωγής ο παράγοντας FXa ή η θρομβίνη.⁴ Το ερώτημα παραμένει αναπάντητο. Ο ρόλος και των δύο παραγόντων είναι σημαντικός στην έναρξη και την επέκταση της θρόμβωσης και το ερώτημα παραμένει προς το παρόν αναπάντητο.

Φάρμακα με άμεση αντιθρομβινική δράση

Φάρμακα ήδη γνωστά με άμεση αντιθρομβινική δράση (σε αντιδιαστολή με τις ηπαρίνες που είναι έμμεσοι αναστολείς της θρομβίνης) είναι η Hirudin, η bivalirudin, η lepirudin και το argatroban.⁴ Τα φάρμακα αυτά χορηγούνται παρεντερικά και έχουν ως αποκλειστική σχεδόν ένδειξη την προφύλαξη και τη θεραπεία θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς που εμφανίζουν HIT II.⁴ Μπορούν να χορηγούνται και σε επιλεγμένους ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα.⁴ Από του στόματος χορηγούμενο φάρμακο με αντιθρομβινική δράση είναι το dabigatran.⁴

Dabigatran

Χορηγείται από του στόματος ως προφάρμακο, (dabigatran etexilate) και μετατρέπεται σε ενεργό μεταβολίτη εντός του οργανισμού. Συνδέεται στη θέση exosite 1 με τη θρομβίνη, αναστέλλει τη μετατροπή του ινωδογόνου σε αδιάλυτο ινώδες και την αναδραστική ενεργοποίηση των παραγόντων FVIII, FXI, FV από τη θρομβίνη.⁴ Το φάρμακο αυτό συνδέεται τόσο με την ελεύθερη θρομβίνη όσο και με τη θρομβίνη που υπάρχει σε ήδη σχηματισμένο θρόμβο.⁴

Το dabigatran φθάνει σε μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα δύο ώρες μετά από τη χορήγηση του. Έχει χρόνο ημισείας ζωής οκτώ ώρες. Δεν παρουσιάζει πολλές και σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα διότι

δεν μεταβολίζεται στο κυτόχρωμα P450. Δεν είναι επίσης γνωστό αν αλληλεπιδρά με τις τροφές.⁴

Σε σχέση με τις ABK εμφανίζει χαμηλότερο ποσοστό δέσμμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, νεφρική κυρίως απέκκριση, ενώ οι ABK εμφανίζουν ηπατική, σύντομη έναρξη της αντιπηκτικής δραστηριότητας (δύο ώρες, ενώ οι ABK 2-4 ημέρες). Μπορεί να χορηγείται σε σταθερές προκαθορισμένες δόσεις και έχει προβλέψιμη δραστηριότητα.⁴ Ειδικό αντίδοτο για την αναστροφή της δράσης του δεν υπάρχει. Το dabigatran ασκεί επίσης ανασταλτική δράση στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων καθώς η θρομβίνη αποτελεί ένας από τους βασικούς και ισχυρούς αγωνιστές των ΑΜΠΤ μαζί με το κολλαγόνο.^{4,5} Μια άλλη ευνοϊκή δράση του dabigatran είναι ότι προάγει την ινωδολύση μέσω της αναστολής του TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor).¹¹ Η ινωδολύση είναι μια ενδογενής διαδικασία που αποκοιλιώνει τον περιορισμό του σχηματισμού ενδαγγειακών θρόμβων. Ο παράγων TAFI ενεργοποιείται ακόμα και από απειροελάχιστες ποσότητες θρομβίνης και αναστέλλει την ινωδολύση.¹¹ Το dabigatran αναστέλλει τον TAFI και άρα προάγει και τους ενδογενείς μηχανισμούς λύσης των θρόμβων. Ένας επιπλέον τρόπος που το dabigatran προάγει την ινωδολύση είναι και η ενεργοποίηση του t-PA και η αύξηση ενδογενούς παραγωγής πλασμίνης.¹¹

Θεραπευτικά αποτελέσματα της χορήγησης dabigatran - Κλινικές Μελέτες

Η χορήγηση του dabigatran για την πρόληψη και τη θεραπεία της ΦΘΕΝ, των ΑΕΕ και των περιφερικών εμβολών βασίζεται σε αρκετές μελέτες.¹²⁻¹⁹

Οι αρχικές μελέτες αφορούσαν την πρόληψη ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ασθενείς μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος και πραγματοποιήθηκαν κυρίως για να ανιχνευθούν οι δόσεις των φαρμάκων που θα εχορηγούντο στις μελέτες φάσης ΙΙΙ που ακολούθησαν.^{12,13} Στις μελέτες BISTRO I και ΙΙ αξιολογήθηκε η χορήγηση Dabigatran σε διάφορες δόσεις, κυμαινόμενες από 12,5-300 mg μια ή δυο φορές ημερησίως ανάλογα με το ύψος της χορηγούμενης δόσης. Μελετήθηκαν 1.200 ασθενείς μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος. Όλες οι δόσεις κρίθηκαν εξίσου ασφαλείς και αποτελεσματικές για την πρόληψη ΦΘΕΝ, σε σχέση με τη χορήγηση 40 mg epochararin υποδορίως και οδήγησαν στη μελέτη του φαρμάκου σε μελέτες φάσης ΙΙΙ.^{12,13}

Στις μελέτες φάσης ΙΙΙ που ακολούθησαν, το dabigatran χορηγήθηκε σε δόσεις 150 και 220 mg δυο φορές

ημερησίως, από του στόματος σε ασθενείς μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος για την πρόληψη της ΦΘΕΝ.¹⁴⁻¹⁶ Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του συγκρίθηκαν με τη χορήγηση epochararin 40 mg υποδορίως.¹⁴⁻¹⁶ Σε μια από τις μελέτες αυτές στην οποία το dabigatran χορηγήθηκε σε 1.896 ασθενείς μετά από αρθροπλαστική γόνατος, βρέθηκε ότι ήταν λιγότερο αποτελεσματικό από την epochararin όταν αυτή εχορηγείτο δυο φορές ημερησίως.¹⁵ Η επίπτωση των αιμορραγιών όμως ήταν παρόμοια.¹⁵ Σε δύο άλλες μελέτες αξιολογήθηκαν 3.400 και 2.100 ασθενείς μετά από αρθροπλαστική γόνατος και ισχίου αντίστοιχα. Το dabigatran αποδείχθηκε εξίσου ασφαλές και αποτελεσματικό με την epochararin στην πρόληψη ΦΘΕΝ και θανάτων. Η διάρκεια χορήγησης των φαρμάκων ήταν 33 ημέρες έως και τρεις μήνες. Ως προς τις μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (ηπατοτοξικότητα) δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην εμφάνισή τους σε σχέση με την epochararin (μελέτες RE-MODEL και RE-NOVATE).^{14,16}

Το dabigatran αξιολογήθηκε επίσης ως μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία ασθενών με ΕΒΦΘ.¹⁷ Μελετήθηκαν 2.500 ασθενείς οι οποίοι μετά από την αρχική θεραπεία έλαβαν dabigatran 150 mg × 2 ή βαρφαρίνη ώστε το INR να κυμαίνεται από 2-3. Η διάρκεια θεραπείας ήταν εξάμηνη. Το φάρμακο αποδείχθηκε εξίσου αποτελεσματικό με τη βαρφαρίνη (p<0,001), ενώ προκάλεσε ανεπιθύμητες ενέργειες στο ίδιο ποσοστό και στις δύο ομάδες. Περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα που έλαβαν dabigatran αναγκάστηκαν να διακόψουν την αγωγή σε σχέση με εκείνους που έλαβαν βαρφαρίνη (p=0,05) (μελέτη RE-COVER).¹⁷

