

## Άρθρο Σύνταξης

# Νεότερα Αντιπηκτικά

ΝΙΚΟΣ Β. ΚΑΡΑΤΖΑΣ

*Β' Καρδιολογική Κλινική, Διαγνωστικό και Θεραπευτικό Κέντρο Αθηνών «Υγεία»*

Λέξεις ευρετηρίου:  
**Θρομβίνη, παράγοντας Χα, απευθείας αντιθρομβινικά, αναστολείς Χα.**

Διεύθυνση  
Επικοινωνίας:  
Νίκος Β. Καρατζάς

Διαγνωστικό και  
Θεραπευτικό Κέντρο  
Αθηνών «Υγεία»  
Ερυθρού Σταυρού 4 &  
Κηφισίας,  
151 23 Μαρούσι  
Αθήνα  
e-mail: [nbk@otenet.gr](mailto:nbk@otenet.gr)

**Η** θρόμβωση, ένας φυσιολογικός, αμυντικός μηχανισμός εναντίον της αιμορραγίας, είναι ταυτόχρονα η συχνότερη αιτία θανάτου, αναπηρίας και σοβαρών επιπλοκών όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου, τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια και οι φλεβοθρομβώσεις.

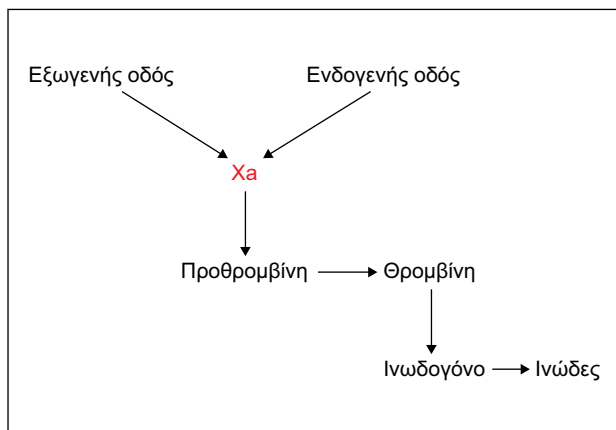
Η ιατρική για πάνω από μισό αιώνα βασίζεται στους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ΑΒΚ), τα γνωστά κουμαρινικά, για την προστασία ασθενών από επικίνδυνη θρόμβωση. Ωστόσο τα φάρμακα αυτά έχουν σοβαρά μειονεκτήματα. Έχουν βραδεία έναρξη και παρατεταμένη δράση, στενό θεραπευτικό εύρος και μη προβλέψιμη και ασταθή σχέση δόσης - αποτελεσματικότητας και απαιτούν συχνή παρακολούθηση του INR και προσαρμογή της δόσης. Για τους λόγους αυτούς η θεραπεία δεν είναι πάντα επιτυχής και όχι χωρίς κινδύνους<sup>1</sup>. Έχει καταμετρηθεί ότι λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς που έχουν ένδειξη αντιπηκτικής αγωγής λαμβάνουν θεραπεία, ενώ από αυτούς που παίρνουν αντιπηκτική αγωγή μόνο περίπου το 40% βρίσκονται σε θεραπευτικά όρια.<sup>2-4</sup> Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για την Ελλάδα όπως αποδείχθηκε με κλινικές μελέτες. Στην πρόσφατη μελέτη Active στα διάφορα Ελληνικά κέντρα, η μέση διάρκεια σε θεραπευτικά όρια (INR 2-3) κυμάνθηκε από 15% έως 75% με μέσο όρο περίπου 45%.

