

## Άρθρο Ανασκόπησης

# Νέα από του Στόματος Αντιπηκτικά Φάρμακα στην Αντιμετώπιση της Φλεβικής Θρομβοεμβολικής Νόσου

ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ Δ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΠΟΥΛΟΣ, ΙΩΑΝΝΑ-ΕΥΣΤΑΘΙΑ Π. ΔΟΥΡΟΥΜΗ, ΝΕΚΤΑΡΙΑ Ε. ΚΑΛΥΒΑ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ Ι. ΚΙΡΚΙΛΕΣΗΣ, ΙΩΑΝΝΗΣ Α. ΤΣΟΛΑΚΗΣ, ΣΤΑΥΡΟΣ Κ. ΚΑΚΚΟΣ

Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Πάτρας

Λέξεις ευρετηρίου:  
**Εν τω βάθει  
 φλεβοθρόμβωση,  
 πνευμονική  
 εμβολή, νέα από  
 του στόματος  
 αντιπηκτικά.**

Ημερ. παραλαβής  
 εργασίας:  
 12 Οκτωβρίου 2013  
 Ημερ. αποδοχής:  
 15 Νοεμβρίου 2013

Διεύθυνση  
 Επικοινωνίας:  
 Σταύρος Κ. Κάκκος

Πανεπιστημιακό  
 Νοσοκομείο Πάτρας  
 265 04, Πάτρα  
 e-mail: [kakkos@upatras.gr](mailto:kakkos@upatras.gr)

**Ο**ι περιορισμοί και οι παρενέργειες των κλασικών θεραπειών της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (ΦΘΝ, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή) καθιστούν αναγκαία την έρευνα για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα, ασφάλεια και αποδεκτό τρόπο χορήγησης για τους ασθενείς, έτσι ώστε να επιτυγχάνεται η καλύτερη δυνατή συμμόρφωσή τους με τη θεραπεία. Η υπολογιζόμενη επίπτωση της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης είναι 1-2 ασθενείς/1000 άτομα του γενικού πληθυσμού με τα ποσοστά να αυξάνουν σημαντικά όταν αναφερόμαστε σε ακινητοποιημένους για διάφορους λόγους ασθενείς, σε χειρουργικούς ή ασθενείς με υπερπηκτικές καταστάσεις. Στην προσπάθεια αντιμετώπισης των περιορισμών της κλασικής θεραπείας με ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους (HMMB) ή κουμαρινικά αντιπηκτικά αναπτύχθηκαν και συνεχίζουν να αναπτύσσονται νέα αντιπηκτικά φάρμακα με βελτιωμένο προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Τα νέα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά, στοχεύοντας τον ενεργοποιημένο παράγοντα X ή τη θρομβίνη και δρώντας ως αναστολείς τους, επιτρέπουν τη θεραπεία της ΦΘΝ χωρίς την ανάγκη συχνής παρακολούθησης του ασθενούς με αιματολογικές

εξετάσεις όπως απαιτούν τα κουμαρινικά αντιπηκτικά για τον έλεγχο του INR ή οι ηπαρίνες για έλεγχο πιθανής θρομβοπενίας επαγόμενης από ηπαρίνη (HIT 1 και 2). Οι αιμορραγίες ως πιο συχνές παρενέργειες των κλασικών θεραπειών αποτελούν ένα μέτρο σύγκρισης με τα νέα φάρμακα, αλλά παράλληλα και η επίτευξη του μέγιστου θεραπευτικού αποτελέσματος με την πρόληψη της εμφάνισης πνευμονικής εμβολής ή υποτροπής της ΦΘΝ. Ο φαρμακολογικός στόχος των νέων από του στόματος αντιπηκτικών φαρμάκων είναι αφενός ο ενεργοποιημένος παράγοντας X, στον οποίο δρουν η ριβαροξαμπάνη και η απιξαμπάνη και αφετέρου η θρομβίνη, στην οποία στοχεύει η νταμπιγκαντράνη. Τα μειονεκτήματα των νέων αυτών φαρμάκων συμπεριλαμβάνουν την απουσία διαθέσιμων ειδικών αντιδότην για την αντιστροφή της δράσης τους σε περίπτωση υπερδοσολογίας ή αιμορραγίας, όπως π.χ. η θειική πρωταμίνη για την ηπαρίνη,<sup>1</sup> αλλά και την επί του παρόντος ακριβής τιμή τους. Εντούτοις, αρχικές μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας για ένα από τα νέα από του στόματος φάρμακα (ριβαροξαμπάνη) σε σχέση με τα κουμαρινικά στην αντιμετώπιση της ΦΘΝ, ευνοούν τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά.<sup>2,3</sup>

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης

είναι η παρουσίαση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών στην αντιμετώπιση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, τόσο στην αρχική θεραπεία όσο και στη μακροχρόνια «θεραπεία», που ορθότερα καλείται δευτερογενής πρόληψη.

### Νέα φάρμακα

Μέχρι τώρα έχουν μελετηθεί, ο άμεσος από του στόματος αναστολέας της θρομβίνης νταμπιγκαντράνη (dabigatran) και οι από του στόματος άμεσοι αναστολείς του ενεργοποιημένου παράγοντα X ριβαροξαμπάνη (rivaroxaban) και απιξαμπάνη (apixaban), ενώ υπό μελέτη είναι οι ουσίες εντοξαμπάνη (edoxaban) και μπετριξαμπάνη (betrixaban).

### Άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης.

#### Dabigatran

Η νταμπιγκαντράνη - dabigatran etexilate (Pradaxa™ -Boehringer Ingelheim Pharma KG GmbH, Ingelheim am Rhein, Germany) είναι από του στόματος άμεσος αναστολέας της θρομβίνης. Αποτελεί προφάρμακο που μετατρέπεται ταχύτατα στον ενεργό μεταβολίτη νταμπιγκαντράνη από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 3A4 και άλλες οξειδοοδονκτάσες του ήπατος. Μετά την από του στόματος χορήγηση επιτυγχάνονται μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα εντός 2 ή 4 ωρών, εάν συγχρορηγείται με τροφή. Ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου είναι 14 με 17 ώρες, συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 35%, ενώ αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς και δεν υπάρχουν σημαντικές γνωστές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή τροφές. Δεν συνιστάται η χρήση του σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 ml/min ή αιμοκαθαζόμενους. Κατά τη χρήση του φαρμάκου παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση αιμορραγιών σε άτομα άνω των 75 ετών,<sup>4</sup> αιμορραγιών από το γαστρεντερικό καθώς και οξέων στεφανιαίων συνδρόμων.<sup>5-7</sup>

Από πρόσφατες μελέτες έχει δείχθει ότι τα συμπυκνώματα συμπλόκου προθρομβίνης (prothrombin concentrate complexes, PCCs) μπορούν να χρησιμοποιούν ως μη ειδικά αντιδότες που αναστρέφουν τη δράση της, σε περίπτωση υπερδοσολογίας ή αιμορραγίας σε δοσολογία 50 U/Kg.<sup>8</sup>

Η νταμπιγκαντράνη συνδέεται με την ελεύθερη και τη συνδεδεμένη με το θρόμβο θρομβίνη και αναστέλλει τόσο τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώ-