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια χορήγησης του dabigatran αξιολογήθηκε επίσης σε ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας ΚΜ (μελέτη RE-LY).¹⁸ Η αποτελεσματικότητά του συγκρίθηκε με εκείνη της βαρφαρίνης. Μελετήθηκαν 18.113 ασθενείς με ΚΜ, στους οποίους χορηγήθηκε dabigatran σε δόσεις 110 ή 150 mg δυο φορές την ημέρα ή βαρφαρίνη ώστε το INR να κυμαίνεται μεταξύ 2-3. Αξιολογήθηκε η εμφάνιση θρομβοεμβολικού ΑΕΕ ή περιφερικών εμβολών. Η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν δύο έτη. Η αποτελεσματικότητα του dabigatran σε δόση 110 mg αποδείχθηκε εφάμιλλη με εκείνη της βαρφαρίνης (p<0,001), ενώ όταν το dabigatran χορηγήθηκε σε δόση 150 mg δυο φορές ημερησίως αποδείχθηκε περισσότερο αποτελεσματικό από τη βαρφαρίνη (p<0,001).¹⁸ Οι σοβαρές αιμορραγίες ήταν περισσότερες στους ασθενείς που ελάμβαναν βαρφαρίνη σε σχέση με εκείνους που ελάμβαναν dabigatran σε δόση 110 mg

δύο φορές ημερησίως ($p=0,003$), ενώ ήταν παρόμοιες στους ασθενείς που θεραπεύτηκαν με 150 mg dabigatran δύο φορές ημερησίως σε σχέση με εκείνους που θεραπεύτηκαν με βαρφαρίνη ($p=0,31$).¹⁸ Τα αιμορραγικά ΑΕΕ ήταν περισσότερα στην ομάδα των ασθενών που έλαβε βαρφαρίνη σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν οποιαδήποτε από τις δύο δόσεις dabigatran ($p<0,001$).¹⁸ Οι θάνατοι ήταν μειωμένοι στην ομάδα των ασθενών που έλαβε 150 mg dabigatran ($p=0,051$).¹⁸ Άρα το dabigatran σε δόση 150 mg υπερτερεί της βαρφαρίνης στην προφύλαξη από καρδιοεμβολικά επεισόδια και θανάτους σε ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας ΚΜ χωρίς αύξηση των σοβαρών αιμορραγιών και των αιμορραγικών μετατροπών των ΑΕΕ (μελέτη RE-LY).¹⁸

Σε μια μικρότερη μελέτη που περιλάμβανε 500 ασθενείς με ΚΜ, αξιολογήθηκε η ταυτόχρονη χορήγηση dabigatran και ασπιρίνης σε σχέση με τη χορήγηση βαρφαρίνης μόνης.¹⁹ Χορηγήθηκαν διάφορες δόσεις dabigatran, κυμαινόμενες από 50-300 mg, μαζί με διάφορες δόσεις ασπιρίνης (80-325 mg), για 12 εβδομάδες.¹⁹ Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι ενώ η χορήγηση υψηλών δόσεων dabigatran υπερτερούσε στην πρόληψη των ΑΕΕ σε σχέση με τη χορήγηση βαρφαρίνης μόνο, προκάλεσε συχνότερα σοβαρές αιμορραγίες ($p<0,02$) (μελέτη PETRO).¹⁹

Στο επόμενο χρονικό διάστημα αναμένονται τα αποτελέσματα μελετών που αφορούν: 1) τη μακροχρόνια δευτερογενή πρόληψη ΕΒΦΘ σε 2.000 ασθενείς μετά από εξάμηνη αρχική θεραπεία. Η μελέτη θα συγκρίνει τη βαρφαρίνη με τη χορήγηση 150 mg dabigatran δυο φορές ημερησίως. 2) τη δευτερογενή πρόληψη ΕΒΦΘ και ΠΕ σε 1.800 ασθενείς που θα θεραπευθούν είτε με dabigatran 150 mg δυο φορές ημερησίως είτε με εικονικό φάρμακο και 3) την αποτελεσματικότητα της αγωγής με dabigatran 150 mg δυο φορές ημερησίως σε σχέση με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη μετά από ΟΕΜ. Θα μελετηθούν 2.200 ασθενείς για έξι μήνες.

Φάρμακα με anti-Xa δράση

Ένα ήδη ευρέως χορηγούμενο υποδόρια φάρμακο αυτής της ομάδας για την πρόληψη, τη θεραπεία της ΦΘΕΝ και των οξέων στεφανιαίων συμβαμμάτων είναι το fondaparinux.⁴

Τα από του στόματος χορηγούμενα φάρμακα με anti-Xa δράση είναι το rivaroxaban, το apixaban, το betrixaban και το edoxaban. Τα φάρμακα αυτά αναστέλλουν τη δράση του ενεργοποιημένου παράγοντα Χα.

Rivaroxaban

Είναι παράγωγο των οξαλιδιονών. Δρα ως άμεσος αναστολέας του ενεργοποιημένου παράγοντα Χα.⁴

Έχει χρόνο ημισείας ζωής εννέα ώρες, ενώ στους ηλικιωμένους 12 ώρες, που σημαίνει ότι ίσως να χρειάζεται τροποποίηση της δοσολογίας του φαρμάκου σε ασθενείς μεγάλων ηλικιών.⁴ Αναστέλλει τη δραστηριότητα του παράγοντα Χα, του συμπλέγματος της προθρομβινάσης και τον δεσμευμένο στο θρόμβο παράγοντα Χα.⁴ Εμφανίζει ταχεία έναρξη της αντιπηκτικής δραστηριότητας μετά την από του στόματος χορήγηση.⁴ Η πιο συχνή, μη αιματολογική, ανεπιθύμητη ενέργεια που εμφανίζει είναι τα δυσπεπτικά ενοχλήματα.⁴ Το rivaroxaban μεταβολίζεται κατά τα 2/3 στο ήπαρ, στα κυτοχρώματα CYP3A4 και CYP2J2 και κατά το 1/3 στους νεφρούς.⁴ Κατά συνέπεια πιθανότατα δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική νόσο εκτός εάν είναι πολύ σοβαρού βαθμού. Το φάρμακο δεν έχει δοκιμασθεί σε ασθενείς ηλικίας < 18 ετών. Το βάρος και το φύλο δεν επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική. Επομένως, ο καθορισμός της δόσης του φαρμάκου είναι ανεξάρτητος από το φύλο την ηλικία και το βάρος. Επιπρόσθετα το φάρμακο δεν εμφανίζει αλληλεπιδράσεις, τουλάχιστον σημαντικές, με τα συνηθέστερα χορηγούμενα φάρμακα, όπως, ασπιρίνη, ναπροξένη, κλοπιδογρέλη και διγοξίνη.⁴ Ειδικό αντίδοτο για το rivaroxaban δεν υπάρχει. Η θειική πρωταμίνη δεν είναι αποτελεσματική, μπορεί όμως να χορηγηθεί ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa ή συμπυκνώματα ενεργοποιημένης προθρομβίνης, όπως και FEIBA.⁴

Τα πλεονεκτήματα του φαρμάκου σε σχέση με τις ABK είναι ότι δεν χρειάζεται παρακολούθηση της δραστηριότητάς του, προκαλεί λιγότερο συχνά σε σχέση με τις ABK σοβαρές αιμορραγίες, έχει υψηλή βιοδιαθεσιμότητα, ταχεία έναρξη της αντιπηκτικής δράσης και καλή συσχέτιση μεταξύ δόσης και θεραπευτικού αποτελέσματος.²⁰⁻²⁹

Αποτελέσματα κλινικών μελετών χορήγησης rivaroxaban

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια διαφόρων δόσεων rivaroxaban κυμαινόμενων από 10-40 mg στη θεραπεία ασθενών με ΕΒΦΘ συγκρίθηκαν με τη βαρφαρίνη ή την εποχαρίνη. Σε δυο μελέτες φάσης II, διερευνητικές της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας διαφόρων δόσεων, συμμετείχαν 1.000 περίπου ασθενείς και η διάρκεια θεραπείας ήταν τρεις μήνες (EINSTEIN DVT, ODIxa-DVT).^{20, 21}

Το φάρμακο αποδείχθηκε εξίσου αποτελεσματικό και δεν προκάλεσε σοβαρές αιμορραγίες.^{20,21}

