

Νεότερα Αντιπηκτικά. Πότε και σε Ποιούς;

ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ Γ. ΠΙΠΙΛΗΣ

Α' Καρδιολογική Κλινική, Διαγνωστικό και
Θεραπευτικό Κέντρο Αθηνών «ΥΓΕΙΑ»

Λέξεις Ευρετηρίου:

Νεότερα αντιπηκτικά, Κολπική μαρμαρυγή,
Φλεβοθρόμβωση, Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban

Αθανάσιος Γ. Πιπιλής

Διευθυντής Α' Καρδιολογικής Κλινικής, Διαγνωστικό και
Θεραπευτικό Κέντρο Αθηνών "ΥΓΕΙΑ"

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Ερυθρού Σταυρού 4, Μαρούσι 151 23
Τηλ: +30210 6867000
E-mail: a.pipilis@hygeia.gr

Οταν ιδρύθηκε η Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία το 1948, η από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία βρισκόταν στα πρώτα της βήματα, ενώ η ηπαρίνη και η στρεπτοκινάση ήταν ήδη γνωστές. Στο κλασικό σύγγραμμα της εποχής εκείνης, Diseases of the Heart του Charles Friedberg η δικουμαρόλη αναφέρεται στην αντιμετώπιση της φλεβοθρόμβωσης και της πρόληψης των θρομβωτικών επιπλοκών του εμφράγματος και της καρδιακής ανεπάρκειας.¹ Λίγα χρόνια νωρίτερα, το 1940, ερευνώντας την αιτία που προκαλούσε αιμορραγίες στις αγελάδες ενός αγρότη στο Wisconsin, ανακαλύφθηκε από τον χημικό Karl Paul Link η κουμαρίνη στο αλλοιωμένο τριφύλλι.² Η ουαρφαρίνη (Warfarin από το ακρωνύμιο Wisconsin Alumni Research Foundation) σίγουρα έθεσε την βάση της αντιπηκτικής αγωγής και κυριάρχησε για πολλές δεκαετίες ως η μόνη διαθέσιμη per os αγωγή μέχρι τις μέρες μας. Είναι η αγωγή που επέτρεψε την ομαλή λειτουργία των μηχανικών καρδιακών βαλβίδων και που μείωσε εντυπωσιακά τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια στην κολπική μαρμαρυγή για να αναφερθούμε σε δύο μόνο από τις ενδείξεις χορήγησής της. Η χρήση των κουμαρινικών όμως δεν ήταν ποτέ εύκολη. Το στενό θεραπευτικό εύρος, το απρόβλεπτο αντιπηκτικό αποτέλεσμα, η ανάγκη συχνών μετρήσεων του INR και οι συχνές προσαρμογές της δόσολογίας, η σχετικά αργή έναρξη και αποδρομή της δράσης, οι αλληλεπιδράσεις με φαγητά και φάρμακα ήταν μειονεκτήματα που η φαρμακολογία έπρεπε να διορθώσει.

Τα νεότερα αντιπηκτικά εξελίχθηκαν με στόχο να μειωθούν τα παραπάνω προβλήματα. Τα νεότερα αντιπηκτικά δρουν άμεσα και στοχευμένα σε έναν παράγοντα του καταρράκτη της πήξης (IIa ή Xa) και έτσι στην βιβλιογραφία καθιερώνεται για αυτά ο όρος DOAC (Direct acting Oral Anticoagulants). Σήμερα, κλινικά διαθέσιμα στην χώρα μας είναι το dabigatran (αντι-IIa), το rivaroxaban και το apixaban (αντι-Xa). Παρόλο ότι το καθένα έχει διαφορετικά φαρμακολογικά χαρακτηριστικά, το κοινό γνώρισμα είναι η χορήγησή τους χωρίς την ανάγκη εργαστηριακής παρακολούθησης, η ταχεία έναρξη δράσης και η απουσία διατροφικών αλληλεπιδράσεων.³ Όμως, η επιλογή της δόσης (ή και του φαρμάκου ακόμα) εξαρτάται από την νεφρική λειτουργία, παράγοντας που καθορίζει και την ταχύτητα αποκατάστασης της πήξης με την διακοπή. Και εδώ υπάρχουν αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικές (π.χ. βεραπαμίλη και dabigatran, διλτιαζέμη και apixaban) που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Φυσικά το κόστος και η μη εξοικείωση είναι ένας παράγοντας ανασταλτικός⁴ αλλά προοδευτικά η χρήση των DOAC αυξάνεται όχι μόνο ως αντικαταστάτης των κουμαρινικών αλλά και ως αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς που ενώ θα είχαν ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή υπήρχε δισταγμός στην χορήγησή της.