δες, όσο και την παλίνδρομη ενεργοποίηση των παραγόντων VIII, XI, V από τη θρομβίνη και τη σχετιζόμενη με τη θρομβίνη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Επίσης, βελτιώνει την ενδογενή ινωδόλυση, αυξάνοντας τον t-PA και κατά συνέπεια τα επίπεδα πλασμίνης, και αναστέλλοντας τους ενεργοποιούμενους από τη θρομβίνη αναστολείς της ινωδόλυσης (TAFI-thrombin activatable fibrinolysis inhibitor).<sup>9-11</sup>

### Άμεσοι αναστολείς του ενεργοποιημένου παράγοντα X

#### Rivaroxaban

Η ριβαροξαμπάνη (Xarelto™-Bayer Pharma AG, Berlin, Germany) είναι ο πρώτος διαθέσιμος από του στόματος εκλεκτικός άμεσος αναστολέας του παράγοντα Xa. Έχει άριστη βιοδιαθεσιμότητα και η μέγιστη συγκέντρωσή του στο πλάσμα παρατηρείται 2-4 ώρες μετά τη λήψη του. Έχει χρόνο ημιζωής περίπου 5-9 ώρες σε νέους ασθενείς, ενώ σε ασθενείς άνω των 75 ετών 12-13 ώρες. Ωστόσο, μπορεί να δοθεί μία φορά ημερησίως γιατί η ενεργότητα του παράγοντα Xa δεν επανακάττει στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα στις 24 ώρες. Αποβάλλεται από τον οργανισμό μέσω του ήπατος (στα κυτοχρώματα CYP3A4 και CYP2J2), αλλά και των νεφρών οπότε και απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Δεν συνιστάται η χρήση του σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 15 ml/min.<sup>4</sup> Τα PCCs, και εδώ, φαίνεται ότι δύνανται να αντιστρέψουν τη δράση της επί εμφάνισης αιμορραγίας.<sup>8</sup> Η ριβαροξαμπάνη είναι παράγωγο της οξαζολιδινόνης, κατάλληλη για αναστολή τόσο του ελεύθερου παράγοντα Xa όσο και του συζευγμένου με το σύμπλοκο της προθρομβίνης παράγοντα. Πρόκειται για έναν υψηλά εκλεκτικό αναστολέα με άμεση έναρξη δράσης κατά την από του στόματος χορήγηση. Η αναστολή του παράγοντα Xa αφορά τόσο την ενδογενή όσο και την εξωγενή οδό πήξης του αίματος, εμποδίζοντας αφ' ενός το σχηματισμό θρομβίνης κι αφ' ετέρου τη δημιουργία θρόμβων. Η ριβαροξαμπάνη δεν αναστέλλει τη σχηματισμένη θρομβίνη (ενεργοποιημένος παράγοντας II) ενώ δεν έχει αποδειχτεί κάποια δράση στα αιμοπετάλια.

Η φαρμακοκινητική της ριβαροξαμπάνης είναι η προβλεπόμενη σε ένα ευρύ φάσμα ασθενών (ηλικία, φύλο, βάρος, φυλή), καθώς παρατηρείται μια επίπεδη καμπύλη στη σχέση δόσης-απόκρισης σε εύρος δόσεων 5-40 mg. Έχει αναδειχθεί ότι δε χρειάζεται συχνή ρύθμιση της δόσης ή παρακολούθηση της πήξης με εργαστηριακό έλεγχο κατά τη διάρκεια χο-

ρήγησής της. Αλληλεπιδράσεις με τρόφιμα δεν έχει γνωστές, ενώ παρουσιάζει μια μικρή τάση για αλληλεπιδράσεις με άλλα κοινώς χρησιμοποιούμενα φάρμακα. Μια συχνά εμφανιζόμενη παρενέργεια είναι η δυσπεψία. Από τις μελέτες που έγιναν για το επίπεδο ασφάλειας του φαρμάκου εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με νόσο ήπατος, γι' αυτό και δεν είναι ακόμα γνωστό κατά πόσο η ριβαροξαμπάνη είναι ασφαλής για τους ασθενείς αυτούς.<sup>9-11</sup>

### **Apixaban**

Η απιξαμπάνη (Eliquis<sup>TM</sup>-Pfizer Inc. New York U.S.A. και Bristol-Myers New York U.S.A.) είναι ένα νέο από του στόματος αντιπηκτικό, εκλεκτικός άμεσος αναστολέας του παράγοντα Χα, προοριζόμενο για πρόληψη θρομβοεμβολής και θρομβοεμβολικών επεισοδίων, χωρίς την ύπαρξη ειδικού αντιδότη. Η μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου επιτυγχάνεται περί τις 3 ώρες μετά από του στόματος χορήγηση, ενώ ο μέσος χρόνος ημιζωής κυμαίνεται από 8-15 ώρες. Η απιξαμπάνη συνδέεται σε μεγάλο ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και αποβάλλεται μέσω του ήπατος, με οξειδωτικό μεταβολισμό, μέσω νεφρικής απέκκρισης και με τα κόπρανα. Αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 (κετοκοναζόλη) μπορούν να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της απιξαμπάνης στο αίμα. Το φάρμακο αυτό αναστέλλει τον ελεύθερο αλλά και το συζευγμένο παράγοντα Χα (όπως και η ριβαροξαμπάνη) ενώ δεν έχει καμία επίδραση στη θρομβίνη.<sup>9-11</sup> Όπως και με τη ριβαροξαμπάνη, απαιτείται μείωση της δόσης σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, ενώ δεν συνιστάται η χρήση του σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 15 ml/min ή αιμοκαθαιρόμενους.

### **Edoxaban**

Η εντοξαμπάνη είναι από του στόματος ειδικός αντιθρεπτός αναστολέας του ενεργού παράγοντα Χ, του ελεύθερου και του συνδεδεμένου με το σύμπλεγμα της προθρομβινάσης, χωρίς την ύπαρξη ειδικού αντιδότη. Έχει καλή βιοδιαθεσιμότητα (>50%) και γρήγορη απορρόφηση σε υγιείς εθελοντές. Επιτυγχάνει μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μέσα σε 1,5 περίπου ώρες και διατηρεί τις αντιθρομβωτικές του ιδιότητες για τουλάχιστον 5 ώρες από τη χορήγηση. Έχει χρόνο ημιζωής 9-11 ώρες και αποβάλλεται, κυρίως, μέσω της νεφρικής οδού. Όμως, επειδή μεταβολίζεται και από το σύστημα P-gr, η δοσολο-

γία του θα πρέπει να τροποποιείται όταν συγχορηγείται με αναστολείς του συστήματος P-gr όπως η βεραπαμίλη και η κινιδίνη.<sup>10,11</sup> Όπως και με τη ριβαροξαμπάνη, απαιτείται μείωση της δόσης σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, ενώ δεν συνιστάται η χρήση του σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 15 ml/min ή αιμοκαθαιρόμενους.