Σε άλλες δύο μελέτες φάσης II, που περιλάμβαναν 1,500 ασθενείς μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος, βρέθηκε ότι το rivaroxaban σε δόσεις που κυμαίνονται από 5-40 mg από του στόματος, είναι εξίσου αποτελεσματικό (σε όλες τις δόσεις) με την υποδόρια χορήγηση 40 mg enoxaparin στην πρόληψη της ΕΒΦΘ και της ΠΕ.^{22,23} Οι αιμορραγίες ήταν αυξημένες σε σχέση με την enoxaparin ιδιαίτερα στις υψηλές δόσεις χορήγησης φαρμάκου ($p=0,0391$) (μελέτες ODIXa-Hip και ODIXa-Knee).^{22, 23}

Η αποτελεσματικότητα του rivaroxaban στην πρόληψη ΕΒΦΘ και ΠΕ επιβεβαιώθηκε σε μελέτες φάσης III που συμμετείχαν 12.500 ασθενείς, συνολικά, μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος (RECORD 1-4).²⁴⁻²⁷ Το rivaroxaban χορηγήθηκε σε δόση 10 mg. Η αποτελεσματικότητά του συγκρίθηκε με την υποδόρια χορήγηση enoxaparin 40 mg (τρεις μελέτες) και 30 mg (μια μελέτη). Η διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου ήταν 2-5 εβδομάδες. Στις μελέτες αυτές αποδείχθηκε ότι είναι το ίδιο ή και περισσότερο αποτελεσματικό από την enoxaparin στην πρόληψη ΕΒΦΘ και ΠΕ. Στις μελέτες αυτές παρατηρήθηκαν περισσότερες αιμορραγίες στην ομάδα του rivaroxaban, όμως η εμφάνιση σοβαρών αιμορραγιών δεν ήταν στατιστικά σημαντική.²⁴⁻²⁷

Το rivaroxaban μελετήθηκε επίσης και σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα.²⁸ Στη μελέτη ATLAS ACS-TIMI 46 συμμετείχαν 3,500 ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου με ή χωρίς ανάσπαση του S-T και ασταθή στηθάγχη.²⁸ Όλοι έλαβαν ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη και προστέθηκε rivaroxaban 5-20 mg ή εικονικό φάρμακο. Παρατηρήθηκε μια τάση μείωσης των εμφραγμάτων, των θανάτων και των επεμβάσεων επαναγγείωσης.²⁸ Τα αιμορραγικά συμβλήματα ήταν περισσότερα στο σκέλος των ασθενών που έλαβαν το rivaroxaban.²⁸ Ακριβής εικόνα ως προς την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα αναμένεται να δοθεί από την αξιολόγηση 16.000 ασθενών στη μελέτη ATLAS ACS-TIMI 51, όπου το rivaroxaban θα χορηγηθεί σε δόσεις 2,5 και 5 mg δύο φορές ημερησίως.

Ο ρόλος του rivaroxaban στην πρόληψη των ΑΕΕ και των περιφερικών εμβολών σε ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας ΚΜ διερευνάται ήδη σε μια διπλή τυφλή τυχαίοποιημένη μελέτη που περιλαμβάνει 14,000 ασθενείς (μελέτη ROCKET). Στη μελέτη αυτή συγκρίνεται η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια χορήγησης 20 mg rivaroxaban, άπαξ ημερησίως

σε σχέση με τη χορήγηση βαρφαρίνης σε ασθενείς με ΚΜ, υψηλό δείκτη CHADS και προηγούμενο ή και όχι ιστορικό ΑΕΕ ή παροδικού ισχαιμικού ΑΕΕ. Τα αποτελέσματα της μελέτης θα είναι επισήμως γνωστά σε λίγους μήνες.

Επίσης αναμένονται τα αποτελέσματα της χορήγησης rivaroxaban σε δόση 10 mg, σε σύγκριση με τη χορήγηση enoxaparin 40 mg σε παθολογικούς ασθενείς για την προφύλαξη από ΦΘΕΝ (μελέτη MAGELAN).

Apixaban

Πρόκειται για ένα μικρό μόριο με anti-Χα δράση το οποίο αναστέλλει τον παράγοντα Χα και το σύμπλεγμα της προθρομβινάσης. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 12 ώρες, υψηλή βιοδιαθεσιμότητα και διπλή οδό απέκκρισης, νεφρική και από τα χοληφόρα.²⁹⁻³³

Χορηγήθηκε σε δόσεις 2,5 mg δύο φορές ημερησίως και συγκρίθηκε με την enoxaparin στην πρόληψη ΦΘΕΝ σε ασθενείς μετά από ολική αρθροπλαστική γόνατος.³⁰ Το φάρμακο αποδείχθηκε εξίσου αποτελεσματικό σε σχέση με την enoxaparin ($p<0,0001$) και οι αιμορραγίες που προκλήθηκαν ήταν στατιστικά σημαντικά λιγότερες ($p=0,09$).³⁰

Αναμένονται τα αποτελέσματα μελετών για την αποτελεσματικότητά του, σε σχέση με την ενοξαπαρίνη, στην πρόληψη ΦΘΕΝ μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος, όπως επίσης και τα αποτελέσματα της θεραπείας ασθενών με ΕΒΦΘ σε σύγκριση με τις ΑΒΚ.³¹

Η αποτελεσματικότητά του διερευνάται επίσης σε δύο μελέτες που περιλαμβάνουν 15.000 ασθενείς με ΚΜ. Το φάρμακο θα συγκριθεί αφενός μεν με τις ΑΒΚ και αφετέρου με την ασπιρίνη για ασθενείς που δεν μπορούν να θεραπευθούν με ΑΒΚ.^{32,33}

Betrixaban

Πρόκειται για ένα μικρό μόριο που αναστέλλει αναστρέψιμα τον παράγοντα Χα με χρόνο ημίσειας ζωής 19 ώρες. Χορηγείται από του στόματος, και απεκκρίνεται αναλλοίωτο από τη χολή.^{34,35}

Σε μια μελέτη φάσης II, (μελέτη EXPERT) το betrixaban χορηγήθηκε σε 215 ασθενείς μετά από ολική αρθροπλαστική γόνατος σε δόσεις 15 και 40 mg. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του συγκρίθηκαν με την ενοξαπαρίνη. Βρέθηκε ότι δεν προκαλεί σοβαρές αιμορραγίες.³⁵ Επίσης δοκιμάζεται στη θεραπεία της ΕΒΦΘ και στην πρόληψη ΑΕΕ και περιφερικών εμβολών σε ασθενείς με ΚΜ.

Αναμένονται τα αποτελέσματα της αξιολόγησης του φαρμάκου στη δευτερογενή πρόληψη των ΑΕΕ,

του OEM, της ΦΘΕΝ και στην πρόληψη εμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΚΜ.

Edoxaban

Πρόκειται για φάρμακο το οποίο έχει πολύ μικρό χρόνο ημισείας ζωής (5 ώρες). Αναμένονται μελέτες για την πρόληψη της ΦΘΕΝ, των ΑΕΕ και τη θεραπεία της ΕΒΦΘ, όπως επίσης και τη θεραπεία οξέων στεφανιαίων συνδρόμων.³⁶

Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων

Όλες οι μελέτες που αναφέρθηκαν παραπάνω αναμφίβολα αποδεικνύουν ότι τα νέα φάρμακα είναι εξίσου αποτελεσματικά ή και υπερέχουν των ΧΜΒΗ και των ΑΒΚ στην εμφάνιση ΦΘΕΝ ή ΑΕΕ.¹³⁻³⁶ Η χορήγηση των νεότερων φαρμάκων γίνεται από το στόμα, σε συγκεκριμένη προκαθορισμένη δόση, μια ή δυο φορές την ημέρα, ανάλογα με το ύψος της δόσης.¹³⁻³⁶ Έλεγχος της δραστηριότητας δεν απαιτήθηκε για τους ασθενείς που συμμετείχαν στις μελέτες.¹³⁻³⁶ Ωστόσο παρά το γεγονός ότι τα φάρμακα αυτά εμφανίζουν εικόνα όπως θα απαιτούσε κανείς από το «ιδανικό» αντιπηκτικό φάρμακο, υπάρχουν προβληματισμοί οι οποίοι καθιστούν σκεπτικούς τους θεράποντες ιατρούς ασθενών με θρομβωτικές παθήσεις για την ευρεία χρήση των φαρμάκων αυτών.

Αιμορραγικές επιπλοκές

Σε όλες τις μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν τα νέα φάρμακα φαίνεται ότι δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές αιμορραγίες. Όμως πρέπει να καθορίζουμε σαφώς και σύμφωνα με διεθνείς οδηγίες τι θεωρούμε σοβαρή αιμορραγία και τι όχι.^{37,38}

Για παράδειγμα στις μελέτες με το rivaroxaban, οι αιμορραγίες που παρατηρήθηκαν στη θέση των εγχειρητικών τραυμάτων δεν θεωρήθηκαν σοβαρές αιμορραγίες αν και είναι γνωστό ότι πολλές φορές οι αιμορραγίες αυτές μπορεί να οδηγήσουν ασθενείς σε νέο χειρουργείο.^{37,38} Αν συνυπολογίσουμε το γεγονός ότι δεν υπάρχει διαθέσιμη μέθοδος ελέγχου της δραστηριότητας των φαρμάκων και άρα και της έντασης της αντιπηκτικής δράσης αυτών, δεν είναι δυνατό να καθορισθεί αν οι αιμορραγίες αυτές μπορούν να αποδοθούν σε τοπικά εγχειρητικά αίτια ή σε αιμορραγική διαταραχή που οφείλεται σε σημαντική αναστολή της αιμοστατικής δραστηριότητας των παραγόντων πήξης.

Η μοναδική μελέτη η οποία με σαφήνεια υποδηλώνει ότι όλες οι αιμορραγικές επιπλοκές ήταν

λιγότερες στους ασθενείς που θεραπεύτηκαν με τα νέα φάρμακα σε σχέση με τις ΧΜΒΗ είναι η μελέτη ADVANCE-2 που αφορά τη χορήγηση arixaban σε ασθενείς μετά από ολική αρθροπλαστική γόνατος.³⁰

Αντιμετώπιση των αιμορραγιών

Η αντιμετώπιση των αιμορραγιών που προκαλούν η ΚΗ, οι ΧΜΒΗ και οι ΑΒΚ είναι επαρκώς γνωστή και καλά καθορισμένη από κλινικές οδηγίες.¹⁻³ Για μεν την ΚΗ το αντίδοτο είναι η θειική πρωταμίνη, για τις ΧΜΒΗ επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί η θειική πρωταμίνη, η οποία αναστέλλει μέρος μόνο της αντιπηκτικής δραστηριότητας των, ανάλογο με την ένταση της anti-IIa ή της anti-Xa δράσης που εμφανίζει το κάθε ιδιοσκεύασμα και που εξαρτάται από το μοριακό βάρος του και την περιεκτικότητα σε σακχαρίδια.^{7,8} Διαφορετικά μπορεί η αιμορραγία να αντιμετωπισθεί συμπτωματικά με τη χορήγηση φρεσκοκατεψυγμένων πλάσμάτων (FFP), κρουοκαθιζιμάτων, ή με ανασυνδυασμένο παράγοντα VIIa αν είναι σοβαρή.^{1,2} Για τις ΑΒΚ το αντίδοτο είναι η χορήγηση βιταμίνης Κ.³ Σε περιπτώσεις αιμορραγίας, ή σε περιπτώσεις που απαιτείται ταχεία αναστροφή της δράσης των κουμαρινικών, υπάρχουν διαθέσιμοι παράγοντες που είναι δυνατό να χορηγηθούν με αποτελεσματικότητα όπως τα συμπυκνώματα προθρομβίνης (PCC) και ο ανασυνδυασμένος παράγοντας VII.¹⁻³

Για τα νέα φάρμακα δεν είναι ξεκάθαρο ποιες από τις ήδη διαθέσιμες αιμοστατικές ουσίες είναι δυνατό να χρησιμεύσουν ως αντίδοτα για την αναστροφή της δράσης τους.⁴ Επίσης είναι αμφίβολο αν η εξωγενής χορήγηση παραγόντων πήξης μπορεί να αναστείλει τις ενδεχόμενες αιμορραγικές εκδηλώσεις που προκαλούν τα φάρμακα αυτά δεδομένου ότι δεν προκαλούν ελάττωση της ποσότητας των παραγόντων πήξης αλλά αδρανοποίηση και διαταραχή της λειτουργικότητάς τους.

Για τους αμέσους αναστολείς της θρομβίνης δεν φαίνεται να υπάρχει κάποια ειδική ουσία διαθέσιμη, ενώ για τα φάρμακα με anti-Xa δράση είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν συμπυκνώματα προθρομβίνης και ο ανασυνδυασμένος παράγων FXa (NovoSeven).⁴

Επιπλέον, προς διερεύνηση είναι το γεγονός αν ουσίες με ήπια αντι-ινωδολυτική δράση όπως το αμινοκαπροϊκό οξύ και το τρανεξαμικό οξύ, που χρησιμοποιούνται για τη συμπτωματική ανακούφιση ηπίων αιμορραγιών σε ασθενείς με διαταραχές πήκτικότητας, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση αιμορραγικών εκδηλώσεων που προκαλούν τα φάρμακα αυτά, και ποιες βαρύτητας αιμορραγίες είναι δυνατό να αντιμετωπιστούν.^{9,10}

Φαρμακοκινητική

Το dabigatran χορηγείται από του στόματος ως προ-φάρμακο (dabigatran etexilate) και απορροφάται από το πεπτικό.³⁹ Για να γίνει ικανοποιητική απορρόφηση χρειάζεται οξύ περιβάλλον, το οποίο εξασφαλίζει ο τρόπος παρασκευής του φαρμάκου.³⁹ Έτσι είναι δυνατό να χορηγείται ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής.³⁹

Το rivaroxaban πρέπει να χορηγείται μαζί με την τροφή ή το λιγότερο μέσα σε δύο ώρες μετά από το γεύμα για να εξασφαλισθεί επαρκής απορρόφηση.⁴⁰

Το dabigatran αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς. Για το λόγο αυτό πιθανότατα πρέπει η δόση του να τροποποιείται όταν χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, ή σε ασθενείς που ευρίσκονται σε εξωνεφρική κάθαρση.³⁹ Επιπρόσθετα, πρέπει να αναφερθεί ότι, προς το παρόν τουλάχιστο, παραμένει άγνωστο αν τα φάρμακα αυτά μπορούν να αποβάλλονται από τον οργανισμό με κάποιου τύπου εξωνεφρική κάθαρση. Το μοναδικό από αυτά που είναι πολύ πιθανό να απομακρύνεται με εξωνεφρική κάθαρση είναι το dabigatran.⁴

Οι anti-Xa παράγοντες έχουν διπλή οδό απέκκρισης και δεν χρειάζονται τροποποίηση τουλάχιστον σε ασθενείς με ήπια και μέτρια διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας.³⁹

Όμως, σε καμιά από τις μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν και οι δύο ομάδες φαρμάκων δεν συμμετείχαν ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (Clcr < 30 ml/min). Μόνο στη μελέτη RE-LY συμπεριλήφθηκαν και 3,500 ασθενείς με ήπια διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (Clcr < 50 ml/min), χωρίς να αναφέρονται προβλήματα από τη χρήση του φαρμάκου.¹⁸

Στις οδηγίες χορήγησης συνιστάται, και για τις δύο ομάδες φαρμάκων, να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Δεν είναι όμως ακόμη γνωστό αν απαιτείται τροποποίηση της χορηγούμενης δόσης ή των μεσοδιαστημάτων χορήγησης σε ασθενείς με μέτρια ή και σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, όπως είναι πολλοί από τους αγγειακούς και τους ηλικιωμένους ασθενείς που πάσχουν από θρομβοεμβολικά επεισόδια.^{39,40}

Παρακολούθηση της αντιπηκτικής δραστηριότητας - Εργαστηριακός έλεγχος της δραστηριότητας

Παρά το γεγονός ότι «ιδανικό» θεωρείται το αντιπηκτικό το οποίο δεν χρειάζεται παρακολούθηση της

δραστηριότητάς του, υπάρχουν περιπτώσεις όπου πρέπει να διενεργείται παρόμοιος έλεγχος. Συνήθως αυτό απαιτείται για να τεκμηριωθεί η δραστηριότητα, για να επιβεβαιωθεί η συμμόρφωση, ή σε μερικές περιπτώσεις για να καθορισθεί επακριβώς η θεραπευτική δόσολογία, όπως συμβαίνει σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής ή και της ηπατικής λειτουργίας.¹⁻³ Επίσης σε ασθενείς που παρατηρούνται αιμορραγικές εκδηλώσεις ακόμα και με υποθεραπευτικές δόσεις φαρμάκων είναι απαραίτητο να διενεργείται παρόμοιος έλεγχος.¹⁻³ Ομοίως, είναι απαραίτητο να διενεργείται έλεγχος της δραστηριότητας σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας των φαρμάκων ακόμη και όταν δεν παρατηρείται εμφανής αιμορραγική διαταραχή.¹⁻³

Για τα νέα φάρμακα πολύ λίγα είναι γνωστά για το πώς και πόσο επηρεάζουν τις συνήθεις δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της αιμόστασης.⁴¹

Όσον αφορά το dabigatran είναι γνωστό από φαρμακοκινητικές μελέτες ότι παρατείνει το INR και το aPTT, εντούτοις, αυτοί οι δείκτες δεν είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση της δόσης και της δράσης του διότι η παράταση των χρόνων δεν συσχετίζεται σαφώς με τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα. Οι χρόνοι που παρατείνονται μετά από τη χορήγηση του dabigatran κατά δόσοεξαρτώμενο τρόπο είναι οι χρόνοι εκαρίνης (ET) και θρομβίνης (TT), οι οποίοι προς το παρόν δεν διενεργούνται ευρέως σε πολλά εργαστήρια.³⁹

Το rivaroxaban παρατείνει το INR με τρόπο που εξαρτάται από τη δόση.⁴¹ Η εξέταση αυτή υπό προϋποθέσεις, όπως η χρήση ειδικών θρομβοπλαστινών και ειδικών ρυθμίσεων στο μηχάνημα ελέγχου είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης της δραστηριότητας του φαρμάκου.⁴¹ Η συσχέτιση της χορηγούμενης δόσης rivaroxaban και της παρατηρούμενης παράτασης του aPTT είναι ασθενής.⁴¹ Το rivaroxaban παρατηρήθηκε επίσης ότι παρατείνει τις παραμέτρους P και K στη θρομβοελαστογραφία (TEG) με τρόπο που συσχετίζεται με τη συγκέντρωση στο πλάσμα, όμως η θρομβοελαστογραφία είναι μια εξέταση πολύ λίγο γνωστή και χρησιμοποιούμενη, χρειάζεται ειδικό εξοπλισμό, όχι δαπανηρό βέβαια, αλλά τα αποτελέσματα της χρειάζεται να αξιολογούνται με περίσκεψη καθώς δεν είναι πολύ ειδικά και δεν είναι εξοικειωμένοι με την αξιολόγησή τους πολλοί ιατροί.⁴¹ Ο προσδιορισμός της anti-Xa δράσης φαίνεται ότι είναι εξέταση που αντικατοπτρίζει τη συγκέντρωση του rivaroxaban στο πλάσμα.⁴¹ Όμως, η εξέταση αυτή είναι δύσκολο να διενεργείται ως μέθοδος ρουτίνας από όλα τα εργαστήρια, διότι είναι χρονοβόρα και απαιτεί εξειδικευμένο προσωπικό

κό και τα αποτελέσματά της δεν έχουν επαναληψιμότητα.^{1,2} Τα αποτελέσματα της εξέτασης dRVVT (diluted Russell Viper Venom Test), η οποία ήδη χρησιμοποιείται για την ανίχνευση του αντιπηκτικού του λύκου, επίσης εμφανίζουν συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις rivaroxaban στο πλάσμα και υπό προϋποθέσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί.⁴¹ Η δοκιμασία TGT (thrombin generation test) είναι επίσης ευαίσθητη στις διάφορες συγκεντρώσεις του rivaroxaban, όμως δεν είναι δοκιμασία που μπορεί να χρησιμοποιηθεί ευρέως από όλα τα εργαστήρια.⁴¹ Επίσης, οι λιγότερο γνωστές εξετάσεις Hep-Test και PiCT, ενώ εμφανίζουν ικανοποιητική συσχέτιση αποτελέσματος και συγκεντρώσεων rivaroxaban, δεν είναι εξετάσεις ευρέως διαδεδομένες και δεν προσφέρονται για γενικευμένη χρήση.⁴¹

Επομένως, ευρέως χρησιμοποιούμενη, απλή φθινή, γρήγορη, εύκολη και αυτοματοποιημένη δοκιμασία για τον έλεγχο της δραστηριότητας του rivaroxaban δεν υπάρχει προς το παρόν διαθέσιμη για ευρεία χρήση. Οι μέθοδοι που αναφέρθηκαν είναι δυνατό να χρησιμοποιούνται στην πλειονότητά τους από εξειδικευμένα εργαστήρια.⁴¹

Αν και πιστεύεται ότι τα νέα φάρμακα δεν θα χρειάζονται αξιολόγηση της δραστηριότητάς τους, είναι βέβαιο ότι θα υπάρξουν μερικές κατηγορίες ασθενών που θα χρειαστούν παρακολούθηση, όπως νεφροπαθείς, ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και ίσως και άλλες κατηγορίες που δεν είναι τώρα γνωστές. Άλλωστε υπάρχει το παράδειγμα των XMBH οι οποίες, ενώ στην πλειονότητα των ασθενών χορηγούνται χωρίς να απαιτείται η διενέργεια ελέγχου της δραστηριότητας, στην πορεία του χρόνου και όσο αυξάνεται ο αριθμός των ασθενών που θεραπεύονται, φάνηκε ότι ο έλεγχος είναι αναγκαίος για υπερήλικες, νεφροπαθείς εγκύους, παιδιά και άτομα με υψηλό ή χαμηλό σωματικό βάρος αλλά και σε ασθενείς που είτε εμφανίζουν οξεία αιμορραγία, ή πρόκειται να υποστούν χειρουργική επέμβαση.⁸ Παρά δε το γεγονός ότι οι XMBH χρησιμοποιούνται ευρέως για δυο τουλάχιστον δεκαετίες ακόμα και για μακροχρόνια, εξωνοσοκομειακή θεραπεία θρομβοεμβολικών παθήσεων, ο προσδιορισμός της anti-Xa δράσης είναι εξέταση που δεν διενεργείται ευρέως και με αξιοπιστία.¹ Κατά συνέπεια είναι απαραίτητο να υπάρξει για το κάθε φάρμακο μια εξέταση, κατά το δυνατό, η οποία να είναι προσιτή στα περισσότερα εργαστήρια ώστε να τεκμηριώνεται η δραστηριότητα του και η συμμόρφωση των ασθενών αλλά και να συγκρίνεται η αποτελεσματικότητά του καθενός από τους νέους παράγοντες με τα άλλα φάρμακα

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και τροφές

Οι αλληλεπιδράσεις των ABK με πολλές άλλες φαρμακευτικές ουσίες ήταν ένας από τους πλέον σοβαρούς λόγους που κατεύθυναν την έρευνα προς την ανακάλυψη φαρμάκων που δεν θα εμφανίζουν πολλαπλές και σοβαρές αλληλεπιδράσεις.³

Παρά το γεγονός όμως ότι οι ABK αλληλεπιδρούν με πολλά άλλα φάρμακα, η δοσολογία τους μπορεί να καθορισθεί με το προσδιορισμό του INR και την τροποποίηση της δόσης τους όταν χρειάζεται, γεγονός που έχει διευκολύνει πολύ τη συγχροήγηση με άλλες ουσίες.³ Επιπλέον, ευρίσκονται σε φάση κλινικών δοκιμών ουσίες με δράση ABK, όπως η τεκαρφαρίνη, που δεν μεταβολίζονται στο P450 και πιθανά δεν θα εμφανίζουν αλληλεπιδράσεις με φάρμακα.

Για τα νέα φάρμακα δεν είναι επακριβώς γνωστό αν εμφανίζουν αλληλεπιδράσεις και με ποια φάρμακα ή και τροφές.

Το dabigatran μεταβολίζεται στο CYP3A4 και δεν έχει αλληλεπιδράσεις με πολλά φάρμακα.³⁹ Εντούτοις, φάρμακα όπως η βεραπαμίλη, η κλαριθρομυκίνη, η ριφαμπικίνη και η κινιδίνη αναστέλλουν μια πρωτεΐνη-μεταφορέα την p-glycoprotein (p-GP) που δρα ώστε να μειώνει την απορρόφηση από το πεπτικό και να αυξάνει την αποβολή από τους νεφρούς διαφόρων φαρμάκων. Το dabigatran και το rivaroxaban είναι φάρμακα-υπόστρωματά για την πρωτεΐνη αυτή και επομένως τα επίπεδά τους επηρεάζονται από τα φάρμακα αυτά. Για την κινιδίνη μάλιστα το φύλο οδηγίων του φαρμάκου συνιστά να μην συγχροηγείται με dabigatran.³⁹

Το rivaroxaban μεταβολίζεται μερικά στο CYP3A4 και στο φύλο οδηγίων του φαρμάκου αναφέρεται ότι τα φάρμακα κετοконаζόλη, ριτοναβίρη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη και ριφαμπικίνη επηρεάζουν τον μεταβολισμό του φαρμάκου.⁴⁰

Αν και είναι γνωστό ότι υπάρχουν και τροφές που επηρεάζουν την p-GP, προς το παρόν δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι τα φάρμακα αυτά και οι τροφές αλληλεπιδρούν μεταξύ τους.

Εκτίμηση της σχέσης «κόστος - αποτελεσματικότητα»

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των νεότερων από του στόματος αντιθρομβωτικών φαρμάκων έχει αποδειχθεί σε αρκετές μελέτες και αναμένεται να επιβεβαιωθεί και σε πολλές άλλες που ευρίσκονται ήδη στο στάδιο της τελικής περάτωσης τους ή και της επεξεργασίας των στοιχείων τους. Οι νέες μελέτες θα καταπήσουν κατά πάσα πιθανότητα περισσότερο προφα-

νή την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αυτών.¹³⁻³⁶

Εκτός από την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, πολύ μεγάλη σημασία έχει και το οικονομικό κόστος της χορήγησης των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών.^{42,43} Η επίπτωση της ΦΘΕΝ, ιδιαίτερα μετά από χειρουργικές επεμβάσεις είναι αρκετά υψηλή και σχετίζεται επίσης με αρκετά υψηλή θνητότητα.¹⁻³ Είναι επίσης τεκμηριωμένο ότι τόσο οι παθολογικοί, όσο και οι χειρουργικοί ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτική αντιθρομβωτική αγωγή ανάλογα με την κατηγορία κινδύνου στην οποία ανήκουν.⁴⁴ Επιπλέον, η εμφάνιση θρομβοεμβολικών επιπλοκών παρατείνει και τον χρόνο νοσηλείας των ασθενών αυτών.⁴⁵ Παρόλα αυτά, η χορήγηση προφυλακτικής αγωγής στους ασθενείς αυτούς υπολείπεται κατά πολύ του επιθυμητού, τόσο στους νοσηλευόμενους όσο και στους εξωνοσοκομειακούς ασθενείς.⁴⁵ Τα νέα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά, θα αποτελέσουν εναλλακτική λύση για τους ασθενείς αυτούς, διότι αναμένεται ότι θα αυξήσουν τη συμμόρφωση τους.

Η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της χορήγησης dabigatran σε σχέση με την εποχαπαρίν μελετήθηκε σε ασθενείς μετά από ολική αρθροπλαστική του ισχίου και γόνατος στο Ηνωμένο Βασίλειο. Οι ασθενείς έλαβαν την αγωγή για 10 ημέρες μετά από ολική αρθροπλαστική γόνατος και για 28-35 ημέρες μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου.⁴²

Το κόστος χορήγησης του dabigatran ήταν σημαντικά μικρότερο, από αυτό της χορήγησης εποχαπαρίν για το ίδιο χρονικό διάστημα και για τις δυο ομάδες ασθενών. Μελετήθηκε η ίδια σχέση ακόμα και εάν είχε χορηγηθεί οποιαδήποτε από τις άλλες ΧΜΒΗ και παρότι το κόστος στους ασθενείς που έλαβαν οποιαδήποτε ΧΜΒΗ ελαττώθηκε, η ευνοϊκή υπέρ του dabigatran σχέση κόστους - αποτελεσματικότητας δεν μετατράπηκε.⁴² Επίσης ακόμα και αν οι ασθενείς ελάμβαναν μόνοι τους τις ΧΜΒΗ, χωρίς βοήθεια νοσηλευτικού προσωπικού, το dabigatran υπολείπεται σε κόστος σε σχέση με την εποχαπαρίν.⁴² Το κόστος προφύλαξης με dabigatran ήταν υψηλότερο μόνο στην περίπτωση που οι ασθενείς ελάμβαναν παρατεταμένη προφύλαξη με dabigatran για 30 ημέρες, ενώ η εποχαπαρίν χορηγείτο μόνο κατά τη διάρκεια νοσηλείας, για επτά ημέρες.⁴²

Σε μια άλλη μελέτη από την Ιρλανδία αξιολογήθηκε η χορήγηση rivaroxaban ή dabigatran σε σχέση με την εποχαπαρίν.⁴³ Βρέθηκε ότι το rivaroxaban είναι περισσότερο συμφέρον οικονομικά (cost-effective), και για τις δύο επεμβάσεις, σε σχέση τόσο με το dabigatran όσο και με την εποχαπαρίν. Επομένως η βραχυ-

χρόνια χορήγηση του rivaroxaban για την προφύλαξη από ΦΘΕΝ είναι περισσότερο συμφέρουσα από εκείνη του dabigatran και των ΧΜΒΗ.⁴³

Μελέτες για τη μακροχρόνια χορήγηση των νεότερων φαρμάκων σε σχέση με τις ΑΒΚ δεν είναι προς το παρόν διαθέσιμες, αλλά είναι και δύσκολο να διενεργηθούν. Όμως, είναι γνωστό ότι οι ΑΒΚ είναι πολύ φθηνά φάρμακα. Ακόμα και αν συνυπολογισθεί στο κόστος και η ανάγκη ελέγχου του INR είναι πολύ πιθανό το κόστος των νέων φαρμάκων να υπερβαίνει κατά πολύ εκείνο των ΑΒΚ.

Προβληματισμοί - Συμπεράσματα

Οι αναστολείς του παράγοντα Χα και της θρομβίνης έχει βρεθεί ότι είναι αποτελεσματικά και ασφαλή φάρμακα για την πρόληψη και τη θεραπεία των θρομβοεμβολικών παθήσεων.

Όπως συμβαίνει με κάθε νέο φάρμακο, η εισαγωγή στην καθημερινή πρακτική συνοδεύεται από ενδοιασμούς και σκεπτικισμό, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για νοσήματα που ήδη πλήττουν σημαντικό τμήμα του πληθυσμού, εμφανίζουν αυξητική τάση, και οι νεότεροι παράγοντες, εφόσον χρησιμοποιηθούν ευρέως, θα αντικαταστήσουν παλαιότερα φάρμακα με εδραιωμένη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια και πιθανότατα αυτό θα συνοδεύεται και από μεγαλύτερο κόστος.

Στα πλεονεκτήματα και των δύο ομάδων των νέων φαρμάκων συγκαταλέγονται ο μικρός χρόνος ημισείας ζωής, η ταχεία έναρξη της αντιπηκτικής τους δράσης μετά την από του στόματος χορήγηση και πιθανότατα ότι δεν θα χρειάζεται να προηγηθεί αγωγή με ΚΗ ή ΧΜΒΗ κατά την πρώτη χορήγηση της αντιπηκτικής αγωγής σε οξείες καταστάσεις. Ομοίως, η δράση τους παρέχεται σύντομα και δεν χρειάζεται να μεσολαβήσει θεραπεία με παράγοντες όπως η ΚΗ ή οι ΧΜΒΗ, ως μεταβατική αγωγή, για να επιτευχθούν προγραμματισμένες επεμβάσεις.

Η δραστηριότητα των φαρμάκων αυτών δεν χρειάζεται παρακολούθηση με εργαστηριακό έλεγχο, στην πλειονότητα των ασθενών, όπως συμβαίνει με την ΚΗ και τις ΑΒΚ, επειδή έχουν προβλέψιμη δράση, ανάλογη με τη δόση χορήγησης.