Τα τελευταία χρόνια μια τεράστια σειρά μελετών όπου

συγκρίνεται η κλασική αντιπηκτική αγωγή των κουμαρινικών με τα νεότερα αντιπηκτικά σε νοσήματα που χρήζουν αντιπηκτικής αγωγής έχουν δημοσιευθεί και αλλάξει ριζικά τις σχετικές κατευθυντήριες συστάσεις.

Στην κολπική μαρμαρυγή μετά τις μελέτες RE-LY, ROCKET-AF και ARISTOTLE γνωρίζουμε ότι τα νεότερα αντιπηκτικά είναι εξίσου καλά ή και καλύτερα από τα κουμαρινικά.⁵ Οι μελέτες ήταν σχεδιασμένες ως μελέτες μη-κατωτερότητας, όμως σε μερικά σημεία διαπιστώθηκε ανωτερότητα. Στον Πίνακα φαίνεται ότι το κύριο πλεονέκτημα των DOAC είναι ο μικρότερος κίνδυνος ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, ένα σημαντικό πλεονέκτημα που σταθερά διαπιστώνεται με την χρήση των DOAC σε κάθε ένδειξη, όχι μόνο σε κλινικές τυχαίοποιημένες μελέτες αλλά και σε μελέτες καθημερινής χρήσης (real world). Για το λόγο αυτό τα DOAC προτιμώνται έναντι των κουμαρινικών στις τρέχουσες κατευθυντήριες συστάσεις της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας.⁶

Πίνακας. Σύνοψη (ποιοτική) των μελετών νεότερων αντιπηκτικών σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή

Συγκριτικά με ουαρφαρίνη	Dabigatran 150/110 mg x2	Rivaroxaban 20 mg x1	Apixaban 5 mg x2
Μελέτη	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
Ισχαιμικά ΑΕΕ	Λιγότερα/Ίδια	Ίδια	Ίδια
Αιμορραγικά ΑΕΕ	Λιγότερα	Λιγότερα	Λιγότερα
Μειζονες αιμορραγίες	Ίδιες/Λιγότερες	Ίδιες	Λιγότερες
Αιμορραγίες πεπτικού	Περισσότερες/Ίδιες	Περισσότερες	Ίδιες

Στην φλεβοθρόμβωση (πνευμονική εμβολή/εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) οι μελέτες RECOVER, EINSTEIN και AMPLIFY συνέκριναν την κλασική θεραπεία με ΗΧΜΒ/κουμαρινικά με τα DOAC. Τα DOAC ήταν εξίσου προστατευτικά όσον αφορά τις υποτροπές φλεβοθρόμβωσης με λιγότερες μείζονες αιμορραγίες (ιδιαίτερα το apixaban και το rivaroxaban).⁷ Επειδή τα DOAC είναι ιδιαίτερα ελκυστικά για εξωνοσοκομειακή θεραπεία και με βάση την παρατηρημένη ασφάλεια όσον αφορά τις αιμορραγίες το τοπίο για την μακροχρόνια αγωγή μετά από επεισόδιο πνευμονικής εμβολής/φλεβοθρόμβωσης φαίνεται να αλλάζει.⁸

Οι μελέτες RE-MEDY, RE-SONATE, EINSTEIN-EXT και AMPLIFY-EXT είχαν διαφορετικό σχεδιασμό (σύγκριση DOAC με κουμαρινικά στην πρώτη,