### **Betrixaban**

Η μπετριξαμπάνη είναι ένας από του στόματος ειδικός άμεσος αντιθρεπτός συναγωνιστικός αναστολέας του ενεργοποιημένου παράγοντα Χ, τόσο του ελεύθερου όσο και του συνδεδεμένου με το σύμπλεγμα της προθρομβινάσης, χωρίς την ύπαρξη ειδικού αντιδότη. Σε πειραματικά μοντέλα ζώων έχει βιοδιαθεσιμότητα περίπου 49%, ενώ ο χρόνος ημιζωής του είναι περίπου 20 ώρες. Αποβάλλεται κυρίως μέσω των χοληφόρων και σε μικρό ποσοστό μέσω νεφρικής απέκκρισης. Τέλος, υπάρχει πιθανότητα αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα που μοιράζονται τα ίδια ένζυμα του CYP P450.<sup>9-11</sup>

### **Κλινικές Μελέτες**

Από τα παραπάνω αναφερόμενα φάρμακα τα περισσότερα έχουν μελετηθεί για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους σε σχέση με την κλασική θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής, δηλαδή ΗΜΜΒ και από του στόματος κουμαρινικά, με ως επί το πλείστον διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες (Πίνακας), ενώ για τα υπόλοιπα οι μελέτες είναι ακόμα σε εξέλιξη.

### **Νταμπιγκαντράνη**

#### **Recover**

Στη RE-COVER, μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, συγκρίθηκαν 6 μήνες θεραπείας με νταμπιγκαντράνη σε σταθερή δόση 150 mg 2 φορές ημερησίως, με τη χορήγηση βαρφαρίνης σε ρυθμιζόμενη δόση, οι οποίες ακολούθησαν την παρεντερική αντιπηκτική αγωγή (ηπαρίνη). Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς από 228 κλινικά κέντρα σε 29 χώρες. Επελέγησαν ασθενείς με ηλικία ίση ή μεγαλύτερη των 18 ετών που είχαν οξεία, συμπτωματική, διαγνωσμένη εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση των κάτω άκρων ή πνευμονική εμβολή και για τους οποίους 6 μήνες αντιπηκτικής θεραπείας θεωρήθηκε κατάλλη-

**Πίνακας.** Συνοπτικός συγκριτικός πίνακας των μελετών και των χαρακτηριστικών τους

Όνομα μελέτης	Νταμπιγανταρόνη			Ριβαροξαμπάνη			Απιξαιμπάνη		
	RE-COVER	RE-MEDY	RE-SONATE	EINSTEIN DVT	EINSTEIN EXT	ODIXA DVT	BOITICELLI DVT	AMPLIFY EXT	AMPLIFY EXT
Φάση ερευνών	III	III	III	III	III	III	II	III	III
Έτος δημοσίευσης	2009	2013	2013	2010	2010	2007	2008	2013	2012
Μελετώμενα φάρμακα	Νταμπιγανταρόνη vs βαρφαρόνη	Νταμπιγανταρόνη vs βαρφαρόνη	Νταμπιγανταρόνη vs placebo	Ριβαροξαμπάνη vs HMMB/ABK	Ριβαροξαμπάνη vs placebo	Ριβαροξαμπάνη vs ενοξασαρόνη/ABK	Απιξαιμπάνη vs HMMB/ABK	Απιξαιμπάνη vs ενοξασαρόνη/ABK	Απιξαιμπάνη vs placebo
Είδος μελέτης	Θεραπεία ΦΘΝ	Δευτερογενής πρόληψη	Δευτερογενής πρόληψη	Θεραπεία EBΦΘ	Δευτερογενής πρόληψη	Θεραπεία EBΦΘ	Θεραπεία EBΦΘ	Θεραπεία ΦΘΝ	Δευτερογενής πρόληψη
Στόχος φαρμάκου	Θρομβίνη	Θρομβίνη	Θρομβίνη	Παράγοντας Xa	Παράγοντας Xa	Παράγοντας Xa	Παράγοντας Xa	Παράγοντας Xa	Παράγοντας Xa
Δοσολογία & σχήμα (mg)	150X2	150X2	150X2	15X2 για 3 εβδ. ακολούθως 20X1	20X1	10X2,20X2, 30X2,40X1	5X2,10X2, 20X1	10X2,5X2	2,5X1,5X1
Διάρκεια	6 μήνες	3-12 μήνες	6-18 μήνες	3,6,12 μήνες	6,12 μήνες	3 μήνες	3 μήνες	6 μήνες	6,12 μήνες
Σχεδιασμός μελέτης	Διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη, ισοδυναμία	Διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη	Διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη	Ανοιχτή, τυχαιοποιημένη ισοδυναμίας	Ανοιχτή, τυχαιοποιημένη μελέτη	Διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη	Διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη	Διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη, ισοδυναμίας	Διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη
Ευρήματα αποτελεσματικότητας/αφάλειας	Παρόμοια / Παρόμοια	Παρόμοια / Μικρότερος κίνδυνος αιμορραγίας	Αυξημένη/ Μικρότερος κίνδυνος αιμορραγίας	Παρόμοια/ Παρόμοια	Αυξημένη/ Μικρότερος κίνδυνος αιμορραγίας	Μη ασφαλή αποτελέσματα	Μη ασφαλή αποτελέσματα	Παρόμοια/ Μικρότερος κίνδυνος αιμορραγίας	Αυξημένη/ Παρόμοια

λη αγωγή. Η διάγνωση θρομβοεμβολικού επεισοδίου πριν την τυχαίοποίηση επιβεβαιώθηκε με φλεβογραφία, CT πνευμονικών αγγείων και άλλες τεχνικές. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν για 7 μέρες και μετά σε μηνιαία βάση μέχρι 6 μήνες. Η αιμορραγία χαρακτηρίστηκε ως μείζονα αν ήταν κλινικά εμφανής, και αν σχετιζόταν με πύση της αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον 2 g/dL, ή αν απαιτούνταν μετάγγιση 2 ή περισσότερων μονάδων αίματος ή εμφανίστηκε σε ζωτικό σημείο (ενδοκράνια, οπισθοπεριτοναϊκά) ή αν ήταν θανατηφόρος αιμορραγία. Ως ελάσσων αιμορραγία χαρακτηρίστηκε αυτή που δεν πληρούσε τα πιο πάνω κριτήρια και η οποία ήταν κλινικά σημαντική ή εμφανίστηκε με ηπιότερα αιμορραγικά κλινικά συμβάντα που προκάλεσαν απλή ενόχληση του ασθενούς. Οξεία στεφανιαία σύνδρομο ή αύξηση ηπατικών ενζύμων απετέλεσαν μερικές άλλες επιπλοκές που ελέγχθηκαν από τη μελέτη.