Τέλος οι ουσίες αυτές, προς το παρόν τουλάχιστον, δεν εμφανίζουν σοβαρές αλληλεπιδράσεις με τις τροφές, όπως οι ΑΒΚ, αλλά ούτε και με άλλα φάρμακα εκτός από πολύ λίγα.

Το ερώτημα είναι αν αυτά τα πλεονεκτήματα αρκούν για να εκτοπίσουν από τη θεραπευτική πρακτική φάρμακα με επιβεβαιωμένη αποτελεσματικότητα,

ασφάλεια και χαμηλό κόστος, που χρησιμοποιούνται για περισσότερο από μισό αιώνα για τη θεραπεία των θρομβοεμβολικών παθήσεων.

Για τους ασθενείς που χρειάζονται βραχυχρόνια προφύλαξη ή θεραπευτική αγωγή για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, όπως μετά από χειρουργικές επεμβάσεις, πιθανότατα τα φάρμακα αυτά θα αποτελέσουν ιδανική επιλογή. Πρέπει όμως πάντοτε να υπάρχει επιφύλαξη για την ασφάλεια, ιδιαίτερα όταν υπάρχει το πρόσφατο παράδειγμα του ximelagatran, στο οποίο χορηγήθηκε άδεια και ακολούθως ανακλήθηκε λόγω μη αποδεκτής ηπατοτοξικότητας και θνητότητας.

Για τους ασθενείς που χρειάζονται μακροχρόνια, ενδεχομένως και δια βίου αντιπηκτική αγωγή, όπως ασθενείς με μεταλλικές προσθετικές βαλβίδες, ή ασθενείς με υποτροπιάζοντα θρομβωτικά επεισόδια προς το παρόν δεν υπάρχουν δεδομένα, εξαιρουμένων των ασθενών με ΚΜ, για τους οποίους η μελέτη RE-LY δεν αφήνει ενδοιασμούς για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των αντιθρομβινικών αναστολέων.

Όμως παρά το γεγονός ότι στη μελέτη αυτή οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης εμφανίζουν ένα εξαιρετικό πρότυπο, είναι πρόωρο και εξαιρετικά αβέβαιο το συμπέρασμα ότι τα φάρμακα αυτά θα οδηγηθούν σε γενικευμένη χρήση και να θέσουν τις ΑΒΚ στο περιθώριο.

Οι ενδοιασμοί που υπάρχουν για τη μακροχρόνια ίσως και δια βίου χρήση των φαρμάκων αυτών είναι αρκετοί.

Η έλλειψη εξέτασης απλής, φθηνής, γρήγορης στην εκτέλεση, αξιόπιστης, επαναλήψιμης, και που να μην απαιτεί εξειδικευμένο προσωπικό, εξοπλισμό και εργαστήριο ώστε να επιβεβαιώνεται το θεραπευτικό αποτέλεσμα αλλά και η συμμόρφωση των ασθενών εγείρει έναν προβληματισμό. Όμως και για τις ΧΜΒΗ η παρακολούθηση της δραστηριότητας με τον προσδιορισμό της anti-Xa δράσης δεν είναι απλό να πραγματοποιηθεί, αλλά αυτό δεν απέτρεψε την ευρεία χρήση τους σε όσους ασθενείς δεν απαιτείται ειδικός έλεγχος.

Οι ασθενείς με μετρίου ή σοβαρού βαθμού νεφρική ή ηπατική νόσο θα είναι δυνατό να θεραπεύονται με τα νέα φάρμακα και αν ναι σε ποιες δόσεις και ποια θα είναι η συχνότητα χορήγησης; Στις μελέτες που έχουν γίνει μέχρι τώρα δεν έχουν συμπεριληφθεί ασθενείς με σοβαρού βαθμού διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας εξαιρουμένης της μελέτης RE-LY όπου εισήλθαν 3,000 περίπου ασθενείς με μέτρια διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας και $Cl_{Cr} < 50$ ml/min. Και εδώ υπάρχει το παράδειγμα των ΧΜΒΗ οι οποίες δεν μπορούν να χορηγούνται με ασφάλεια σε

ασθενείς με $Cl_{Cr} < 30$ ml/min, χωρίς προσδιορισμό της anti-Xa δράσης τους και οι ασθενείς αυτοί συνεχίζουν να θεραπεύονται με ΚΗ.

Επιπρόσθετα, είναι άγνωστο προς το παρόν αν οι έγκυες ή γυναίκες που θηλάζουν θα είναι δυνατό να θεραπεύονται αποτελεσματικά και με ασφάλεια με τα νέα φάρμακα, όπως επίσης παραμένει προς απάντηση αν αυτή η κατηγορία ατόμων θα χρειάζεται έλεγχο της αντιπηκτικής δράσης, όπως συμβαίνει με τις ΧΜΒΗ, οι οποίες μπορούν να χορηγούνται αλλά πρέπει να διενεργείται συχνός έλεγχος της δραστηριότητάς τους.

Επίσης ερώτημα παραμένει αν τα παιδιά θα μπορούν να λαμβάνουν τα νέα αντιπηκτικά φάρμακα. Πιθανότατα θα παρέλθει αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα και θα χρειαστεί να πραγματοποιηθούν επιπλέον μελέτες για να απαιτηθούν τα ερωτήματα αυτά.

Η ένταση της αντιπηκτικής αγωγής με τις ΑΒΚ ρυθμίζεται ανάλογα με το INR και υπάρχουν περιπτώσεις που απαιτείται έντονη αγωγή που εκφράζεται με παράταση του $INR > 3-4$. Για τα νέα φάρμακα δεν είναι γνωστό αν αύξηση της δόσης οδηγεί και σε περαιτέρω αύξηση του αντιπηκτικού αποτελέσματος και αν αυτό είναι πιθανό να αντικατοπτρίζεται στον έλεγχο της δραστηριότητας τους.

Κανένα από τα φάρμακα αυτά δεν έχει ειδικό αντίδοτο για καταστάσεις που χρειάζεται επείγουσα και άμεση άρση της αντιπηκτικής τους δράσης. Υπάρχουν βέβαια προτάσεις ότι μπορεί να χρησιμοποιηθούν ο ανασυνδυασμένος παράγοντας VII (NovoSeven®), ή άλλοι ανασυνδυασμένοι παράγοντες, όταν υπάρχουν διαθέσιμοι, όπως και συμπτωμάτα ενεργοποιημένης προθρομβίνης και FEIBA. Όμως, εκτός του ότι πολλά από τα παράγωγα αυτά εμφανίζουν προθρομβωτική δράση και πρέπει να χορηγούνται με επιφύλαξη σε ασθενείς με προηγηθέν θρομβωτικό επεισόδιο είναι και αρκετά δαπανηρά.

Στο πεδίο των αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα ή τροφές, αναμφίβολα, τα νέα φάρμακα υπερέχουν σε σχέση με τις ΑΒΚ, αλλά όμως ήδη στο φύλλο οδηγιών του dabigatran αναγράφεται ότι εμφανίζει αλληλεπιδράσεις με φάρμακα όπως η κινιδίνη, η αμιδοαρόνη και τα μακρολίδια, εξαιτίας της δράσης που ασκούν τα φάρμακα αυτά στην πρωτεΐνη p-Gp που είναι υπεύθυνη για την απορρόφηση του dabigatran από το έντερο. Εκτός από τα φάρμακα η p-Gp επηρεάζεται και από τις τροφές. Δεν είναι ακόμα επακριβώς γνωστό ποιες τροφές και σε ποιο βαθμό μπορεί να επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα του dabigatran.

Το γεγονός ότι τα νέα φάρμακα χορηγούνται από

το στόμα, είναι αναμφίβολα σημαντικό πλεονέκτημα σε σχέση με τις ηπαρίνες. Όμως χρειάζεται να χορηγούνται δύο φορές την ημέρα, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιούνται σε μικρές δόσεις και αυτό ίσως να αποτελεί αιτία κακής συμμόρφωσης.