και με placebo στις άλλες, αλλά και με διαφορετική διάρκεια αγωγής). Αν μπορεί κανείς να περιγράψει σύντομα τα συμπεράσματα θα σημείωνε την αποτελεσματική προστασία των DOAC με ελάχιστο αιμορραγικό κίνδυνο. Η σύγκριση του dabigatran με τα κουμαρινικά στην πρώτη μελέτη έδειξε ισοδυναμία προφύλαξης από θρόμβωση με ίδιο αιμορραγικό κίνδυνο, ενώ στις άλλες μελέτες και τα τρία DOAC σε σύγκριση με placebo έδειξαν μεγάλη μείωση του κινδύνου θρόμβωσης κατά 80-90% με κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας πολύ χαμηλό και κίνδυνο αξιοσημείωτης αιμορραγίας της τάξης του 3-6%.⁹

Σχετικά με την πρόληψη της φλεβοθρόμβωσης μετά από μείζονες ορθοπεδικές χειρουργικές επεμβάσεις όλα τα DOAC έχουν μελετηθεί σε εκτεταμένο πρόγραμμα κλινικής έρευνας (RECORD, Re-NOVATE, Re-MODEL, RE-MOBILIZE, AVANCE) έναντι της ενοξαπαρίνης. Τα DOAC είναι εξίσου αποτελεσματικά στην πρόληψη θρομβοεμβολής (το rivaroxaban καλύτερο από την ενοξαπαρίνη, τα άλλα δύο το ίδιο αποτελεσματικά) ενώ οι αιμορραγίες έτειναν να είναι περισσότερες με το rivaroxaban, ίδιες με το dabigatran και λιγότερες με το apixaban.¹⁰

Τα παραπάνω καλά αποτελέσματα με τα DOAC δεν καταγράφθηκαν όταν το dabigatran δοκιμάστηκε σε μεταλλικές καρδιακές βαλβίδες.¹¹ Ίσως η μηχανική βαλβίδα ενεργοποιώντας τον ενδογενή μηχανισμό πήξης επάγει την σύνθεση θρομβίνης σε τοπικές συγκεντρώσεις τις οποίες το dabigatran αδυνατεί να αναστείλει. Αντίθετα, τα κουμαρινικά με επιπλέον αντι-ΙΧ και Χ δράση μειώνουν την παραγωγή θρομβίνης. Οι αντι-Χα DOAC δεν δοκιμάστηκαν καν σε αυτό το πεδίο μετά την αποτυχία του dabigatran. Αντίθετα, υπάρχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον σε τρεις άλλες κατηγορίες ασθενών: καρκινοπαθείς, ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαδερμική τοποθέτηση αορτικής βαλβίδος (TAVR) και ασθενείς με αθηρωματική νόσο.

Οι ασθενείς με ενεργό καρκίνο έχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολής και παρότι μέρος των ασθενών στις μελέτες που αναφέρθηκαν πιο πάνω είχαν καρκίνο, τώρα βρίσκονται σε εξέλιξη μελέτες αποκλειστικά σε καρκινοπαθείς.¹² Έτσι θα υπάρξουν μελέτες σύγκρισης αντι-Χα αντιπηκτικού (rivaroxaban, apixaban) με ΗΧΜΒ (SELECT-D, ADAM-VTE) σε ασθενείς με καρκίνο και φλεβοθρόμβωση, αλλά και μελέτες σύγκρισης αντι-Χα με placebo (CASINI, AVERT) σε καρκινοπαθείς χωρίς ήδη εκδηλωμένη φλεβοθρόμβωση.

Όσον αφορά τους ασθενείς μετά από TAVR, πρόσφατα έχει δοθεί ιδιαίτερο ενδιαφέρον στο φαινόμενο της υποκλινικής θρόμβωσης των πτυ-

χών που φαίνεται να σχετίζεται με την εμφάνιση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Έτσι, πέρα από την συνήθη (αν και μη απόλυτα τεκμηριωμένη) αντιαιμοπεταλιακή αγωγή υπάρχουν σε εξέλιξη μελέτες με DOAC έναντι αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (GALILEO, ATLANTIS).