Η μελέτη σχεδιάστηκε έτσι ώστε ναδειχθεί αν η νταμπιγκαντράνη είναι ισοδύναμη με τη βαρφαρίνη για εξάμηνη θεραπεία. Από τον Απρίλιο του 2006 έως το Νοέμβριο του 2008 ένα σύνολο 2564 ασθενών συμμετείχαν στη μελέτη, 1274 ασθενείς έλαβαν νταμπιγκαντράνη και 1265 έλαβαν βαρφαρίνη. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με βάση την εμφάνιση ή όχι συμπτωματικού θρομβοεμβολικού επεισοδίου ή θανάτου οφειλόμενου σε τέτοιο επεισόδιο. Υποτροπή της θρόμβωσης εμφανίστηκε σε 30 ασθενείς (2,4%) που έλαβαν νταμπιγκαντράνη και 27 ασθενείς (2,1%) που έλαβαν βαρφαρίνη (95% διάστημα εμπιστοσύνης σχετικού κινδύνου, 0,8- 1,5). Κατά συνέπεια προέκυψε ότι η νταμπιγκαντράνη δεν είναι λιγότερο αποτελεσματική από τη βαρφαρίνη. Έτσι ελέγχθηκε η ανωτερότητα της νταμπιγκαντράνης σε σχέση με τη βαρφαρίνη, αλλά βρέθηκε ότι δεν υπερέχει αυτής. Όσον αφορά την ασφάλεια 20 (1,6%) ασθενείς που λάμβαναν νταμπιγκαντράνη και 24 (1,9%) που λάμβαναν βαρφαρίνη εμφάνισαν μείζονα αιμορραγικά επεισόδια (σχετικός κίνδυνος 0,82). 71 ασθενείς (5,6%) στην ομάδα που λάμβαναν νταμπιγκαντράνη σε σύγκριση με 111 ασθενείς που έλαβαν βαρφαρίνη (8,8%) εμφάνισαν μείζονα ή κλινικά σημαντική ελάσσων αιμορραγία (σχετικός κίνδυνος 0,63). Η μόνη αιμορραγία που εμφάνισε τάση αύξησης με τη νταμπιγκαντράνη ήταν η γαστρεντερική αιμορραγία. 115 ασθενείς στην ομάδα που λάμβανε νταμπιγκαντράνη (9%) και 86 στην ομάδα που λάμβανε βαρφαρίνη (6,8%) εμφάνισαν μείζονα ή ελάσσων κλινικά σημαντική αιμορραγία (σχετικός κίνδυνος 1,33). Οι ασθενείς που εμφάνισαν θανατηφόρο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή αύξηση των ηπατικών

ενζύμων (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση τριπλάσια του φυσιολογικού) δε διέφεραν στις 2 ομάδες. Αύξηση της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, τριπλάσιας του φυσιολογικού και της χολερυθρίνης, διπλάσια του φυσιολογικού παρατηρήθηκε σε 2 ασθενείς, που λάμβαναν νταμπιγκαντράνη (από τους οποίους ο ένας είχε καρκίνο παγκρέατος και ο άλλος χολαγγειίτιδα) και σε 4, που λάμβαναν βαρφαρίνη (από τους οποίους 3 είχαν καρκίνο παγκρέατος και μία καρκίνο μήτρας με ηπατικές μεταστάσεις). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην εμφάνιση άλλων παρενεργειών στις 2 ομάδες, εκτός από την εμφάνιση δύσπνοιας (2,9% στην ομάδα που λάμβαναν νταμπιγκαντράνη και 0,6% σε αυτή που λάμβανε βαρφαρίνη).<sup>12,13</sup>

### RECOVER II

Κλινική μελέτη τρίτης φάσης III που δεν έχει δημοσιευτεί ακόμα, που συγκρίνει τη νταμπιγκαντράνη με τη βαρφαρίνη στην εξάμηνη θεραπεία της οξείας συμπτωματικής φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, μετά από σύντομη θεραπεία (5-10 ημερών) με παρεντερική αντιπηκτική αγωγή. Η μελέτη αυτή επιχειρεί να δείξει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της νταμπιγκαντράνης στη θεραπεία μακράς διάρκειας και δευτερογενούς πρόληψης της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου.<sup>14</sup>

### REMEDY και RESONATE

Οι μελέτες REMEDY και RESONATE αποτελούν και οι δύο διπλές τυφλές τυχαίοποιημένες μελέτες με στόχο τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του από του στόματος χορηγούμενου αναστολέα της θρομβίνης, νταμπιγκαντράνη, με την κλασική θεραπεία με βαρφαρίνη και με το εικονικό φάρμακο στη δευτερογενή πρόληψη της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης. Και οι δύο συμπεριλάμβαναν ασθενείς άνω των 18 ετών με αντικειμενικά επιβεβαιωμένη, συμπτωματική, εγγύς εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή που είχαν λάβει τουλάχιστον τρίμηνη εγκεκοιμένη αντιπηκτική αγωγή για τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης ή είχαν λάβει νταμπιγκαντράνη σε προηγούμενες μελέτες (RECOVER και RECOVER II) βραχυπρόθεσμης θεραπείας της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου.

Η μελέτη REMEDY (πραγματοποιήθηκε μεταξύ Ιουνίου 2006 και Ιουλίου 2010) συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια από τη χρήση της νταμπιγκαντράνης σε δόσεις των 150 mg 2 φορές

την ημέρα, σε σχέση με τη βαρφαρίνη, οι δόσεις της οποίας είχαν στόχο INR 2.0-3.0, ενώ το απαιτούμενο διάστημα θεραπείας ήταν τουλάχιστον 3-12 μήνες. Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 2856 ασθενείς από 265 περιοχές 33 χωρών (1430 στην ομάδα της νταμπιγκαντράνης και 1426 στην ομάδα της βαρφαρίνης). Από την παρακολούθηση των ασθενών και την ανάλυση των αποτελεσμάτων της, προέκυψε ότι από τους 1430 ασθενείς που έλαβαν νταμπιγκαντράνη οι 26 (1,8%) εμφάνισαν πρώιμα σημεία υποτροπής ή θανατηφόρου θρομβοεμβολής σε σχέση με τους 18 (1,3%) από τους 1426 που έλαβαν βαρφαρίνη (σχετικός κίνδυνος 1,44, 95%CI, 0,78-2,64). Στην ομάδα της νταμπιγκαντράνης κατά τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας παρατηρήθηκε ένας (0,1%) θάνατος που σχετιζόταν με θρομβοεμβολή σε σύνολο 17 (1,2%) θανάτων, ενώ στην ομάδα της βαρφαρίνης ένας (0,1%) θάνατος (σχετικός κίνδυνος 1,01, 95%CI, 0,06-16,2) σε σύνολο 19 (1,3%) θανάτων (σχετικός κίνδυνος 0,90, 95%CI, 0,47-1,72). Στην ομάδα της νταμπιγκαντράνης κατά τον έλεγχο της ασφάλειας παρατηρήθηκαν 13 (0,9%) μείζονες αιμορραγίες και κανένας θάνατος οφειλόμενος σε αυτές, ενώ στην ομάδα της βαρφαρίνης εμφανίστηκαν 25 (1,8%) περιστατικά μείζονος αιμορραγίας με έναν θάνατο (σχετικός κίνδυνος 0,52, 95%CI, 0,27-1,02). Συνολικά παρατηρήθηκαν 277 (19,4%) περιστατικά αιμορραγίας έναντι 373 (26,2%) στην ομάδα της βαρφαρίνης (σχετικός κίνδυνος 0,71, 95%CI, 0,61-0,83).<sup>15</sup>

Η μελέτη RESONATE (πραγματοποιήθηκε μεταξύ Νοεμβρίου 2007 και Σεπτεμβρίου 2010) συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια από τη χρήση της νταμπιγκαντράνης σε δόσεις των 150 mg 2 φορές την ημέρα σε σχέση με το placebo, ενώ το απαιτούμενο διάστημα θεραπείας ήταν τουλάχιστον 6 έως 18 μήνες. Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 1343 ασθενείς από 147 περιοχές σε 21 χώρες (681 στην ομάδα της νταμπιγκαντράνης και 662 στην ομάδα του placebo). Από την παρακολούθηση των ασθενών και την ανάλυση των αποτελεσμάτων της, προέκυψε ότι από τους 681 ασθενείς που έλαβαν νταμπιγκαντράνη οι 3 (0,4%) εμφάνισαν πρώιμα σημεία υποτροπής ή ανεξήγητου θανάτου σε σχέση με τους 37 (5,6%) από τους 662 που έλαβαν το placebo (σχετικός κίνδυνος 0,08, 95%CI, 0,02-0,25). Στην ομάδα της νταμπιγκαντράνης κατά τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας δεν παρατηρήθηκε κανένας θάνατος που σχετιζόταν με θρομβοεμβολή ή θάνατος που να οφείλεται σε άλλα αίτια, ενώ στην ομάδα του placebo υπήρξαν 2 (0,3%) θάνατοι από αδιευκρίνιστα αίτια. Στην ομάδα της νταμπιγκα-

ντράνης κατά τον έλεγχο της ασφάλειας παρατηρήθηκαν 2 (0,3%) μείζονες αιμορραγίες με πτώση της αιμοσφαιρίνης ή και ανάγκη για μετάγγιση αίματος και κανένας θάνατος οφειλόμενος σε αυτές, ενώ στην ομάδα του placebo δεν υπήρξαν περιστατικά μείζονος αιμορραγίας. Συνολικά παρατηρήθηκαν 72 (10,5%) περιστατικά αιμορραγίας έναντι 39 (5,9%) στην ομάδα του placebo (σχετικός κίνδυνος 1,82, 95%CI, 1,23-2,68).<sup>15</sup>

### **Ριβαροξαμπάνη**

ODIXa DVT αυτή η τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή φάσης III σε ασθενείς με πρόσφατη DVT μελέτησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης (BAY 59-7939) σε δόση των 10, 20 και 30 mg δύο φορές την ημέρα ή των 40 mg ημερησίως σε σύγκριση με ενοξαπαρίνη 1 mg/kg δύο φορές την ημέρα συγχρησιμοποιώντας με αναστολέα της βιταμίνης K. Κάθε θεραπεία διήρκησε 12 εβδομάδες. Το αρχικό εύρημα σχετικά με την αποτελεσματικότητά της ήταν μια βελτίωση στο θρομβωτικό φορτίο την 21η μέρα (αξιολογήθηκε υπερηχογραφικά με >4 βαθμών βελτίωση στο σκορ θρόμβου) χωρίς επανεμφάνιση θρομβοεμβολικών συμβαμάτων ή θανάτων σχετιζόμενων με φλεβική θρομβοεμβολή. Αντίστοιχα, στα αποτελέσματα για την ασφάλειά της διαπιστώθηκε σημαντική αιμορραγία κατά τη διάρκεια των 12 εβδομάδων.

Η βελτίωση στο θρομβωτικό φορτίο επιτεύχθηκε στους 53 εκ των 100 (53%), 58 εκ των 98 (59,2%), 62 εκ των 109 (56,9%) και στους 49 εκ των 112 (43,8%) των ασθενών που έλαβαν ριβαροξαμπάνη των 10, 20 και 30 mg δύο φορές την ημέρα ή των 40 mg ημερησίως, συγκριτικά με τους 50 εκ των 109 (45,9%) ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με το συνδυασμό ενοξαπαρίνης-ανταγωνιστή βιταμίνης K. Δεν υπήρξε σημαντική κλίση στην καμπύλη δόσης-απόκρισης μεταξύ της ριβαροξαμπάνης χορηγούμενης δύο φορές την ημέρα και των αρχικών αποτελεσμάτων δραστηριότητας ( $p=0,67$ ). Σημαντική αιμορραγία παρατηρήθηκε στο 1,7%, 1,7%, 3,3% και 1,7% όσων θεραπεύτηκαν με ριβαροξαμπάνη των 10, 20 και 30 mg δύο φορές την ημέρα ή των 40 mg ημερησίως, αντίστοιχα, σε αντίθεση με την κλασσική θεραπεία ενοξαπαρίνης-ανταγωνιστή βιταμίνης K, όπου δεν υπήρξε σοβαρή αιμορραγία.

Η ερευνητική ομάδα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η από του στόματος χορήγηση ριβαροξαμπάνης διαφόρων δόσεων στο στάδιο των κλινικών δοκιμών φάσης III κρίνεται αποδοτική και ασφαλής.<sup>16</sup>

### **Einstein Dvt και Einstein Ext**

Η μελέτη EINSTEIN DVT μελέτησε τη ριβαροξαμπάνη στη θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ.

Στην EINSTEIN DVT τυχαιοποιημένη μελέτη εκτιμήθηκε η χορήγηση ριβαροξαμπάνης από του στόματος ως μονοθεραπεία (15 mg 2 φορές ημερησίως για 3 εβδομάδες, ακολουθούμενη από 20 mg 1 φορά ημερησίως ως τη συμπλήρωση των 3, 6 ή 12 μηνών), σε σύγκριση με την ισχύουσα θεραπεία, δηλαδή την υποδόρια έγχυση ενοξαπαρίνης σε συνδυασμό με έναν ανταγωνιστή της βιταμίνης K (βαρφαρίνη) για 3, 6 ή 12 μήνες σε ασθενείς με οξεία συμπτωματική DVT. Η μελέτη περιελάμβανε 3449 ασθενείς, εκ των οποίων οι 1731 έλαβαν ριβαροξαμπάνη και οι 1718 ενοξαπαρίνη και ανταγωνιστή της βιταμίνης K.<sup>17</sup>

Παράλληλα, διεξήγαγαν μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη που συνέκρινε τη ριβαροξαμπάνη (20 mg ημερησίως) με placebo για επιπρόσθετους 6 ή 12 μήνες σε ασθενείς που είχαν ολοκληρώσει την 6 μηνι ή 12 μηνι αγωγή τους για φλεβική θρομβοεμβολή. Η ομάδα της ριβαροξαμπάνης περιείχε 602 ασθενείς και η placebo 594. Η ριβαροξαμπάνη στη μελέτη της οξείας DVT, σύμφωνα με τα αρχικά αποτελέσματα, δεν υστερούσε (36 επεισόδια υποτροπής εμβολής [2,1%], έναντι 51 [3%] του συνδυασμού ενοξαπαρίνης-ανταγωνιστών βιταμίνης K, σχετικός κίνδυνος 0.68, 95% CI 0.44 έως 1.04, P<0.001). Σημαντική αιμορραγία διαπιστώθηκε στο 8,1% των ασθενών κάθε ομάδας.