Παράλληλα, για ταχεία έναρξη θεραπείας, χρησιμοποιούνται ως ενέσιμα αντιπηκτικά οι ηπαρίνες που, όμως, και αυτές έχουν σοβαρά μειονεκτήματα. Η κλασική ηπαρίνη

παρουσιάζει ισχυρή πρωτεϊνική σύνδεση στο πλάσμα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα που οδηγεί σε περίπλοκη φαρμακοκινητική. Έτσι το αντιπηκτικό αποτέλεσμα δεν έχει σταθερή σχέση με τη δόση και απαιτούνται συχνοί προσδιορισμοί του ΑΡΤΤ. Επίσης αναστέλλει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, ενώ σε ευαίσθητα άτομα μπορεί να προκαλέσει το σύνδρομο της θρομβοπενίας (ΗΤ). Για τους λόγους αυτούς η εισαγωγή των κλασματοποιημένων ηπαρινών μικρού μοριακού βάρους (ΗΜΜΒ) που αποφεύγουν πολλά από αυτά τα μειονεκτήματα έχουν κερδίσει τις περισσότερες ενδείξεις της κλασικής ηπαρίνης. Ωστόσο, και οι ΗΜΜΒ έχουν και αυτές έμμεση αντιθρομβινική δράση, μέσω της ενεργοποίησης της αντιθρομβίνης ΙΙΙ και επομένως είναι δραστικές μόνο στην ελεύθερη στο πλάσμα θρομβίνη, ενώ είναι αδρανείς στην ήδη προσκολλημένη στο ινώδες θρομβίνη. Οι ΗΜΜΒ συνεχίζουν να έχουν μία μικρή ανασταλτική δράση στα αιμοπετάλια και στην αγγειακή διαπερατότητα.

Τα τελευταία χρόνια έχουν μελετηθεί σε βάθος οι μοριακοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στο φαινόμενο της θρόμβωσης και με βάση τις γνώσεις αυτές έχουν παραχθεί πολλά νέα αντιπηκτικά που κατευθύνονται απευθείας στις ενεργείς μοριακές θέσεις του παράγοντα Χα και της θρομβίνης, δηλαδή των ενζύμων που ελέγχουν την παραγωγή της θρομβίνης και τη δημιουργία του ινώδους (Εικόνα 1). Μερικά από αυτά προβλέπεται ότι σύντομα θα αντικαταστήσουν τα κλασικά.<sup>5</sup>

Οι δύο νεότερες κατηγορίες αντιπη-



**Εικόνα 1.** Ο ενεργοποιημένος παράγοντας δέκα (X) ελέγχει την παραγωγή θρομβίνης καθώς αποτελεί την κοινή βαθμίδα της εξωγενούς και ενδογενούς οδού δημιουργίας θρόμβου.

πικίων που έχουν αναπτυχθεί είναι τα απευθείας δράσης αντιθρομβινικά (ΑΑΘ) και οι αντι-Χα παράγοντες.

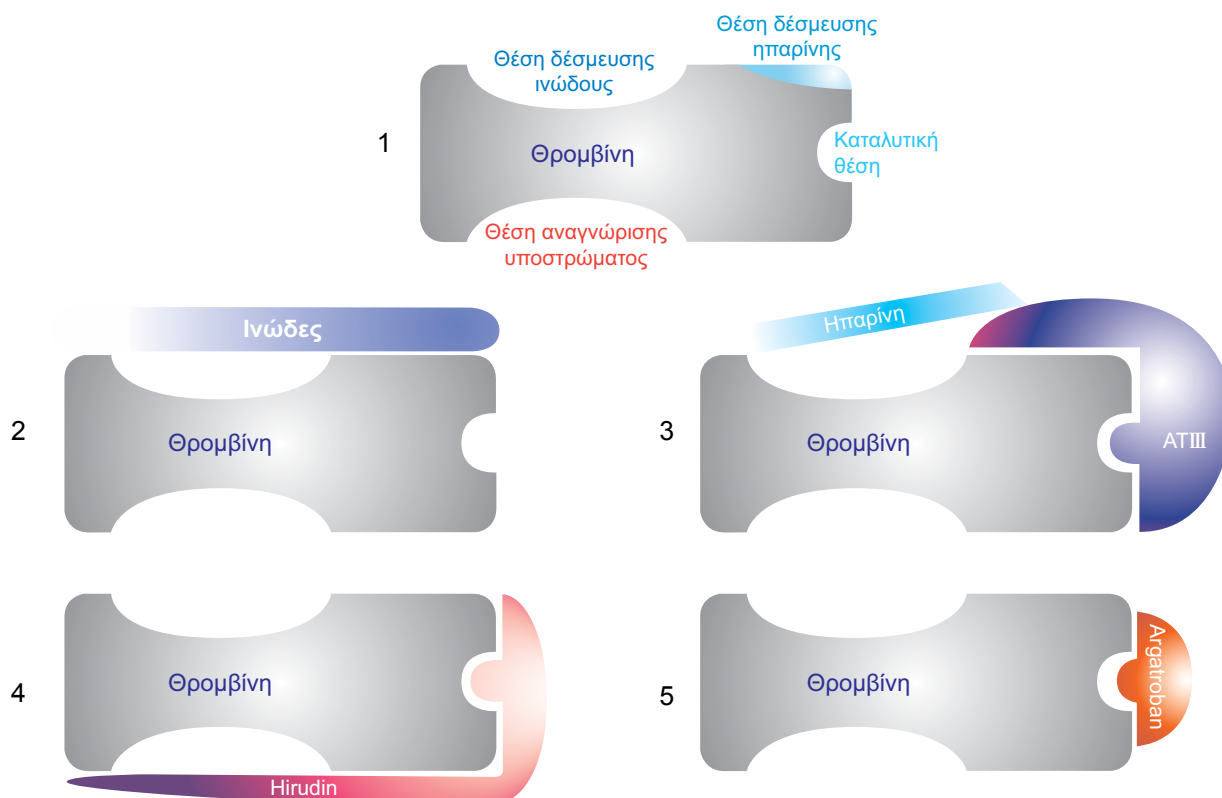
### Άμεσα αντιθρομβινικά και παράγοντες αντι-Χα

Στο μόριο της θρομβίνης έχουν αναγνωριστεί ενεργείς θέσεις (exosites): η καταλυτική θέση, η θέση αναγνώρισης υποστρώματος και η θέση σύνδεσης με το ινώδες (Εικόνα 2).<sup>6</sup>

Η σύνδεση της θρομβίνης με το ινώδες καλύπτει τη θέση προσήλωσης του συμπλέγματος ηπαρίνης αντιθρομβίνης III, και έτσι η ηπαρίνη δεν μπορεί να δράσει στη δεσμευμένη στο θρόμβο θρομβίνη.

Η θρομβίνη παραμένει δεσμευμένη στο ινώδες από όπου συνεχίζει να δρα, καταλύοντας περαιτέρω τη δημιουργία ινώδους, την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων αλλά και την παραπέρα ενίσχυση της παραγωγής του εαυτού της.

Οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης (ΑΑΘ) δεσμεύουν είτε μόνο την καταλυτική θέση του μορίου της θρομβίνης και είναι οι μονοσθενείς (argatroban, melagatran, ximelagatran, dabigatran, efegatran) είτε την καταλυτική και τη θέση αναγνώρισης υποστρώματος και είναι οι δισθενείς (hirudin, bivalirudin, lepirudin, desirudin).



**Εικόνα 2.** Σχηματική παράσταση των ενεργών θέσεων του μορίου της θρομβίνης (1). Στην καθηλωμένη στο ινώδες θρομβίνη η καταλυτική θέση και η θέση αναγνώρισης υποστρώματος μένουν ελεύθερες (2). Η ηπαρίνη δρα με τη σύνδεση και ενεργοποίηση της αντιθρομβίνης III (AT III) και δεν μπορεί δράσει στην καθηλωμένη στο ινώδες θρομβίνη (3). Τα δισθενή απευθείας δρώντα αντιθρομβινικά δρουν και στην ελεύθερη και τη δεσμευμένη θρομβίνη (4). Τα μονοσθενή δεσμεύουν μόνο την καταλυτική θέση της θρομβίνης (5).

Η πρωτότυπη ΑΑΘ ουσία είναι το φυσικό προϊόν που βρίσκεται στο σάλιο της βδέλλας, η ιρουδίνη, ένα πολυπεπτίδιο από 65 αμινοξέα. Έχει παραχθεί βιοτεχνολογικά ως ανασυνδεδεμένο προϊόν. Είναι το πλέον ισχυρό και ειδικό αντιθρομβινικό και δημιουργεί σταθερό και μη αναστρέψιμο σύμπλεγμα με τη θρομβίνη.

Ο παράγοντας Χα είναι επίσης ένας σημαντικός στόχος για το σχεδιασμό αντιπηκτικών φαρμάκων γιατί καθορίζει την παραγωγή θρομβίνης καθώς είναι κοινός κρίκος και της ενδογενούς και της εξωγενούς οδού του καταρράκτη της πήξης (Εικόνα 1). Ένα μόριο ενεργοποιημένου παράγοντα Χα παράγει 1000 μόρια θρομβίνης η οποία πολυμερίζει το διαλυτό ινωδογόνο σε αδιάλυτο ινώδες που παράγει το θρόμβο. Έχουν παραχθεί παρεντερικά και από του στόματος φάρμακα. Τα παρεντερικά, οι πεντασακχαρίτες, δρουν έμμεσα, ενώ τα από του στόματος είναι μικρά μόρια και δεσμεύουν απευθείας την ενεργό θέση του Χα.

Παρακάτω θα ανασκοπηθούν συνοπτικά τα νεότερα αντιπηκτικά των δύο αυτών κατηγοριών που έχουν υποβληθεί σε κλινικό έλεγχο.

### Άμεσα αντιθρομβινικά

Δύο παρασκευάσματα βιοτεχνολογικά ανασυνδυασμένης ιρουδίνης διατίθενται. Η Iepirudin<sup>7</sup> (Refludan<sup>®</sup>, Bayer) και η desirudin (Revasc<sup>®</sup>, Novartis) έχουν ένδειξη στο σύνδρομο HIT και στην πρόληψη της φλεβοθρόμβωσης μετά από αρθροπλαστικές επεμβάσεις.<sup>8</sup>

Η bivalirudin (Angiox<sup>®</sup>, Medicines Company UK-Ferrer-Gallenica AE) έχει το πλεονέκτημα ότι είναι ασφαλέστερο φάρμακο της ιρουδίνης για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και η αναστολή της θρομβίνης είναι αναστρέψιμη, ενώ ο χρόνος ημιζωής είναι περίπου 30 λεπτά. Έχει εγκριθεί για ασθενείς με ασταθή στηθάγχη που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική.<sup>9,10</sup> Έχει επίσης δοκιμαστεί στην καρδιοχειρουργική στη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας αντί της ηπαρίνης. Παρόλα αυτά, το φάρμακο δεν έχει τύχει ευρείας εφαρμογής.

Το argatroban<sup>®</sup> (GlaxoSmithKline) είναι συνθετικό μικρό μόριο που χορηγείται ενδοφλέβια. Έχει πάρει ένδειξη για αντιμετώπιση του HIT και για ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με ιστορικό HIT.<sup>11</sup> Η αποτελεσματικότητά προσδιορίζεται με βάση το APTT. Η δράση αρχίζει αμέσως με την ενδοφλέβια έγχυση και ικανοποιητικό APTT επιτυγχάνεται στους περισσότερους ασθενείς στις 3 ώρες. Έχει βραχεία ημιζωή (40-50 λεπτά). Διασπάται στο ήπαρ και χορηγείται χωρίς μείωση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική

ανεπάρκεια. Η δοσολογία για μετάβαση από ηπαρίνη αναφέρεται στις εσώκλειστες οδηγίες.

Ένα προϊόν που ατύχησε είναι το ximelagatran (Exanta – Astra Zeneca). Είναι από του στόματος αντιθρομβινικό άμεσης δράσης που απορροφάται γρήγορα και μετατρέπεται στη δραστική ουσία melagatran με την οποία μπορεί να αρχίσει η θεραπεία ενδοφλεβίως. Συνδέεται αναστρέψιμα με την καταλυτική θέση της διαλυτής και της δεσμευμένης στο θρόμβο θρομβίνης. Έχει δοκιμαστεί στην πρόληψη φλεβοθρόμβωσης και στην κολπική μαρμαρυγή<sup>12</sup> και έχει εγκριθεί σε πολλές Ευρωπαϊκές χώρες και της Λατινικής Αμερικής αλλά όχι στις ΗΠΑ. Όταν ένας ασθενής απεβίωσε από ηπατική ανεπάρκεια στη διάρκεια της μακροχρονίας παρακολούθησης, η εταιρεία το 2006 απέσυρε το φάρμακο από την αγορά.

Άλλη μία εξέλιξη αφορά το efegatran<sup>®</sup> (Lilly Res. Labs). Είναι ένα τριπεπτίδιο που ελέγχθηκε ως παρεντερικός άμεσος αντιθρομβινικός παράγοντας στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Δεν φάνηκε να υπερέχει της ηπαρίνης και προφανώς για το λόγο αυτό εγκαταλείφθηκε η περαιτέρω έρευνα.

Ωστόσο υπάρχει και η επιτυχία. Σημαντική πρόοδος φαίνεται να αποτελεί το dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup> - Boehringer Ingelheim). Είναι προφάρμακο (dabigatran etexilate) και χορηγείται από του στόματος σε μία δόση των 220 mg για 28 έως 35 ημέρες για την προφύλαξη από φλεβοθρόμβωση μετά αρθροπλαστική. Η πρώτη δόση των 110 mg χορηγείται 1-4 ώρες μετά την εγχείρηση. Μικρότερη δόση χορηγείται σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια ή με σωματικό βάρος κάτω των 50 kg.<sup>13</sup> Η έγκριση της Ευρωπαϊκής Ένωσης χορηγήθηκε το Μάρτιο του 2008, ενώ κυκλοφορεί και στην Ελλάδα με τις ίδιες ενδείξεις. Καθώς δεν απαιτείται παρακολούθηση του INR ούτε προσαρμογή της δόσης, πολλοί στην Ευρώπη το έχουν αποδεχθεί με πρωτοφανή ενθουσιασμό. Πρόσφατη ολοκλήρωση και δημοσίευση μελέτης σύγκρισης του dabigatran με την Warfarin σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (μελέτη RE-LY)<sup>14</sup> έδειξε ισοδυναμία στην πρόληψη εγκεφαλικών και συστηματικών εμβολών με λιγότερο κίνδυνο αιμορραγιών. Θα είναι το πρώτο φάρμακο που θα εγκριθεί για να αντικαταστήσει τα κουμαρινικά στην κολπική μαρμαρυγή.

Το Fontaparinux (Arixtra<sup>®</sup>, GlaxoSmithKline) είναι συνθετικό μόριο που αποτελείται από πέντε σάκχαρα (πεντασακχαρίτης). Δρα έμμεσα με την ενεργοποίηση της αντιθρομβίνης η οποία δεσμεύει τον παράγοντα Χα και έτσι εμποδίζεται η παραγωγή της θρομβίνης (Εικόνα 3). Το πλεονέκτημα του Fontaparinux είναι ότι χορηγείται σε μια υποδόρια ένεση το 24ωρο χωρίς να

απαιτείται παρακολούθηση του αποτελέσματος και μόνο σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία χορηγείται μικρότερη δόση. Σε 2 ώρες η συγκέντρωση στο πλάσμα έχει κορυφωθεί έναντι των 3-5 ωρών που απαιτούν οι HMMB και ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 17 ώρες.

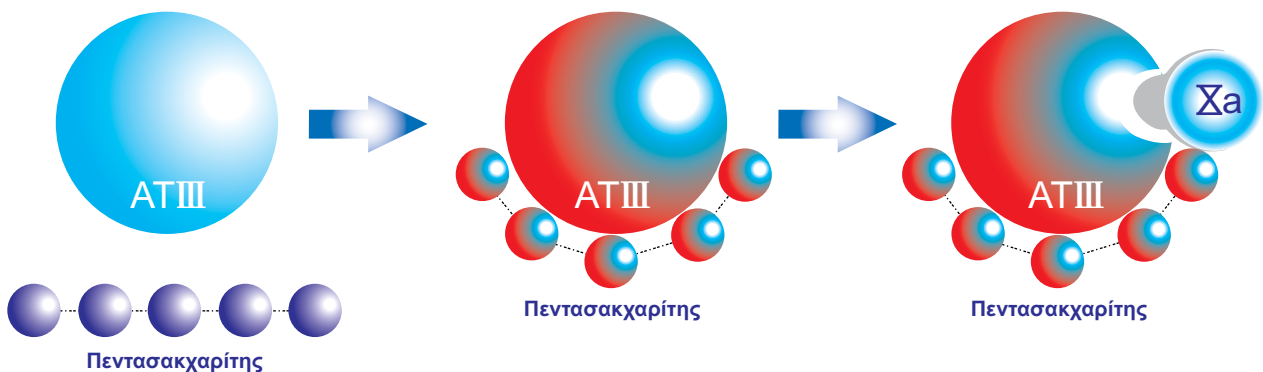
Μια μεγάλη σειρά από συγκριτικές μελέτες έναντι HMMB (εποχαπαρίν και δελταπαρίν) σε ασθενείς μετά από βαριές ορθοπαιδικές αλλά και κοιλιακές επεμβάσεις και παθολογικούς ασθενείς σε βαριά κατάσταση έδειξαν ότι το Fontaparinux πλεονεκτεί στην πρόληψη φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής.<sup>15-17</sup> Σημαντικό όμως ενδιαφέρον προκάλεσε η μελέτη OASIS-5 σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομο χωρίς ανάρταση του ST. Τυχαιοποιήθηκαν 20.078 ασθενείς σε fontaparinux 2,5 mg άπαξ της ημέρας ή σε εποχαπαρίν για 5 ημέρες. Το πρωταρχικό κριτήριο του συνδυασμού θανάτων, εμφράγματος μυοκαρδίου και ανθεκτικής στηθάγχης στις 9 ημέρες δεν έδειξε διαφορά. Ωστόσο η συχνότητα μείζονος αιμορραγίας ήταν κατά 48% μειωμένη στην ομάδα fontaparinux και στις 30 ημέρες υπήρχαν στην ομάδα αυτή 17% λιγότεροι θάνατοι. Εκτός από το σημαντικό πλεονέκτημα του fontaparinux η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε το σημαντικό ρόλο των επεισοδίων σοβαρής αιμορραγίας στην επιβίωση των ασθενών.<sup>18</sup>

Μετά τη μελέτη αυτή οι τελευταίες κατευθυντήριες συστάσεις (2007) για τα οξεία στεφανιαία σύνδρομα χωρίς ανάρταση του ST περιλαμβάνουν το fontaparinux στη συνιστώμενη θεραπεία.<sup>19,20</sup> Η μελέτη OASIS-6 περιελάμβανε ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάρταση ST ανεξάρτητα από τη θεραπεία στην οποία υποβάλλονται θρομβόλυση, αγγειοπλαστική ή καθόλου μέτρα επανααιμάτωσης. Τυχαιοποιήθηκαν 12.092 ασθενείς. Το συνδυασμένο

κριτήριο θανάτων και υποτροπής εμφράγματος στις 30 ημέρες μειώθηκε κατά 14% στην ομάδα fontaparinux ( $p=0,008$ ). Η διαφορά φάνηκε από την 9η ημέρα και διατηρήθηκε στους 6 μήνες. Υπήρξε επίσης 13% διαφορά θανάτων στις 9 και 30 ημέρες.<sup>21</sup> Με τις παραπάνω μελέτες η fontaparinux φαίνεται να παίρνει την πρώτη θέση στα ενέσιμα αντιπηκτικά φάρμακα.

Οι ίδιες εταιρείες που ανέπτυξαν το fontaparinux (Organon®, Sanofi-Aventis) ανέπτυξαν και τον πεντασακαχαρίτη idraparinux που διαφέρει μόνο ως προς τη διάρκεια δράσης. Έχει χρόνο ημιζωής 80 ώρες και επομένως χορηγείται άπαξ της εβδομάδας και οι δόσεις που δοκιμάστηκαν ήταν 2-5 mg. Η πρώτη μελέτη μετά αρθροπλαστικές επεμβάσεις έδειξε ισοδυναμία της θεραπείας αυτής έναντι στη συνήθη θεραπεία με HMMB ακολουθούμενη από αντιπηκτικό.<sup>22,23</sup> Ωστόσο μια δεύτερη μελέτη για πρόληψη εμβολών στη μαρμαρυγή κόλπων διεκόπη μετά τυχαιοποίηση 4.576 ασθενών διότι η ομάδα idraparinux έδειξε σημαντικά μεγαλύτερο αριθμό αιμορραγιών. Κρίνεται ότι η εξατομίκευση της δόσης ανάλογα με το σωματικό βάρος και τη νεφρική λειτουργία ίσως ξεπεράσει αυτό το πρόβλημα. Ωστόσο δεν έχει ξεκινήσει τέτοια μελέτη ακόμα.

Ένας νέος, συνθετικός με απευθείας δράση, ειδικός αναστολέας του παράγοντα Xa είναι το οταμίξαμπαν (Sanofi-Aventis). Πρόσφατα ανακοινώθηκε μελέτη φάσης 2 ελέγχου πέντε διαφορετικών δόσεων στα οξεία στεφανιαία σύνδρομα χωρίς ανάρταση του ST (Sepia ACS-I, TIMI 42).<sup>24</sup> Οι ενδιαμέσες δόσεις έδειξαν μικρότερη αναλογία ισχαιμικών συμβάντων με όμοια συχνότητα αιμορραγιών έναντι συνδυασμού συνήθους ηπαρίνης με εptifibatide. Οι από του



**Εικόνα 3.** Σχηματική παράσταση του τρόπου δράσεως των πεντασακχαριτών. Η αντιθρομβίνη III συνδεόμενη με τον πεντασακχαρίτη αποκαλύπτει την ενεργή θέση δέσμευσης του Xa που δεν είναι πλέον διαθέσιμος για την παραπέρα μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη.

στόματος αντι-Χα παράγοντες είναι μικρά μόρια που αδρανοποιούν εκλεκτικά και αναστρέψιμα τον Χα.<sup>25</sup> Υπάρχουν πολλοί εκπρόσωποι αλλά σε εκτεταμένη κλινική μελέτη έχει υποβληθεί το rivaroxaban (Johnson & Johnson, Bayer) και το apixaban (Bristol Smith Kline, Pfizer). Και τα δύο αυτά φάρμακα έχουν ταχεία απορρόφηση, υψηλή βιοδιαθεσιμότητα και σταθερό αποτέλεσμα. Το rivaroxaban με το εμπορικό όνομα Xarelto® (Bayer) το Σεπτέμβριο του 2008 πήρε Ευρωπαϊκή έγκριση για την πρόληψη θρομβοφλεβίτιδας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αρθροπλαστική, ενώ τρέχει η μελέτη Rocket-AF στην κολπική μαρμαρυγή. Αντίστοιχα το apixaban βρίσκεται σε φάση III μελετών για την πρόληψη φλεβοθρόμβωσης (μελέτες Amplify και Amplify-Ext) και μαρμαρυγής κόλπων με τις μελέτες Aristotle και την AVERROES.<sup>26</sup>

Φαίνεται πως πλησιάζει η ώρα για την οριστική αντικατάσταση των κουμαρινικών αντιπηκτικών και των ηπαρινών με φάρμακα ασφαλέστερα και πιο εύκολα στη χρήση.<sup>27</sup> Δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο εάν ο τελικός νικητής θα ανήκει στην κατηγορία που στοχεύει στη θρομβίνη ή στον παράγοντα Χα. Απευθείας συγκριτικές μελέτες φαρμάκων των δύο αυτών κατηγοριών (head to head) δεν έχουν γίνει ούτε προγραμματίζονται προς το παρόν. Στα ενέσιμα η fondaparinux προς το παρόν κερδίζει. Στα από του στόματος οι αναστολείς του παράγοντα Χα παρουσιάζουν θεωρητικά πλεονεκτήματα αλλά θα απαιτηθεί χρόνος για την τελική κρίση. Το dabigatran είναι ωστόσο το πρώτο εγκεκριμένο φάρμακο για αντικατάσταση των κουμαρινικών.

## Βιβλιογραφία

1. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med.* 1995; 333: 5-10.
2. Gottlieb LK, Salem-Schatz S. Anticoagulation in atrial fibrillation. Does efficacy in clinical trials translate into effectiveness in practice? *Arch Intern Med.* 1994; 154: 1945-1953.
3. Sudlow M, Thomson R, Thwaites B, et al. Prevalence of atrial fibrillation and eligibility for anticoagulants in the community. *Lancet.* 1998; 352: 1167-1171.
4. Executive Steering Committee on Behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. *Lancet.* 2003; 362: 1691.
5. Weitz JI, Bates SM. New anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2005; 3: 1843-53.
6. Davie EW. Biochemical and molecular aspects of the coagulation cascade. *J Thromb Haemost.* 1995; 75: 1-6.
7. OASIS Investigators. Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularisation procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomised trial. *Lancet.* 1999; 353: 429-438.
8. The Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet.* 2002; 359: 294-302.
9. Bittl JA, Strony J, Brinker JA, et al. Treatment with bivalirudin (Hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. *N Engl J Med.* 1995; 333: 764-769.
10. Bittl J, Strony J, Brinker JA, et al. Treatment with bivalirudin (Hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. *Hirulog Angioplasty Study Investigators. N Engl J Med.* 1995; 333: 764-769.
11. Lewis B, Wallis DE, Berkowitz SD, et al. ARG-911 Study Investigators. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation.* 2001; 103: 1838-1843.
12. Hrebickova L, Nawarskas J, Anderson J. Ximelagatran: a new oral anticoagulant. *Heart Dis.* 2003; 5: 397-408.
13. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher 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.
14. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1139-1151.
15. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, for the Steering Committees of the Pentasaccharide Orthopedic Prophylactic Studies. Fondaparinux versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery. A meta-analysis of 4 randomized studies. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 1833-1840.
16. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1695-1702.
17. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 867-873.
18. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1464-1476.
19. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2007; 28: 1598-1660.
20. Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic

- Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: e1-e157.
21. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1519-1530.
  22. van Gogh Investigators, Buller HR, Cohen AT, Davidson B, et al. Idraparinus versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1094-1104.
  23. van Gogh Investigators, Buller HR, Cohen AT, Davidson B et al. Extended prophylaxis of venous thromboembolism with idraparinus. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1105-1112.
  24. Sabatine MS, Antman EM, Ebrahim IO, et al. Otamixaban for the treatment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 IMI 42): a randomized, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2009; 374: 787-795.
  25. Ansell J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl. 1): 60-64.
  26. Gross PL, Weitz Jt. New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28: 380-386.
  27. Haas S. New anticoagulants-towards the development of an "ideal" anticoagulant. *Vasa.* 2009; 38: 13-29.