Τα νεότερα αντιπηκτικά έχουν μπει στην καθημερινή κλινική πράξη σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή ή θρομβοεμβολική νόσο, ενώ μελετώνται σε νέες ενδείξεις. Η επιλογή φαρμάκου είναι θέμα κλινικής κρίσης με βάση τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ασθενή

Στην χρόνια αθηρωματική νόσο (στεφανιαία, περιφερική αγγειοπάθεια) πρόσφατα δεδομένα εισάγουν την έννοια της «αγγειακής» δόσης του rivaroxaban. Στην μελέτη ATLAS TIMI 51, μικρή δόση rivaroxaban μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο μείωσε τα ισχαιμικά συμβάντα, όμως αύξησε τις αιμορραγίες.¹³ Η μελέτη COMPASS χρησιμοποίησε την ίδια μικρή δόση σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία ή περιφερική αγγειακή νόσο. Ο συνδυασμός 2.5 mg x2 rivaroxaban και ασπιρίνης έναντι μόνης της ασπιρίνης μείωσε τα ισχαιμικά συμβάντα, όμως και πάλι υπήρξε μικρή αύξηση αιμορραγιών.¹⁴ Επομένως δεν είναι ακόμα σαφές αν στην χρόνια φάση η βέλτιστη αγωγή είναι απλή αντιαιμοπεταλιακή, διπλή αντιαιμοπεταλιακή (όπως έδειξε η PEGASUS με μικρή δόση ticagrelor), ή συνδυαστική αγωγή αντιαιμοπεταλιακού και DOAC. Πάντως, όλο και περισσότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι σε άτομα με κοιλιακή μαρμαρυγή (και επομένως με ένδειξη αντιπηκτικής αγωγής) και τοποθέτηση stent η αντιθρομβωτική αγωγή μπορεί να απλουστευθεί χρησιμοποιώντας DOAC και ένα αντιαιμοπεταλιακό αποφεύγοντας την επικίνδυνη για αιμορραγία τριπλή αγωγή (ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, κουμαρινικό).¹⁵⁻¹⁷

Από τα παραπάνω δεδομένα είναι φανερό ότι τα DOAC έχουν μπει στην καθημερινή κλινική πράξη ιδίως για τις τεκμηριωμένες ενδείξεις όπως η κοιλιακή μαρμαρυγή και η θρομβοεμβολική νόσος. Υπάρχουν όμως ακόμα πολλά ερωτήματα. Δεν υπάρχουν απευθείας συγκρίσεις μεταξύ των DOAC και επομένως η προτίμηση κάποιου φαρμάκου είναι θέμα κλινικής κρίσης με βάση τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ασθενή, όπως η νεφρική λειτουργία ή το ιστορικό αιμορραγιών.¹⁸ Ένα πρόβλημα που αναδεί-

χθηκε από τις καταγραφικές μελέτες «πραγματικού κόσμου» (real world data) είναι η υποδοσολόγηση των DOAC χωρίς να πληρούνται τα αυστηρά κριτήρια χρήσης των μικρών δόσεων.¹⁹ Αυτό μπορεί να αποτελεί πρόβλημα ιδιαίτερα για το arixaban, καθώς η «δημοφιλής» δόση 2.5 mg δεν έχει δοκιμασθεί επαρκώς. Ο φόβος αιμορραγιών που αρχικά είχε τρομοκρατήσει ασθενείς και ιατρούς έχει παρέλθει. Η σωστή επιλογή φαρμάκου και δόσης μειώνει τον αναπόφευκτο κίνδυνο αιμορραγίας που ενέχει οποιαδήποτε αντιπηκτική αγωγή. Εξ άλλου η γρήγορη αποδρομή της δράσης των DOAC καθιστά την γεφυρική αγωγή σε περίπτωση χειρουργικής επέμβασης περιπτή και η ύπαρξη αντιδότη (αυτή την στιγμή μόνο για το dabigatran) καθησυχάζει ακόμα περισσότερο.²⁰ Φυσικά, οι ασθενείς με πολύ μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης δεν είναι κατάλληλοι για DOAC.