Στη μακροχρόνιας θεραπείας μελέτη τα αποτελέσματα υπέρ της ριβαροξαμπάνης ήταν εντυπωσιακά με μόλις 8 επεισόδια υποτροπής εμβολής [1,3%], σε αντίθεση με 42 [7,1%] με το placebo (σχετικός κίνδυνος 0.18, 95% CI 0.09 έως 0.39, P=0.11).

Εν κατακλείδι, η ριβαροξαμπάνη είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της DVT, τόσο της οξείας φάσης (θεραπεία), όσο και της χρόνιας φάσης (δευτερογενής πρόληψη), η οποία ίσως αναβαθμίσει το λόγο οφέλους/κινδύνου των αντιπηκτικών.<sup>17,18</sup>

### **Απιξαμπάνη Botticelli Dvt**

Η μελέτη αυτή εξετάζει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της απιξαμπάνης σε διαφορετικά δοσολογικά σχήματα σε ασθενείς με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση.

Ασθενείς με συμπτωματική εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση συμπεριλήφθηκαν και τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν 84-91 ημέρες απιξαμπάνη, 5 mg 2

φορές ημερησίως, 10 mg 2 φορές ημερησίως, ή 20 mg άπαξ ημερησίως, ή ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους (LMWH) που ακολουθείται από έναν ανταγωνιστή της βιταμίνης K.

Από την ανάλυση των δεδομένων των 520 ασθενών που έλαβαν μέρος στη μελέτη, (μέσος όρος ηλικίας 59 χρόνια και το 62% άνδρες), παρατηρήθηκε υποτροπή της θρόμβωσης σε 17 από τους 358 ασθενείς που έλαβαν απιξαμπάνη [4,7%, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 2.08-7.05%] και σε 5 από τους 118 που έλαβαν ΗΜΜΒ/ανταγωνιστής βιτ. Κ-φάρμακο (4,2%, 95% CI 1.4 - 9.6%). Η επίπτωση και στις τρεις ομάδες με απιξαμπάνη ήταν χαμηλή και συγκρίσιμη, χωρίς ένδειξη δόσης απόκρισης.

Αιμορραγικά συμβάντα παρατηρήθηκαν σε 28 από τους 385 (7,3%) ασθενείς που έλαβαν απιξαμπάνη και σε 10 από τους 126 (7,9%) που έλαβαν ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (ΗΜΜΒ/ανταγωνιστής βιτ. Κ). Καμία δόση απόκρισης για απιξαμπάνη δεν τηρήθηκε. Οι παρατηρήσεις αυτές χρήζουν περαιτέρω αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας της απιξαμπάνης σε μελέτες φάσης ΙΙΙ. Το ελκυστικό σχήμα σταθερής δόσης αυτής της ένωσης μπορεί να ανταποκρίνεται στη ζήτηση για απλοποίηση της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με εγκατεστημένη φλεβική θρομβοεμβολή.<sup>19</sup>

### **Amplify**

Η AMPLIFY αποτελεί τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη με σκοπό τη σύγκριση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της απιξαμπάνης (apixaban) σε σχέση με την κλασσική θεραπεία (υποδόριας ενοξαπαρίνης ακολουθούμενη από ανταγωνιστή βιταμίνης K) στη θεραπεία της θρομβοεμβολικής νόσου. Η μελέτη συμπεριλάμβανε ασθενείς άνω των 18 ετών που είχαν αντικειμενικά επιβεβαιωμένη εγγύς εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή. Στη μελέτη συμμετείχαν από τον Αύγουστο του 2008 έως τον Αύγουστο του 2012 συνολικά 5400 ασθενείς από 358 κέντρα σε 28 χώρες. Οι ασθενείς στην ομάδα της απιξαμπάνης έλαβαν για τις πρώτες επτά μέρες 10 mg απιξαμπάνη δις ημερησίως και στη συνέχεια 5 mg δις ημερησίως για 6 μήνες, ενώ στην ομάδα της κλασσικής θεραπείας έλαβαν ενοξαπαρίνη 1 mg/kg/12h για τουλάχιστον 5 ημέρες και μετάπτωση σε βαρφαρίνη για 6 μήνες με στόχο INR μεταξύ 2,0-3,0. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν την 2η, 4η, 8η, 12η, 16η, 20η και 24η εβδομάδα μετά την τυχαιοποίηση και 30 ημέρες μετά το πέρας της θεραπείας. Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων προέ-

κυψε για την αποτελεσματικότητα ότι οι υποτροπές της φλεβικής θρομβοεμβολής ήταν 59 (2,3%) σε σύνολο 2609 ασθενών στην ομάδα της απιξαμπάνης, ενώ στην ομάδα ελέγχου 71 (2,7%) σε σύνολο 2635 ασθενών (σχετικός κίνδυνος 0,84, 95% [CI] 0,60-1,18). Κατά τον έλεγχο της ασφάλειας παρατηρήθηκαν 15 (0,6%) περιπτώσεις μείζονος αιμορραγίας στην ομάδα της απιξαμπάνης σε σύνολο 2676 ασθενών, ενώ στην ομάδα ελέγχου 49 (1,8%) σε σύνολο 2689 ασθενών (σχετικός κίνδυνος 0,31, 95% [CI] 0,17-0,55), διαφορά δηλαδή που ήταν στατιστικά σημαντική. Συνολικά παρατηρήθηκαν 115 (4,3%) περιστατικά αιμορραγίας στην ομάδα της απιξαμπάνης και 261 (9,7%) στην ομάδα ελέγχου (σχετικός κίνδυνος 0,44, 95% CI 0,36-0,55). Σε σύνολο 41 (1,5%) θανάτων στην ομάδα της απιξαμπάνης οι 12 (0,4) οφείλονταν σε πνευμονική εμβολή, ενώ στην ομάδα ελέγχου οι 16 (0,6%) σε σύνολο 52 (1,9%) θανάτων (σχετικός κίνδυνος 0,79, 95% CI 0,53-1,19).<sup>20</sup>

### **Amplify Ext**

Σε αυτή την τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη, συγκρίνονται δύο δόσεις απιξαμπάνης (2,5 mg και 5 mg, 2 φορές ημερησίως) με placebo σε ασθενείς με φλεβική θρομβοεμβολή, οι οποίοι είχαν ολοκληρώσει 6 έως 12 μήνες θεραπείας με αντιπηκτικά και για τους οποίους υπήρχε κλινική ισορροπία σχετικά με τη συνέχιση ή τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής. Τα φάρμακα της μελέτης χορηγήθηκαν για 12 μήνες. Ένα σύνολο από 2486 ασθενείς υποβλήθηκαν σε τυχαιοποίηση. Από αυτούς οι 2.482 συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση με βάση την αρχική θεραπευτική πρόθεση. Συμπτωματική υποτροπιάζουσα φλεβική θρομβοεμβολή ή θάνατος από φλεβική θρομβοεμβολή συνέβη σε 73 από τους 829 ασθενείς (8,8%) που λάμβαναν placebo, σε σύγκριση με 14 από τους 840 ασθενείς (1,7%) οι οποίοι λάμβαναν 2,5 mg απιξαμπάνης (διαφορά 7,2 ποσοστιαίες μονάδες, διάστημα εμπιστοσύνης 95% [CI], 5,0 - 9,3) και 14 από τους 813 ασθενείς (1,7%), οι οποίοι λάμβαναν 5 mg απιξαμπάνης (διαφορά 7,0 ποσοστιαίες μονάδες, 95% CI, 04.09-09.01) ( $p < 0,001$  και για τις δύο συγκρίσεις). Τα ποσοστά σοβαρής αιμορραγίας ήταν 0,5% στην ομάδα του placebo, 0,2% στην ομάδα με τα 2,5 mg απιξαμπάνης, και 0,1% σε αυτή με τα 5 mg απιξαμπάνης. Τα ποσοστά της κλινικά μη σοβαρής αιμορραγίας ήταν 2,3% στην ομάδα του placebo, 3,0% στην ομάδα που λάμβανε 2,5 mg απιξαμπάνης, και 4,2% σε αυτή με τα 5 mg απιξαμπάνης.

Το ποσοστό θανάτου από οποιαδήποτε αιτία ήταν

1,7% στην ομάδα του placebo, σε σύγκριση με 0,8% στα 2,5 mg απιξαμπάνης και 0,5% στα 5 mg απιξαμπάνης. Παρατεταμένη αντιπηκτική αγωγή με απιξαμπάνη σε θεραπευτική δόση (5 mg) ή θρομβοπροφυλακτική δόση (2,5 mg) έδειξε μείωση του κινδύνου επανεμφάνισης της φλεβικής θρομβοεμβολής χωρίς την αύξηση του ποσοστού σοβαρής αιμορραγίας.<sup>21</sup>

### **Θεραπεία πνευμονικής εμβολής**

Η πνευμονική εμβολή είναι κοινή νόσος με επίπτωση 70 περιπτώσεις ανά 100.000 στο γενικό πληθυσμό. Η μέχρι τώρα καθιερωμένη θεραπεία είναι η χορήγηση ηπαρίνης με επακόλουθη χορήγηση ανταγωνιστών βιταμίνης Κ. Πρόσφατα δεδομένα προτείνουν τη ριβαροξαμπάνη, για θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης αλλά και της πνευμονικής εμβολής.

### **Einstein Pe**

Στην έρευνα ελέχθησαν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης σε σχέση με την καθιερωμένη (κλασσική) χορηγούμενη θεραπεία (ενοξαπαρίνη με μετάπτωση σε ανταγωνιστές βιταμίνης Κ) σε ασθενείς με οξεία συμπτωματική πνευμονική εμβολή, με ή χωρίς εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση.

Οι ασθενείς που δεν επιλέχθηκαν ήταν αυτοί που είχαν λάβει θεραπευτική δόση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους, φονταπαρινούξη (fondaparinux) ή μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη για 48 ώρες ή είχαν λάβει περισσότερη από μια δόση ανταγωνιστών βιταμίνης Κ πριν την τυχαιοποίηση. Αν είχε προηγηθεί θρομβεκτομή, φίλτρο στην κάτω κοίλη φλέβα ή ινωδολυτικοί παράγοντες για τη θεραπεία του τρέχοντος επεισοδίου ή υπήρχαν αντενδείξεις για τη χορήγηση ενοξαπαρίνης, βαρφαρίνης ή ασενοκουμαρόλης, οι ασθενείς δεν επιλέχθηκαν. Άνοδος της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης σε τριπλάσια όρια πάνω από το φυσιολογικό, μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης κάτω από 30 ml ανά λεπτό, ηπατική νόσος, βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα, ενεργός αιμορραγία ή αυξημένος κίνδυνος για αιμορραγία αποτελούσαν αντενδείξεις επιλογής των ασθενών.

Οι ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη ακολουθήθηκαν το σχήμα 15 mg 2 φορές ημερησίως για τις πρώτες 3 βδομάδες και στη συνέχεια 20 mg 1 φορά ημερησίως.

Οι ασθενείς που έλαβαν ενοξαπαρίνη ακολούθησαν το σχήμα 1 mg ανά kg σώματος 2 φορές ημερησίως ή βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη. Η ενοξαπαρίνη διακόπηκε όταν λαμβανόταν τουλάχιστον 5 ημέ-



ρες και ο ασθενής είχε INR 2 ή >2 για 2 συνεχόμενες μέρες. Στόχος ήταν το INR μεταξύ 2-3.

Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε από την επανεμφάνιση συμπτωματικού θρομβοεμβολικού επεισοδίου, το οποίο προοιδοιορίστηκε ως θανατηφόρος ή όχι πνευμονική εμβολή ή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση.

Ο θάνατος μπορεί να προκληθεί είτε ως αποτέλεσμα πνευμονικής εμβολής είτε ως αποτέλεσμα αιμορραγίας είτε οφειλόμενος σε άλλα αίτια. Η πνευμονική εμβολή θεωρήθηκε αιτία θανάτου στην περίπτωση που η πνευμονική εμβολή είχε διαγνωστεί ή δεν μπορούσε να αποκλειστεί ως αιτία θανάτου.

Η ασφάλεια του χορηγούμενου φαρμάκου ελέγχθηκε από την εμφάνιση αιμορραγίας. Η αιμορραγία ταξινομήθηκε ως μείζονα, αν ήταν κλινικά εμφανής και η μείωση της αιμοσφαιρίνης ήταν μεγαλύτερη ή και ίση από 2 gr/dl, αν απαιτήθηκε μετάγγιση 2 ή περισσότερων μονάδων αίματος, καθώς και αν υπήρξε ενδοκράνια ή οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία ή αιμορραγία σε άλλο σημαντικό σημείο ή αιμορραγία που οδηγεί στο θάνατο. Κλινικά σημαντική ελάσσων αιμορραγία θεωρήθηκε αυτή που δεν πληρούσε τα κριτήρια για τη μείζονα, αλλά απαιτούσε ιατρική παρέμβαση ή μη προγραμματισμένη συνάντηση με το γιατρό ή διακοπή του φαρμάκου ή διαταραχή στη λήψη αυτού ή αλλαγή (ελάττωση) των καθημερινών δραστηριοτήτων.

Από το Μάρτιο 2007 έως το Μάρτιο 2011 συμμετείχαν 4832 ασθενείς, από τους οποίους 2419 έλαβαν ριβαροξαμπάνη και 2413 ενοξαπαρίνη και ανταγωνιστές βιταμίνης K.

Υποψία επανεμφάνισης μη θανατηφόρου θρομβοεμβολικού επεισοδίου υπήρξε σε 491 ασθενείς που λάμβαναν ριβαροξαμπάνη και σε 453 ασθενείς που λάμβαναν την καθιερωμένη θεραπεία.

Επανεμφάνιση θρομβοεμβολικού επεισοδίου επιβεβαιώθηκε σε 50 ασθενείς (2,1%) από αυτούς που λάμβαναν ριβαροξαμπάνη, ενώ σε 44 ασθενείς (1,8%) από αυτούς που λάμβαναν καθιερωμένη θεραπεία (σχετικός κίνδυνος 1,12, 95% CI 0,75- 1,68).

Όσον αφορά την ασφάλεια του φαρμάκου, πρώτο επεισόδιο μείζονος ή κλινικά σημαντικής ελάσσωνος αιμορραγίας εμφανίστηκε σε 249 ασθενείς (10,3%) από τους ασθενείς που λάμβαναν ριβαροξαμπάνη σε σχέση με 274 ασθενείς (11,4%) από τους ασθενείς που λάμβαναν την κλασσική θεραπεία (σχετικός κίνδυνος 0,90). Μείζων αιμορραγία παρατηρήθηκε σε 26 ασθενείς (1,1%) από αυτούς που λάμβαναν ριβαροξαμπάνη σε σχέση με 52 ασθενείς (2,2%) από αυτούς που λάμβαναν την κλασσική θερα-

πεία (hazard ratio 0,49) με τη διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική. Καθαρό κλινικό όφελος είχαν 83 (3,4%) ασθενείς από αυτούς με ριβαροξαμπάνη και 96 (4%) ασθενείς από αυτούς με κλασσική θεραπεία (σχετικός κίνδυνος 0,85). Οξέα στεφανιαία σύνδρομα εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής σε 15 από 2412 ασθενείς (0,6%) στους ασθενείς με ριβαροξαμπάνη και σε 21 από 2405 ασθενείς (0,9%) από τους ασθενείς με κλασσική θεραπεία. Αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης σε επίπεδα τριπλάσια του φυσιολογικού και χολερυθρίνης διπλάσια του φυσιολογικού παρατηρήθηκαν σε 5 ασθενείς (0,2%) από αυτούς που λάμβαναν ριβαροξαμπάνη και σε 4 ασθενείς (0,2%) από εκείνους που λάμβαναν κλασσική θεραπεία. Στην ομάδα με ριβαροξαμπάνη υπήρξαν 58 (2,4%) θάνατοι (2 από αιμορραγία και 11 από πνευμονική εμβολή), ενώ στην ομάδα κλασσικής θεραπείας υπήρξαν 50 θάνατοι (2,1%) (3 από αιμορραγία και 7 από πνευμονική εμβολή). Προκύπτει, λοιπόν, ότι το ριβαροξαμπάνη ως μονοθεραπεία προστατεύει τους ασθενείς το ίδιο αποτελεσματικά με την κλασσική θεραπεία και με τον ίδιο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών.<sup>22</sup>

## Συμπεράσματα

Τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα είναι αποτελεσματικά σε σύγκριση με την κλασσική αντιπηκτική αγωγή και αποτελούν μία εναλλακτική επιλογή για τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής, με εύκολη τη συμμόρφωση του ασθενούς και χωρίς την ανάγκη παρακολούθησης του INR. Εντούτοις, με την εξαίρεση της μελέτης RE-MEDY, δεν υπάρχουν μελέτες δευτερογενούς πρόληψης οι οποίες να συγκρίνουν τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά με τα κουμαρινικά αντιπηκτικά. Το κόστος των νέων φαρμάκων είναι άλλη μία παράμετρος που θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν, καθώς είναι το κόστος θεραπείας είναι πολλαπλάσιο σε σχέση με τα κουμαρινικά ακόμη και αν συμπεριληφθεί το κόστος μέτρησης του INR σε τακτά χρονικά διαστήματα. Άλλο γνωστό μειονέκτημα είναι η απουσία ειδικών αντιδότην για την αναστροφή της δράσης ορισμένων από αυτά (νταμιπικαντράνη, ριβαροξαμπάνη) σε περίπτωση αιμορραγίας, αν και τα PCCs έχουν χρησιμοποιηθεί για το σκοπό αυτό. Τα δεδομένα για την ασφάλεια των νέων φαρμάκων είναι ακόμα λιγοστά και απαιτείται μεγαλύτερος αριθμός ασθενών (μελέτες φάσης IV και κλινική εμπειρία μετά την ευρεία κυκλοφορία των νέων φαρμάκων) για τη διεξαγωγή ασφα-

λών συμπερασμάτων και για την κατανόηση των παρενεργειών από τη δράση των νέων αυτών φαρμάκων. Εν τούτοις μερικά από τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά (ριβαροξαμπάνη και απιξαμπάνη) είναι πιο ασφαλή από την κλασική θεραπεία (ενοξαπαρίνη/ανταγωνιστές βιταμίνης Κ) της ΦΘΝ με σημαντική μείωση της συχνότητας μείζονος αιμορραγίας, ενώ η απιξαμπάνη ήταν εξίσου ασφαλής με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά τις μείζονες αιμορραγίες στη μελέτη δευτερογενούς πρόληψης AMPLIFY-EXT, όπως προαναφέρθηκε. Παρόλα αυτά η έρευνα συνεχίζεται για τη δημιουργία νέων ασφαλέστερων και αποτελεσματικότερων φαρμάκων για τη θεραπεία και δευτερογενή πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου.

## Βιβλιογραφία

- Levi M. Reverse engineering for new oral anticoagulants: non-specific reversal agents and the anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban. *Thromb Haemost*; 108: 201-202.
- Lefebvre P, Coleman CI, Bookhart BK, Wang ST, Mody SH, Tran KN, et al. Cost-effectiveness of rivaroxaban compared with enoxaparin plus a vitamin K antagonist for the treatment of venous thromboembolism. *J Med Econ*. 2013; in press.
- Seaman CD, Smith KJ, Ragni MV. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus warfarin anticoagulation for the prevention of recurrent venous thromboembolism: A U.S. perspective. *Thromb Res*. 2013; in press.
- Shamoun FE, Martin EN, Money SR. The novel anticoagulants: the surgeons' prospective. *Surgery*; 153: 303-307.
- Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med*; 172: 397-402.
- Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ET. New Oral Anticoagulants Increase Risk for Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*.
- Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med*; 368: 1272-1274.
- Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*; 124: 1573-1579.
- Tsiara S, Pappas K, Boutsis D, Laffan M. New oral anticoagulants: should they replace heparins and warfarin? *Hellenic J Cardiol*; 52: 52-67.
- Mavrakanas T, Bounameaux H. The potential role of new oral anticoagulants in the prevention and treatment of thromboembolism. *Pharmacol Ther*; 130: 46-58.
- Sattari M, Lowenthal DT. Novel oral anticoagulants in development: Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban. *Am J Ther*; 18: 332-338.
- Liem TK, Deloughery TG. Direct thrombin inhibitors for the treatment of venous thromboembolism: analysis of the Dabigatran versus Warfarin clinical trial. *Semin Vasc Surg*; 24: 157-161.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2342-2352.
- <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00680186?term=NCT00680186&rank=1>.
- Phase III Study Testing Efficacy & Safety of Oral Dabigatran Etxilate vs Warfarin for 6 m Treatment for Acute Symp VTE.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*; 368: 709-718.
- Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ, Haas S, Huisman MV, Hull RD, et al. 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.
- Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*; 363: 2499-2510.
- Cohen AT, Dobromirski M. The use of rivaroxaban for short- and long-term treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*; 107: 1035-1043.
- 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.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*; 369: 799-808.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*; 368: 699-708.
- Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*; 366: 1287-1297.