Επιπλέον, όσον αφορά το dabigatran, αναφέρεται στις μελέτες ότι ένας σημαντικός αριθμός ασθενών διέκοψαν το φάρμακο λόγω δυσανεξίας, γεγονός που δεν συμβαίνει με τις ABK οι οποίες έχουν άριστη ανοχή.

Επιπρόσθετα, δεν είναι γνωστό αν τα νέα φάρμακα όταν θα χορηγηθούν ευρέως σε ειδικές κατηγορίες πληθυσμού, όπως οι νεοπλασματικοί ασθενείς, θα εκφράζουν την ίδια ευνοϊκή δράση που ασκούν οι XMBH στους ασθενείς αυτούς στην επιβίωση.

Τέλος, θα πρέπει να υπάρξουν μελέτες που θα συγκρίνουν και τις δύο ομάδες φαρμάκων μεταξύ τους, ως προς την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα, το κόστος και τις αλληλεπιδράσεις όπως έγινε και με τα παλαιότερα φάρμακα.

Επομένως, υπάρχουν αρκετές επιφυλάξεις ακόμη ως προς την ευρεία χρήση των νεότερων αντιπηκτικών στη θεραπεία και την πρόληψη των θρομβοεμβολικών νοσημάτων. Οι μελέτες που αναμένονται είναι πολύ πιθανό να άρουν πολλές από αυτές τις επιφυλάξεις. Όμως υπάρχουν ομάδες ασθενών ή καταστάσεων από τις οποίες πολύ δύσκολα θα εκποισθούν τα παλαιότερα φάρμακα. Υπάρχει άλλωστε το παράδειγμα της ΚΗ και των XMBH, οι οποίες παρά το γεγονός ότι χρησιμοποιήθηκαν σε μεγάλο μέρος του πληθυσμού που ελάμβανε ΚΗ, ωστόσο δεν εκτόπισαν την ΚΗ από τη θεραπεία και την πρόληψη των θρομβοεμβολικών παθήσεων σε αρκετούς ασθενείς όπως οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς των ΜΕΘ και οι νεφροπαθείς. Οι επιφυλάξεις αυτές θα μπορούσαν να αρθούν μόνο αφού υπάρξουν αποτελέσματα περισσότερων κλινικών μελετών και η χρήση των φαρμάκων αυτών αποδειχθεί ασφαλής, αποτελεσματική και οικονομικά συμφέρουσα.

Βιβλιογραφία

- Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126: 188S-203S.
- Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI; American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 141S-159S.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G; American College of Chest Physicians. Pharmacology and

- management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 160S-198S.
- Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New anticoagulant drugs: the 8th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2008; 133: 234S-256S.
 - Davie EW. Biochemical and molecular aspects of the coagulation cascade. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1-6.
 - Uprichard J, Manning R, Laffan MA. Monitoring heparin anticoagulation in the acute phase response. *Br J Haem* 2010; 149: 613-619.
 - Abbate R, Gori AM, Farsi A, Attanasio M, Pepe G. Monitoring of low molecular weight heparins in cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 1998; 82: 33L-36L.
 - Makris M, Hough RE, Kitchen S. Poor reversal of low molecular weight heparin by protamine. *Br J Haem*. 2000; 108: 883-884.
 - Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood*. 2008; 111: 4871-4879.
 - Dentali F, Crowther MA. Management of excessive anticoagulant effect due to vitamin K antagonists. *Am Soc Hematol Education Program*. 2008; 266-270.
 - Ammollo CT, Semeraro F, Incampo F, Semeraro N, Colucci M. Dabigatran enhances clot susceptibility to fibrinolysis by TAFI-dependent and independent mechanisms. *J Thromb Haemost*. 2010 [Epub ahead of print].
 - Eriksson BI, Dahl OE, Böller HR, Hettiarachchi R, Rosencner N, Bravo ML, Ahnfelt L, Piovella F, Stangier J, Kälebo P, Reilly P; BISTRO II Study Group. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 103-111.
 - Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Kälebo P, Stangier J, Nehmiz G, Hermansson K, Kohlbrenner V. Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. *J Thromb Haemost*. 2004; 2: 1573-1580.
 - Eriksson BI, Dahl OE, Rosencner N, et al; RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007; 5: 2178-2185.
 - Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, et al; for the ER-MOBILIZE writing Committee. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty*. 2009; 24: 1-9.
 - Eriksson BI, Dahl OE, Rosencner N, et al; RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007; 370: 949-956.
 - Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2342-2352.
 - Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1139-1151.

19. 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). *Am J Cardiol.* 2007; 100: 1419-1426.
20. Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ, et al; ODIXa-DVT Study Investigators. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients with Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study. *Circulation.* 2007; 116: 180-187. Epub 2007 Jun 18.
21. Buller HR, Lensing AW, Prins MH, et al; Einstein-DVT Dose-Ranging Study investigators. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study. *Blood.* 2008; 112: 2242-2247. Epub 2008 Jul 11.
22. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, et al; ODIXa-HIP Study Investigators. A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement. *Circulation.* 2006; 114: 2374-2381. Epub 2006 Nov 20.
23. Turpie AG, Fisher WD, Bauer KA, et al; OdiXa-Knee Study Group. BAY 59-7939: an oral, direct factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement. A phase II dose-ranging study. *Study J Thromb Haemost.* 2005; 3: 2479-2486.
24. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2765-2775.
25. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al; RECORD 2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 372: 31-39. Epub 2008 Jun 24.
26. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2776-2786.
27. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al; RECORD 4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD 4): a randomised trial. *Lancet.* 2009; 373: 1673-1680.
28. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al; ATLAS ACS-TIMI 46 study group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet.* 2009; 374: 29-38. Epub 2009 Jun 17.
29. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos.* 2009; 37: 74-81. Epub 2008 Oct 2.
30. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P; ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2010; 375: 807-815.
31. Botticelli Investigators, Writing Committe, Buller H, Deitchman D, Prins M, Segers A. Efficacy and safety of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban for symptomatic deep vein thrombosis. The Botticelli DVT dose-ranging study. *J Thromb Haemost.* 2008; 6: 1313-1318. Epub 2008 Jun 6.
32. Eikelboom JW, O'Donnell M, Yusuf S, et al. Rationale and design of AVERROES: Apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment. *Am Heart J.* 2010; 159: 348-353.e1.
33. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al; on behalf of the ARISTOTLE Investigators. Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial: Design and rationale. *Am Heart J.* 2010; 159: 331-339.
34. Zhang P, Huang W, Wang L, et al. Discovery of betrixaban (PRT054021), N-(5-chloropyridin-2-yl)-2-(4-(N,N-dimethyl-carbamimidoyl) benzamido)-5-methoxybenzamide, a highly potent, selective, and orally efficacious factor Xa inhibitor. *Bioorg Med Chem Lett* 2009; 19: 2179-2185. Epub 2009 Mar 3.
35. Turpie AG, Bauer KA, Davidson BL, Fisher WD, Gent M, Huo MH, Sinha U, Gretler DD; EXPERT Study Group. A randomized evaluation of betrixaban, an oral factor Xa inhibitor, for prevention of thromboembolic events after total knee replacement (EXPERT). *Thromb Haemost.* 2009; 101: 68-76.
36. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, et al. Clinical Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the Novel Factor Xa Inhibitor Edoxaban in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2010 [Epub ahead of print].
37. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005; 3: 692-694.
38. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 202-204. Epub 2009 Oct 30.
39. www.Pradaxa.com. Pradaxa_SPC_EMEA
40. www.emea.europa/xarelto/H-944
41. Samama MM, Martinoli JL, Leflem L, Guinet C, Plu-Bureau G, Depasse F, Perzborn E. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban - an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2010; 103 [Epub ahead of print].
42. Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, et al. Economic evaluation of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism in patients aged over 75 years or with moderate renal impairment undergoing total knee or hip replacement. *Thromb Haemost.* 2010; 103: 360-371.
43. McCullagh L, Tilson L, Walsh C, Barry M. A cost-effectiveness model comparing rivaroxaban and dabigatran etexilate with enoxaparin sodium as thromboprophylaxis after total hip and total knee replacement in the Irish healthcare setting. *Pharmacoeconomics.* 2009; 27: 829-846.
44. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008; 133: 381S-453S.
45. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al; ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet.* 2008; 371: 387-394.