Ερωτηματικά εξακολουθούν να υπάρχουν. Καθώς δεν υπάρχει εργαστηριακή παρακολούθηση της αντιπηκτικής δράσης, δεν είναι σαφής η στρατηγική μετά από αιμορραγία ή θρομβοεμβολή. Επειδή είναι γνωστή η ευρεία διακύμανση του αντιπηκτικού αποτελέσματος από ασθενή σε ασθενή, ενδεχομένως η μέτρηση επιπέδων και δραστηριότητας των DOAC σε ορισμένες περιπτώσεις (μεγάλη ηλικία, ακραίες τιμές σωματικού βάρους, επιλογή χρόνου ημι-επιέγουςας επέμβασης) να είναι χρήσιμη.²¹

Επειδή η χρήση των αντιπηκτικών φαρμάκων κινείται σε στενά όρια ανάμεσα στην θρόμβωση και την αιμορραγία, κάθε κλινική επιλογή πρέπει να συζητείται με τον ασθενή και οι αποφάσεις να λαμβάνονται από κοινού. Η χρήση των DOAC διευκολύνει τις επιλογές καθώς τα φάρμακα αυτά είναι εύχρηστα, αποτελεσματικά και ασφαλή.

Βιβλιογραφία

1. Charles Friedberg. Diseases of the Heart. Philadelphia and London, WB Saunders company 1950
2. Kresge N, Simoni RD, Hill RL. Hemorrhagic sweet clover disease, dicumarol, and warfarin: the work of Karl Paul Link. J Biol Chem 2005; 280: e5-e6
3. Cabral KP. Pharmacology of the new target-specific oral anticoagulants. J Thromb Thrombolysis 2013; 36: 133-140
4. Papakonstantinou P, Asimakopoulou N, Gargeraki A et al. Anticoagulation management in non-valvular atrial fibrillation in rural and remote Crete. A single-center study from the region of Sitia. Hellenic J Cardiol 2016; 57: 279-281
5. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014; 383:

- 955–962
6. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–2962
 7. Cohen AT, Hamilton M, Mitchell SA et al. Comparison of the novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in the Initial and Long-Term Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2015; 10: e0144856. doi:10.1371/journal.pone.0144856
 8. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35: 3033–3080
 9. Cohen AT, Hamilton M, Bird A et al. Comparison of the Non-VKA Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran and Rivaroxaban in the Extended Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2016; 8: e0160064. doi:10.1371/journal.pone.0160064
 10. Rachidi S, Aldin EA, Greenberg C et al. The use of novel oral anticoagulants for thromboprophylaxis after elective major orthopedic surgery. *Expert Rev Hematol* 2013; 6: 677–695
 11. Eikelboom J, Connolly SJ, Brueckmann M et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369: 1206-1214
 12. Gerotziakas G, Mahé I, Elalamy I. New orally active anticoagulant agents for the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 423–436
 13. Mega J, Braunwald E, Wiviott S et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9-19
 14. Eikelboom J, Connolly SJ, Bosch J et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1319-1333
 15. Pipilis A, Lazaros G, Tsakonas G, Stefanadis C. Triple antithrombotic therapy with aspirin, a thienopyridine derivative plus oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. *Hellenic J Cardiol* 2010; 51: 330-337
 16. Gibson CM, Mehran R, Bode C et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423-2434
 17. Cannon CP, Bhatt D, Oldgren J et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377: 1513-1524
 18. Diener HC, Aisenberg J, Ansell G et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J* 2017; 38: 860-868
 19. Nielsen PB Skjoth F, Sogaard M et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017; 356: j510. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j510>
 20. Pollack RV, Reilly PA, van Ryn J et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017; 377: 431-441
 21. Pipilis A, Makrygiannis S, Anagnostou G et al. Dabigatran plasma levels, aPTT and thromboelastography in patients with AF: implications for allowing early non-elective surgical procedures. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 44: 9-13

Novel anticoagulants. When and for whom.

Athanasios G. Pipilis, FESC, FACC

1st Cardiac department, Diagnostic and Therapeutic Centre of Athens "HYGEIA"

The novel direct acting oral anticoagulant drugs after being extensively studied in clinical trials of patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism are recommended in the relevant guidelines. The balance between bleeding risk and overall benefit seems favourable and they are used in everyday practice increasingly since their use is easier than traditional vitamin K antagonists. Since no direct comparison between agents are available the choice of any particular drug should be made by careful assessment of each patient's characteristics. These drugs are being tested currently for the prevention of thrombosis in patients with other conditions such as cancer, transdermal valve replacement or chronic cardiovascular disease.

KEYWORDS: Direct acting anticoagulants, Atrial fibrillation, Venous thromboembolism, Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban