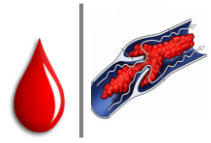




**ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



**Διπλωματική Εργασία**  
**Αντιπηκτική αγωγή στην Καρδιολογία**

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών**  
**ΘΡΟΜΒΩΣΗ – ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ**  
**Επιστημονική Υπεύθυνη: Καθηγήτρια Ωρ. Σ. Τραυλού**

**ΟΝΟΜΑ: ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ Ι. ΧΡΙΣΤΟΠΟΥΛΟΣ**  
**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΓΕΡΑΣΙΜΟΣ ΦΙΛΙΠΠΑΤΟΣ**

**Έτος εισαγωγής: 2009-2010**

**ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

Μέρος Α:	Μηχανισμός Αιμόστασης .....	6
I.	Αρχική αιμόσταση .....	7
II.	Μηχανισμός της πήξης .....	8
	Σύστημα επαφής .....	9
	Σχηματισμός προθρομβινάσης .....	9
	Σχηματισμός θρομβίνης .....	9
	Σχηματισμός ινώδους .....	9
	Σταθεροποίηση ινώδους .....	9
III.	Μηχανισμός ινωδόλυσης .....	10
	Φυσιολογικοί ανασταλτές της πήξης .....	11
	Αντιθρομβίνη III .....	11
	Πρωτεΐνη C .....	12
	Πρωτεΐνη S .....	12
	Θρομβοδουλίνη .....	12
	Αναστολέας της οδού του ιστικού παράγοντα .....	12
Μέρος Β:	Αντιπηκτική αγωγή .....	13
I.	Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη .....	14
	Ιστορική αναδρομή .....	14
	Φαρμακολογία .....	14
	Μεταβολισμός .....	15
	Εργαστηριακός έλεγχος .....	16
	Παρενέργειες .....	16
II.	Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους .....	18
	Ιστορική αναδρομή .....	18
	Φαρμακολογία .....	18
	Μεταβολισμός .....	19

Εργαστηριακός έλεγχος .....	20
Παρενέργειες .....	20
Διαθέσιμες ηπαρίνες .....	20
III. Κουμαρινικά .....	21
Ιστορική αναδρομή .....	21
Φαρμακολογία.....	21
Μεταβολισμός .....	22
Ενδείξεις – Αντενδείξεις .....	25
Εργαστηριακή παρακολούθηση .....	25
Επιπλοκές .....	26
IV. Danaparoid.....	27
V. Αναστολείς παράγοντα Χα .....	28
Έμμεσοι αναστολείς .....	28
Fondaparinux .....	28
Παρουσίαση.....	28
Φαρμακολογία – Μεταβολισμός .....	28
Ενδείξεις .....	28
Διαχείριση αιμορραγίας .....	30
Idraparinux .....	30
Άμεσοι αναστολείς FXa .....	30
Rivaroxaban .....	30
Παρουσίαση .....	30
Φαρμακολογία .....	30
Ενδείξεις .....	31
Apixaban .....	33
Παρουσίαση .....	33

	Κλινικές μελέτες .....	33
VI.	Αναστολείς θρομβίνης (IIa) .....	34
	Άμεσοι αναστολείς θρομβίνης .....	34
	Παρεντερικώς χορηγούμενοι .....	34
	Ιρουδίνη .....	34
	Ιστορική αναδρομή .....	34
	Φαρμακολογία – Μεταβολισμός .....	34
	Εργαστηριακή παρακολούθηση .....	35
	Παρενέργειες .....	35
	Κλινική χρήση .....	35
	Βιβαλιρουδίνη .....	36
	Φαρμακολογία – Μεταβολισμός .....	36
	Κλινικές ενδείξεις .....	36
	Αντενδείξεις – Παρενέργειες .....	37
	Argatroban .....	37
	Από του στόματος χορηγούμενοι .....	37
	Dabigatran .....	37
	Παρουσίαση .....	37
	Φαρμακολογία .....	37
	Κλινικές ενδείξεις .....	38
Μέρος Γ:	Παράρτημα .....	39
	Στόχοι αντιθρομβωτικής αγωγής .....	40
	Αντιθρομβωτική αγωγή σε STEMI .....	41
	Αντιθρομβωτική αγωγή σε STEMI χωρίς επανααιμάτωση .....	42
	Αντιαμοπεταλιακή αγωγή σε STEMI .....	43
	Αντιπηκτική αγωγή σε STEMI .....	44

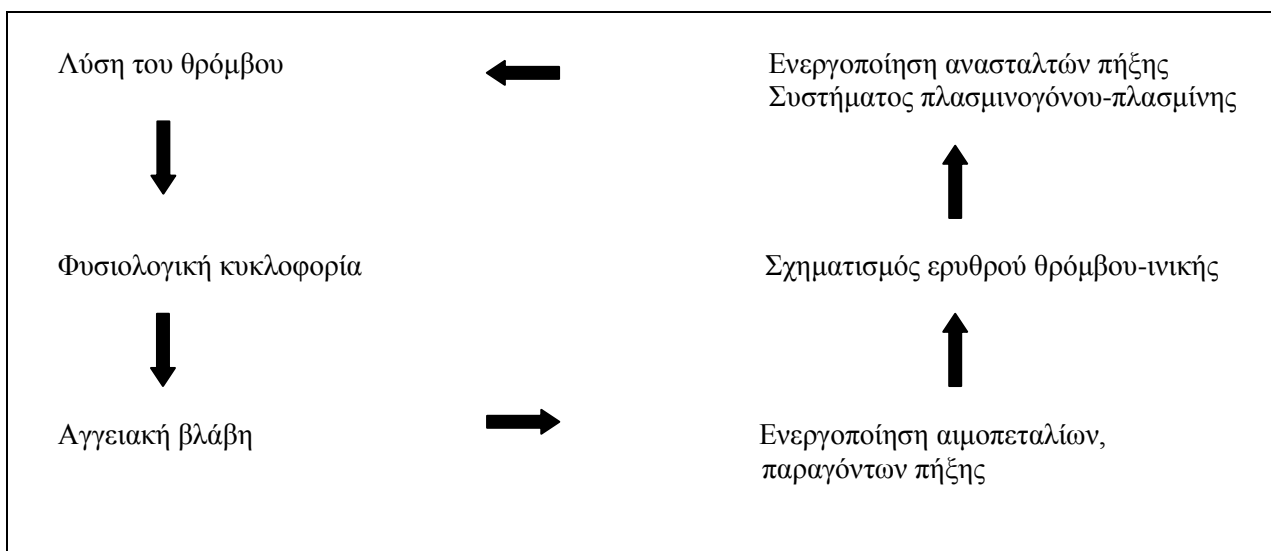
Αντιαμοπεταλιακή αγωγή σε NSTEMI .....	45
Ενδοφλέβια αντιαμοπεταλιακή αγωγή σε NSTEMI .....	46
Αντιπηκτική αγωγή σε NSTEMI .....	47
Αντιθρομβωτική αγωγή σε ACS που υποβάλλονται σε επαναιμάτωση .....	48
Θρομβοπροφύλαξη σε κολπική μαρμαρυγή .....	49
Προφύλαξη θρομβοεμβολικών επεισοδίων .....	50
Μέρος Δ: Βιβλιογραφία .....	53

Η αιμόσταση είναι ένα πολύπλοκο σύστημα μηχανισμών που περιλαμβάνει τη συμμετοχή στοιχείων και παραγόντων του αίματος, καθώς και των περιβαλλόντων ιστών. Αποσκοπεί στην παρεμπόδιση της αιμορραγίας επί αγγειακής ρήξης αφενός, και τη διατήρηση της ομαλής κυκλοφορίας του αίματος αφετέρου. Στο αγγειακό σύστημα με ανέπαφο το ενδοθήλιο, κυκλοφορεί απρόσκοπτα το αίμα χωρίς ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης. Η ενεργοποίησή του ξεκινά τη στιγμή της ενδοθηλιακής βλάβης ή του τραυματισμού ενός αγγείου και αποσκοπεί στην αναχαίτιση της αιμορραγίας με τη δημιουργία του ενδαγγειακού θρόμβου.

Η φυσιολογική κυκλοφορία του αίματος εξασφαλίζεται από την ισορροπία μεταξύ προπηκτικών και αντιπηκτικών παραγόντων. Η αιμόσταση εξελίσσεται με μια σειρά αλληλοδιαδόχων αντιδράσεων μεταξύ των παραγόντων αυτών που διέπονται από αυτοκαταλυτικούς μηχανισμούς και μηχανισμούς ανάδρασης. Μόλις συμβεί η λύση της συνέχειας του αγγείου και πιο συγκεκριμένα του ενδοθηλίου του, η ισορροπία εκτρέπεται προς τους προπηκτικούς μηχανισμούς για ευόδωση της πήξης και της αποκατάστασης της συνέχειας του αγγειακού τοιχώματος. Στη συνέχεια ενεργοποιούνται οι αντιπηκτικοί μηχανισμοί για την αποφυγή της θρόμβωσης και την εξασφάλιση της ομαλής ροής του αίματος. Σε αυτούς περιλαμβάνονται οι ανασταλτές της πήξης (πρωτεΐνη C, πρωτεΐνη S, θρομβοδουλίνη κ.ά.) και το σύστημα πλασμινογόνου – πλασμίνης που επιτυγχάνει τη λύση της ινικής. Έτσι αποκαθίσταται η ομαλή κυκλοφορία του αίματος στο αγγείο (σχήμα 1). Όλα αυτά συμβαίνουν ταυτόχρονα, με διαφορετική ένταση ανά δεδομένη χρονική στιγμή. Διαταραχή της ευαίσθητης αυτής ισορροπίας προς τη μία ή την άλλη κατεύθυνση οδηγεί σε αιμορραγία ή θρόμβωση. Συγκεκριμένα ανεπάρκεια του μηχανισμού πήξης ή υπέρμετρη δραστηριότητα της ινωδόλυσης εκδηλώνεται με αιμορραγική διάθεση. Αντίστροφα υπερβολική ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης ή ανεπάρκεια της ινωδόλυσης οδηγεί σε θρομβωτικές εκδηλώσεις.

Στη διαδικασία της αιμόστασης εμπλέκονται τα αιμοπετάλια, οι παράγοντες πήξης και το ενδοθήλιο που αποτελούν την τριάδα του Virchow. Η αιμόσταση είναι ένα σύνθετο φαινόμενο που περιλαμβάνει όλες τις διεργασίες που αρχίζουν από τον τραυματισμό του ενδοθηλίου του αγγείου (κάταγμα, βακτήρια, ιοί, τοξίνες, αιμοδυναμικό stress, οξειδωση λιποπρωτεϊνών) και που για περιγραφικούς λόγους διακρίνεται σε τρία στάδια:

- I. Την αρχική αιμόσταση (σχηματισμός του πρωτογενούς λευκού θρόμβου),
- II. Το μηχανισμό της πήξης του αίματος (σχηματισμός του δευτερογενούς ερυθρού θρόμβου),
- III. Το μηχανισμό της ινωδόλυσης



Σχήμα 1: Αιμοστατική ισορροπία προς εξασφάλιση της συνέχειας του ενδοθηλίου, της ομαλής κυκλοφορίας του αίματος στο αγγείο.

## I. ΑΡΧΙΚΗ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

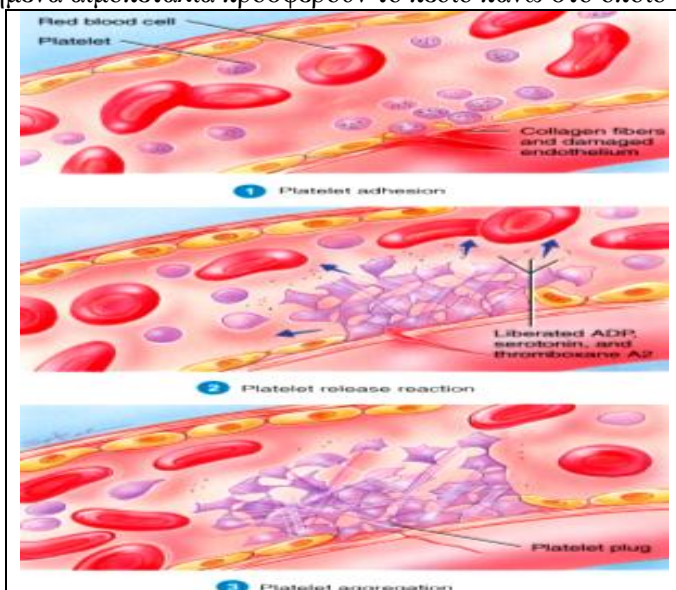
Μόλις συμβεί ο τραυματισμός του ενδοθηλίου του αγγείου ξεκινά το πρώτο στάδιο της αιμόστασης για το σχηματισμό του λευκού θρόμβου. Επιτελείται σε τρία διαδοχικές φάσεις, στις οποίες βασικό ρόλο διαδραματίζουν τα αιμοπετάλια, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και το υπενδοθήλιο. Οι φάσεις αυτές είναι οι ακόλουθες:

1. Η προσκόλληση (adhesion), που διακρίνεται σε πρόσδεση μετά την επαφή των αιμοπεταλίων στο σημείο της βλάβης και το άπλωμα πάνω στην υπενδοθηλιακή στοιβάδα.
2. Η συσσώρευση (aggregation), που διακρίνεται σε αναστρέψιμη και μη αναστρέψιμη.
3. Η αντίδραση απόδοσης (release reaction). (εικόνα 1)

Μετά τον τραυματισμό του ενδοθηλίου και την αποκάλυψη της υπενδοθηλιακής στοιβάδας, τα μη ενεργοποιημένα αιμοπετάλια προσκολλώνται αρχικά στη φμπρονεκτίνη και τη λαμίνη, με αντίστοιχους υποδοχείς της μεμβράνης τους και έρχονται έτσι σε άμεση επαφή με το κολλαγόνο, το οποίο διεγείρει τους ειδικούς υποδοχείς του στα αιμοπετάλια. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την προσκόλληση στο κολλαγόνο της βασικής μεμβράνης, που διεγείρει τους ειδικούς υποδοχείς του στο αιμοπετάλιο. Ακολούθως ενεργοποιείται σύστημα πρωτεϊνών, που βρίσκεται αμέσως κάτω από την κυτταρική μεμβράνη, οι οποίες φωσφορυλιώνονται και διεγείρουν αντίστροφα από μέσα σημαντικούς υποδοχείς όπως οι GPIIb/IIIa και GPIb/V/IX. Οι υποδοχείς αυτοί των αιμοπεταλίων προσκολλώνται σε μόρια του παράγοντα von Willebrand (FvW) και έτσι ολοκληρώνεται η πρώτη φάση της προσκόλλησης.

Με την ενεργοποίηση του αιμοπεταλίου η φωσφορυλίωση οδηγεί σε μετακίνηση  $Ca^{+2}$  στο σωληναριακό σύστημα του αιμοπεταλίου, με αποτέλεσμα την απότομη συστολή των συστατών πρωτεϊνών του, που είναι υπεύθυνη για την αλλαγή του σχήματος του κυττάρου και την απελευθέρωση του περιεχομένου των κοκκίων. Οι κύριες ουσίες που απελευθερώνονται είναι το ADP, η θρομβοξάνη και η σεροτονίνη. Η μετακίνηση του ασβεστίου επιπλέον προκαλεί και αναστροφή των λιπιδίων της μεμβράνης του αιμοπεταλίου (flip-flop), φέρνοντας στην επιφάνεια ενεργά φωσφολιπίδια. Τα φωσφολιπίδια αυτά αποτελούν την επιφάνεια πάνω στην οποία εξελίσσεται η ενεργοποίηση των παραγόντων πήξης και ο σχηματισμός των πρώτων ιχνών θρομβίνης, η οποία επιτείνει τη συσσώρευση.

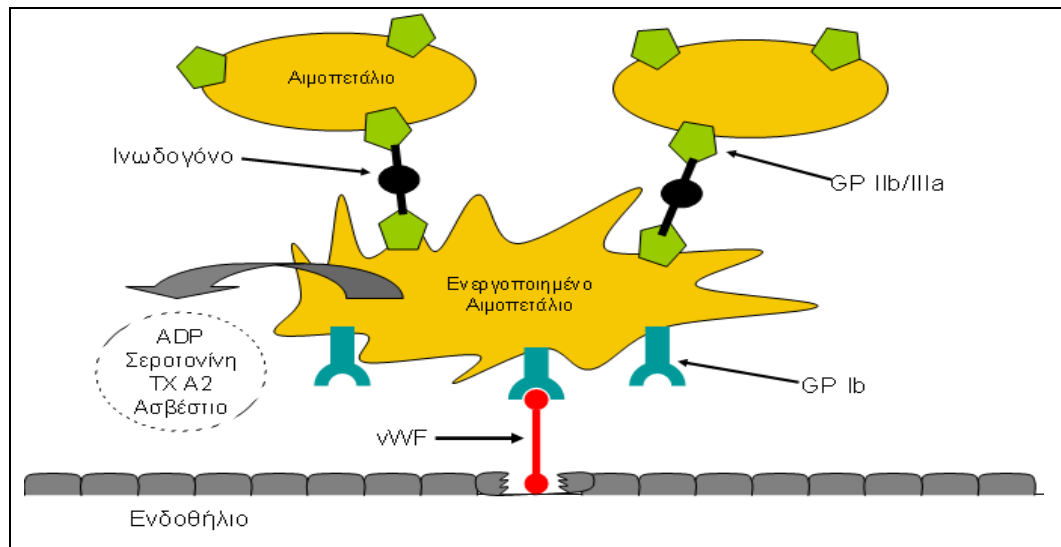
Ακολούθως τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια ενώνονται μεταξύ τους μέσω του ινωδογόνου και του FvW. Το ινωδογόνο διαδραματίζει τον κυριότερο ρόλο στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων μέσω του υποδοχέα τους GPIIb/IIIa, που είναι ο πολυπληθέστερος και ο πιο σπουδαίος στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων (σχήμα 1). Έτσι ο υποδοχέας GPIIb/IIIa, λόγω της μεγάλης σημασίας του στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, θεωρείται ιδανικός στόχος στην αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Επιπλέον από το αραχιδονικό οξύ, συστατικό των φωσφολιπιδίων της αιμοπεταλιακής μεμβράνης, συντίθεται η θρομβοξάνη  $A_2$ , που προάγει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και έχει αγγειοσυσταλτική ιδιότητα. Ο σχηματιζόμενος αιμοπεταλιακός θρόμβος αποφράσσει προσωρινά το ρήγμα του αγγείου και τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια προσφέρουν το πεδίο πάνω στο οποίο θα λάβει χώρα η πήξη του αίματος.



Εικόνα 1: Παρουσιάζονται οι φάσεις της πρωτογενούς αιμόστασης: 1. προσκόλληση-adhesion πάνω στο κολλαγόνο και το ενδοθήλιο 2. αντίδραση απόδοσης-release (ADP, σεροτονίνη,  $TXA_2$ ) 3. συσσώρευση-aggregation (σχηματισμός αιμοπεταλιακής πλάκας). (BASIC PRINCIPLES OF HEMOSTASIS)

Η αρχική αιμόσταση υπόκειται σε μηχανισμούς αυτοελέγχου:

1. Η ελάττωση των υποδοχέων ινωδογόνου στην ελεύθερη επιφάνεια του αιμοπεταλίου, όταν αυτό προσκολληθεί στην ινική.
2. Διακίνηση υποδοχέων από το εξωτερικό στο εσωτερικό του αιμοπεταλίου, με αποτέλεσμα ελάττωση του αριθμού των ενεργοποιημένων υποδοχέων στην εξωτερική του επιφάνεια.
3. Η παρουσία μιας ADP-άσης στην επιφάνεια των φυσιολογικών ενδοθηλιακών κυττάρων, που εξουδετερώνει το ADP, το οποίο προέρχεται από την τοπική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, επιβραδύνοντας έτσι την ενεργοποίηση περισσότερων αιμοπεταλίων.



Σχήμα 1: Απεικονίζεται η προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο υποκείμενο vWF του τραυματισμένου ενδοθηλίου μέσω του GPIb υποδοχέα και η συσώρευση των αιμοπεταλίων μέσω σύνδεσης του ινωδογόνου και των υποδοχέων τους GPIIb/IIIa. (Παρουσίαση της κ. Πολίτη από το μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών "Θρόμβωση, Αιμορραγία και Ιατρική των μεταγρίσεων")

## II. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΠΗΞΗΣ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Η ενεργοποίηση και η εξέλιξη του μηχανισμού της πήξης παρομοιάστηκε με καταρράκτη (MacFarlane, 1964), που περιλαμβάνει ένα σύνολο αλληλοδιαδόχων ενεργοποιήσεων πρωτεϊνών του πλάσματος (παράγοντες πήξης), οι οποίες με το σχηματισμό ενζυμικών συμπλεγμάτων οδηγούν στην ενεργοποίηση της θρομβίνης και τελικώς της ινικής. Η πήξη του αίματος υπόκειται σε αυτοέλεγχο:

1. Από τον αυτοκαταλυτικό ρόλο της θρομβίνης που περιορίζει την υπέρμετρη παραγωγή της,
2. Από τους φυσικούς ανασταλτές,
3. Από την κάθαρση των παραγόντων πήξης από το ήπαρ.

Οι παράγοντες πήξης κυκλοφορούν ως βιολογικά αδρανείς πρωτεΐνες και είναι γνωστή η δομή, το μοριακό βάρος και ο χρόνος ημίσειας ζωής τους. Είναι ενδοπεπτιδάσεις σερίνης δηλαδή ένζυμα που διασπούν πρωτεΐνες με ενεργό κέντρο τη σερίνη (ως ενεργό κέντρο ορίζεται το σημείο διάσπασης). Η ενεργοποίηση των παραγόντων πήξης γίνεται πάνω στην φωσφολιπιδική επιφάνεια των αιμοπεταλίων με τη συνέργεια των συμπαραγόντων πήξης (cofactors). Οι ενεργοποιημένοι παράγοντες πήξης αναφέρονται με το γράμμα a (activated), που ακολουθεί το λατινικό αριθμό. Όλες οι αντιδράσεις συνδέονται και αλληλοεξαρτώνται, για περιγραφικούς και μόνο λόγους διακρίνουμε τις ακόλουθες φάσεις:

- Σύστημα επαφής, ενεργοποίηση μηχανισμού
- Σχηματισμός προθρομβινάσης
  - α. Ενδογενής οδός
  - β. Εξωγενής οδός

- Σχηματισμός θρομβίνης



- Σχηματισμός ινώδους (δράση θρομβίνης)
- Σταθεροποίηση ινώδους (δράση FXIIIa)

### Σύστημα επαφής

Η ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης γίνεται με τη συμμετοχή αρνητικά φορτισμένων φωσφολιπιδίων (εδώ πιθανός θεωρείται ο ρόλος των αιμοπεταλίων), λιποπρωτεϊνών, ενδοτοξινών και των παραγόντων πήξης XII (Hageman), XI, της προκαλλικρεΐνης και του υψηλού μοριακού βάρους κιννογόνου. Ο παράγων XII ενεργοποιείται από τις αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες σε XIIa που ενεργοποιεί την προκαλλικρεΐνη σε καλλικρεΐνη. Η καλλικρεΐνη ενεργοποιεί το XII σε XIIa ο οποίος καταλύει την ενεργοποίηση του XI σε XIa.. Εναλλακτικά η ενεργοποίηση του XI μπορεί να καταλυθεί από την καλλικρεΐνη και το κιννογόνο χωρίς τη μεσολάβηση του XII. Βέβαια η καλλικρεΐνη που είναι απαραίτητη για την ενεργοποίηση του XI, δε σχηματίζεται απουσία του XII. Οι αντιδράσεις του συστήματος επαφής εκτός του ενδογενούς συστήματος της πήξης ενεργοποιούν και το σύστημα ινωδόλυσης μεταξύ άλλων.

### Σχηματισμός προθρομβινάσης

Στη φάση αυτή συμμετέχουν οι παράγοντες πήξης XII, XI, IX, VIII (ενδογενής οδός), ο VII (εξωγενής οδός), ο  $3^{9c}$  αιμοπεταλιακός παράγων PF3 και  $Ca^{+2}$ . Το σύμπλεγμα της προθρομβινάσης που σχηματίζεται στο τέλος αυτής της φάσης αποτελείται από τον ενεργό παράγοντα Xa, το Va, φωσφολιπίδια και ιόντα ασβεστίου και καταλύει την ενεργοποίηση της προθρομβίνης II σε ενεργό θρομβίνη IIa.. Οι παραπάνω παράγοντες λαμβάνουν μέρος σε δυο συστήματα ενεργοποίησης της θρομβίνης το ενδογενές και το εξωγενές.

α. ενδογενές σύστημα: μετά την ενεργοποίηση των παραγόντων πήξης XII, XI μέσω του συστήματος επαφής, ο παράγων XIa ενεργοποιεί παρουσία ιόντων ασβεστίου τον IX σε IXa. Ο IXa υπό μορφή συμπλέγματος με ασβέστιο, τον VIIIa και το PF3 ενεργοποιεί τον X σε Xa. Με τη σειρά του ο Xa υπό μορφή συμπλέγματος με τον παράγοντα Va, το PF3 και  $Ca^{+2}$  (προθρομβινάση) ενεργοποιεί την προθρομβίνη σε θρομβίνη.

β. εξωγενές σύστημα: η εξωγενής οδός ενεργοποιείται μετά τον τραυματισμό του αγγείου και την απελευθέρωση του ιστικού παράγοντα (ιστική θρομβοπλασίνη, TF- tissue factor) στο αίμα, ο οποίος είναι γλυκοπρωτεΐνη μονής αλυσού που παράγεται από ενδοθηλιακά κύτταρα, μακροφάγα, λείες μυϊκές ίνες και ινοβλάστες υπό την επίδραση κυττοκινών, ανοσοσυμπλεγμάτων και τοξινών. Ο παράγοντας VII ενεργοποιείται υπό την επίδραση του TF και κατόπιν σχηματίζει σύμπλεγμα VIIa-TF- $Ca^{+2}$  που με τη σειρά του καταλύει την ενεργοποίηση του X σε Xa και το σχηματισμός του συμπλέγματος της προθρομβινάσης (Xa-Va-φωσφολιπίδια- $Ca^{+2}$ ).

Τα δυο συστήματα (ενδογενές, εξωγενές) παλαιότερα θεωρούντο ξεχωριστά, σήμερα όμως είναι γνωστό ότι έχουν πολλαπλές αλληλοεπιδράσεις με κυριότερη την ενεργοποίηση του παράγοντα VII από τον IX και το αντίστροφο (σχήμα 2).

### Σχηματισμός θρομβίνης

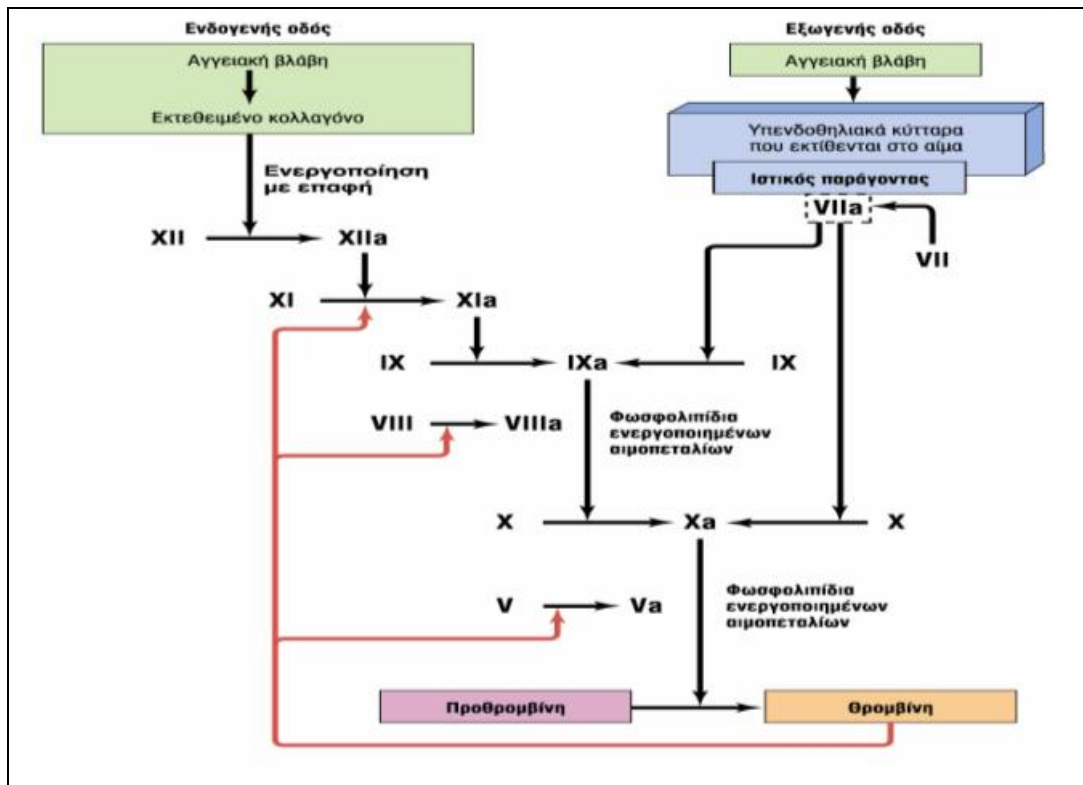
Το σύμπλεγμα της προθρομβινάσης (Xa-Va-PF3- $Ca^{+2}$ ) υδρολύει δυο πεπτιδικούς δεσμούς της προθρομβίνης και σχηματίζει τα κλάσματα A και B και το τμήμα που σχηματίζει την ενεργό θρομβίνη. Η θρομβίνη είναι ισχυρό πρωτεολυτικό ένζυμο που έχει ισχυρή συγγένεια με το ινωδογόνο.

### Σχηματισμός ινώδους

Η θρομβίνη υδρολύει το ινωδογόνο (τους δεσμούς Arg-Gly στις αλυσούες Aa και Bb), απελευθερώνει 2 μόρια ινωδοπεπτιδίου και οδηγεί στο σχηματισμό των διαλυτών μονομερών του ινώδους. Τα διαλυτά μονομερή του ινώδους πολυμερίζονται προς σχηματισμό δίκλωνων πολυμερών, που ακολούθως συνδέονται πλάγια για να σχηματίσουν ένα ισχυρά συνδεδεμένο πλέγμα ινώδους.

### Σταθεροποίηση ινώδους

Η θρομβίνη ενεργοποιεί τον παράγοντα XIII παρουσία  $Ca^{+2}$ . Με τη δράση του παράγοντα XIIIa γίνεται χιαστί σύνδεση μεταξύ των πολυμερών και δημιουργείται έτσι το σταθερό ινώδες.



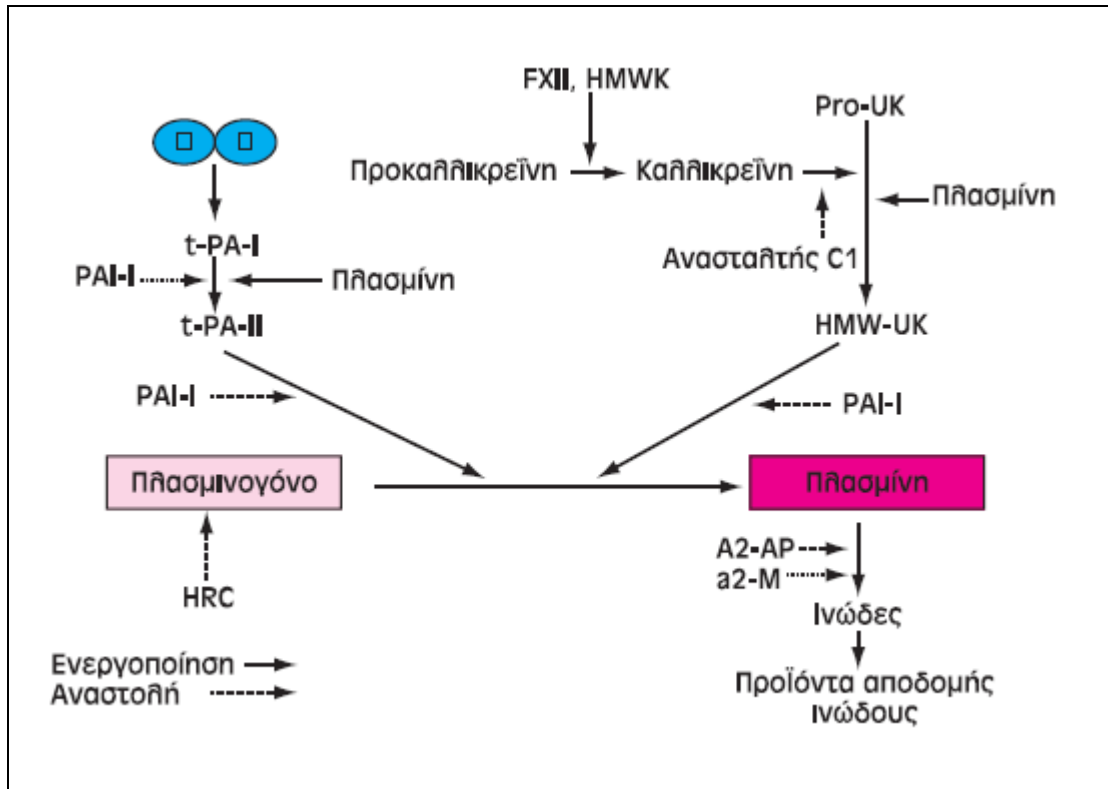
Σχήμα 2: Παρουσιάζεται ο καταρράκτης της πήξης (ενδογενής και εξωγενής οδός της πήξης) μέχρι το σχηματισμό του συμπλέγματος της προθρομβινάσης. Η ενδογενής οδός ξεκινά από τη λύση της συνέχειας του ενδοθηλίου του αγγείου μέσω συστήματος επαφής ενεργοποιούνται οι XII, XI και κατόπιν οι IX, VIII με αποτέλεσμα τη δημιουργία της προθρομβινάσης και την ενεργοποίηση της θρομβίνης. Σε αυτό συμβάλλει και η εξωγενής οδός ξεκινώντας από την απελευθέρωση του ιστικού παράγοντα TF από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μακροφάγα στην περιοχή της βλάβης. (hemostasis presentation; physiology.med.uoa.gr.)

### III. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΙΝΩΔΟΛΥΣΗΣ

Η ινωδολύση είναι μια πρωτεϊνολυτική διαδικασία που έχει ως σκοπό τη λύση της ινικής και την αποτροπή της υπέρμετρης επέκτασης του θρόμβου. Κεντρική θέση κατέχει το πλασμινογόνο που συντίθεται στο ήπαρ. Στο αίμα κυκλοφορεί με τη μορφή αδρανούς προενζύμου που μετατρέπεται σε ενεργό πλασμίνη υπό την επίδραση των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου. Ενεργοποιητές πλασμινογόνου είναι ο ενεργοποιητής ιστικού τύπου (t-PA), ο ενεργοποιητής ουρικού τύπου ή τύπου ουροκινάσης (u-PA) και οι παράγοντες του συστήματος επαφής. Ο t-PA είναι γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται από το ενδοθήλιο, κυκλοφορεί στο αίμα συνδεδεμένη με το PAI-1 (μόνο το 5% κυκλοφορεί ελεύθερο), ενώ ο u-PA παράγεται από διάφορα κύτταρα όπως ινοβλάστες, επιθηλιακά κύτταρα. Ας σημειωθεί ότι η ενεργοποίηση του συστήματος επαφής και η πυροδότηση της ενδογενούς οδού πήξης επάγει την κινητοποίηση και του ινωδολυτικού συστήματος.

Η πλασμίνη είναι ισχυρό πρωτεολυτικό ένζυμο που προσβάλλει την ινική με το σχηματισμό της ινικής, το πλασμινογόνο δεσμεύεται στο θρόμβο και ο εκλυόμενος από το ενδοθήλιο t-PA ενεργοποιεί το ενσωματωμένο στο θρόμβο πλασμινογόνο. Έτσι επιτυγχάνεται η φυσιολογική ινωδολυτική δραστηριότητα στα σημεία της θρόμβωσης. Προϊόντα της λύσης του ινώδους είναι τα D-Dimers (Δ-διμερή) και FDP (fibrin degradation products). Η υπέρμετρη δράση της πλασμίνης εξουδετερώνεται από τον αναστολέα της α<sub>2</sub>-αντιπλασμίνης. Η αποτυχία εξουδετέρωσής της οδηγεί σε υπερβολική λύση, όχι μόνο της ινικής αλλά και του ινωδογόνου (ινωδογονόλυση). Άλλος αναστολέας της πλασμίνης είναι η α<sub>2</sub>-μακροσφαιρίνη (σχήμα 3).

Οι διαταραχές του ινωδολυτικού συστήματος δύνανται να οδηγήσουν είτε σε θρομβωτική είτε σε αιμορραγική κατάσταση. Το αγγειακό ενδοθήλιο λειτουργεί ως ρυθμιστής της ινωδόλυσης, με τη σύνθεση του t-PA και του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου PAI-1. Ο PAI-1 είναι ο κύριος αναστολέας της ινωδόλυσης, παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, το ήπαρ υπό την επίδραση κυττοκινών όπως ο παράγων νέκρωσης του όγκου (TNF-α), η ιντερλευκίνη 1 (IL-1) και της θρομβίνης. Αναστέλλει τη δράση του t-PA, βρίσκεται σε πολύ χαμηλή συγκέντρωση στο αίμα υγιών ανθρώπων και αυξάνει σε παθολογικές καταστάσεις όπως η σήψη, ο καρκίνος, η θρομβοεμβολική νόσος και η στεφανιαία νόσος.



Σχήμα 3: Μηχανισμός ινωδόλυσης: το πλασμινογόνο δεσμεύεται πάνω στην ινική και υπό την επίδραση του ιστικού ενεργοποιητή t-PA και του ενεργοποιητή τύπου ουροκινάσης UK μετατρέπεται σε πλασμίνη που αποδομεί το ινώδες. Ο ινωδολυτικός μηχανισμός περιορίζεται από τη δράση του PAI-1 και της α<sub>2</sub>-αντιπλασμίνης. (Μηχανισμός Αιμόστασης. Καρδιολογία του Δ. Κρεμαστινού 2008;33)

## ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΑΛΤΕΣ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΠΗΞΗΣ

Οι οδοί της πήξης του αίματος ρυθμίζονται και από ανασταλτικούς μηχανισμούς, που έχουν στόχο την αναστολή της παραγωγής της θρομβίνης. Οι σπουδαιότεροι ανασταλτές της πήξης είναι η αντιθρομβίνη III (AT III), η πρωτεΐνη C (PC) και πρωτεΐνη S (PS), η θρομβοδουλίνη, ο ανασταλτής της οδού του ιστικού παράγοντα TFPI (σχήμα 4). Αναφέρονται συνοπτικά:

### Αντιθρομβίνη III

Είναι ο σπουδαιότερος φυσικός ανασταλτής, ανήκει στην οικογένεια των σερπινών και παράγεται από το ήπαρ. Είναι ιδιαίτερα δραστική ουσία κατά της θρομβίνης και του Χα κυρίως και λιγότερο κατά των παραγόντων πήξης, VIIIa, IXa, XIa, XIIIa αλλά και κατά του συστήματος του κιννογόνου, της πλασμίνης, του t-PA. Απαιτείται η σύνδεση της με το σύμπλεγμα θρομβίνης - θρομβοδουλίνης πάνω στο ενδοθηλιακό κύτταρο.

**Πρωτεΐνη C (PC)**

Είναι πρωτεΐνη εξαρτώμενη από τη βιταμίνη K που ενεργοποιείται από τη θρομβίνη και αδρανοποιεί τους παράγοντες πήξης Va, VIIIa αφού πρώτα συνδεθεί πάνω στο σύμπλεγμα θρομβίνης-θρομοδουλίνης του ενδοθηλιακού κυττάρου. Απαιτείται η ταυτόχρονη παρουσία της πρωτεΐνης S. Η αντίσταση στην πρωτεΐνη C (APC- resistance) οφείλεται σε μετάλλαξη του παράγοντα V (V-Leiden) και συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης.

**Πρωτεΐνη S (PS)**

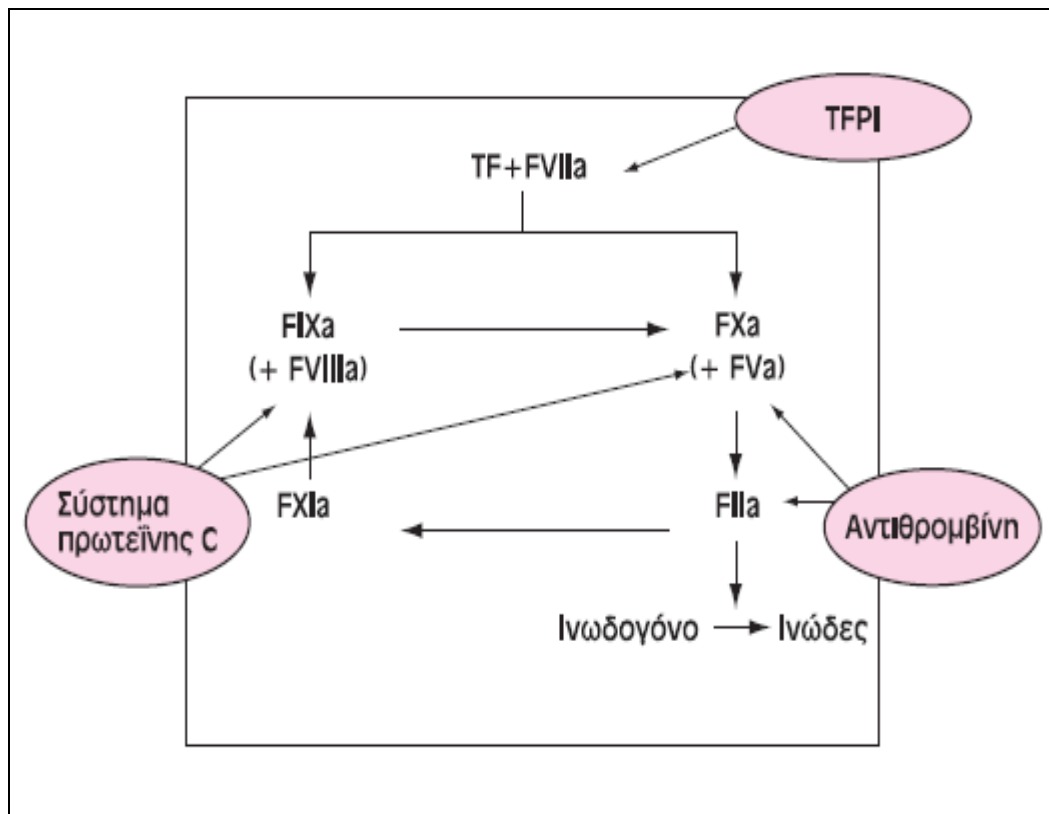
Είναι γλυκοπρωτεΐνη η σύνθεση της οποίας επίσης εξαρτάται από τη βιταμίνη K και που δρα σαν συμπαράγοντας στην αντιπηκτική δράση της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C. Στο πλάσμα κυκλοφορεί ελεύθερη ή συνδεδεμένη με το κλάσμα c4b του συμπληρώματος. Η ελεύθερη πρωτεΐνη S αποτελεί μόλις το 40% και μόνο αυτή είναι δραστική.

**Θρομβοδουλίνη**

Είναι γλυκοπρωτεΐνη, διαμεμβρανικός υποδοχέας της θρομβίνης στο ενδοθηλιακό κύτταρο. Το σύστημα της θρομβίνης - θρομβοδουλίνης επάγει την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C παρουσία της πρωτεΐνης S, ευοδώνει τη ανασταλτική δράση της αντιθρομβίνης III ως προς τη θρομβίνη και αναστέλλει τον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1) επάγοντας έτσι την ινωδολυση.

**Ανασταλτής της οδού του ιστικού παράγοντα (TFPI)**

Αναστέλλει τον TF και συνεπώς την εξωγενή οδό της πήξης σχηματίζοντας ένα ανενεργό σύμπλεγμα με τους παράγοντες VIIa-TF-Xa. Πιθανολογείται ότι εξαιτίας αυτού του παράγοντα η εξωγενής οδός είναι βραχύβια.



Σχήμα 4: Ανασταλτές του μηχανισμού πήξης. Απεικονίζονται η ανασταλτική δράση της πρωτεΐνης C στους Va, και VIIIa, του TFPI στο σύμπλεγμα του ιστικού παράγοντα και του VIIa και της αντιθρομβίνης III στη θρομβίνη και τον Xa. (Μηχανισμός Αιμόστασης. Καρδιολογία του Δ. Κρεμαστινού 2008;33)

**ΜΕΡΟΣ Β: ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ**

Η αντιπηκτική αγωγή κατέχει κεντρική θέση στην αντιμετώπιση της οξείας φάσης των οξέων ισχαιμικών συνδρόμων (STE-ACS και NSTEMI-ACS), τη θρομβοπροφύλαξη ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή, τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, της πνευμονικής εμβολής και την πρόληψη επεισοδίων υποτροπής τους. Επιπλέον χορηγείται κατά τη διάρκεια της διαδερμικής στεφανιαίας αγγειοπλαστικής (PTCA) και της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης.

Η στεφανιαία νόσος είναι η κύρια αιτία θανάτου στο σύγχρονο Δυτικό κόσμο (50% των θανάτων). Στην Ελλάδα ετησίως 100.000 άνθρωποι παρουσιάζουν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, 50.000 από αυτούς προσβάλλονται από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με εμμένουσα ανάσπαση του ST, 20.000 εξ αυτών πεθαίνουν ενώ οι μισοί μάλιστα από αυτούς χωρίς να προλάβουν να λάβουν ιατρική βοήθεια. Το κυριότερο αίτιό της είναι η αθηροσκλήρυνση και λιγότερα συχνά είναι συγγενείς ανωμαλίες των στεφανιαίων αγγείων, εμβολικά επεισόδια, μικροαγγειοπάθεια στα πλαίσια κολλαγονικών νοσημάτων, διαχωρισμός των αγγείων και εξωστεφανιαία νοσήματα. Για κλινικούς, θεραπευτικούς και προγνωστικούς λόγους ταξινομείται στη χρόνια στεφανιαία νόσο και τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Η χρόνια στεφανιαία νόσος περιλαμβάνει τη σταθερή στηθάγχη, τη σιωπηρή ισχαιμία, τη χρόνια ανθεκτική στηθάγχη και τη μικραγγειοπαθητική στηθάγχη (σύνδρομο X). Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα (ACS) ταξινομούνται στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα με εμμένουσα ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI-ACS) και τα οξέα σύνδρομα χωρίς εμμένουσα ανάσπαση του ST διαστήματος (NSTEMI-ACS). Τα NSTEMI-ACS εκδηλώνονται είτε ως ασταθής στηθάγχη (στηθάγχη ηρεμίας, πρόσφατης έναρξης στηθάγχη κόπωσης το τελευταίο δίμηνο, επιδεινούμενη στηθάγχη κόπωσης το τελευταίο δίμηνο, μετεμφραγματική στηθάγχη, εστιακή αγγειοσυσπαστική στηθάγχη Prinzmetal, μη εστιακή αγγειοσυσπαστική στηθάγχη) είτε ως έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς εμμένουσα ανάσπαση του ST διαστήματος. Τα αντιπηκτικά φάρμακα χορηγούνται κατά την οξεία φάση των οξέων συνδρόμων και την στεφανιαία διαδερμική αγγειοπλαστική επέμβαση.

Η κοιλιακή μαρμαρυγή είναι η συχνότερη αρρυθμία, προσβάλλει το 1% των ανθρώπων άνω των 60 ετών και το 5% των ατόμων άνω των 70 ετών. Συνδέεται με αυξημένη θνητότητα, ο σχετικός κίνδυνος στους πάσχοντες είναι 1.5 για τους άνδρες και 1.9 για τις γυναίκες. Ανεξάρτητοι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, οι βαλβιδοπάθειες (κυρίως η στένωση και η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδος), η διάταση του αριστερού κόλπου, η διάταση του αριστερού κόλπου και ο υπερθυρεοειδισμός. Διακρίνεται σε παροξυσμική (αυτή που ανατάσσεται αυτόματα σε 7 ημέρες από την εμφάνισή της), εμμένουσα (που διαρκεί πάνω από 7 ημέρες και απαιτείται φαρμακευτική ή ηλεκτρική παρέμβαση για την ανάταξή της) και παραμένουσα (η εμμένουσα που δεν υπόκειται σε φαρμακευτική παρέμβαση με συνέπεια να εξελιχθεί σε χρόνια). Οι ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβου στο ωτίο του αριστερού κόλπου ως αποτέλεσμα κυκλοφορικής στάσης αποδιδόμενης στην απώλεια της κοιλιακής σύσπασης. Ο κίνδυνος αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή είναι 5 φορές υψηλότερος σε σχέση με τους ανθρώπους με φλεβοκομβικό ρυθμό. Το 25% ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων αποδίδεται σε καρδιογενή έμβολα. Ως εκ τούτου ασθενείς με χρόνια κοιλιακή μαρμαρυγή, ασθενείς με επεισόδια παροξυσμικής κοιλιακής μαρμαρυγής μη αποδιδόμενα σε αντιστρεπτά αίτια και αυξημένου θρομβοεμβολικού κινδύνου όπως αυτός προσδιορίζεται από το CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score χρίζουν προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής.

Η θρομβοεμβολική νόσος περιλαμβάνει τη εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (DVT) και την πνευμονική εμβολή. Η ετήσια επίπτωση είναι 2-3 ασθενείς στους 1000 αναπτύσσουν DVT εκ των οποίων 1-2% αναπτύσσουν θανατηφόρο πνευμονική εμβολή. Αναπτύσσεται αυτόματα ή ως επιπλοκή στα πλαίσια άλλων νόσων ή χειρουργικών επεμβάσεων. Αποτελεί σύνθετη πολυπαραγοντική διαταραχή που προέρχεται από αλληλεπίδραση μόνιμων (κληρονομικών π.χ. ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III, πρωτεΐνης C, Leiden και επίκτητων π.χ. καρκίνος, χρόνιο φλεγμονώδες νόσημα) και παροδικών παραγόντων (παρατεταμένη κατάκλιση, κύηση, επέμβαση, τραυματισμός, ορμονική υποκατάσταση). Τα αντιπηκτικά φάρμακα χορηγούνται στην εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση για την πρόληψη επέκτασης του θρόμβου, θανατηφόρου πνευμονικής εμβολής και υποτροπών της. Επιπλέον χορηγούνται σε επεισόδιο πνευμονικής εμβολής για την αποφυγή επέκτασης του θρόμβου και υποτροπής.

## I. ΜΗ ΚΛΑΣΜΑΤΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΗΠΑΡΙΝΗ

### α. Ιστορική αναδρομή

Είναι από τις πιο παλιές φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται ευρέως μέχρι σήμερα. Η ανακάλυψή της αποδίδεται στις ερευνητικές προσπάθειες των Jay Mclean και William Henry Howell το 1916 που την απομόνωσαν από το ήπαρ. Το όνομά της φαρμακευτικής ουσίας αποδίδεται στο Howell. Το 1933 οι Charles και Scott απομόνωσαν την ηπαρίνη και από άλλα όργανα. Δύο χρόνια αργότερα ξεκίνησε η δοκιμαστική χορήγησή της σε άνθρωπο. Το 1937 οι Jorpes και Scott προχώρησαν στον προσδιορισμό της χημικής δομής της ηπαρίνης. Η ενδοφλέβια χορήγησή της ξεκίνησε το 1936.

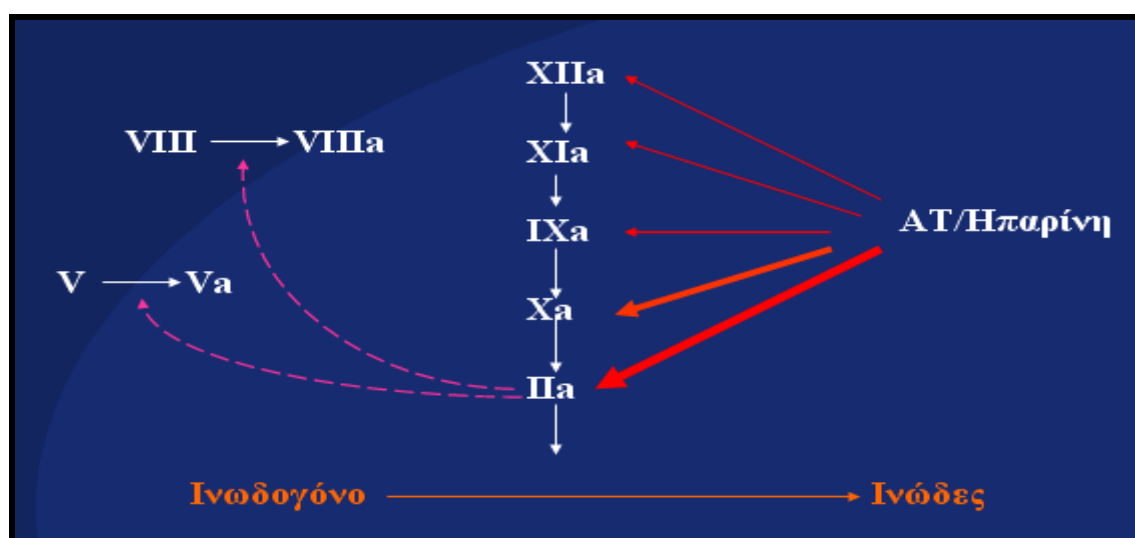
### β. Φαρμακολογία

Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη είναι μια ετερογενής ομάδα μορίων που ποικίλλουν στο μοριακό βάρος, την αντιπηκτική δραστηριότητα και τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες. Προέρχεται από εντερικό βλεννογόνο χοίρου, διαθέτει μέσο μοριακό βάρος 15.000 Da (από 3.000 ως 30.000).

Η αντιπηκτική δραστηριότητα των ηπαρινών ποικίλλει επειδή το ένα τρίτο των μορίων της ηπαρίνης περιέχει την ειδική αλληλουχία πεντασακχαρίτη που απαιτείται για την αντιπηκτική λειτουργία. Η ηπαρίνη είναι μια ειδική D γλυκοζαμινογλυκάνη από επαναλαμβανόμενα μόρια γλυκοζαρίνης και του ιδουρονικού οξέος που συντάσσονται ως σακχαρίτες. Η UFH συνδέεται με πρωτεΐνες και η κάθαρσή τους επηρεάζεται από το μήκος της αλυσίδας των μορίων τα τμήματά της με υψηλότερο μοριακό βάρος απομακρύνονται από την κυκλοφορία ταχύτερα από τα τμήματα με μικρότερο μοριακό βάρος.

Η αντιπηκτική δράση της ηπαρίνης επιτυγχάνεται μέσω σύνδεσης των μορίων της που περιέχουν την ειδική αλληλουχία του πεντασακχαρίτη με την αντιθρομβίνη III (AT III), επάγοντας έτσι την αδρανοποίηση της θρομβίνης (IIa παράγωγο) και των παραγόντων Xa κατά 1000 φορές. Να τονιστεί ότι αναστέλλει τους παράγοντες πήξης Xa, IIa και λιγότερο τους XIIIa, XIa, XIIa, IXa. Αδρανοποιώντας την θρομβίνη όχι μόνο εμποδίζει το σχηματισμό της ινικής αλλά επίσης αναστέλλει τη μεσολαβούμενη μέσω θρομβίνης ενεργοποίηση των παραγόντων V και VIII (σχήμα 5).

Σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις από αυτές που συνήθως χρησιμοποιούνται κλινικά, η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη συνδέεται με το συμπάραγοντα II της ηπαρίνης, καταλύοντας την αδρανοποίηση της θρομβίνης. Επιπλέον η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη αναστέλλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από την θρομβίνη και επάγει την έκκριση του TFP1 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, ο οποίος παρουσία του Xa μειώνει την προπηκτική δραστηριότητα του συμπλέγματος TF- FVIIa.



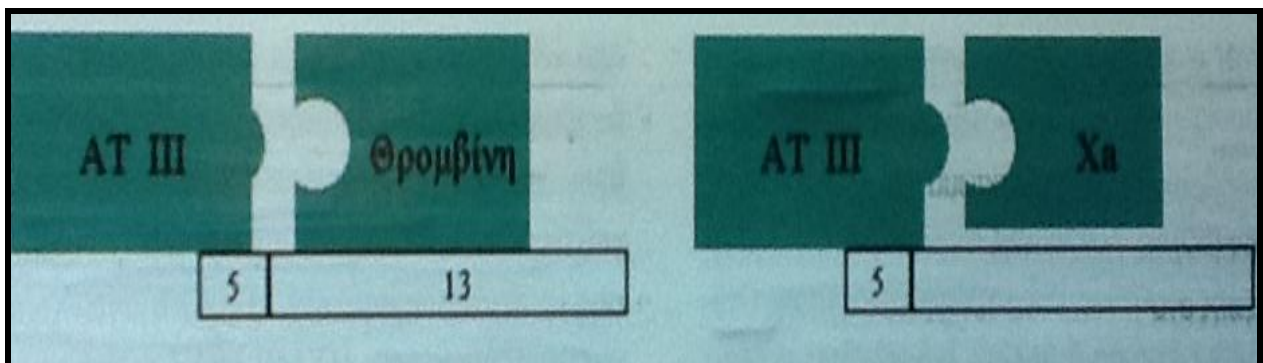
Σχήμα 5: Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη συνδεόμενη με την αντιθρομβίνη III επάγει τη δράση αυτής αναστολή κυρίως της θρομβίνης και του παράγοντα Xa και λιγότερο των παραγόντων IXa και VIIIa. (Παρουσίαση της κ. Γρουζή «Αντιπηκτική αγωγή» από το μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών "Θρόμβωση, Αιμορραγία και Ιατρική των μεταγίσεων")

Να τονιστεί ότι για την αδρανοποίηση του Xa από την ηπαρίνη υψηλού μοριακού βάρους αρκεί η σύνδεση της ηπαρίνης με την αντιθρομβίνη III μέσω της πεντασακχαριδικής αλληλουχίας. Ενώ για την αδρανοποίηση της θρομβίνης II απαιτείται η σύνδεση της ηπαρίνης αφενός με την αντιθρομβίνη III μέσω της χαρακτηριστικής πεντασακχαριδικής αλληλουχίας και αφετέρου η απευθείας σύνδεση της ηπαρίνης με τη θρομβίνη II μέσω μιας αλληλουχίας αποτελούμενης από τουλάχιστον δεκατρείς σακχαρίδες (τριμερές σύμπλεγμα). Ως εκ τούτου η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη παρουσιάζει ισομερή αναστολή της θρομβίνης και του ενεργοποιημένου παράγοντα X,  $\text{anti Xa/anti II} = 1/1$  (σχήμα 6).

Η ηπαρίνη εκτός της κύριας αντιπηκτικής δράσης της, αναστέλλει την ανάπτυξη οστεοβλαστών, επάγει την ανάπτυξη των οστεοκλαστών, συνδέεται με VW παράγοντα και τα αιμοπετάλια μειώνοντας τη λειτουργικότητά τους, αυξάνει την αγγειακή διαπερατότητα και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των λειών μυϊκών ινών των αγγείων.

Η ηπαρίνη στη κυκλοφορία συνδέεται με διάφορες πρωτεΐνες του πλάσματος (γλυκοπρωτεΐνη του αίματος πλούσια σε ιστιδίνη, βικτρονεκτίνη, φιμπρονεκτίνη, PF4, πολυμερή FVW υψηλού MB) με αποτέλεσμα να ποικίλλει η αντιθρομβωτική της δράση μεταξύ των ασθενών και να προκύπτει αντίσταση στην ηπαρίνη λόγω αδρανοποίησης της ηπαρίνης. Επίσης αντίσταση στην ηπαρίνη υψηλού μοριακού βάρους μπορεί να οφείλεται σε αυξημένα επίπεδα FVIII.

Χορηγείται σε θρομβοεμβολική νόσο (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση των άκρων, πνευμονική εμβολή) στην αρχή της θεραπευτικής αγωγής μαζί με από του στόματος αντιπηκτικά, για την πρόληψη μετεγχειρητικής φλεβοθρόμβωσης, για τη θεραπεία διάχυτης ενδαγγειακής πήξης. Επιπλέον χορηγείται κατά τη διάρκεια της στεφανιαίας αγγειοπλαστικής και για την πρόληψη θρομβώσεων κατά τη διάρκεια εξωσωματικής κυκλοφορίας π.χ. σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και αορτοστεφανιαία παράκαμψη.



Σχήμα 6: Μηχανισμός δράσης της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης, για την αναστολή του Xa απαιτείται σύνδεση της ηπαρίνης με την αντιθρομβίνη μέσω τη χαρακτηριστικής πεντασακχαριδικής αλληλουχίας, ενώ για την αναστολή της θρομβίνης απαιτείται σύνδεση της ηπαρίνης με την αντιθρομβίνη μέσω της πεντασακχαριδικής αλληλουχίας και απευθείας σύνδεσή της με τη θρομβίνη. (Στεφανιαία Νόσος, Καρδιολογία του Φ.Τρυποσκιάδη 2003, 12)

### γ. Μεταβολισμός

Η κάθαρση της ηπαρίνης περιλαμβάνει το συνδυασμό μιας ταχείας διαλυτής και μιας πιο βραδείας μη διαλυτής φάσης. Ο μηχανισμός της διαλυτής φάσης του μεταβολισμού γίνεται μέσω σύνδεσης με υποδοχείς των ενδοθηλιακών κυττάρων και μακροφάγων ενώ ο μη διαλυτός και πιο αργός μηχανισμός είναι μέσω των νεφρών. Όταν χορηγείται σε θεραπευτικές δόσεις η ηπαρίνη μεταβολίζεται κατά μείζον λόγο μέσω της ταχείας διαλυτής δοσοεξαρτώμενης οδού.

Η ηπαρίνη UFH μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια (I.V.) ή υποδόρια (S.C.). Η ενδοφλεβίως χορηγούμενη ηπαρίνη αρχίζει να δρα αμέσως, διαρκεί 5 ώρες η δράση της, ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι δοσοεξαρτώμενος και κυμαίνεται από 30 min μετά από IV bolus χορήγησης 25 U/kg ως 150 min μετά από IV bolus χορήγηση 400 U/kg. Η χορήγηση γίνεται αρχικώς με μια εφάπαξ δόση των 5000 (80U/KG) και συνεχίζεται με στάγδην χορήγηση 18 U/kg/hr ώστε η συνολική δόση να είναι περίπου 30000 U την

ημέρα. Η χορήγηση αυτή πρέπει να είναι υπό αυστηρό έλεγχο πήκτικότητας με τον υπολογισμό του χρόνου θρομβοπλαστικής (aPTT). Η υποδόρια χορήγηση της UFH απαιτεί 3 ώρες για την επίτευξη μέγιστου αποτελέσματος και διαρκεί 12 ώρες. Η απαιτούμενη θεραπευτική δοσολογία είναι περίπου 35000 IU/24 hr.

### δ. Εργαστηριακός έλεγχος

Η παρακολούθηση της αντιπηκτικής δραστηριότητας της UFT γίνεται με έλεγχο του aPTT (στόχος 1.5-2.5 φορές της φυσιολογικής τιμής), μέτρηση επιπέδων ηπαρίνης με τιτλοποίηση θειικής πρωταμίνης (επίπεδα 0.2-0.4 U/ml).

### ε. Παρενέργειες της ηπαρίνης υψηλού μοριακού βάρους

**-Οστεοπενία** επειδή αναστέλλει την ανάπτυξη οστεοβλαστών και επάγει την ανάπτυξη των οστεοκλαστών. Η μακράς διάρκειας (άνω του ενός μηνός) αγωγή με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη που συνήθως χορηγείται σε εγκυμοσύνη προκαλεί οστεοπόρωση. Παρά το χαμηλό κίνδυνο καταγμάτων (2-3%), μια δύσκολα αντιστρεπτή μείωση της οστικής πυκνότητας που μπορεί να προκαλέσει δυνητικά μελλοντικά κατάγματα παρατηρείται στο 30% περίπου των ασθενών που λαμβάνουν μακράς διάρκειας αγωγή με ηπαρίνη. Αυτή είναι μια ένδειξη από πειραματικές μελέτες που δείχνουν ότι ο κίνδυνος οστεοπόρωσης είναι χαμηλότερος σε ασθενείς με LMWH συγκριτικά με ηπαρίνη υψηλού μοριακού βάρους UFH.

**-Αιμορραγική διάθεση:** εκδηλώνεται ως οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα, εκχυμώσεις, αιμορραγία από το πεπτικό σύστημα και αποδίδεται στην αντιπηκτική δράση της ηπαρίνης. Ο κίνδυνος αιμορραγίας εξαρτάται από τη χορηγούμενη δόση, την ύπαρξη συνοδών παθήσεων (ηπατική νόσος, χρόνιος αλκοολισμός) και τη συγχορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής που επιτείνουν την αιμορραγική διάθεση. Ως αντίδοτο χορηγείται η θειική πρωταμίνη (PS) που είναι μια κατιονική πρωτεΐνη που μπορεί ταχύτατα να αναστρέψει την αντιπηκτική δράση της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης. Η θειική πρωταμίνη συνδέεται ισχυρά με την ανιονική ηπαρίνη σε μια αναλογία περίπου 1 mg θειικής πρωταμίνης με 100 μονάδες κλασματοποιημένης ηπαρίνης, για παράδειγμα 50 mg θειικής πρωταμίνης απαιτούνται για να εξουδετερώσουν 5000 ηπαρίνης που έχουν χορηγηθεί εφάπαξ ενδοφλέβια. Η πτώση του aPTT χρησιμοποιείται για να επιβεβαιώσει την αδρανοποίηση της ηπαρίνης. Η θειική πρωταμίνη θα πρέπει να χορηγείται για ένα με τρία λεπτά για να μειώσει τον κίνδυνο σοβαρών παρενεργειών όπως είναι η βραδυκαρδία και η υπόταση. Αλλεργικές αντιδράσεις όπως αναφυλαξία συνδέονται με αλλεργία στο ψάρι και σε προηγούμενη έκθεση σε ινσουλίνη που περιέχει πρωταμίνη.

**-Ηπατική δυσπραγία** που εκδηλώνεται τη δεύτερη συνήθως εβδομάδα χορήγησης της ηπαρίνης με αύξηση των τρανσαμινασών (SGOT, SGPT) χωρίς όμως αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και της χολερυθρίνης (άμεσης, έμμεσης).

-Σπανιότερα η ηπαρίνη μπορεί να προκαλέσει δερματικές αλλεργικές εκδηλώσεις (ουρτικάρια, ερυθματώδεις πλάκες), ηωσινοφιλία, αλωπεκία, υποαλδοστερονισμό και υπερκαλιαμία.

**-Θρομβοπενία –HIT (heparine induced thrombocytopenia).** Η θρομβοκυττοπενία που προκαλείται από την ηπαρίνη είναι μια αντίδραση στην ηπαρίνη που οδηγεί σε υπερπηκτική κατάσταση, μπορεί να προκαλέσει φλεβική και αρτηριακή θρόμβωση, χαρακτηρίζεται από αυξημένη θνητότητα ενώ αυξάνει το χρόνο νοσηλείας των ασθενών. Το κλινικοπαθολογικό σύνδρομο του HIT χαρακτηρίζεται συνήθως από μια ανεξήγητη πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε ποσοστό >50% (ακόμη και αν το ναδίρ είναι >150.000/mm<sup>3</sup>) με ή χωρίς νέο επεισόδιο θρόμβωσης και από θετική δοκιμασία ανίχνευσης για αντισώματα HIT. Ας σημειωθεί ότι η συχνότητα του HIT εξαρτάται από τη φύση της ασθένειας (πιο συχνά σε χειρουργικούς ασθενείς σε σχέση με τους παθολογικούς ασθενείς). Η διάγνωση πολλές φορές είναι δύσκολο να επιβεβαιωθεί. Υπάρχουν δυο μορφές θρομβοπενίας αποδιδόμενης στην ηπαρίνη:

**(i) HIT-I:** είναι πρώιμη (1-4 ημέρες από την έναρξη της αγωγής), είναι συνήθως ήπια (αριθμός αιμοπεταλίων παραμένει πάνω από 50000 ανά κυβικό χιλιοστό), καλοήθης (δε συνοδεύεται από αιμορραγία ή θρόμβωση) ενώ ανατάσσεται μέσα σε λίγες ημέρες χωρίς να απαιτείται η διακοπή της ηπαρίνης. Η συχνότητά της είναι 5-30% και είναι συχνότερη σε μεγάλες δόσεις.

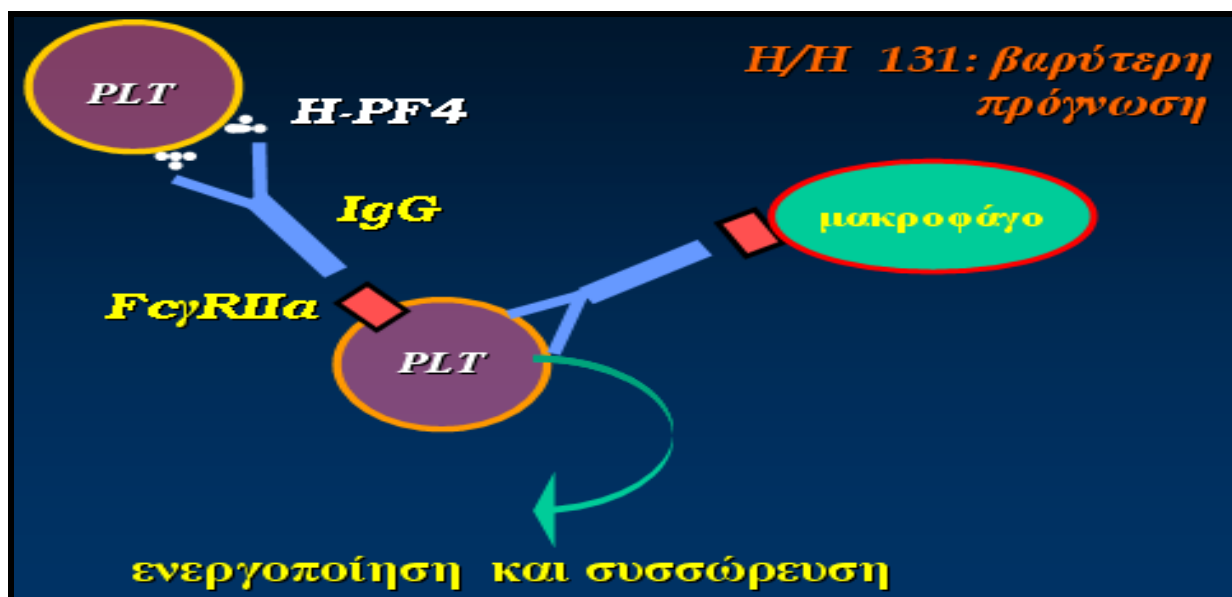


(ii) **HIT-II** ή ανοσολογική HIT: είναι όψιμη (5-15 ημέρες από την έναρξη της αγωγής, σπανίως και μετά τη συμπλήρωση της 2<sup>ης</sup> εβδομάδας), μπορεί να είναι και άμεση (αν έχει προηγηθεί προσφάτως χορήγηση ηπαρίνης), προκαλεί μέτρια θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων κάτω από 100.000-150.000/mm<sup>3</sup>). Η συχνότητά της είναι 1-5%. Προκαλεί θρόμβωση στο 30-60% των περιπτώσεων HIT. Η θνητότητά της είναι 20-30% και αυξάνει όσο καθυστερεί η διάγνωση. Είναι ανεξάρτητη της δόσης και του τρόπου χορήγησης της ηπαρίνης. Ανατάσσεται σε 7-10 ημέρες μετά την διακοπή της ηπαρίνης.

Παθοφυσιολογία

Σε καταστάσεις ενδοθηλιακού τραυματισμού και φλεγμονής γίνεται ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων τα οποία παράγουν προπηκτικούς παράγοντες. Ένας από αυτούς είναι ο PF4 που συνδέεται στο ενδοθήλιο. Η χορηγηθείσα ηπαρίνη εκτοπίζει το PF4 από το ενδοθήλιο. Όταν επιτευχθεί η κατάλληλη αναλογία συγκέντρωσης PF4 και ηπαρίνης στο αίμα (σε ασθενή που λαμβάνει ηπαρίνη) δημιουργείται σύνδεση μεταξύ τους (PF4-ηπαρίνης) οπότε μειώνεται η δράση της ηπαρίνης. Στη συνέχεια αφού έχει προηγηθεί η τροποποίηση του PF4 και η δημιουργία νέων αντιγονικών επιτόπων, αναπτύσσονται αντισώματα κατά του συμπλόκου PF4-ηπαρίνης. Το τριμερές σύμπλεγμα PF4-ηπαρίνη-αντίσωμα εναποτίθεται πάνω στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μακροφάγα που αντιδραστικά εκφράζουν τον ιστικό παράγοντα TF και θρομβίνη. Έτσι προκύπτει συσσώρευση αιμοπεταλίων και ενεργοποίηση της εξωγενούς οδού της πήξης (σχήμα 7). Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων επάγεται και από την αλληλεπίδραση του συμπλόκου ηπαρίνης- PF4 και ανοσοσφαιρίνης IgG με τον υποδοχέα FcγRIIa των αιμοπεταλίων τα οποία ενεργοποιούνται μέσω ADP και ακολούθως συσσωρεύονται. Τελικώς προκύπτει μείωση αριθμού των αιμοπεταλίων.

Επιπλέον στο 5-10% των περιπτώσεων του HIT ανιχνεύονται αντισώματα κατά της κυτταροκίνης IL-8 (που παράγεται από λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και ενδοθηλιακά κύτταρα) και του NAP-2 (που παράγεται από τα αιμοπετάλια) που επάγονται από ηπαρίνη. Δημιουργούνται συμπλέγματα ηπαρίνης, IL-8, NAP-2 και αντισώματα που εναποτίθενται σε ενδοθηλιακά κύτταρα, λεμφοκύτταρα και μακροφάγα με συνέπεια την παραγωγή κυττοκινών με προπηκτική δραστηριότητα .



Σχήμα 7: παρουσιάζεται ο κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός της θρομβοπενίας από ηπαρίνη, το σύμπλεγμα PF4 – ηπαρίνης – IgG εναποτίθεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μακροφάγα και επάγει την απελευθέρωση ιστικού παράγοντα TF και θρομβίνης. Επάγεται έτσι η συσσώρευση αιμοπεταλίων, ο σχηματισμός ινικής και η μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων. (Παρουσίαση της κ. Νομικού «Θρομβοπενία από ηπαρίνη» από το μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών "Θρόμβωση, Αιμορραγία και Ιατρική των μεταγγίσεων")

Κλινική εικόνα- διάγνωση

Νέα θρόμβωση κατά τη χορήγηση ηπαρίνης κυρίως φλεβική και λιγότερο συχνά αρτηριακή αποτελεί

ισχυρή ένδειξη του συνδρόμου. Συνήθως η θρόμβωση προηγείται χρονικά της θρομβοπενίας. Η φλεβική θρόμβωση μπορεί να αφορά εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση των κάτω άκρων (deep venous thrombosis-DVT), πνευμονική εμβολή, φλεβική γάγγραινα σκέλους (ιδιαίτερα των δακτύλων), αιμορραγική νέκρωση επινεφριδίων, δερματικές νεκρώσεις στο σημείο της ένεσης, θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβωδών κόλπων. Η αρτηριακή θρόμβωση αφορά περιφερικές αρτηρίες με συνέπεια ισχαιμία του άκρου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα μυοκαρδίου, θρομβώσεις της νεφρικής, της μεσεντερίου αρτηρίας. Επίσης μπορεί να εκδηλωθεί με το σύνδρομο της οξείας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (οξεία συστηματική αντίδραση π.χ. πυρετός, παροδική αμνησία). Για να αποδοθεί η θρομβοπενία στη δράση της ηπαρίνης πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν η απουσία άλλου προφανούς αιτίου θρομβοκυττοπενίας, ο βαθμός σοβαρότητάς της, η χρονική συσχέτισή της με την έναρξη της ηπαρινοθεραπείας, η θετικοποίηση εργαστηριακών δοκιμασιών ανίχνευσης αντισωμάτων εναντίον PF4-ηπαρίνης (ELISA) και η ανάδειξη με λειτουργικές δοκιμασίες της ικανότητας των ανοσοσυμπλεγμάτων να ενεργοποιήσουν τα αιμοπετάλια (HIPA-heparin induced platelet activation, SRA-serotonin release assay).

### Αντιμετώπιση

Ο στόχος της παρέμβασης μετά τη διάγνωση του συνδρόμου είναι η αντιμετώπιση του αρχικού θρομβωτικού επεισοδίου και η πρόληψη εμφάνισης νέου θρομβοεμβολικού συμβάματος. Προκρίνεται η άμεση διακοπή ηπαρίνης και η άμεση αντικατάστασή της με εναλλακτική αντιπηκτική αγωγή με danaroid sodium ή lepirudin ή nivalirudin ή argatrodan ή fodaparinux. Αντενδείκνυνται η χορήγηση αιμοπεταλίων (γιατί επάγεται ο φαύλος κύκλος), η αντικατάσταση της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης από ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους γιατί και αυτή προκαλεί HIT λιγότερο συχνά με την ίδια βαρύτητα δε, η τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα και η μεμονωμένη χορήγηση από του στόματος αντιπηκτικών (διότι επάγει την εμφάνιση φλεβικής γάγγραινας των κάτω άκρων). Θέση στην αντιμετώπιση του συνδρόμου έχει η πλασμαφαίρεση καθώς συμβάλλει στη μείωση της συγκέντρωσης των ανοσοσυμπλεγμάτων στο πλάσμα και η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών σκευασμάτων (ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, αναστολείς των GPIIb/IIIa υποδοχέων των αιμοπεταλίων) που μειώνουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από τα ανοσοσυμπλέγματα. Η πρόληψη εμφάνισης του συνδρόμου επιτυγχάνεται με την πρόληψη χορήγησης ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους αντί για κλασματοποιημένη (μικρότερη πιθανότητα HIT), την όσο δυνατόν ταχύτερη έναρξη αντιπηκτικών από του στόματος ώστε να μειώνεται ο χρόνος έκθεσης του ασθενούς σε ηπαρίνη και τη στενή παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων.

## II. ΗΠΑΡΙΝΗ ΧΑΜΗΛΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ (LM.W.H.)

### **α. Ιστορική αναδρομή**

Το 1970 επιτεύχθηκε ο αποπολυμερισμός της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης και η παραγωγή της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους. Δέκα έτη αργότερα ξεκίνησαν οι κλινικές δοκιμές αυτής και το 1981 έγινε η σύνθεση της ειδικής πεντασακχαριδικής αλληλουχίας. Έκτοτε η ηπαρίνη χαμηλού επιπέδου μοριακού βάρους ενδείκνυται για την πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου, τη θεραπεία της οξείας εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, της πνευμονικής εμβολής και των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Η μακράς διαρκείας αγωγή χρησιμοποιείται σε κύηση που απαιτεί αντιπηκτική κάλυψη, σε ασθενείς με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και καρκίνο, και σε ασθενείς που αναπτύσσουν υποτροπιάζουσα εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ενώ λαμβάνουν κατάλληλες δόσεις αντιπηκτικών σκευασμάτων από του στόματος.

### **β. Φαρμακολογία**

Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους παράγονται από την ηπαρίνη με ενζυμικό (π.χ. τινζαπαρίνη) ή χημικό αποπολυμερισμό (π.χ. δαλτεπαρίνη, εναξαπαρίνη) της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης. Έχουν μέσο μοριακό βάρος 4500-5000 Da (εύρος 1000-10000), δηλαδή το ένα τρίτο του μοριακού βάρους της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης. Οι φαρμακοκινητικές, αντιπηκτικές και βιολογικές διαφορές μεταξύ της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης και των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους μπορούν να αποδοθούν στην έλλειψη αλληλεπίδρασης των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους με πρωτεΐνες οξείας φάσης του αίματος (π.χ. VWF, PF4 βιτρονεκτίνη). Όπως και η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους επάγουν τη δράση της αντιθρομβίνης, έχοντας όμως μειωμένη αντι -IIa δραστη-

κότητα λόγω μικρού μοριακού βάρους. Η αδρανοποίηση του παράγοντα πήξης Xa γίνεται με τη σύνδεση της ηπαρίνης με την αντιθρομβίνη μέσω των αλύσεων που περιέχουν την ειδική πεντασακχαριδική αλληλουχία.

Όμως επειδή οι ηπαρίνες χαμηλού M.W. αποτελούνται από λιγότερες των 18 σακχαριδικών ομάδων εμφανίζουν μειωμένη δραστηριότητα έναντι της θρομβίνης (καθώς για την αδρανοποίηση της θρομβίνης απαιτείται η σύνδεση της ηπαρίνης με την αντιθρομβίνη μέσω της ειδικής πεντασακχαριδικής αλύσου αλλά και απευθείας σύνδεση με τη θρομβίνη μέσω δεκατρισακχαριδικής αλύσου). Ως εκ τούτου η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους παρουσιάζει ανισομερή αναστολή του ενεργοποιημένου παράγοντα Xa και της θρομβίνης IIa, σε αναλογία anti Xa / anti IIa = 4/1 (σχήμα 8).

Συνδέονται οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους με τις πρωτεΐνες του αίματος (vWF, PF4, βιτρονεκτίνη) λιγότερο σε σχέση με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη οπότε έχουν πιο προβλέψιμη δράση στο ίδιο άτομο αλλά και από άτομο σε άτομο. Λόγω αυτού μπορούν να χορηγηθούν σε σταθερές δόσεις χωρίς την ανάγκη στενής εργαστηριακής παρακολούθησης.

Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους χορηγείται σε θρομβοεμβολική νόσο (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση των άκρων, πνευμονική εμβολή) στην αρχή της θεραπευτικής αγωγής μαζί με από του στόματος αντιπηκτικά, σε οξεία στεφανιαία σύνδρομο (ασταθής στηθάγχη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με εμμένουσα ανόσπαση του ST, έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς εμμένουσα ανόσπαση του ST), για την πρόληψη μετεγχειρητικής φλεβοθρόμβωσης και για την πρόληψη θρομβώσεων κατά τη διάρκεια εξωσωματικής κυκλοφορίας π.χ. σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.



Σχήμα 8: Μηχανισμός δράσης της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους, για την αναστολή του παράγοντα Xa απαιτείται η σύνδεση της ηπαρίνης με την αντιθρομβίνη μέσω της ειδικής πεντασακχαριδικής αλληλουχίας. (Στεφανιαία Νόσος, Καρδιολογία του Φ. Τρυσποσκιάδη 2003, 12)

### γ. Μεταβολισμός

Η κάθαρση της LMWH γίνεται εξ ολοκλήρου από τους νεφρούς οπότε ο χρόνος ημίσειας ζωής της παρατείνεται σε νεφροπαθείς. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι υψηλότερος και η δράση της διαρκεί περίπου 12 ώρες σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική κάθαρση. Παρουσιάζει πιο προβλέψιμη σχέση δόσης-απόκρισης σε σχέση με την μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και έχει βελτιωμένη βιοδιαθεσιμότητα λόγω μειωμένης σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, τα ενδοθηλιακά και μακροφάγα κύτταρα.

Χορηγείται δυο φορές την ημέρα υποδορίως και είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματική και ασφαλής με την μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη για την αρχική θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης. Η δοσολογία είναι 100 U antiXa/kgf X 2. Ενώ για την προφύλαξη συνιστάται 100 U antiXa/kgf X 1. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια χορηγείται η μισή δόση.

Σε εν τω βάθει φλεβοθρόμωση (DVT), πνευμονική εμβολή (PE) η διάρκεια αγωγής με μη κλασματοποιημένη ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη είναι 5-10 ημέρες. Οι τελευταίες μελέτες συνιστούν τη βραχυχρόνια αγωγή των 5 ημερών. Προτείνεται η συγχορήγηση anti-Vit K ακόμη και από την πρώτη ημέρα ή την πέμπτη ημέρα. Η ηπαρίνη διακόπτεται αν έχουν συμπληρωθεί 5 ημέρες αγωγής και ταυτόχρονα έχει επιτευχθεί INR >2 για 2 τουλάχιστον ημέρες.

Συγκριτικά με την μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους είναι πιο αποτελεσματική κατά την υποδόρια χορήγησή της, παρουσιάζει μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα, δεν απαιτεί

στενή εργαστηριακή παρακολούθηση, μπορεί να χορηγείται μια μόλις φορά την ημέρα λόγω υψηλότερου χρόνου ημίσειας ζωής (αποδίδεται στην αποκλειστική νεφρική οδό μεταβολισμού της) και παρουσιάζει λιγότερες παρενέργειες. Εξασφαλίζει μικρότερη διάρκεια νοσηλείας και έτσι εξισορροπεί το μεγαλύτερο κόστος σε σχέση με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη.

### δ. Εργαστηριακός έλεγχος

Συνήθως ο εργαστηριακός έλεγχος παρακολούθησης της αγωγής με LMWH δεν είναι απαραίτητος. Εξαιρέση αποτελούν παθολογικές καταστάσεις όπως η νεφρική ανεπάρκεια, η νοσογόνος παχυσαρκία, ενώ απαιτείται στενή παρακολούθηση σε κύηση (λόγω αυξημένης νεφρικής αιματικής ροής) και σε παιδιά. Σ' αυτές τις περιπτώσεις ελέγχεται η anti-Xa δραστηριότητα 4 ώρες μετά τη χορήγηση με στόχο (0.5-1.0 U/ml σε χορήγηση 2 φορές την ημέρα και 1,0-2,0 U/ml σε χορήγηση 1 φορά ημερησίως).

### ε. Παρενέργειες

Συνδέεται λιγότερο με οστεοβλάστες (οπότε πιο σπάνια προκαλεί οστεοπενία), με αιμοπετάλια (λιγότερο συχνός αλλά με την ίδια βαρύτητα σοβαρότητας ο κίνδυνος πρόκλησης HIT- θρομβοπενίας). Προκαλεί επίσης λιγότερο συχνά αιμορραγίες (οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα, εκχυμώσεις, αιμορραγία από το πεπτικό σύστημα). Η θειϊκή πρωταμίνη αναστέλλει την ενεργοποίηση της αντιθρομβίνης από την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους όσον αφορά το σκέλος της anti-IIa δραστηριότητας και ατελώς την anti-Xa δραστηριότητα. Η κλινική σημασία της ανεπαρκούς αναστολής της anti-Xa δραστηριότητας της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους από την θειϊκή πρωταμίνη δεν είναι ξεκάθαρη αλλά δεν έχουν δημοσιευτεί μελέτες που να καταδεικνύουν το θεραπευτικό όφελος της PS σε ασθενείς που αιμορραγούν από ηπαρίνη χαμηλού οριακού βάρους (που κυρίως έχει anti-Xa δραστηριότητα). Ως εκ τούτου η χορήγηση της θειϊκής πρωταμίνης δεν έχει θέση στην αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους σε ενδεχόμενη αιμορραγία.

### στ. Διαθέσιμες ηπαρίνες

Στο εμπόριο κυκλοφορούν διάφορες ηπαρίνες που διαφέρουν στο μοριακό βάρος. Αυτό καθορίζει τη σχέση anti-Xa/anti-IIa δραστηριότητα κατά τέτοιο τρόπο ώστε όσο μικρότερο είναι το μοριακό βάρος της ηπαρίνης τόσο αυξάνει η anti-Xa δραστηριότητά της. Επιπλέον παρουσιάζουν διαφορές ως προς τη μέθοδο παρασκευής τους (πίνακας 1)

LMWH	M.B. (D)	Μέθοδος παρασκευής	Σχέση Xa/IIa
Δαλτεπαρίνη νατριούχος (Fragmin)	6.000	Αποπολυμερισμός με νιτρώδες οξύ	2,7
Ενοξαπαρίνη νατριούχος (Clexane)	4.200	Βενζυλίωση και αλκαλική υδρόλυση	3,8
Ναδροπαρίνη ασβεστούχος (Fraxiparine)	4.500	Αποπολυμερισμός με νιτρώδες οξύ	3,6
Τινζαπαρίνη νατριούχος (Innohep)	4.500	Διάσπαση με ηπαρινάση	1,9
Ρεβιπαρίνη (Civarine)	3.900	Αποπολυμερισμός με νιτρώδες οξύ	4,4
Βεμιπαρίνη νατριούχος (Ivor)	3.600	Αλκαλικός αποπολυμερισμός	8

Πίνακας 1: Παρουσιάζονται οι διαφορές μεταξύ των κυριότερων ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους. Στα καρδιολογικά νοσήματα χρησιμοποιείται κυρίως η ενοξαπαρίνη που έχει anti-Xa/anti-IIa δραστηριότητα 3.8. Όσο το μοριακό βάρος της ηπαρίνης αυξάνει τόσο μειώνεται η anti-Xa δραστηριότητά της π.χ. η ναδροπαρίνη, η τινζαπαρίνη, η δαλτεπαρίνη. Αντίθετα η βεμιπαρίνη έχει χαμηλότερο M.B. και υψηλότερη anti-Xa δραστηριότητα. (Παρουσίαση της κ. Γρουζή «αντιπηκτική αγωγή» από το μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών "Θρόμβωση, Αιμορραγία και Ιατρική των μεταγίσεων")

### III. ΚΟΥΜΑΡΙΝΙΚΑ

#### α. Ιστορική αναδρομή

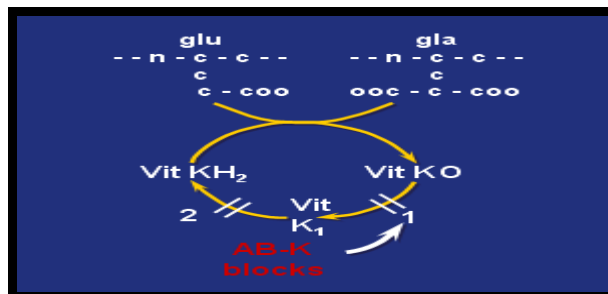
Τα κουμαρινικά σκευάσματα ανακαλύφθηκαν το 1939 και έκτοτε είναι η κύρια επιλογή αντιπηκτικής αγωγής μαζί με τις ηπαρίνες (χαμηλού μοριακού βάρους και τη μη κλασματοποιημένη). Τη δεκαετία του 1920 καταγράφηκε επιδημία μιας μέχρι πρότινος άγνωστης ασθένειας στα βοοειδή στις βόρειες Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και τον Καναδά κατά την οποία τα ζώα κατέληγαν μετά από αιμορραγία προκληθείσα είτε αυτόματα είτε από ελαφρύ τραυματισμό. Κατόπιν ο Frank Schofield απέδωσε τη νόσο στην κατανάλωση αλλοιωμένου τριφυλλίου που λειτουργούσε σαν αντιπηκτικό. Το 1933 ο Karl Paul Link και οι συνεργάτες του στο Πανεπιστήμιο του Wisconsin προσπάθησαν να απομονώσουν τη φυσική αντιπηκτική ουσία από το τριφύλλι. Αυτό έγινε εφικτό από τους Stahmann και Charles F.Huebner που απομόνωσαν την ουσία 3,3'-methylenebis-4-hydroxycoumarin που αργότερα ονομάστηκε dicoumarol.

Τα κουμαρινικά είναι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία θρομβοεμβολικής νόσου (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης VTE και πνευμονική εμβολή), για δευτερογενή θρομβοπροφύλαξη (αποφυγή υποτροπής της θρομβοεμβολικής νόσου), πρωτογενή πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή, στένωση της μιτροειδούς βαλβίδος, μεταλλική βαλβίδα, διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, βιοπροσθετική βαλβίδα και σε ασθενείς μετά από σοβαρό έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η βαρφαρίνη είναι το πιο συχνά συνταγογραφούμενο στην Βόρεια Αμερική και Ασία ενώ η ασενοκουμαρόλη στις περισσότερες χώρες της Ευρώπης. Στην Ελλάδα στο 90% των περιπτώσεων χρησιμοποιείται η ασενοκουμαρόλη.

#### β. Φαρμακολογία

Τα κουμαρινικά φάρμακα παρουσιάζουν αντιπηκτική δράση παρεμβαίνοντας στο μεταβολισμό της βιταμίνης Κ, συγκεκριμένα αναστέλλοντας τη σύνθεση της ενεργού υδροκινόνης  $KH_2$ . Η ενεργός βιταμίνη  $KH_2$  καταλύει την καρβοξυλίωση των N-τελικών γλουταμινικών ομάδων των προδρόμων μορφών των παραγόντων πήξης FII, FVII, FIX, FX και των φυσικών ανασταλτών της πήξης PC, PS και τη μετατροπή τους σε λειτουργικούς παράγοντες. Συναντούμε τη βιταμίνη Κ-φυλλοκινόνη (από τα φυτά), τη βιταμίνη K2-μετακινόνη (που παράγεται από μικρόβια της χλωρίδας του εντέρου). Είναι λιποδιαλυτές και σε σύνδεση με πρωτεΐνες εισέρχονται στο εντεροηπατικό κύκλο. Η υδατοδιαλυτή βιταμίνη K3 είναι το κονάκιο που χορηγούμε σε περιπτώσεις αιμορραγίας και παράτασης του PT.

Τα κουμαρινικά παράγουν το αντιπηκτικό τους αποτέλεσμα παρεμβαίνοντας στην ανακύκλωση, μεταβολισμό της βιταμίνης Κ. Αναστέλλουν την Κο-αναγωγή του εποξειδίου της βιταμίνης Κ κατά κύριο λόγο και την Κ-αναγωγή του εποξειδίου της βιταμίνης Κ που είναι ένζυμα υπεύθυνα για την ανασύνθεση της ενεργού  $KH_2$  υδροκινόνης από το αδρανές εποξείδιο Κο της βιταμίνης Κ. Ως εκ τούτου μειώνεται η ενεργός  $KH_2$ , περιορίζεται η γ-καρβοξυλίωση του γλουταμικού οξέος των βιταμινοΚ-εξαρτώμενων παραγόντων πήξης II, VII, IX και X και κατά αυτόν τον τρόπο εξασφαλίζεται η αντιπηκτική δράση. Επιπλέον αναστέλλεται η παραγωγή των ενεργών μορφών των πρωτεϊνών C, S που έχουν αντιπηκτική δράση.



Σχήμα 9: Τα κουμαρινικά (AB-K blocks) αναστέλλουν την Κο-αναγωγή του εποξειδίου της βιταμίνης Κ (θέση 1) και την Κ-αναγωγή του εποξειδίου της βιταμίνης Κ (θέση 2) που είναι ένζυμα υπεύθυνα για την ανασύνθεση της ενεργού  $KH_2$  υδροκινόνης από το αδρανές εποξείδιο Κο της βιταμίνης Κ. Ως αποτέλεσμα δεν επάγεται η γ καρβοξυλίωση του γλουταμικού οξέος των βιταμινοΚ-εξαρτώμενων παραγόντων πήξης. (Παρουσίαση της κ. Γρουζή «αντιπηκτική αγωγή» από το μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών "Θρόμβωση, Αιμορραγία και Ιατρική των μεταγίσεων")

### γ. Μεταβολισμός

Ας σημειωθεί ότι μετά από την πρώτη p.os χορήγηση αργεί η εμφάνιση πλήρους αντιπηκτικής δράσης. Αυτό οφείλεται στο χρόνο που απαιτείται για να αντικαταστήσουν οι μη γ-καρβοξυλιωμένοι άρα μη ενεργοί παράγοντες πήξης τους ενεργούς. Το πρώτο αντιπηκτικό αποτέλεσμα οφείλεται στη μείωση του ενεργού παράγοντα πήξης VII που έχει χρόνο ημίσειας ζωής μόλις 6 ώρες και συνδέεται με μια μικρή αύξηση του INR. Εν τούτοις δεν προκαλείται αντιθρομβωτικό αποτέλεσμα, καθώς η αντιθρομβωτική δράση του κουμαρινικού προϋποθέτει αντίστοιχη μείωση και όλων των άλλων Vit K-εξαρτωμένων παραγόντων πήξης (II,IX,X). Όμως αυτοί έχουν παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής 36-72 ώρες, οπότε απαιτείται αντίστοιχο χρονικό διάστημα για την επίτευξη αντιθρομβωτικής δράσης των κουμαρινικών. Απόδειξη για τη διαπίστωση ότι η πρώιμη μείωση του VII μόνη της δεν επαρκεί προκύπτει από πολλές μελέτες. Εδώ ας σημειωθεί ότι μέχρι να αδρανοποιηθούν οι II, IX, και X (αυτές δηλαδή τις 36-72 ώρες) όχι απλά δεν υπάρχει αντιθρομβωτική δράση των κουμαρινικών αλλά αντίθετα προκύπτει προθρομβωτικό προφίλ που εκδηλώνεται συνήθως με δερματικές νεκρώσεις. Αυτό οφείλεται στην αναστολή της ενεργοποίησης των αντιπηκτικών πρωτεϊνών C, S (φυσιολογικά αναστέλλουν τους παράγοντες V, VIII) που όπως και ο VII έχουν βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής (6 ώρες). Έτσι τις πρώτες ημέρες έναρξης αντιπηκτικής αγωγής από του στόματος με κουμαρινικά μπορεί να προκύψει προθρομβωτικό γεγονός με την επέκταση του θρόμβου ή την υποτροπή της θρόμβωσης. Συνεπώς απαιτείται κατά την έναρξη των κουμαρινικών συγχορήγηση ηπαρίνης η οποία διακόπτεται μετά από 5 ημέρες τουλάχιστον συνεχούς χορήγησής της και εφόσον συμπληρωθούν 2 τουλάχιστον ημέρες τουλάχιστον όπου το INR του ασθενούς είναι άνω του 2. Έχει βρεθεί ότι δεν απαιτούνται μεγάλες δόσεις στην αρχή αντιβιταμινών K και ο στόχος του INR πρέπει να επιτυγχάνεται σταδιακά γιατί μειώνεται πιο πολύ η πρωτεΐνη C με αποτέλεσμα την εμφάνιση πιο ισχυρούς προθρομβωτικής κατάστασης.

Τα κουμαρινικά είναι υδατοδιαλυτές ουσίες, απορροφούνται ταχέως, πλήρως από τον πεπτικό σωλήνα (60-90 λεπτά), έχουν μέγιστη διάρκεια δράσης 36-72 ώρες και χρόνο υποδιπλασιασμού που κυμαίνεται από 10 ώρες για την ασενοκουμαρόλη ως 35 ώρες για την βαρφαρίνη. Όσο μεγαλύτερος είναι ο χρόνος ημίσειας ζωής του κουμαρινικού τόσο πιο σταθερή αντιπηκτική δράση παρουσιάζει και πιο μικρές είναι οι διακυμάνσεις του INR (που είναι ο δείκτης ελέγχου της αντιπηκτικής δραστηριότητάς του). Μεταφέρονται στο πλάσμα με αλβουμίνη, υπόκεινται σε ηπατική υδροξυλίωση μέσω του CYP2C9 ισοενζύμου του κυτοχρώματος P450 και νεφρική απέκκριση. Προτιμάται η λήψη τους με άδειο στομάχι.

Η βαρφαρίνη είναι μείγμα 2 οπτικών ενεργών ισομερών τύπων R,S σε ίση περίπου αναλογία ενώ η S βαρφαρίνη είναι 5 φορές ισχυρότερη και μεταβολίζεται από διαφορετικά μονοπάτια. Επομένως η αναστολή του μεταβολισμού του S ισομερούς από συγχορηγούμενα σκευάσματα τροποποιεί την αντιπηκτική δράση της βαρφαρίνης περισσότερο από την αντίστοιχη μεταβολή του R ισομερούς. Δίδεται σχεδόν πάντα από του στόματος, έχει υψηλή βιοδιαθεσιμότητα, κυκλοφορεί συνδεδεμένη με πρωτεΐνες του πλάσματος (κυρίως την αλβουμίνη) και γρήγορα φτάνει στο ήπαρ όπου μεταβολίζεται σε προϊόντα με μικρή αντιπηκτική δράση.

Τα κουμαρινικά επιδεικνύουν ποικίλη αντιπηκτική απόκριση από άτομο σε άτομο και αρκετές φορές στο ίδιο το άτομο. Κατά συνέπεια η δοσολογία πρέπει να ελέγχεται στενά για την αποφυγή υπερδοσολογίας ή υποθεραπείας. Η σχέση θεραπευτικής απόκρισης και δοσολογίας επηρεάζεται από φαρμακοκινητικούς και φαρμακοδυναμικούς παράγοντες, περιλαμβανομένων των αστοχιών του εργαστηριακού ελέγχου, της ελλειπούς συμμόρφωσης του ασθενούς και της κακής επικοινωνίας ασθενούς και γιατρού. Επιπλέον η απάντηση του ασθενούς στα κουμαρινικά εξαρτάται από γενετικούς παράγοντες, διαφορές του χρόνου ημίσειας ζωής του σκευάσματος, ύπαρξη υποκειμένων νοσημάτων του ασθενούς, το βαθμό συμμόρφωσής του και τη διαίτά του.

Η φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των κουμαρινικών επηρεάζονται από τη μεταβολική απέκκρισή τους, την πρόσληψη και την απορρόφηση της βιταμίνης K, το ρυθμό της ηπατικής σύνθεσης και νεφρικής απέκκρισης των εξατώμενων από τη βιταμίνη K παραγόντων πήξης και από φάρμακα ή διαταραχές που μεταβάλλουν την πήξη του αίματος ή την αιμοπεταλιακή λειτουργία. Τα συμβάματα που τροποποιούν την φαρμακοκινητική των κουμαρινικών εξελίσσονται στη γαστρεντερική οδό, το ήπαρ, την κυκλοφορία και τον ιστό όπου εξελίσσεται η διαδικασία της αιμόστασης. Στη συνέχεια παρουσιάζονται οι παράγοντες που δύνανται να επηρεάσουν τη θεραπευτική απόκριση των ασθενών στην αντιπηκτική αγωγή με κουμαρινικά.

### Ηπατική λειτουργία

Η λειτουργικότητα του ήπατος μπορεί να ενισχύσει ή να μειώσει την αντιπηκτική δραστηριότητα των κουμαρινικών επειδή είναι η θέση που δρουν τα κουμαρινικά στη σύνθεση δηλαδή των βιταμινω-εξαρτωμένων παραγόντων πήξης, η θέση όπου γίνεται η μεταβολική απέκκριση (υδροξυλίωση) των κουμαρινικών. Κατά συνέπεια σε ηπατική κίρρωση δύναται να παρουσιάζεται ενίσχυση της αντιπηκτικής δράσης των κουμαρινικών λόγω μειωμένης σύνθεσης των παραγόντων πήξης και μειωμένου μεταβολισμού τους.

### Γενετικοί παράγοντες

Το ισοενζύμο CYP2C9 του κυτταροχρώματος P-450 είναι υπεύθυνο για την υδροξυλίωση του S-ισομερούς της βαρφαρίνης κατά την κάθαρσή της. Μεταλλάξεις, πολυμορφισμοί CYP2C9\*2, CYP2C9\*3 του αλληλίου του γονιδίου του CYP2C9 συμβάλλουν στην ποικιλία της απόκρισης των ασθενών στα κουμαρινικά. Ανάλογη επίδραση στην απόκριση των ασθενών παρουσιάζουν και μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί το σύμπλεγμα της αναγωγής του εποξειδίου της βιταμίνης K

Κληρονομική αντίσταση στα κουμαρινικά έχει περιγραφεί σε ανθρώπους και ποντίκια και αποδίδεται σε τροποποιημένη ευαισθησία του υποδοχέα της βαρφαρίνης. Αυτοί οι ασθενείς απαιτούν δόσεις 5 ως 20 φορές υψηλότερες για την επίτευξη του θεραπευτικού αντιπηκτικού αποτελέσματος.

Μια μετάλλαξη στο προπεπτιδίο του παράγοντα πήξης IX έχει ενοχοποιηθεί για αιμορραγικά συμβλήματα σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά χωρίς το INR να έχει ξεφύγει από το επιδιωκόμενο εύρος διακύμανσης. Ας σημειωθεί ότι σε αυτούς τους ασθενείς οι αναλύσεις έχουν αποκαλύψει δυο διαφορετικές σημειακές μεταλλάξεις που περιλαμβάνουν την περιοχή του προπεπτιδίου και που εκφράζονται σαν μια επιλεκτική αύξηση της ευαισθησίας της διαμεσολαμβούμενης από τα κουμαρινικά μείωσης του παράγοντα IX. Συγκεκριμένα σ' αυτούς τους ασθενείς όταν λαμβάνουν κουμαρινικά ο παράγοντας πήξης IX πέφτει στο 1-3% της αρχικής συγκέντρωσης του όταν οι υπόλοιποι παράγοντες II, VII, X πέφτουν στο 30-40%. Αυτή η μετάλλαξη αφορά το 1,5% του πληθυσμού.

### Υποκείμενα Νοσήματα

Τέλος υπερκαταβολικές καταστάσεις που προκαλούνται από πυρετό, υπερθυρεοειδισμό ή θεραπευτική αγωγή με θυροξίνη ενισχύουν τα κουμαρινικά πιθανόν μέσω αύξησης του καταβολισμού των παραγόντων πήξης.

### Φάρμακα

Πολλά φάρμακα έχουν την τάση να επιδρούν με τα κουμαρινικά και να τροποποιούν το INR. Παρόλο που ισχυρή απόδειξη για την σταθερή αλληλεπίδρασή τους δεν έχει καταδεχτεί σε πολλές μελέτες, είναι σίγουρο ότι απαιτείται αύξηση της συχνότητας του ελέγχου του INR όταν συνταγογραφούνται στον ασθενή καινούργια φάρμακα, όταν τροποποιείται η δοσολογία των ήδη χορηγούμενων φαρμάκων ή όταν διακόπτεται ένα φάρμακο.

Συγκεκριμένα η αντιπηκτική δράση των κουμαρινικών επάγεται όταν συγχρησιμοποιούνται με φάρμακα που αναστέλλουν την μεταβολική απέκκριση τους μέσω στερεοεκτατικών οδών (αφορά την οξειδωση των S ή K ισομερών της βαρφαρίνης) ή μέσω μη εκλεκτικών μεταβολικών οδών. Η μεταβολική κάθαρση των πιο ισχυρών S-ισομερών της βαρφαρίνης αναστέλλεται από την τριμεθοπρίμη-σουλφομεθοξαζόλη με αποτέλεσμα την ενίσχυση της δράσης της βαρφαρίνης. Αντίθετα η σιμετιδίνη και η ομεπραζόλη αναστέλλουν την κάθαρση του λιγότερου δραστικού R ισομερούς και προκαλούν μικρότερη ενίσχυση της δράσης της βαρφαρίνης. Η αμιοδαρόνη αναστέλλει την κάθαρση των 2 ισομερών μέσω ενός μη στεροειδικού μονοπατιού και αυξάνει πολύ την αντιπηκτική δράση της βαρφαρίνης. Σε μια μελέτη χαμηλές με μέτριες δόσεις ακεταμινοφαίνης συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης INR>6 κατά την χορήγηση με κουμαρινικά. Ας σημειωθεί ότι οι φιμπράτες, η προπανολόλη, αντιβιοτικά όπως τα αντιμικροβιασικά, η μετρονιδαζόλη, η ισονιαζίδη οδηγούν σε ενίσχυση της αντιπηκτικής δράσης των κουμαρινικών, ενώ οι κινολόνες, οι στατίνες και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη λιγότερο επάγουν τη δράση των αντιπηκτικών. Επιπλέον φάρμακα που αναστέλλουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων ενισχύουν τη δράση των κουμαρινικών. Τέτοια φάρμακα είναι η ασπιρίνη, η κλοπιδογρέλη, η τικλοδιπίνη και άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Από αυτά η ασπιρίνη είναι η πιο σημαντική λόγω της πλατιάς χρήσης της και της παρατεταμένης δράσης της στην αιμόσταση μέσω της αναστολής της κυκλοξυγενάσης. Παράλληλα μπορεί να προκαλέσει γαστρικές αλλοιώσεις αυξάνοντας τον κίνδυνο αιμορραγιών από το ανώτερο πεπτικό. Αντίθετα φάρμακα όπως η ριφαμπικίνη, τα βαρβιτουρικά και η καρβαμαζεπίνη επάγουν την κάθαρση των

κουμαρινικών και έτσι μειώνουν την δραστηριότητά τους. Παρόλο που η μακροχρόνια χρήση αλκοόλ έχει την τάση να ενισχύει την κάθαρση της βαρφαρίνης, μελέτες δείχνουν ότι σχετικά μεγάλες ποσότητες οίνου δεν επηρεάζουν το INR σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά (πίνακας 3).

<b>Φάρμακα που μεταβάλλουν τη δραστηριότητα των αντιπηκτικών από το στόμα</b>	
<b>Αυξάνουν τη δράση</b>	<b>Μειώνουν τη δράση</b>
Αντιβιοτικά ευρέως φάσματος	Βαρβιτουρικά
Σαλικυκλικά (Ασπιρίνη)	Αντικαταθλιπτικά
Ινδομεθακίνη	Χολεστυραμίνη
Φαινυλβουταζόνη	Ριφαμπικίνη
Σουλφιπυραζόνη	Σπειρονολακτόνη
Σουλφοναμίδες	Βιταμίνη Κ
Θυροξίνη	Οιστρογόνα
Αλλοπυρινόλη	
Κινιδίνη	

*Πίνακας 3: Η αντιπηκτική δράση των κουμαρινικών ενισχύεται κατά τη συγχορήγησή τους με αντιβιοτικά, σαλικυκλικά, στατίνες και φιμπράτες μεταξύ των άλλων. Αντίθετα φάρμακα όπως η ριφαμπικίνη και τα αντικαταθλιπτικά ενισχύουν τη δράση τους. (Τροποποιημένος πίνακας από το Εθνικό Συνταγολόγιο 2007, Παθήσεις κυκλοφορικού συστήματος)*

### Δίαιτα

Διαιτητικά η βιταμίνη Κ προσλαμβάνεται με τη μορφή της φυλλοκινόνης από τα φυτά (πίνακας 4. τροφές πλούσιες σε βιταμίνη Κ). Σημαντικές διακυμάνσεις στην πρόσληψη της βιταμίνης Κ συμβαίνουν και σε υγιείς και ασθενείς ανθρώπους. Αυξημένη πρόσληψη βιταμίνης Κ αρκετή να μειώσει την αντιπηκτική δράση των κουμαρινικών προκύπτει σε ασθενείς που βρίσκονται σε δίαιτα απώλειας βάρους, που καταναλώνουν αρκετά μεγάλες ποσότητες πράσινων λαχανικών και σε ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια συμπληρώματα που περιέχουν βιταμίνης Κ. Αντίθετα μειωμένη πρόσληψη της βιταμίνης Κ που οδηγεί σε ενίσχυση της αντιπηκτικής δράσης των κουμαρινικών παρατηρείται σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιβιοτικά και ενδοφλέβια υγρά χωρίς βιταμίνη Κ.

<b>Τροφές πλούσιες σε βιταμίνη Κ (100gr)</b>	<b>mcg ανά 100 gr</b>
Μπαχαρικά, βασιλικός, θυμάρι, φασκόμηλο	1715
Μαϊντανός	1640
Amaranth φύλλα	1140
Πράσινα μουστάρδας	497
Σπανάκι ακετέργαστο	483
Χόρτα τεύτλων	400
Κορίανδρος	310
Γογγύλια	251
Μαρούλι	174
Μπρόκολο	102

*Πίνακας 4: Η βιταμίνη Κ βρίσκεται κυρίως στα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, τα δημητριακά και σε κάποια μπαχαρικά. Εδώ παρουσιάζονται οι τροφές με τη μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε βιταμίνη Κ. (Τροποποιημένος πίνακας από source USDA Nutrient Database for Standard Reference // www.nutritionvista.com)*



**δ. Ενδείξεις- Αντενδείξεις**

Τα κουμαρινικά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της θρομβοεμβολικής νόσου (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης VTE και πνευμονική εμβολή), τη δευτερογενή προφύλαξη (αποφυγή υποτροπής της θρομβοεμβολικής νόσου), την πρωτογενή πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και στένωση της μιτροειδούς βαλβίδος, την πρόληψη δημιουργίας θρόμβων σε ασθενείς με μεταλλική βαλβίδα, μετά από σοβαρό έμφραγμα του μυοκαρδίου (για μικρό χρονικό διάστημα) και διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Αντενδείκνυνται σε ασθενείς με γνωστή αιμορραγική διάθεση, ηπατική νόσο, ενεργό πεπτικό έλκος, μη ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση, πρόσφατη διενέργεια βιοψίας ήπατος ή νεφρού, λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα, οξεία περικαρδίτιδα και ιστορικό ενδοκράνιας κάκωσης. Δεν επιτρέπεται η χορήγησή τους κατά την κύηση γιατί συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο αυτόματης έκτρωσης, πρόωρου τοκετού και συγγενών ανωμαλιών.

**ε. Εργαστηριακή παρακολούθηση**

Ο χρόνος προθρομβίνης PT είναι ευαίσθητος στη μείωση τουλάχιστον τριών από τους τέσσερις βιταμινοΚ-εξαρτώμενους παράγοντες πήξης (II, VII, IX, X). Κατά την διάρκεια των πρώτων ημερών της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής η παράταση του PT αντανακλά τη μείωση του παράγοντα πήξης FVII (καθώς αυτός έχει  $t_{1/2}$  =6 ώρες), ενώ μετά από τις 2-3 ημέρες η παράταση του PT αντανακλά τη μείωση και των άλλων δηλαδή των FII, FIX και FX. Η δοκιμασία υπολογισμού του χρόνου προθρομβίνης περιλαμβάνει την προσθήκη Ca, θρομβοπλαστίνης σε πλάσμα που δεν έχει κιτρικό νάτριο. Η θρομβοπλαστίνη είναι φωσφολιποπρωτεΐνη που προέρχεται από τον πνεύμονα, τον εγκέφαλο και τον πλακούντα και περιέχει τον ιστικό παράγοντα TF και τα φωσφολιπίδια που απαιτούνται για τον καταρράκτη της πήξης. Οι θρομβοπλαστίνες ποικίλλουν στην απόκρισή τους στην αντιπηκτική δράση των κουμαρινικών ανάλογα με την πηγή προέλευσής τους, την περιεκτικότητά τους σε φωσφολιπίδια και τη διαδικασία προετοιμασίας τους στο εργαστήριο. Συνεπώς μια καλώς αποκριθείσα θρομβοπλαστίνη προκαλεί μεγαλύτερη παράταση του PT για μια δεδομένη μείωση των βιταμινοΚ-εξαρτωμένων παραγόντων πήξης σε σχέση με μια λιγότερο επαρκώς αποκριθείσα θρομβοπλαστίνη. Έτσι η απόκριση της θρομβοπλαστίνης κάθε εργαστηρίου μπορεί να εκτιμηθεί εισάγοντας το διεθνή δείκτη ευαισθησίας (international sensitivity index ISI). Μια υψηλής ευαισθησίας θρομβοπλαστίνη είναι η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη που αποτελείται από συνθετικό ιστικό παράγοντα και έχει ISI= 1.0.

Έτσι για να απαλειφτούν οι κλινικά σημαντικές αποκλίσεις του υπολογισμού του PT (ως μέθοδος παρακολούθησης της αντιπηκτικής δράσης των κουμαρινικών) λόγω των διαφορετικών ευαισθησιών των χρησιμοποιημένων θρομβοπλαστινών των εργαστηρίων εισήχθη το INR.  $INR = (PT \text{ ασθενούς} / PT \text{ μάρτυρα})^{ISI}$  όπου ISI (international sensitivity index): διεθνής δείκτης ευαισθησίας της θρομβοπλαστίνης του κάθε εργαστηρίου σε σχέση με το σκεύασμα αναφοράς.

Ο στόχος INR κατά την αντιπηκτική αγωγή από του στόματος με τα κουμαρινικά ποικίλλει ανάλογα με το αίτιο-υποκείμενο νόσημα για το οποίο χορηγείται. Έτσι για θεραπεία της φλεβοθρομβοεμβολικής νόσου (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση των άκρων, πνευμονική εμβολή), δευτερογενή θρομβοπροφύλαξη φλεβοθρομβοεμβολικής νόσου, πρωτογενή προφύλαξη θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, στένωση μιτροειδούς βαλβίδος, βιοπροσθετική βαλβίδα (για 3 μήνες), σε διατακτική μυοκαρδιοπάθεια ο στόχος INR έχει καθοριστεί μεταξύ 2-3. Σε θρομβοπροφύλαξη σε μεταλλικές βαλβίδες, ασθενείς με κληρονομική θρομβοφιλία, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, σε υποτροπή θρομβοεμβολικής νόσου ο στόχος είναι 2.5-3.5.

Όσον αφορά την δόση έναρξης, παλαιότερα χρησιμοποιούνταν πολύ υψηλές δόσεις 40 mg βαρφαρίνης. Μελέτες έδειξαν ότι η έναρξη με μέση δόση 5 mg και τιτλοποιώντας τη δόση ανάλογα με το INR συνήθως επιτυγχάνεται INR 2 σε 4-5 ημέρες. Αυτή η δόση έναρξης (σε σχέση με δόση έναρξης 10 mg) μειώνει την πιθανότητα εκσεσημασμένης πρώιμης αντιπηκτικής δραστηριότητας και δεν καθυστερεί την επίτευξη του χρόνου-στόχου INR. Πάντως σε επιλεγμένους εξωνοσοκομειακούς ασθενείς δικαιούται κανείς να ξεκινήσει με 10 mg βαρφαρίνης τις πρώτες δυο ημέρες επιτυγχάνοντας ταχύτερα θεραπευτικό στόχο INR. Πάντως η δόση έναρξης είναι απαραίτητο να είναι κάτω από 5 mg σε ασθενείς ηλικιωμένους, σε ηπατοπαθείς και σε ασθενείς με αιμορραγικό προφίλ.

Ο εργαστηριακός έλεγχος του INR μπορεί να γίνεται κάθε μέρα μέχρι να γίνει τιτλοποίηση της δόσης. Με πλεονέκτημα πάντως τη χορήγηση των ηπαρινών υποδορίως χαμηλού μοριακού βάρους για τον έλεγχο της δράσης των οποίων δεν απαιτείται έλεγχος, έχουν τελευταία προταθεί πρότυπα δοσολογίας

βαρβαρίνης τις πρώτες ημέρες που μειώνουν την ανάγκη συνεχούς μέτρησης INR. Με την τιτλοποίηση της η μέτρηση INR πρέπει να γίνεται 2-3 φορές τη εβδομάδα για 2 εβδομάδες και μετά λιγότερο συχνά με στόχο να γίνεται 1 φορά ανά 4-6 εβδομάδες. Όταν διακόπτουμε τη χορήγηση αντιπηκτικού π.χ. λόγω χειρουργικής επέμβασης πρέπει να έχουμε υπόψη μας ότι η μεταβολή του INR μετά την διακοπή δεν αντανακλά ακριβώς την βελτίωση της πήκτικότητας καθώς τις πρώτες ώρες η αρχική μεταβολή του INR οφείλεται στην ταχύτερη αύξηση του FVII (έχει χρόνο ημιδιπλασιασμού 6 ώρες) σε σχέση με τους II, X. Έτσι προτείνεται ότι η πήκτική λειτουργία ομαλοποιείται μετά 4 ημέρες μετά τη διακοπή των αντιπηκτικών όταν θα έχουν αποκατασταθεί και τα επίπεδα των υπολοίπων παραγόντων πήξης.

Επειδή η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής εξαρτάται από την εκτίμηση του INR, πρέπει να καταβάλλεται προσπάθεια να διατηρείται το INR εντός θεραπευτικού στόχου στο μέσο του εύρους (π.χ. 2.5 για στόχο 2-3, 3 για στόχο 2.5-3.5). Υπάρχει κίνδυνος αιμορραγίας όταν το INR ξεφεύγει πάνω από το στόχο και κίνδυνος υποτροπής της θρομβοεμβολικής νόσου όταν το πέφτει κάτω από το στόχο. Έτσι μια ποικιλία προγραμμάτων έχει αναπτυχθεί που στοχεύουν στην αύξηση του χρόνου που το INR είναι σε θεραπευτικό εύρος (time in the therapeutic range TTR). Αυτά τα προγράμματα περιλαμβάνουν κλινικές με αυστηρό έλεγχο αντιπηκτικότητας με ειδικό προσωπικό, χρήση συσκευών που επιτρέπουν στον ίδιο τον ασθενή να αυτοελέγχεται και να ρυθμίζει μόνος του τη δόση. Επίσης περιλαμβάνουν ειδικά προγράμματα υπολογιστών που βοηθούν στον καθορισμό των δόσεων.

### στ. Επιπλοκές

#### Αιμορραγία

Η αιμορραγία είναι η κύρια επιπλοκή της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής. Ο κίνδυνος σοβαρής αιμορραγίας είναι 1-3% ανά έτος και ο κίνδυνος θανατηφόρου αιμορραγίας είναι 0.2-0.25% ανά έτος. Τυχατοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος της αιμορραγίας αυξάνει ταχύτατα όσο το INR αυξάνει, διπλασιάζεται για κάθε μια μονάδα αύξησης του INR. Σε μελέτες έχει δειχθεί ότι το 4% των ασυμπτωματικών ασθενών με INR μεγαλύτερο του 6 ανέπτυξαν απειλητική για τη ζωή του ασθενούς αιμορραγία τις επόμενες 2 εβδομάδες. Οι παράγοντες που συνδέονται με αιμορραγία κατά τη χρήση των κουμαρινικών είναι: ηλικία >65 ετών, ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή γαστρεντερικής αιμορραγίας, νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια και ταυτόχρονη λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Όταν συμβαίνει αιμορραγία σε ασθενείς που λαμβάνουν βορφαρίνη με INR <3 συνήθως ανευρίσκεται μια υποκείμενη παθολογική οντότητα.

Το 50% των ασθενών που αιμορραγούν παρουσιάζουν απώλεια αίματος από το πεπτικό (ρινορραγία, γαστρορραγία) ή το ουρογεννητικό σύστημα. Δυνητικά θανατηφόρα είναι η αιμορραγία στο κεντρικό νευρικό σύστημα ενώ δεν είναι ασυνήθη τα οπισθοπεριτοναϊκά αιματώματα, το αιμοπερικάρδιο και το σύνδρομο διαμερίσματος. Σε τυπικές μελέτες ασθενείς έχουν INR εκτός θεραπευτικού στόχου στο 50% του συνολικού χρόνου, ενώ το 18% των μετρήσεων υπερβαίνουν το θεραπευτικό εύρος. Αυτό μπορεί να αποδοθεί σε αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα, διαιτητικές αλλαγές, υποκείμενο νόσημα (π.χ. νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, φλεγμονώδη νόσο εντέρου), μεγάλη ηλικία ασθενούς, παρουσία γενετικών πολυμορφισμών, ιστορικό προηγούμενης αιμορραγίας και σε ταυτόχρονη λήψη αντιαιμοπεταλιακών.

Ασθενείς με ενεργό αιμορραγία πρέπει να λαμβάνουν πλάσμα σε συνδυασμό με ενδοφλέβια χορήγηση βιταμίνης K. Λόγω των κινδύνων που συνεπάγεται η χορήγηση πλάσματος αλλά και του υψηλού κόστους, η χορήγηση πλάσματος δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη διόρθωση του INR σε μη αιμορραγούντα ασθενή. Η χορήγηση ανασυνδυασμένου παράγοντα FVII είναι ασφαλής και αποτελεσματική σε διόρθωση παρατεταμένου INR. Η πιο απλή και πλατιά διαδεδομένη μέθοδος διόρθωσης παρατεταμένου INR είναι η χορήγηση βιταμίνης K και η διακοπή του κουμαρινικού ώσπου να πέσει το INR και η επαναχορήγηση του σε μικρότερη δόση ώσπου το INR ομαλοποιηθεί. Η βιταμίνη K μπορεί να χορηγηθεί από του στόματος, υποδόρια ή ενδοβλέβια. Η παρεντερική χορήγηση της όμως μπορεί να προκαλέσει αναφυλακτοειδή αντίδραση, αντίσταση στα κουμαρινικά και δερματικές αντιδράσεις. Η υποδόρια χορήγηση αμφισβητείται ως προς την αποτελεσματικότητά της. Έτσι προτιμάται η από του στόματος χορήγηση.

Όσον αφορά τη διαχείριση των ασθενών που παρουσιάζουν υπέρβαση της τιμής του INR σε σχέση με το στόχο, θα πρέπει να τονιστεί ότι ακολουθείται συγκεκριμένη τακτική αντιμετώπισης ανάλογα με το

βαθμό εκτροπής του. Έτσι σε INR >2,5 ως 5 συνιστάται διακοπή ή ελάττωση της δόσης, συχνότερος έλεγχος του INR, επανέναρξή του όταν το INR επανέλθει σε θεραπευτικά επίπεδα και αναπροσαρμογή της δοσολογίας .

Σε INR 5-9 συνιστάται παράλειψη της επόμενης ή των 2 επόμενων δόσεων, συχνότερος έλεγχος του INR, επανέναρξή του όταν το INR επανέλθει σε θεραπευτικά επίπεδα και αναπροσαρμογή της δοσολογίας. Εναλλακτικά εκτός από την παράλειψη της δόσης μπορεί να γίνει χορήγηση 1-2.5 mg βιταμίνης Κ από το στόματος αν ο ασθενής παρουσιάζει υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας βάσει ιστορικού.

Σε INR >9 χωρίς ενεργό αιμορραγία συνιστάται διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής, χορήγηση από το στόματος 2.5-5 mg βιταμίνης Κ με παρακολούθηση του INR ώστε αυτό να επανέλθει σε θεραπευτικά επίπεδα. Ακολούθως διενεργείται συχνότερος έλεγχος του INR, ενδέχεται να χορηγηθεί εκ νέου από το στόματος βιταμίνη Κ αν δεν έχει αποκατασταθεί το INR και στη συνέχεια γίνεται επανέναρξή του κουμαρινικού όταν το INR επανέλθει σε θεραπευτικά επίπεδα και αναπροσαρμογή της δοσολογίας.

Σε σοβαρή αιμορραγία και παρατεταμένο INR ανεξαρτήτως της ακριβούς τιμής συνιστάται διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής, χορήγηση νωπού κατεψυγμένου πλάσματος (FFP), 10mg βιταμίνης Κ ενδοφλεβίως αργά, προθρομβινικού συμπλέγματος ή ανασυνδυασμένου παράγοντα FVII. Αν το INR εντούτοις εξακολουθεί να είναι παρατεταμένο εξετάζεται η επαναχορήγηση βιταμίνης Κ σε 12 ώρες.

### Δερματικές νεκρώσεις από κουμαρινικά

Είναι μία σπάνια αλλά σοβαρή επιπλοκή των κουμαρινικών λόγω θρόμβωσης των τριχοειδών εντός λιπώδους ιστού συνήθως τις πρώτες 3 ημέρες της αντιπηκτικής αγωγής. Έχει αναφερθεί ότι ίσως το σύνδρομο μπορεί να αποδοθεί σε οικογενή ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C και πιο σπάνια της πρωτεΐνης S. Εκτός αυτού τα κουμαρινικά στην αρχή αναστέλλουν περισσότερο τη σύνθεση των φυσικών αναστολέων C,S (λόγω μικρότερου χρόνου ημίσειας ζωής σε σχέση με τους παράγοντες πήξης) και έτσι προκαλείται θρόμβωση των μικρών αγγείων. Η διαχείριση των ασθενών αυτών καθίσταται δύσκολη. Η συγχορήγηση βαρφαρίνης με ηπαρίνη για μακράς διάρκειας είναι προβληματική λόγω κινδύνου οστεοπόρωσης. Προκρίνεται η συγχορήγηση βαρφαρίνης με ηπαρίνη χαμηλού ΜΒ. Η ηπαρίνη διακόπτεται όταν το INR υπερβεί το 2 για τουλάχιστον 48 ώρες. Πιο σπάνια επιπλοκή είναι το σύνδρομο του κυανού δακτύλου του ποδιού που οφείλεται στην εναπόθεση εστέρων χοληστερόλης στα τριχοειδή αγγεία του δέρματος των ποδιών και κυρίως του μεγάλου δακτύλου με συνέπεια τη μείωση της αιματικής ροής. Απαιτείται άμεση διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής.

### Άλλες παρενέργειες

Τα κουμαρινικά συνδέονται με οστεοπόρωση επειδή κατά τη λήψη τους οι ασθενείς περιορίζουν τη λήψη της βιταμίνης Κ (για επίτευξη πιο σταθερής αντιπηκτικής δράσης) που είναι απαραίτητη για το μεταβολισμό των οστών. Επιπλέον η βιταμίνη Κ προάγει την καρβοξυλίωση συγκεκριμένων πρωτεϊνών των οστών οπότε κατά την αναστολή της από τα κουμαρινικά διαταράσσεται η φυσιολογία του οστικού μεταβολισμού. Ακόμη η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με κουμαρινικά δύναται να προκαλέσει διάρροιες και λευκοπενία.

## IV. DANAPAROID

Είναι ένα ετερογενές μείγμα θειικής ηπαρίνης (84%), θειϊκής δερματάνης (12%) και θειϊκής χονδροϊτίνης (4%) που όλα τα επιμέρους συστατικά είναι θειϊκές γλυκοζαμινογλυκάνες με δομικές ομοιότητες με την ηπαρίνη. Η κύρια αντιπηκτική δράση του Danaparoid αποδίδεται στην θειϊκή ηπαρίνη που διευκολύνει τη διαμεσολαβούμενη μέσω της αντιθρομβίνης II αδρανοποίηση της θρομβίνης και του παράγοντα FXa. Το 10% της αντιπηκτικής δράσης του διαμεσολαβείται από τη θειϊκή δερματάνη που επάγει την αδρανοποίηση της θρομβίνης μέσω του συμπαράγοντα II της ηπαρίνης. Αυτό το φάρμακο δεν είναι πλέον διαθέσιμο. Δινόταν είτε υποδορίως είτε ενδοφλεβίως. Το μέγιστο αντιπηκτικό αποτέλεσμα προκύπτει με την ενδοφλέβια χορήγηση σε μερικά λεπτά. Μετά από υποδόρια χορήγηση το μέγιστο αντιπηκτικό αποτέλεσμα καθυστερεί. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της anti-Xa δράσης είναι 24 ώρες, όταν η αντιπηκτική δράση της μέσω αντιθρομβίνης είναι 4 ώρες. Η νεφρική απέκκριση γίνεται κατά 50%.

Το danaparoid είναι πιο αποτελεσματικό σε οξεία θρόμβωση σε σχέση με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη. Σε υποδόρια χορήγηση danaparoid δεν απαιτείται εργαστηριακή παρακολούθηση. Μείζων αιμορραγία σε ασθενή που λαμβάνει danaparoid είναι απειλητική, λόγω της μακράς διάρκειας anti Xa

δραστηρότητά του. Η θειϊκή πρωταμίνη αναστέλλει την anti-IIa δράση του danaparoid αλλά όχι την anti-Xa.

### V. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ FXa

Οι αναστολείς του παράγοντα πήξης FXa ανήκουν στην κατηγορία των νεωτέρων αντιπηκτικών. Περιλαμβάνουν τους έμμεσους αναστολείς (fondaparinux, idraparinux) και τους άμεσους αναστολείς (apixaban, rivaroxaban).

#### Έμμεσοι αναστολείς FXa

##### Fondaparinux

###### α. Παρουσίαση

Το Fondaparinux είναι ένας συνθετικός πεντασακχαρίτης που παράγεται με χημικό ή ενζυμικό αποπολυμερισμό των γλυκοζαμινογλυκανών της ηπαρίνης. Παρουσιάζει ειδικότητα για τον Xa παράγοντα πήξης χωρίς να επηρεάζει την ενεργό θρομβίνη IIa. Η δομή του βασίζεται στην ελάχιστη πεντασακχαρική αλληλουχία που επιδρά με την αντιθρομβίνη. Σε αντίθεση με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και τη χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη που είναι ετερογενή και προέρχονται από ζώα, το fondaparinux είναι συνθετικό μόριο. Λόγω του πολύ μικρού μοριακού βάρους (δεν περιέχει δεκαοκτώσακχαριδικές αλληλουχίες), δεν έχει καθόλου anti-IIa δραστηριότητα. Συνδέεται με την αντιθρομβίνη με μεγαλύτερη συγγένεια σε σχέση με τις ηπαρίνες. Συνδεόμενο μέσω της ειδικής πεντασακχαρικής αλληλουχίας με την αντιθρομβίνη αυξάνει 300 φορές τη δράση της αντιθρομβίνης II, αναστέλλει τον Xa παράγοντα, επιδεικνύοντας μέγιστη anti-Xa δραστηριότητα λόγω μικρού μοριακού βάρους, 1 mg fondaparinux επιτυγχάνει 700 U anti-Xa δραστηριότητα.

###### β. Φαρμακολογία - Μεταβολισμός

Το fondaparinux συνδέεται με την αντιθρομβίνη με ισχυρή συγγένεια σε στοιχειομετρική αναλογία 1:1. Επιδεικνύει απόλυτα προβλέψιμη αντιθρομβωτική δράση επειδή δεν συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος, κυτταρικά στοιχεία, με αιμοπετάλια και τον PF4. Έτσι δεν προκαλεί θρομβοκυττοπενία και HIT (heparin induced thrombocytopenia) και μπορεί να χορηγηθεί ως αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με HIT. Δεν προκαλεί απελευθέρωση του TFPI (tissue factor pathway) και δεν επηρεάζει την λειτουργία των αιμοπεταλίων ή την ινωδόλυση.

Απορροφάται πλήρως ακολουθώντας την υποδόρια χορήγηση (100% βιοδιαθεσιμότητα), επιτυγχάνει μέγιστη συγκέντρωση μέσα σε 1-3 ώρες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 17 με 21 ώρες (αρκετά μεγαλύτερος από τις ηπαρίνες) και δεν εξαρτάται από τη δόση που χορηγείται. Το 85% της ουσίας αποβάλλεται από τους νεφρούς και έτσι εξηγείται γιατί μια δόση ημερησίως είναι αρκετή για την επίτευξη θεραπευτικού αποτελέσματος. Η χορήγηση παράλληλα ασπιρίνης δεν αλλάζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του fondaparinux και δεν παρατείνει τους χρόνους πήξης. Δεν αλληλεπιδρά με την βαρφαρίνη ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Έχει ελάχιστη επίδραση στο PT, aPTT. Λόγω μη σύνδεσης με πρωτεΐνες και της προβλέψιμης συμπεριφοράς του, δεν απαιτείται εργαστηριακή παρακολούθηση της αντιπηκτικής συμπεριφοράς του. Εξάιρεση αποτελεί η χορήγηση σε ηλικιωμένους, νεφροπαθείς, οπότε απαιτείται η παρακολούθηση της αντι-Xa δραστηριότητας (στόχος 0.5-1).

###### γ. Ενδείξεις

Χορηγείται σε μια δόση 5-10mg ημερησίως υποδόρια σε ασθενείς με θρομβοεμβολική νόσο (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση των άκρων VTE και πνευμονική εμβολή), σε μια δόση 2.5 mg σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και επίσης σε μια δόση 2.5mg για πρωτογενή προφύλαξη θρομβοεμβολικού επεισοδίου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ορθοπεδική επέμβαση.

Η αποτελεσματικότητα της χορήγησης του fondaparinux σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο έχει αποδειχθεί από τη μελέτη OASIS 5. Η OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes) συνέκρινε την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια του fondaparinux με την ενοξαπαρίνη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο NSTEMI-ACS (ασταθή στηθάγχη ή non

ST-elevation έμφραγμα του μυοκαρδίου). Η μελέτη ήταν τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή και περιλάμβανε τη μελέτη 20078 ασθενών από 576 κέντρα (41 χώρες) μέσα σε 24 ώρες από την έναρξη των στηθαγικών

ενοχλημάτων. Οι 10021 ασθενείς έλαβαν ενοξαπαρίνη 100mg/kg δυο φορές την ημέρα ως αντιπηκτική αγωγή (ομάδα ελέγχου) και οι 10057 2.5 mg fondaparinux μια φορά την ημέρα (ομάδα μελέτης). Ως κριτήρια ένταξης ορίστηκαν τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα: ηλικία άνω των 60 ετών, αυξημένη ενζυμική κίνηση (τροπονίνης ή CPK, CK-MB), ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις οξείας ισχαιμίας. Αποκλείστηκαν ασθενείς με αντενδείξεις λήψης ενοξαπαρίνης, πρόσφατο αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, νεφρική ανεπάρκεια. Το ποσοστό των ασθενών που υπεβλήθησαν σε διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική (PCI) ήταν κοινό και στις δυο ομάδες (39.5%) και αυτών που υπεβλήθησαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) ήταν επίσης κοινό (15%). Μελετήθηκε η πορεία των ασθενών των δυο ομάδων με την καταγραφή της αποτελεσματικότητας του fondaparinux συγκριτικά με την ενοξαπαρίνη (θάνατοι, έμφραγμα, μετεμφραγματική ισχαιμία, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), της ασφάλειας (μείζων αιμορραγικό συμβάν) αρχικά στις εννέα μέρες από το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Επίσης έγινε αντίστοιχη καταγραφή της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του φαρμάκου στις 30, 90 και 180 μέρες μετά το αρχικό συμβάν. Τα συμπεράσματα της μελέτης καταδεικνύονται στον πίνακα 5.

	Ενοξαπαρίνη (n=3104)	Fondaparinux (n=3105)	Σχετικός κίνδυνος (95% CI)
<b>Κλινικά συμβάματα στις 9 ημέρες</b>			
Θάνατος	38 (1.2%)	37 (1.2%)	0.96
Έμφραγμα μυοκαρδίου	154 (5.0%)	161 (5.1%)	1.04
AEE	13 (0.4%)	13 (0.4%)	0.99
Μείζων αιμορραγία	158 (5.1%)	72 (2.3%)	0.45
Θάνατος, έμφραγμα ή AEE	196 (6.1%)	198 (6.3%)	1.03
Θάνατος, έμφραγμα, AEE ή μείζων αιμορραγία	321 (10.3%)	255 (8.2%)	0.79
Οποιαδήποτε επιπλοκή	638 (20.6%)	521 (16.6%)	0.81
<b>Κλινικά συμβάματα στις 30 ημέρες</b>			
Θάνατος	65 (2.1%)	62 (2.0%)	0.94
Έμφραγμα μυοκαρδίου	169 (5.4%)	179 (5.7%)	1.05
AEE	22 (0.7%)	18 (0.6%)	0.81
Μείζων αιμορραγία	169 (5.4%)	87 (2.8%)	0.51
Θάνατος, έμφραγμα ή AEE	228 (7.3%)	231 (7.4%)	1.00
Θάνατος, έμφραγμα, AEE ή μείζων αιμορραγία	364 (11.7%)	297 (9.5%)	0.81

Πίνακας 5: το Fondaparinux δεν είναι κατώτερο της ενοξαπαρίνης στη θεραπεία του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου στις 9 ημέρες με σημαντικά μικρότερη συχνότητα μείζωνων αιμορραγιών. Η σχέση οφέλους κινδύνου ευνοεί τη χορήγηση του fondaparinux. Στο ένα μήνα αγωγής το fondaparinux προκαλεί σημαντική

μείωση της θνησιμότητας και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Καταδεικνύεται ότι το fondaparinux είναι η ενδεδειγμένη αντιπηκτική αγωγή στη διαχείριση του οξέος στεφανιαίου επεισοδίου. (Τροποποιημένος πίνακας από την OASIS 5. NEW ENGLAND JOURNAL MEDICINE 2006; 354:1464-1476)

### δ. Διαχείριση αιμορραγίας

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο του Fondaparinux σε περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών. Δεν αδρανοποιείται από την θειϊκή πρωταμίνη. Πλάσμα, σύμπλεγμα προθρομβίνης μπορούν να χορηγηθούν παρόλο που δεν υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις της αποδοτικότητάς τους. Ο ανασυνδυσασμένος VIIa παράγοντας αποκαθιστά το PT και εμποδίζει την μείωση των επιπέδων των κλασμάτων προθρομβίνης F1+2 που προκαλείται από το φάρμακο σε υγιείς εθελοντές, έτσι μπορεί να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς με σοβαρή αιμορραγία από fondaparinux.

### Indrparinux

Αυτό το περισσότερο αρνητικά φορτισμένο μόριο σε σχέση με το fondaparinux (λόγω χημικών αλλαγών, αντικατάσταση σουλφομάδων από σουλφιδικούς εστέρες και μεθυλίωση υδροξυλιωμένων ομάδων) συνδέεται με την αντιθρομβίνη με τόση ισχυρή συγγένεια που ο χρόνος ημίσειας ζωής του στο πλάσμα των 80 ωρών περίπου πλησιάζει αυτόν της αντιθρομβίνης. Έτσι μπορεί να χορηγείται μια φορά εβδομαδιαίως υποδορίως για την θεραπεία της φλεβικής και αρτηριακής θρομβοεμβολικής νόσου. Δεν υπάρχει αντίδοτο για το Indrparinux, δεν αδρανοποιείται από ηπαρίναση. Παρόλο που ο ανασυνδυσασμένος VIIa αναστρέφει την αντιπηκτική δράση του indrparinux σε υγιείς εθελοντές, η χρησιμότητά του σε ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή αιμορραγική εμπλοκή από το indrparinux μένει να αποσαφηνισθεί στο μέλλον. Βάσει μελέτης που συνέκρινε τη δράση του φαρμάκου με τη δράση του κουμαρινικού p.os μετά από 5ήμερη χορήγηση ενοξαπαρίνης σε ασθενείς με εγγύς εν τω βάθει φλεμβροθρόμβωση, οι αλλαγές στο υπερηχογράφημα doppler των φλεβών και η αιμάτωση των πνευμόνων στο σπινθηρογράφημα δεν διέφεραν μεταξύ των δυο αγωγών. Υπήρξε όμως ξεκάθαρη συσχέτιση της δοσολογίας του indrparinux και του κινδύνου αιμορραγίας. Έτσι προκρίθηκε η χορήγηση μόλις 2,5 mg Indrparinux ενδοφλεβίως.

## Άμεσοι αναστολείς FXa

### Rivaroxaban

#### α. Παρουσίαση

Το rivaroxaban (κωδική ονομασία BAY 59-7939) κυκλοφορεί στις περισσότερες χώρες με το εμπορικό όνομα Xarelto και είναι ο πρώτος από του στόματος διαθέσιμος αναστολέας του παράγοντα πήξης Xa. Είναι μια οξαζολιδινόνη, παρουσιάζει δομική ομοιότητα με την αντιβιοτική ουσία λινεζολίδη. Κατά συνέπεια η ριβαροξαμπάνη μελετήθηκε για το ενδεχόμενο να παρουσιάζει αντιμικροβιακές ιδιότητες και να έχει τοξικότητα στα μιτοχόνδρια όπως η λινεζολίδη. Αποδείχτηκε ότι δεν παρουσιάζει αντιβιοτική δράση κατά των gram(-) μικροοργανισμών και ότι ο κίνδυνος μιτοχονδριακής τοξικότητας ήταν κλινικά μη σημαντικός. Είναι ένας εξαιρετικά επιλεκτικός άμεσος αναστολέας του παράγοντα Xa· η αναστολή του παράγοντα Xa διακόπτει την ενδογενή και εξωγενή οδό του καταρράκτη της πήξης, αναστέλλοντας τη δημιουργία της θρομβίνης και την ανάπτυξη θρόμβων. Αναστέλλει τόσο τον ελεύθερο Xa όσο και το δεσμευμένο στο σύμπλοκο της προθρομβινάσης (Xa-Va-Ca-ph), σε αντιδιαστολή με το fondaparinux που αναστέλλει μόνο τον ελεύθερο παράγοντα Xa. Δεν αδρανοποιεί την ενεργό θρομβίνη και δεν έχει καμιά επίδραση στα αιμοπετάλια.

#### β. Φαρμακολογία

Η ριβαροξαμπάνη παρουσιάζει 80-100% από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα. Μεταβολίζεται στο ήπαρ κατά 70% από τα κυτοχρώματα CYP3A4 ΚΑΙ CYP2J2, στο νεφρό κατά 30% και έχει χρόνο ημίσειας ζωής 7-11 ώρες. Η μέγιστη συγκέντρωσή του στο αίμα επιτυγχάνεται 4 ώρες μετά τη χορήγησή του, η δράση του διαρκεί 12 ώρες αλλά επειδή η δράση Xa δεν ομαλοποιείται προ 24 ωρών, μια δόση 20 mg ημερησίως είναι αρκετή. Παρουσιάζει προβλέψιμη φαρμακοκινητική ανεξάρτητα της ηλικίας, του

φύλου και του σωματικού βάρους των ασθενών και μια σταθερή αντιπηκτική δράση όταν χορηγείται σε δόση 5-40 mg την ημέρα. Ως εκ τούτου δεν κρίνεται απαραίτητη η τιτλοποίηση της δόσης και η εργαστηριακή παρακολούθηση της αντιπηκτικής δράσης του φαρμάκου. Επισημαίνεται ότι προϋπόθεση για

τη χορήγηση του rivaroxaban χωρίς εργαστηριακή παρακολούθηση είναι η φυσιολογική ηπατική λειτουργία του ασθενούς.

### γ. Ενδείξεις

Η ριβαροξαμπάνη έχει λάβει έγκριση για χορήγηση για πρωτογενή πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου VTE (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης των άκρων DVT και πνευμονικής εμβολής) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ορθοπεδικό χειρουργείο βάσει των μελετών RECORD 1, 2, 3, 4 και για πρωτογενή πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή βάσει της μελέτης ROCKET-AF. Επίσης έχουν γίνει μελέτες για χορήγηση για πρωτογενή προφύλαξη θρομβοεμβολικής νόσου VTE σε κατακεκλιμένους ασθενείς (MAGELLA), για θεραπεία θρομβοεμβολικής νόσου (EINSTEIN) και θεραπεία, δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ATLAS ACS TIMI51).

Η μελέτη ROCKET-AF (Rivaroxaban Once-daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) ήταν τυχαιοποιημένη, διπλή, τυφλή και περιλάμβανε την παρακολούθηση 14264 ασθενών από 45 χώρες και 1178 κέντρα με κολπική μαρμαρυγή. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες: οι 7131 έλαβαν rivaroxaban χωρίς εργαστηριακή παρακολούθηση ενώ οι 7133 έλαβαν warfarin με τιτλοποίηση της δόσης ώστε το INR να είναι μεταξύ 2-3. Οι ασθενείς που περιλήφθησαν στη μελέτη έπρεπε να έχουν τουλάχιστον δυο παράγοντες κινδύνου από τους ακόλουθους: καρδιακή ανεπάρκεια, αρτηριακή υπέρταση, ηλικία >75, διαβήτης, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (κριτήρια CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>). Μελετήθηκε η εξέλιξη της υγείας των ασθενών των δυο ομάδων με την καταγραφή της αποτελεσματικότητας-efficacy του rivaroxaban συγκριτικά με το warfarin (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, εμβολικό επεισόδιο εκτός κεντρικού νευρικού συστήματος) και της ασφάλειας-safety του (μείζονα ή ελάσσονα αιμορραγία) για 4, 8, 12, 16, 20 και 36 μήνες.

Τα κυριότερα ευρήματα της μελέτης παρουσιάζονται στον πίνακα 6. Η μελέτη κατέδειξε ότι το rivaroxaban δεν ήταν κατώτερο της βαρφαρίνης για την πρωτογενή πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενή με κολπική μαρμαρυγή και παρουσίασε ανάλογο αριθμό αιμορραγικών συμβαμάτων. Μάλιστα ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν rivaroxaban που υπέστησαν ενδοκράνιες αιμορραγίες με μοιραία κατάληξη ήταν μικρότερος. Έτσι προτείνεται η ριβαροξαμπάνη ως εναλλακτική αντιπηκτική αγωγή στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

	<b>Xarelto 20mg</b> (n=7081)	<b>Βαρφαρίνη</b> (n=7090)	<b>Αναλογία κινδύνου</b> (95% CI)
<b>Κλινικά συμβάματα</b>			
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, εμβολικό εκτός Κ.Ν.Σ.	269 (2.12%)	306 (2.42%)	0.88
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, εμβολικό εκτός Κ.Ν.Σ. και θάνατος από αγγειακά αίτια	572 (4.51%)	609 (4.81%)	0.94
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, εμβολικό εκτός Κ.Ν.Σ, θάνατος από αγγειακά αίτια και έμφραγμα μυοκαρδίου.	659 (5.24%)	709 (5.65%)	0.93
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	253 (1.99%)	281 (2.22%)	0.90
Εμβολικό εκτός Κ.Ν.Σ.	20 (0.16%)	27 (0.21%)	0.74
Έμφραγμα μυοκαρδίου	130 (1.02%)	142 (1.11%)	0.91
Σοβαρά και κλινικά αξιολογήσιμα, όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	1475 (14.91%)	1449 (14.52)	1.03
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	395 (3.60%)	386 (3.45%)	1.04
Θάνατος από αιμορραγία	27 (0.24%)	55 (0.48%)	0.50
Αιμορραγία ζωτικού οργάνου	91 (0.82%)	133 (1.18%)	0.69
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	55 (0.49%)	84 (0.74%)	0.67
Πτώση αιμοσφαιρίνης	305 (2.77%)	254 (2.26%)	1.22
Μετάγγιση 2 ή περισσότερων Μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών	183 (1.65%)	149 (1.32%)	1.25
Θνησιμότητα από άλλα αίτια	208 (1.87%)	250 (2.21%)	0.85

Πίνακας 6: Η μελέτη κατέδειξε ότι το rivaroxaban δεν ήταν κατώτερο της βαρφαρίνης για την πρωτογενή πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενή με κολλική μαρμαρυγή και παρουσίασε ανάλογο αριθμό αιμορραγικών συμβαμάτων. Μάλιστα ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν rivaroxaban που υπέστησαν ενδοκράνιες αιμορραγίες με μοιραία κατάληξη ήταν μικρότερος. (Τροποποιημένος πίνακας:



*rivaroxaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation. Rocket AF. New England Journal Medicine 2011; 365:883-891)*

## Apixaban

### α. Παρουσίαση

Το apixaban (κωδική ονομασία BMS-562247-01) είναι ένας άμεσος αναστολέας του FXa. Είναι διαθέσιμο στην Ευρώπη από το Μάιο του 2012 ενώ στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής συμμετέχει σε κλινική μελέτη για τη χορήγηση σε ασθενείς για πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Έχει βιοδιαθεσιμότητα 50%, χρόνο ημίσειας ζωής 9-14 ώρες. Μεταβολίζεται στο ήπαρ κατά 75% και απεκκρίνεται κατά 25% από τους νεφρούς. Αναμένεται να λάβει έγκριση για χορήγηση για πρωτογενή πρόληψη αγγειακού επεισοδίου σε ασθενείς με κολλική μαρμαρυγή και θρομβοεμβολικού επεισοδίου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ορθοπεδικό χειρουργείο.

### β. Κλινικές μελέτες

Σε μελέτη το 2007 το apixaban βρέθηκε ότι είναι ισοδύναμο με την ενοξαπαρίνη στην πρόληψη θρομβοεμβολικού επεισοδίου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ορθοπεδικό χειρουργείο. Σε μελέτη το 2011 το apixaban συγκρίθηκε με την ασπιρίνη για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολλική μαρμαρυγή που δεν μπορούσαν να λάβουν κουμαρινικά. Καταδείχτηκε ότι μείωνε το κίνδυνο αγγειακού επεισοδίου (είτε στο κεντρικό νευρικό σύστημα είτε εκτός αυτού) περισσότερο από 50%. Σε άλλη μελέτη το 2011 το apixaban χορηγήθηκε σε ασθενείς σε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο για την πρόληψη νέου ισχαιμικού επεισοδίου και αποδείχτηκε ότι παρουσίασε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών συμβαμάτων χωρίς αξιοσημείωτη μείωση της κινδύνου υποτροπής του στεφανιαίου συνδρόμου. Για το λόγο αυτό η κλινική μελέτη διακόπηκε.

Η μελέτη ARISTOTLE του 2011 συνέκρινε την αποτελεσματικότητα (εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, εμβολικού συμβάματος εκτός κεντρικού νευρικού συστήματος) και την ασφάλεια (αιμορραγικά συμβάματα) του apixaban με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με κολλική μαρμαρυγή. Ήταν διπλή, τυφλή και περιλάμβανε την παρακολούθηση 18201 ασθενών με κολλική μαρμαρυγή από 39 χώρες και 1034 κέντρα για περίπου 18 μήνες. Τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες η πρώτη περιλάμβανε 9120 ασθενείς που ελάμβαναν 5mg δυο φορές ημερησίως και η δεύτερη 9081 ασθενείς που ελάμβαναν βαρφαρίνη με τιτλοποίηση δόσης ώστε INR 2-2.5. Οι ασθενείς που περιλήφθησαν στη μελέτη έπρεπε να έχουν τουλάχιστον δυο παράγοντες κινδύνου από τους ακόλουθους: καρδιακή ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας με κλάσμα εξώθησης <40%, αρτηριακή υπέρταση, ηλικία >75, διαβήτης, προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (κριτήρια CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>). Τα κυριότερα ευρήματα της μελέτης παρουσιάζονται στον πίνακα 7.

	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή εμβολικό επεισόδιο εκτός Κ.Ν.Σ.	Μείζων αιμορραγία	Ενδοκράνια αιμορραγία
<b>Apixaban 5 mgx2 (n=9120)</b>	1.22%/έτος	2.13%/έτος	0.33%/έτος
vs			
<b>Warfarin (INR 2-3) (n=9081)</b>	1.60%/έτος	3.09%/έτος	0.80%/έτος

Πίνακας 7: οι ασθενείς που έλαβαν apixaban παρουσίασαν μείωση κατά 20% των θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ετήσια επίπτωση 1.27% σε σχέση με 1.60% για τους ασθενείς που έλαβαν βαρφαρίνη). Παράλληλα

το arixaban παρουσίασε καλύτερο προφίλ ασφάλειας, λιγότερες ενδοκράνιες και μείζονες αιμορραγίες. (Τροποποιημένος πίνακας: arixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011 August 27;159:331-9)

## VI. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ IIa (ΘΡΟΜΒΙΝΗΣ)

Λόγω του κομβικού ρόλου στην αιμόσταση και στην πήξη η θρομβίνη είναι ένας ιδεατός στόχος για τα νέα αντιπηκτικά. Μπορεί αυτό το ένζυμο να ανασταλεί άμεσα ή έμμεσα. Έμμεσοι αναστολείς της θρομβίνης όπως η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (λιγότερο) δρουν αυξάνοντας τη δράση φυσικών αναστολέων της θρόμβωσης όπως είναι η αντιθρομβίνη III, ο συμπαράγοντας II της ηπαρίνης.

Αντίθετα όλοι οι άμεσοι αναστολείς δρουν απευθείας συνδεδεμένοι με την θρομβίνη. Παράγουν ένα προβλέψιμο αντιπηκτικό αποτέλεσμα επειδή δεν συνδέονται με πρωτεΐνες του πλάσματος. Άλλη μείζων διαφορά είναι ότι συνδέονται και αναστέλλουν τη θρομβίνη τόσο την ελεύθερη στο αίμα όσο και αυτή που είναι μες την ινική, ενώ η ηπαρίνη αναστέλλει μέσω αντιθρομβίνης μόνο την ελεύθερη θρομβίνη. Τέλος οι άμεσοι αναστολείς δρουν και αναστέλλουν την θρομβίνη που είναι πάνω στα αιμοπετάλια, συνεπώς αναστέλλουν την επαγόμενη από θρομβίνη συσσώρευση των αιμοπεταλίων ενώ η ηπαρίνη δεν συνδέεται με την θρομβίνη που είναι πάνω στα αιμοπετάλια.

### Άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης

Περιλαμβάνουν τους παρεντερικώς χορηγούμενους (ιρουδίνη, βιβαλιρουδίνη) και τους από του στόματος χορηγούμενους (dabigatran)

### Παρεντερικώς χορηγούμενοι

#### Ιρουδίνη

##### α. Ιστορική αναδρομή

Είναι ένα πεπτίδιο που απομονώνεται από τους στελογόνους αδένες των βδελλών (*hirudo medicinalis*) και έχει αντιπηκτική ιδιότητα. Σε αυτή την ιδιότητα βασίζεται η διατήρηση της ροής του αίματος στο σημείο της φλεβοτομής στο δέρμα του ξενιστή. Ο John Berry Haycraft είχε επικεντρώσει την ερευνητική προσπάθειά του στο Εδιμβούργο στην πήξη του αίματος και το 1884 ανακάλυψε ότι οι βδέλλες εκκρίνουν ένα ισχυρό αντιπηκτικό παράγοντα που ονόμασε ιρουδίνη (*hirudin*). Πολύ αργότερα το 1950 έγινε εφικτή η απομόνωση της ιρουδίνης και το 1976 ανακαλύφθηκε η ακριβής δομή της. Η ιρουδίνη αποτελείται από 65 αμινοξέα που οργανώνονται σε μια συμπαγή N-αμινοτελική περιοχή που περιέχει τρεις δισουλφιδικούς δεσμούς και μια C-αμινοτελική περιοχή που διαταράσσεται πλήρως όταν η πρωτεΐνη βρίσκεται σε διάλυμα. Η C-αμινοτελική περιοχή δημιουργεί μεγάλο αριθμό ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων με μια ανιοντικά φορτισμένη περιοχή της θρομβίνης. Η φυσική ιρουδίνη περιέχει μια ποικιλία διαφορετικών υποτύπων της πρωτεΐνης.

Είναι δύσκολη η εξαγωγή μεγάλων ποσών ιρουδίνης από φυσικές πηγές και έτσι χρησιμοποιούνται ανασυνδυασμένες τεχνικές για να παρασκευάσουν ομοιογενή ιρουδίνη. Οι πιο σημαντικές ανασυνδυασμένες ιρουδίνες η λεπιρουδίνη και δεσιρουδίνη προέρχονται από ανασυνδυασμένη βιοτεχνολογία. Παρά τις ελάχιστες δομικές διαφορές μεταξύ της φυσικής και των ανασυνδυασμένων μορφών της ιρουδίνης δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην κλινική δράση τους. Η ιρουδίνη είναι ένας δυναμικός, ειδικός αναστολέας της θρομβίνης που δρα ανεξάρτητα από την αντιθρομβίνη και τον συμπαράγοντα της ηπαρίνης.

##### β. Φαρμακολογία - Μεταβολισμός

Ως γνωστόν ρόλο κλειδί στα τελικά στάδια της πήξης του αίματος διαδραματίζει η μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες μέσω της θρομβίνης (που είναι μια πρωτεάση σερίνης). Η θρομβίνη παράγεται από την προθρομβίνη μέσω της δράσης ενός ενζύμου της προθρομβινάσης. Το ινώδες στη συνέχεια μέσω του παράγοντα πήξης FXIII πολυμερίζεται στην αδιάλυτη ινική. Ο βασικός αναστολέας της θρομβίνης στη

φυσιολογική κυκλοφορία του αίματος είναι η αντιθρομβίνη III. Ανάλογα με την αντιθρομβίνη III, η αντιπηκτική ιδιότητα της ιρουδίνης βασίζεται στην ικανότητά της να αναστέλλει τη θρομβίνη χωρίς όμως τη μεσολάβηση της αντιθρομβίνης. Είναι ο ισχυρότερος φυσικός αναστολέας της θρομβίνης. Σχηματίζει μη αντιστρεπτά συμπλέγματα 1:1 με την θρομβίνη, αναστέλλοντας όλες τις βιολογικές δράσεις της. Αναστέλλει συνεπώς και την θετική ανάστροφη ενεργοποίηση των V, VIII από την θρομβίνη, αναστέλλει το

σχηματισμό των μονομερών του ινώδους, την παραγωγή της ινικής και τη δημιουργία των θρόμβων. Από μια άποψη πλεονεκτεί από όλα τα κοινώς χρησιμοποιούμενα αντιπηκτικά και δε συνδέεται με πρωτεΐνες του αίματος. Συνδέεται και αναστέλλει τη θρομβίνη τόσο την ελεύθερη στο αίμα όσο και αυτή που είναι μες την ινική. Επίσης αναστέλλει την θρομβίνη που είναι πάνω στα αιμοπετάλια, συνεπώς αναστέλλει την επαγόμενη από θρομβίνη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.

Οι ιρουδίνες πρέπει να χορηγούνται παρεντερικά. Επίπεδα του φαρμάκου σε δραστικά αντιθρομβωτικά επίπεδα γίνονται εφικτά μόνο με ενδοφλέβια ή υποδόρια χορήγηση. Μετά από ενδοφλέβια εφάπαξ χορήγηση 0,01ως 0,5 mg/kg ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 1 ως 1,5 hr ενώ μετά από συνεχή χορήγηση 6 ωρών ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 1,1 ως 2,0 ώρες. Με την υποδόρια χορήγηση, η βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 100% και το μέγιστο της συγκέντρωσης προκύπτει την τρίτη μέρα. Απεκκρίνονται κατά 90% από τη νεφρική οδό. Έτσι σε έκπτωση της νεφρικής κάθαρσης ο χρόνος ημίσειας ζωής αυξάνεται δραστικά.

### γ. Εργαστηριακή παρακολούθηση

Η ιδανική μέθοδος παρακολούθησης δεν έχει καθοριστεί ακόμη. Παρόλου που η θεραπεία τυπικά ελέγχεται με την παρακολούθηση του aPTT, αυτή η μέθοδος δείχνει αξιοσημείωτη διακύμανση μεταξύ των ασθενών ενώ η συσχέτιση με τα επίπεδα του φαρμάκου δεν είναι ξεκάθαρη. Το ECT (ecarn clotting time) έχει προταθεί ως μέθοδος επιλογής για παρακολούθηση ασθενών που λαμβάνουν υψηλά επίπεδα ιρουδίνης π.χ κατά τη διάρκεια αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Εντούτοις προοπτικές μελέτες μεταξύ ECT και aPTT ως δείκτης παρακολούθησης της ιρουδίνης δεν υπάρχουν.

### δ. Παρενέργειες

Η ανάπτυξη αντιλεπιρουδινικών αντισωμάτων σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών που λαμβάνουν λεπιρουδίνη μπορεί να συμβεί επειδή η λεπιρουδίνη είναι μια μη ανθρώπινη πρωτεΐνη. Σ' αυτές τις περιπτώσεις επάγεται η αντιπηκτική δράση της ιρουδίνης όπως φαίνεται από την αύξηση του aPTT. Τότε πρέπει να τροποποιηθεί η δόση του φαρμάκου ώστε το aPTT να επανέλθει σε θεραπευτικά επίπεδα. Ο λόγος της επίτασης της αντιπηκτικής συμπεριφοράς της ιρουδίνης σ' αυτήν την περίπτωση είναι η επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας από την εναπόθεση του ανοσοσυμπλέγματος στο νεφρικό σπείραμα. Ας τονιστεί ότι σε κάποιους ασθενείς αντιθέτως η ανάπτυξη αντισωμάτων κατά της λεπιρουδίνης οδηγεί σε μείωση του aPTT.

### ε. Κλινική χρήση

Η ανασυνδασμένη ιρουδίνη έχει μελετηθεί για χρήση σε ασθενείς με ST-elevation οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (STEMI) σαν συμπληρωματική αγωγή στη θρομβόλυση, στην πρωτογενή πρόληψη θρομβοεμβολικής νόσου (VTE) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ορθοπεδική επέμβαση, θεραπεία θρομβοεμβολικής νόσου VTE (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης των άκρων DVT και πνευμονική εμβολή), πρόληψη επαναστένωσης μετά διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική και ως εναλλακτική αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με HIT (heparin induced thrombocytopenia).

Θεωρείται από μελέτες τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματική με την ηπαρίνη σε ασταθή στηθάγχη, non ST-έμφραγμα μυοκαρδίου (NSTEMI) και ST-elevation έμφραγμα μυοκαρδίου (STEMI) και πιο αποτελεσματική από την ηπαρίνη στην πρόληψη θρομβοεμβολικής νόσου VTE σε αρθροπλαστική. Λόγω όμως του στενού θεραπευτικού παραθύρου και του αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου θεωρείται απίθανο να λάβει έγκριση για όλα τα στεφανιαία σύνδρομα. Ανάλογα πορόλο που έχει αφήσει υπόσχεση για τη θεραπεία και την πρόληψη της VTE οι κλινικές διαφορές δεν έχουν γίνει πειστικές. Συνεπώς η ιρουδίνη έχει ένδειξη χρήσεως μόνο σε υποτροπιάζοντα επεισόδια αρτηριακής ή φλεβικής θρομβοεμβολής, σε HIT και σαν ένα εναλλακτικό σκεύασμα στην ηπαρίνη κατά τη διάρκεια της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Χορηγείται σε bolus δόση 0,4 mg/kg και κατόπιν συνεχή IV 0,15mg/kg/hr προσαρμοζόμενα στο θεραπευτικό στόχο aPTT (υπό στενή παρακολούθηση). Επειδή μια εφάπαξ δόση μπορεί να προκαλέσει αναφυλαξία, θα πρέπει να χορηγείται μόνο σε σοβαρά θρομβοεμβολικά επεισόδια.

**Βιβαλιρουδίνη****α. Παρουσίαση**

Η βιβαλιρουδίνη είναι ένας ειδικός και αντιστρεπτός άμεσος αναστολέας της θρομβίνης. Χημικά είναι ένα συνθετικό παράγωγο της φυσικά απομονωθείσας ιρουδίνης από τους σιελογόνους αδένες των βδελλών (*hirudo medicinalis*). Συνδέεται και αναστέλλει τη θρομβίνη τόσο την ελεύθερη στο αίμα όσο και αυτή που είναι μες την ινική. Επίσης αναστέλλει την θρομβίνη που είναι πάνω στα αιμοπετάλια, συνεπώς αναστέλλει την επαγόμενη από θρομβίνη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Δε συνδέεται με πρωτεΐνες του αίματος και με τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Κατά συνέπεια έχει προβλέψιμη αντιθρομβωτική δράση και δεν υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης HIT (heparin induced thrombocytopenia). Δεν απαιτεί τη μεσολάβηση της αντιθρομβίνης για την αντιπηκτική δράση της. Αυτές οι ιδιότητες την καθιστούν ιδανική εναλλακτική αντιπηκτική αγωγή σε σχέση με την ηπαρίνη.

**β. Φαρμακολογία - Μεταβολισμός**

Η βιβαλιρουδίνη είναι ένα συνθετικό πολυπεπτίδιο 20 αμινοξέων ανάλογο της ιρουδίνης αφού συνδέεται σε αναλογία 1/1 με την θρομβίνη. Αντιθέτως με την ιρουδίνη η σύνδεσή της και η αναστολή της θρομβίνης είναι παροδική. Συνεπώς η βιβαλιρουδίνη είναι πιο ασφαλή από την ιρουδίνη, έχει πιο προβλέψιμη συμπεριφορά. Συγκεκριμένα συνδέεται ειδικά και αντιστρεπτά με την ανιονικά φορτισμένη περιοχή της θρομβίνης τόσο της ελεύθερης όσο και της δεσμευμένης στην ινική. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 25 λεπτά μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενή με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και 60 λεπτά σε ασθενή με σοβαρά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Μεταβολίζεται ένα μόνο κλάσμα της από τους νεφρούς, το υπόλοιπο υφίσταται κυτταρικό μεταβολισμό (πρωτεολυτικό).

Χορηγώντας τη βιβαλιρουδίνη (angiox το εμπορικό σκεύασμα) σε μια εφάπαξ ενδοφλέβια δόση 1mg/kg και μια τετράωρη ενδοφλέβια στάγδην έγχυση 2.5mg/kg/hr, επιτυγχάνεται μια μέση σταθερή συγκέντρωση 12 mcg/ml.

**γ. Κλινικές ενδείξεις**

Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής η βιβαλιρουδίνη χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική (PTCA), σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) και που συγχρόνως λαμβάνουν αναστολέα των υποδοχέων GpIIb/IIIa των αιμοπεταλίων και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία επέμβαση (PCI) και έχουν υψηλό κίνδυνο εκδήλωσης HIT (heparin induced thrombocytopenia). Στη Ευρώπη το φάρμακο χορηγείται σε ασθενείς με ST-elevation οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (STEMI) που υποβάλλονται σε πρωτογενή διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική (primary PCI) και σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ST-elevation (NST-ACS) που προγραμματίζονται να υποβληθούν σε επείγουσα ή πρώιμη διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική (urgent / early PCI). Στους ασθενείς με ST-elevation έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά τη PCI χορηγείται αρχικά bolus 0.75mg/kg και στη συνέχεια στάγδην 1.75mg/kg/hr. Στους ασθενείς με NST-ACS ξεκινά η χορήγηση 0.1mg/kg ενδοφλέβια bolus και κατόπιν 0.25mg/kg/hr μέχρι να γίνει η ιατρική παρέμβαση (αγγειοπλαστική). Τότε χορηγείται μια ακόμη bolus δόση 0.5mg/kg και ακολουθεί η στάγδην έγχυση 1.75mg/kg/hr όσο διαρκεί η αγγειοπλαστική.

Η χρησιμότητα της βιβαλιρουδίνης στα οξεία στεφανιαία σύνδρομα στηρίζεται σε επτά πολυκεντρικές μελέτες με σημαντικότερες εξ αυτών: τη REPLACE-2 (Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events-2), BAT (Bivalirudin Angioplasty Trial), ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial) και HORIZONS AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in AMI). Ένα σύνολο 25000 ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με χαμηλό ως υψηλό κίνδυνο για ισχαιμικές επιπλοκές κατά τη διάρκεια της διαδερμικής στεφανιαίας αγγειοπλαστικής συμμετείχαν στις έρευνες αυτές. Οι ασθενείς που έλαβαν βιβαλιρουδίνη είτε με συγχρόνηση αναστολέων των υποδοχέων GpIIb/IIIa των αιμοπεταλίων είτε όχι, παρουσίασαν ανάλογα αγγειογ-

ραφικά ευρήματα και μικρότερο αριθμό υποτροπών σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν ηπαρίνη μαζί με αναστολείς των υποδοχέων GrIIb/IIIa των αιμοπεταλίων.

### δ. Αντενδείξεις – Παρενέργειες

Η βιβαλιρουδίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό μείζον αιμορραγία, υπερευαισθησία σε αυτή ή τα έκδοκά της, γνωστή αιμορραγική διάθεση, μη ελεγχόμενη υπέρταση, λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Μπορεί να προκαλέσει οσφυαλγία, ναυτία, κεφαλαλγία, υπόταση και αιμορραγίες.

### Argatroban

Το Argatroban είναι ένα εκλεκτικό συνθετικό μικρό μόριο που προέρχεται από την L-Arginine, εκφράζει την αντιπηκτική δράση του συνδεδεμένο με την ενεργό θέση της θρομβίνης τόσο της ελεύθερης όσο και της δεσμευμένης στην ινική. Η δράση του είναι 500 φορές πιο ισχυρή από την ιρουδίνη όσον αφορά την αναστολή της θρομβίνης που είναι αντιστρεπτή (αντίθετα με την ιρουδίνη). Η ιδιότητα του Argatroban να αναστέλλει ισχυρά την θρομβίνη που είναι δεσμευμένη στην ινική το καθιστά ιδανικό στη χορήγησή του σε ασθενείς με HIT (heparin induced thrombocytopenia) και στην μείωση της επέκτασης υπάρχοντος θρόμβου.

Έχει προβλεπόμενα φαρμακοδυναμικά, φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά, έχει ταχεία έναρξη δράσης και απεκκρίνεται δια του ήπατος. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 50 λεπτά. Χρειάζεται προσαρμογή της χορηγούμενης δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσπραγία. Η μεγάλη ηλικία και η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία δεν επηρεάζουν ιδιαίτερα την φαρμακοκινητική και δεν χρειάζεται προσαρμογή της χορηγούμενης δόσης στους ασθενείς αυτούς. Χορηγείται συνήθως ενδοφλεβίως ενώ το αντιπηκτικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται γρήγορα σε 1-3 ώρες και διατηρείται όσο χορηγείται το φάρμακο. Μετά την διακοπή του παύει η αντιπηκτική δράση γρήγορα. Η εργαστηριακή παρακολούθηση της δράσης του Argatroban γίνεται με το aPTT στους ασθενείς με HIT που χορηγείται ως εναλλακτική αντιπηκτική αγωγή. Όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια διαδερμικής στεφανιαίας αγγειοπλαστικής απαιτείται παρακολούθηση ACT. Η οντότητα πάντως για την οποία έχει πάρει άδεια χορήγηση είναι το HIT σε δόση έναρξης 2 μg/kg με συνεχή IV χορήγηση προσαρμοσμένη ώστε ο χρόνος θρομβοπλαστικής aPTT να είναι 1,5-3,0 φορές υψηλότερος σε σχέση με το φυσιολογικό aPTT.

### Από του στόματος χορηγούμενοι

#### Dabigatran

##### α. Παρουσίαση

Είναι ένα από του στόματος αντιπηκτικό φάρμακο (pradaxa) που ανήκει στην κατηγορία των από του στόματος άμεσων αναστολέων της θρομβίνης. Μελετάται για διάφορες κλινικές χρήσεις και σε ορισμένες περιπτώσεις προσφέρει μια εναλλακτική λύση αντιπηκτικής αγωγής σε σχέση με την βαρφαρίνη σε υπερπηκτικές καταστάσεις, με το κύριο πλεονέκτημα ότι δεν απαιτεί συχνό εργαστηριακό έλεγχο (εκτίμηση INR). Ανακαλύφθηκε από ομάδα χημικών έχοντας ανάλογη δομή με τον βενζαμινιδινοανάλογο αναστολέα της θρομβίνης a-NAPAP που είναι γνωστός από 30ετίας ως ισχυρός αναστολέας διαφόρων πρωτεασών σερίνης όπως η θρομβίνη και η τρυψίνη. Η προσθήκη ενός αιθυλαστέρα και μιας υδρόφοβης εξυλοξυκαρβονυλικής καρβαμίδης οδήγησαν στο από του στόματος χορηγούμενο προφάρμακο BIBR 1048 – dabigatran etexilate το οποίο μετατρέπεται μέσω μιας εστεράσης του πλάσματος στην ενεργό ουσία dabigatran.

##### β. Φαρμακολογία

Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 12-17 ώρες, βιοδιαθεσιμότητα 3-7% και εξασφαλίζει μέγιστη αντιπηκτική δράση μέσα σε 2-3 ώρες από τη λήψη του. Το φάρμακο μεταβολίζεται κατά 80% από τους νεφρούς. Η κατανάλωση λιπαρού γεύματος καθυστερεί την απορρόφηση του φαρμάκου, παρότι η βιοδιαθεσιμότητα

του φαρμάκου παραμένει ανεπηρέαστη. Μια μελέτη έδειξε ότι η απορρόφησή του μπορεί να επηρεαστεί κατά τη συγχορήγησή του με αναστολέα αντλίας πρωτονίων. Συνδέεται κατά 35% με πρωτεΐνες.

### γ. Κλινικές ενδείξεις

Στην Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής το dabigatran έχει λάβει άδεια χορήγησης για πρωτογενή πρόληψη θρομβοεμβολικής νόσου VTE (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ορθοπεδικό χειρουργείο και για πρωτογενή πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με μη βαλβιδικής αρχής κολπική μαρμαρυγή βάσει κλινικών μελετών. Η κυριότερη μελέτη ήταν η RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy), μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή που αφορούσε την παρακολούθηση 18113 ασθενών με κολπική μαρμαρυγή από 44 χώρες και 951 κλινική κέντρα. Αφορούσε την καταγραφή της αποτελεσματικότητας και την ασφάλεια του dabigatran συγκριτικά με τη βαρφαρίνη στους ασθενείς για 2 έτη (τακτική παρακολούθηση στις δυο εβδομάδες, στον πρώτο μήνα, στους τρεις μήνες, κατόπιν κάθε 3 μήνες τον πρώτο χρόνο και μετά κάθε 4 μήνες μέχρι την ολοκλήρωση της μελέτης). Οι 6015 ασθενείς έλαβαν 150mg dabigatran δυο φορές την ημέρα, 6076 έλαβαν 220 mg dabigatran δυο φορές την ημέρα (ομάδα μελέτης) και 6022 ασθενείς έλαβαν βαρφαρίνη με τιτλοποίηση της δοσολογίας ώστε το INR να είναι 2-3. Οι ασθενείς που περιελήφθησαν στη μελέτη έπρεπε να έχουν τουλάχιστον δυο παράγοντες κινδύνου από τους ακόλουθους: καρδιακή ανεπάρκεια ή συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας με κλάσμα εξώθησης <40%, αρτηριακή υπέρταση, ηλικία >75, διαβήτης, ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (κριτήρια CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>). Κριτήρια αποκλεισμού ορίστηκαν η σοβαρή βαλβιδική νόσος, γνωστή αιμορραγική διάθεση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο προ 14 ημερών, σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και ηπατική νόσος. Τα κυριότερα ευρήματα της μελέτης παρουσιάζονται στον πίνακα 8.

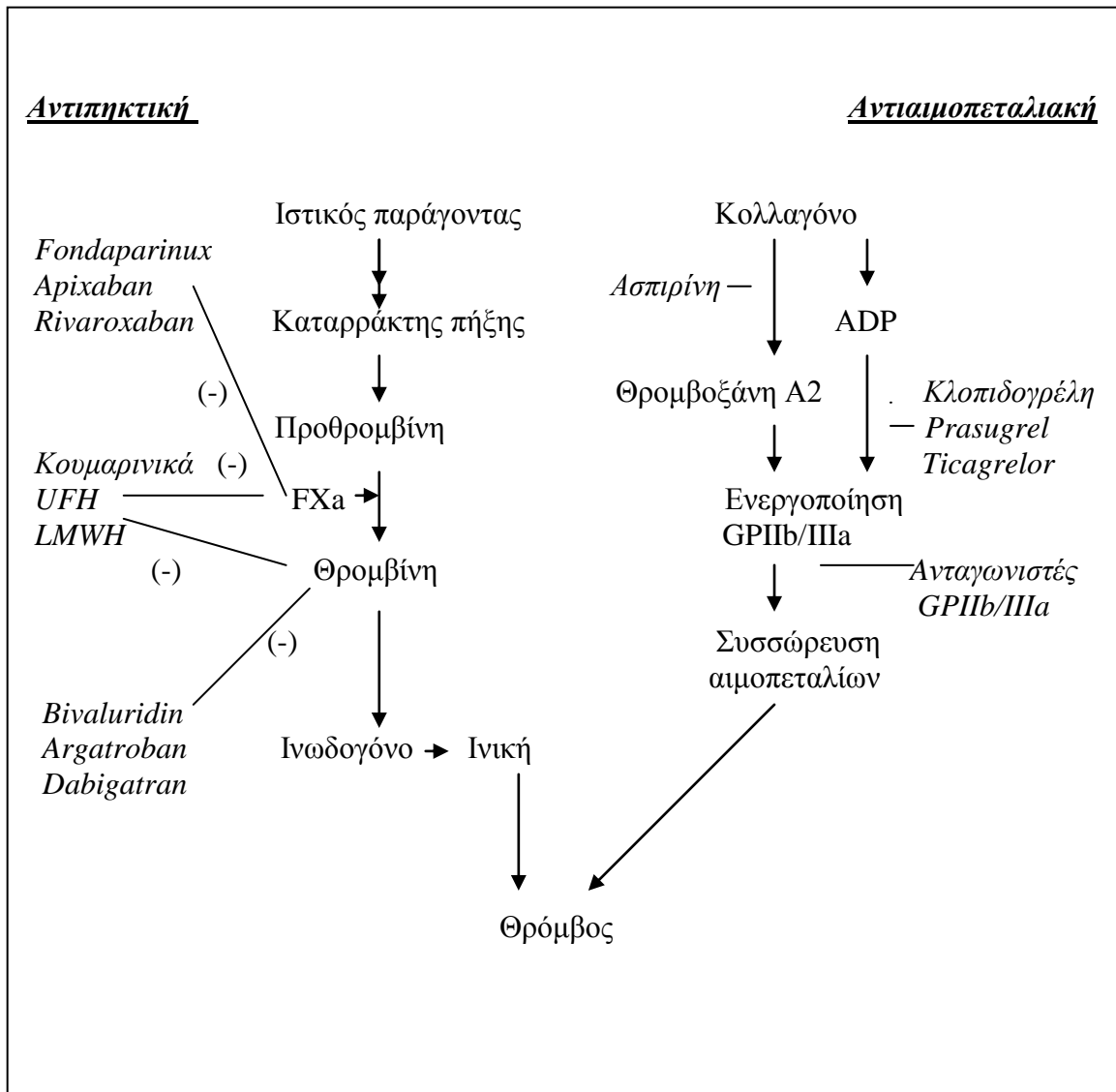
	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή εμβολικό επεισόδιο εκτός Κ.Ν.Σ.	Μείζων και ενδοκράνια αιμορραγία
<b>Dabigatran 110x2</b> (n=6015)	1.54%/έτος	20% λιγότερες μείζονες και σημαντικά λιγότερες ενδοκράνιες αιμορραγίες σε σχέση με τη βαρφαρίνη
<b>Dabigatran 150x2</b> (n=6076)	1.11%/έτος	Ανάλογο ποσοστό μείζονων αιμορραγιών και λιγότερες ενδοκράνιες αιμορραγίες σε σχέση με τη βαρφαρίνη
<b>Warfarin (INR 2-3)</b> (n=6022)	1.71%/έτος	

Πίνακας 8: Η χορήγηση 110 mg dabigatran δυο φορές την ημέρα ήταν εξίσου αποτελεσματική στην πρόσληψη με την βαρφαρίνη, ενώ η χορήγηση 150 mg 2 φορές την ημέρα ήταν πιο αποτελεσματική. Όσον αφορά τον κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών στη χορήγηση dabigatran 110mg X2 ήταν μικρότερος από ότι στην χορήγηση βαρφαρίνης (20% λιγότερες κύριες αιμορραγίες και αξιοσημείωτα λιγότερες ενδοκράνιες αιμορραγίες). Όσον αφορά τη χορήγηση dabigatran σε αυξημένη δοσολογία η ετήσια επίπτωση μείζονων αιμορραγιών ήταν ανάλογη της επίπτωσης στο δείγμα με τη βαρφαρίνη και μικρότερη η επίπτωση ενδοκράνιων αιμορραγιών. (Τροποποιημένος πίνακας: An analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy RE-LY Trial. Circulation 123(21):2363-72).

## ΜΕΡΟΣ Γ: ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Παρατίθενται οι κατευθυντήριες οδηγίες της European Society of Cardiology (ESC) για την αντιθρομβωτική αγωγή στο οξεία στεφανιαία σύνδρομο και την κοιλιακή μαρμαρυγή. Σύμφωνα με αυτές γίνονται συστάσεις για την αγωγή ή τη διαγνωστική μέθοδο που πρέπει να ακολουθηθεί. Αυτές ταξινομούνται σε κατηγορίας I (class I) όταν υπάρχει ένδειξη ή γενική συμφωνία ότι η αγωγή ή η μέθοδος είναι χρήσιμη και αποτελεσματική, σε κατηγορίας II (class II) όταν υπάρχουν αντικρουόμενες ενδείξεις, απόψεις για την χρησιμότητα και την αποτελεσματικότητα της αγωγής ή της μεθόδου και κατηγορίας III (class III) όταν υπάρχει ένδειξη ή γενική συμφωνία ότι η αγωγή ή η μέθοδος δεν είναι χρήσιμη, αποτελεσματική και μπορεί σε μερικές περιπτώσεις να επιζήμια. Οι συστάσεις κατηγορίας II χωρίζονται σε IIa όταν οι ενδείξεις συνηγορούν υπέρ της χρησιμότητας, αποτελεσματικότητας της αγωγής, μεθόδου και σε IIb όταν οι ενδείξεις λιγότερο συνηγορούν υπέρ της αποτελεσματικότητας, χρησιμότητας της αγωγής, μεθόδου. Οι ενδείξεις, βάσει των οποίων γίνονται οι συστάσεις, ταξινομούνται σε επίπεδο A όταν αντλούνται από πολλαπλές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ή αναλύσεις, σε επίπεδο B όταν αντλούνται από μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή και επιπέδου C όταν προκύπτουν από συμφωνία των απόψεων ειδικών ή μικρές μελέτες.

ΣΤΟΧΟΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ



Σχήμα 10: Παρουσιάζονται οι θέσεις δράσης των αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Ιδιαίτερη μνεία στους αναστολείς των P2Y12 υποδοχέων του ADP πάνω στα αιμοπετάλια (κλοπιδογρέλη, prasugrel, ticagrelor) και των παρεντερικώς χορηγούμενων αναστολλέων των GPIIb/IIIa γλυκοπρωτεϊνών (επταφιματιδία, αμπσιζιμάμπη και τυροφιμπάνη). (Τροποποιημένος πίνακας: ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur. Heart Journal 2011;32(23):2999-3054)



**ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ST ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ  
ΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ**

<b>ΣΥΣΤΑΣΗ</b>	<b>ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ</b>	<b>ΕΠΙΠΕΔΟ</b>
<u>Πρωτογενής αγγειοπλαστική (PCI)</u>		
Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή		
- ασπιρίνη	I	B
- μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αναστολλείς Cox-2	III	B
- κλοπιδογρέλη, δόση φόρτισης (600 mg)	I	C
- ενδοφλέβιοι ανταγωνιστές GPIIb/IIIa		
αμπσιξιμάμπη	IIa	A
επταφιματίδη	IIb	B
τιροφιμπάνη	IIb	C
Αντιπηκτική αγωγή		
- ηπαρίνη	I	C
- βιβαλιρουδίνη	IIa	B
- fondaparinux	III	C
<u>Ινωδολυτική αγωγή</u>		
Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή		
- από του στόματος ασπιρίνη ή ενδοφέβια ασπιρίνη.	I	B
- δόση φόρτισης-300 mg κλοπιδογρέλης αν ηλικία <75 ετών.	I	B
- δόση συντήρησης-75 mg κλοπιδογρέλης αν ηλικία >75 ετών.	IIa	B
Αντιπηκτική αγωγή		
- ενοξαπαρίνη ενδοφλέβια εφάπαξ ακολουθούμενη μετά από 15 λεπτά από πρώτη δόση υποδορίως αν ηλικία <75 ετών αν ηλικία >75 ετών έναρξη απευθείας με υποδόρια χορήγηση.	I	A
- αν δεν είναι διαθέσιμη ενοξαπαρίνη, ενδοφλέβια ηπαρίνη μη κλασματοποιημένη εφάπαξ σε δόση προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος ακολουθούμενη από στάγδην ενδοφλέβια χορήγηση υπό έλεγχο χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης.	I	A
-ενδοφλέβια εφάπαξ fondaparinux, συνέχιση με υποδόρια χορήγηση.	IIa	B

Πίνακας 9: Παρουσιάζονται οι συστάσεις αντιθρομβωτικής αγωγής στους ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με παραμένουσα ανάσπαση του ST που υποβάλλονται σε αγωγή επαναιμάτωσης (είτε με διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική αγγειοπλαστική PCI είτε με θρομβόλυση), η κατηγοριοποίησή τους και το επίπεδο των ενδείξεων. (Τροποποιημένος πίνακας: Management of acute myocardial infarction patients with persistent ST-segment elevation. European Heart Journal (2008) 29, 2909-2945).

**ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ST ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ  
ΔΙΧΩΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ**

ΣΥΣΤΑΣΗ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΕΠΙΠΕΔΟ
Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή		
- από του στόματος ή ενδοφλέβια ασπιρίνη.	I	A
- από του στόματος κλοπιδογρέλη 75 mg.	I	B
Αντιπηκτική αγωγή		
- ενδοφλέβια εφάπαξ χορήγηση fondaparinux ακολουθούμενη από μια υποδόρια δόση.	I	B
- αν το fondaparinux δεν είναι διαθέσιμο, χορήγηση χορήγηση ενοξαπαρίνης ενδοφλέβια εφάπαξ ακολουθούμενη από υποδόρια χορήγηση 15' μετά, αν ηλικία >75 ετών απευθείας έναρξη υποδόριας χορήγησης.	I	B
- ενδοφλέβια εφάπαξ ηπαρίνη μη κλασματοποιημένη, ακολουθούμενη από στάγδην ενδοφλέβια χορήγηση προσαρμοζόμενη στο Σ.Β. υπό έλεγχο του aPTT.	I	B

Πίνακας 10: Παρουσιάζονται οι συστάσεις αντιθρομβωτικής αγωγής στους ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με παραμένουσα ανάσπαση του ST που δεν υποβάλλονται σε αγωγή επαναιμάτωσης, η κατηγοριοποίησή τους και το επίπεδο των ενδείξεων. (Τροποποιημένος πίνακας: Management of acute myocardial infarction patients with persistent ST-segment elevation. European Heart Journal (2008) 29, 2909-2945).

**ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ST  
ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ**

**Σε πρωτογενή αγγειοπλαστική (PCI)**

Ασπιρίνη: δόση από του στόματος 150-325 mg ή ενδοφλέβια δόση 350-500 mg αν δεν είναι δυνατή η p.os χορήγηση.  
Κλοπιδογρέλη: 600 mg από του στόματος.  
Αναστολλείς: απμισιξιμάμπη ενδοφλέβια εφάπαξ 0.25mg/kg και στη συνέχεια 0.125μg/kg GPIIb/IIIa /min.

**Σε ινωδολυτική θεραπεία**

Ασπιρίνη: δόση από του στόματος 150-325 mg ή ενδοφλέβια 250 mg αν δεν είναι δυνατή η χορήγηση από του στόματος.  
Κλοπιδογρέλη: δόση φόρτισης 300 mg σε ηλικία <75 ετών, ενώ σε ηλικία >75 ετών 75 mg.

**Χωρίς ινωδολυτική θεραπεία**

Ασπιρίνη: από του στόματος 150-325 mg  
Κλοπιδογρέλη: από του στόματος 75 mg

*Πίνακας 11: Παρουσιάζεται η δοσολογία της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με παραμένουσα ανάσπαση του ST που είτε υποβάλλονται σε αγωγή επαναιμάτωσης (με διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική PCI ή με θρομβόλυση) είτε δεν υποβάλλονται σε αγωγή επαναιμάτωσης. (Τροποποιημένος πίνακας: Management of acute myocardial infarction patients with persistent ST-segment elevation. European Heart Journal (2008) 29, 2909-2945).*

**ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ST ΕΜΦΡΑΓΜΑ  
ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ**

**Σε πρωτογενή αγγειοπλαστική (PCI)**

Ηπαρίνη: ενδοφλέβια χορήγηση σε δόση έναρξης 100U/kg βάρους (60U/kg αν συγχορηγείται ανταγωνιστής GPIIb/IIIa). Αν η διαδικασία διεξάγεται υπό παρακολούθηση ACT η ηπαρίνη χορηγείται σε δόση που επιτυγχάνει ACT 250-350sec (αν συγχορηγείται ανταγωνιστής GPIIb/IIIa 200-250sec). Η χορήγηση σταματά με το τέλος της αγγειοπλαστικής.

Βιβαλιρουδίνη: ενδοφλέβια εφάπαξ χορήγηση 0.75mg/kg ακολουθούμενη από έγχυση 1.75 mg/kg δίχως παρακολούθηση ACT, τερματισμός με την ολοκλήρωση της αγγειοπλαστικής.

**Σε ινωδολυτική θεραπεία**

Ενοξαπαρίνη: σε ασθενείς < 75 ετών ενδοφλέβια χορήγηση εφάπαξ 30 mg ακολουθούμενη από 100u/kg σωματικού βάρους ανά 12 ώρες μέχρι την ολοκλήρωση της νοσηλείας το μέγιστο για 8 ημέρες. Σε ασθενείς > 75 ετών όχι εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση, έναρξη με πρώτη δόση υποδόρια 75U/kg με μέγιστη δόση 7500U τις 2 πρώτες δόσεις.

Ηπαρίνη: ενδοφλέβια εφάπαξ χορήγηση 60U/kg σωματικού βάρους με μέγιστο 4000U ακολουθούμενη από στάγδην χορήγηση 12U/kg Σ.Β. με μέγιστο 1000U/h για 24-48 ώρες, στόχος aPTT 50-70 sec με παρακολούθηση στις 3, 6, 12, 24 ώρες.

Fondaparinux: 2.5mg ενδοφλέβια εφάπαξ χορήγηση ακολουθούμενη από 2.5mg μια φορά ημερησίως υποδόρια μέχρι την περάτωση της νοσηλείας ή για 8 ημέρες.

**Χωρίς ινωδολυτική θεραπεία**

Ενοξαπαρίνη, ηπαρίνη και fondaparinux ό,τι ισχύει στην ινωδολυτική θεραπεία.

Πίνακας 12: Παρουσιάζεται η δοσολογία της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με παραμένονσα ανάσπαση του ST που είτε υποβάλλονται σε αγωγή επαναιμάτωσης (με διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική PCI ή με θρομβόλυση) είτε δεν υποβάλλονται σε αγωγή επαναιμάτωσης.. (Τροποποιημένος πίνακας: Management of acute myocardial infarction patients with persistent ST-segment elevation. European Heart Journal (2008) 29, 2909-2945).

### ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ NON-ST ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

ΣΥΣΤΑΣΗ	ΚΑΤΗΓ.	ΕΠΙΠ.
Η ασπιρίνη πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που δεν έχουν αντένδειξη σε δόση φόρτισης 150-300mg και σε δόση συντήρησης 75-100mg καθημερινά ανεξάρτητα της στρατηγικής θεραπείας.	I	A
Ένας αναστολέας P2Y12 πρέπει να χορηγείται όσο το δυνατόν πιο σύντομα για 12 μήνες εκτός κ αν υπάρχουν αντενδείξεις.	I	A
Ένας αναστολέας πρωτονίων πρέπει να συγχρηγείται με τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς με ιστορικό αιμορραγίας του πεπτικού.	I	A
Παρατεταμένη χορήγηση των P2Y12 αναστολλέων πέραν 12 μηνών δεν ενθαρρύνεται εκτός κλινικών ενδείξεων.	I	C
Το ticagrelor (180mg φόρτιση, 90mg καθημερινά) συστήνεται για όλους τους ασθενείς με ενδιάμεσο ως υψηλό κίνδυνο μείζονος ισχαιμικού συμβάματος, ανεξάρτητα της αρχικής στρατηγικής και περιλαμβανομένων των ασθενών που έλαβαν αρχικά κλοπιδογρέλη (που τότε θα σταματήσει).	I	B
Το prasugrel (60mg φόρτιση, 10mg καθημερινά) συστήνεται σε ασθενείς ιδίως διαβητικούς των οποίων η ανατομία των στεφανιαίων είναι γνωστή και οι οποίοι προχωρούν σε PCI εκτός αν υπάρχουν αντενδείξεις.	I	B
Η clopidogrel (300mg φόρτιση, 75mg καθημερινά) συστήνεται σε όσους δε μπορούν να λάβουν ticagrelor, prasugrel.	I	A
Μια χορήγηση κλοπιδογρέλης 600mg συστήνεται σε ασθενείς που θα οδηγηθούν σε αγγειοπλαστική και το prasugrel, ticagrelor δεν επιλέγονται.	I	B
Μια υψηλότερη δόση 150mg συντήρησης της κλοπιδογρέλης συστήνεται τις πρώτες 7 ημέρες μετά την αγγειοπλαστική αν δεν υπάρχουν αντενδείξεις.	IIa	B
Ο συνδυασμός ασπιρίνης και μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους δε συστήνεται.	III	C
Η κλοπιδογρέλη, το ticagrelor προτείνεται να ξεκινούν το συντομότερο δυνατό μετά την αορτοστεφανιαία παράκαμψη.	IIa	B
Ασθενείς που λαμβάνουν αναστολέα P2Y12 και πρόκειται να χειρουργηθούν (ακόμη και αορτοστεφανιαία παράκαμψη) πρέπει να διακόπτουν 7 ημέρες πριν την αγωγή. εκτός αν βρίσκονται σε υψηλό ισχαιμικό κίνδυνο.	IIa	C

Πίνακας 13: Οδηγίες για την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς με non-ST έμφραγμα του μυοκαρδίου. (Τροποποιημένος πίνακας: ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2011Dec; 32(23): 2999-3054)

**ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ NON ST ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ**

<b>ΣΥΣΤΑΣΗ</b>	<b>ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ</b>	<b>ΕΠΠΕΔΟ</b>
Η επιλογή του συνδυασμού από του στόματος αντιαιμοπεταλιακού ενός ανταγωνιστού του υποδοχέα GPIIb/IIIa και αντιπηκτικού θα πρέπει να γίνεται λαμβάνοντας υπόψιν τον κίνδυνο ισχαιμικών και αιμορραγικών συμβαμάτων.	I	C
Σε ασθενείς που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή η προσθήκη ενός ανταγωνιστή GPIIb/IIIa σε υψηλού κινδύνου πρωτογενή αγγειοπλαστική PCI ( υψηλή τιμή τροπονίνης και ορατός θρόμβος) συστήνεται αν ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι χαμηλός.	I	B
Η προσθήκη επταφιματίδης ή τιροφιμπάνης σε αγωγή με ασπιρίνη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν προ της στεφανιογραφίας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που δεν έχουν λάβει πριν αναστολλείς P2Y12 και ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι χαμηλός.	IIa	C
Σε υψηλού κινδύνου ασθενείς η επτιφιματίδη ή η τιροφιμπάνη θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν να χορηγούνται πριν από πρώτη στεφανιογραφία μαζί με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή αν υπάρχει ενεργός ισχαιμία και ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι χαμηλός.	IIb	C
Οι GPIIb/IIIa ανταγωνιστές δε συστήνονται συνήθως προ αγγειογραφίας που υπάγεται σε στρατηγική επεμβατικής αντιμετώπισης.	III	A
Δε συστήνονται σε ασθενείς που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και αντιμετωπίζονται συντηρητικά.	III	A

Πίνακας 14: Οδηγίες για την ενδοφλέβια αγωγή αντισταθμιστικών φαρμάκων, των αναστολέων των GP IIb/IIIa υποδοχέων των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με non-ST έμφραγμα του μυοκαρδίου. (Τροποποιημένος πίνακας: ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2011Dec; 32(23): 2999-3054).

**ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ NON ST ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ**

ΣΥΣΤΑΣΗ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΕΠΙΠΕΔΟ
Η αντιπηκτική αγωγή συστήνεται σε όλους τους ασθενείς παράλληλα με την αντισταθμιστική αγωγή.	I	A
Η αντιπηκτική αγωγή πρέπει να επιλέγεται βάσει του ισχαιμικού και αιμορραγικού κινδύνου, τη σχέση ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του επιλεγθέντος σκευάσματος.	I	C
Το fondaparinux 2.5mg υποδόρια μια φορά την ημέρα επιλέγεται έχοντας το ιδανικό προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας.	I	A
Αν το αρχικό αντιπηκτικό είναι το fondaparinux μια μονή δόση μη κλασματοποιημένης (100U/kg προσαρμοζόμενη στο ACT ή 60U/kg αν συγχρηγείται αναστολέας GP IIb/IIIa) χορηγείται κατά τη αγγειοπλαστική.	I	B
Η ενοξαπαρίνη χορηγείται αν το fondaparinux δεν είναι διαθέσιμο	I	B
Αν η ενοξαπαρίνη ή το fondaparinux δεν είναι διαθέσιμα η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη με στόχο aPTT 50-70 συστήνεται.	I	C
Βιβαλιρουδίνη μαζί με ανταγωνιστή GP IIb/IIIa συστήνεται εναλλακτικά στο σχήμα ηπαρίνης και ανταγωνιστή GP IIb/IIIa σε ασθενή που υποβάλλεται σε επείγουσα ή πρόιμη αγγειοπλαστική ιδίως όταν υπάρχει υψηλός κίνδυνος αιμορραγίας.	I	B
Σε συντηρητική αντιμετώπιση η αντιπηκτική αγωγή χορηγείται μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο.	I	A
Η διακοπή της συνιστάται μετά από αγγειοπλαστική	IIa	C
Συγχρηγήση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης και ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους δε συνιστάται.	III	B

Πίνακας 15: Οδηγίες για την αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με non-ST έμφραγμα του μυοκαρδίου. (Τροποποιημένος πίνακας: ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2011Dec; 32(23): 2999-3054).

**ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗ ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗ ΒΑΣΕΙ ΤΩΝ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ ΤΟΥ ESC 2010**

ΣΥΣΤΑΣΗ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΕΠΙΠΕΔΟ	
<b>NON STEMI</b>			
<u>Αντιαιμοπεταλιακή</u>			
Ασπιρίνη	I	C	
Κλοπιδογρέλη	I	C	
Κλοπιδογρέλη 12 μήνες μετά τη PCI	I	B	
Prasugrel	IIa	B	
Ticagrelor	I	B	
Abciximamb	I	B	
Tirofiban, eptafibatife	IIa	B	
<u>Αντιπηκτική</u>			
Σε υψηλό κίνδυνο ισχαιμίας	UFH	I	C
	Bivalirudin	I	B
Σε ενδιάμεσο κίνδυνο	UFU	I	C
	Bivalirudin	I	B
	Fondaparinux	I	B
	Enoxaparin	IIa	B
Σε χαμηλό κίνδυνο	Fondaparinux	I	B
	Enoxaparin	IIa	B
<b>STEMI</b>			
<u>Αντιαιμοπεταλιακή</u>			
Ασπιρίνη	I	B	
Κλοπιδογρέλη	I	C	
Prasugrel	I	B	
Ticagrelor	I	B	
Abciximamb	IIa	A	
Eptifibatide	IIa	B	
Tirofiban	IIb	B	
<u>Αντιπηκτική</u>			
Bivalirudin	I	B	
UFH	I	C	
Fondaparinux	III	B	



Πίνακας 16: Επιλογές αντιθρομβωτικής αγωγής (αντιαιμοπεταλιακής και αντιπηκτικής) σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (STEMI και NST-ACS) που υποβάλλονται σε θεραπεία επαναϊμάτωσης (διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική PCI) (Τροποποιημένος πίνακας: Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal (2010) 31, 2501-2555).

### ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VAS <sub>C</sub>	ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΑΓΩΓΗ
Ένας κύριος παράγοντας ή πάνω από 2 δευτερεύοντες	>2 ή 2	από του στόματος αντιπηκτική (κουμαρινικά)
Ένας δευτερεύον κλινικός παράγοντας	1	ασπιρίνη 75-325mg ή κουμαρινικά (προτιμάται)
Χωρίς παράγοντες κινδύνου	0	ασπιρίνη 75-325mg ή τίποτε (προτιμάται)

Πίνακας 17: Προτεινόμενη αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή με βάση την ταξινόμηση κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή θρομβοεμβολικό επεισόδιο εκτός κεντρικού νευρικού συστήματος σύμφωνα με το σύστημα CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VAS<sub>C</sub>: C: καρδιακή ανεπάρκεια, H: αρτηριακή υπέρταση, A: ηλικία, D: διαβήτης, S: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, VA: αρτηριακή νόσος, S: φύλο. Ο δείκτης 2 υποδηλώνει τον κύριο παράγοντα (ηλικία και εγκεφαλικό επεισόδιο)

**ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ**

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ	CLASS LEVEL	
Αντιθρομβωτική αγωγή για πρόληψη επεισοδίων θρομβοεμβολής σε όλους τους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, εξαιρούνται όσοι έχουν χαμηλό κίνδυνο (<65 ετών ή αντενδείξεις αγωγής).	I	A
Η επιλογή της αντιθρομβωτικής αγωγής θα πρέπει να βασίζεται στον απόλυτο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, θρομβοεμβολικού επεισοδίου, αιμορραγίας και το ενδεχόμενο όφελος της επιλεγόμενης αγωγής για τον συγκεκριμένο ασθενή.	I	A
Το CHADS <sub>2</sub> score (καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, ηλικία, διαβήτης, εγκεφαλικό επεισόδιο) χρησιμοποιείται σαν ένα εύκολο σχήμα για την εκτίμηση του κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο σε κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας.	I	A
Για ασθενείς με score > ή ίσο 2 χρόνια αντιπηκτική αγωγή με κουμαρινικά συστήνεται σε δόση που να επιτυγχάνει INR 2-3, εκτός αν υπάρχουν αντενδείξεις.	I	A
Για πιο λεπτομερή και κατανοητό υπολογισμό του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου (όταν το CHADS είναι 0 ή 1) εισάγουμε τους όρους «κύριος, μη κύριος κλινικός παράγοντας κινδύνου)	I	A
Ασθενείς με ένα κύριο ή περισσότερους από 2 δευτερεύοντες παράγοντες κινδύνου πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή.	I	A
Ασθενείς με ένα δευτερεύοντα παράγοντα κινδύνου πρέπει να λαμβάνουν		
Είτε αντιπηκτική αγωγή.	I	A
Είτε ασπιρίνη 75-325mg	I	B
Ασθενείς χωρίς κανένα παράγοντα κινδύνου πρέπει να λαμβάνουν ασπιρίνη ή καμία αγωγή.	I	B
Για ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και προσθετική μεταλλική βαλβίδα: σε αορτική αντιπηκτική αγωγή με στόχο INR 2 και σε μεταλλική μιτροειδή αγωγή αντιπηκτική με στόχο INR 2.	I	B
Αντιθρομβωτική αγωγή συστήνεται σε ασθενείς με κολπικό πτερυγισμό όπως και στην κολπική μαρμαρυγή.	I	C

Πίνακας 18: Κατευθυντήριες οδηγίες για την πρωτογενή πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και εμβολικού επεισοδίου εκτός κεντρικού νευρικού συστήματος. (Τροποποιημένος πίνακας: Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Journal 2010 31, 2359-2429)

**ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ (συνέχεια)**

ΣΥΣΤΑΣΗ	CLASS	LEVEL
Οι περισσότεροι ασθενείς με ένα δευτερεύοντα παράγοντα κινδύνου πρέπει να αποφασίζεται να λάβουν κουμαρινικά κ όχι ασπιρίνη λαμβάνοντας υπόψιν τον κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών, τη δυνατότητα τακτικού ελέγχου INR και την προτίμηση του ασθενούς.	IIa	A
Ασθενείς χωρίς κανένα παράγοντα κινδύνου δε θα πρέπει να λαμβάνουν αντιθρομβωτική αγωγή.	IIa	B
Ο συνδυασμός ασπιρίνης 75-100mg και κλοπιδογρέλης θα πρέπει να προκρίνεται σε ασθενείς που αρνούνται να λάβουν αντιπηκτικά ή υπάρχουν αντενδείξεις (αδυναμία συμμόρφωσης, τακτικής εργαστηριακής παρακολούθησης της αντιπηκτικής δράσης).	IIa	B
Το HASBLED score (αρτηριακή υπέρταση, διαταραγμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία, εγκεφαλικό επεισόδιο, αιμορραγία, διαταραγμένο INR, μεγάλη ηλικία, χρήση φαρμάκων) χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου, όπου τιμή άνω 3 υποδηλώνει υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο και ανάγκη προφύλαξης.	IIa	B
Σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που δεν έχουν μηχανική προσθετική βαλβίδα και αυτοί που δεν διατρέχουν υψηλό κίνδυνο θρομβοεμβολής και υποβάλλονται σε χειρουργείο ή επεμβατικές διαγνωστικές εξετάσεις η διακοπή της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής θα πρέπει να προκρίνεται χωρίς να απαιτείται ηπαρίνη σαν υποκατάσταση αντιπηκτικής αγωγής (γέφυρα).	IIa	C
Σε ασθενείς με μηχανική προσθετική βαλβίδα ή κοιλιακή μαρμαρυγή με υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο που υποβάλλονται σε χειρουργείο ή επεμβατική διαγνωστική εξέταση, προκρίνεται η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής – γέφυρα είτε με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη είτε χαμηλού μοριακού βάρους σε θεραπευτικές δόσεις όσο διαρκεί η διακοπή της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής.	IIa	C
Μετά την ολοκλήρωση του χειρουργείου η αντιπηκτική αγωγή πρέπει να ξεκινά με την διαδοσολογία συντήρησης χωρίς δόση φόρτισης την επόμενη μέρα αρκεί να έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση.	IIa	B
Η επανεκτίμηση του οφέλους, του ρίσκου και της ανάγκης συνέχισης της αντιπηκτικής αγωγής πρέπει να προκρίνεται.	IIa	C

Πίνακας 19: Κατευθυντήριες οδηγίες για την πρωτογενή πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και εμβολικού επεισοδίου εκτός κεντρικού νευρικού συστήματος. (Τροποποιημένος πίνακας: Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Journal 2010 31, 2359-2429)

**ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΘΡΟΜΒΩΛΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ (συνέχεια)**

ΣΥΣΤΑΣΗ	CLASS	LEVEL
Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή με οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο η διαχείριση της αρτηριακής πίεσης θα πρέπει να προηγείται της έναρξης της αντιθρομβωτικής αγωγής και της τομογραφικής απεικόνισης του εγκεφάλου (αξονική ή μαγνητική).	IIa	C
Σε απουσία αιμορραγικής εστίας στον εγκέφαλο η έναρξη της αντιπηκτικής από του στόματος μετατίθεται 2 εβδομάδες μετά , ενώ παρουσία αιμορραγίας δε δίνεται αντιπηκτική αγωγή.	IIa	C
Σε μεγάλο εγκεφαλικό έμφρακτο η καθυστέρηση της έναρξης της αντιπηκτικής αγωγής προκρίνεται λαμβάνοντας υπόψιν τον κίνδυνο εξέλιξης του εμφράκτου σε αιμορραγική εστία.	IIa	C
Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο προκρίνεται άμεση έναρξη αντιπηκτικής αγωγής απουσία εμφράκτου ή αιμορραγίας στον εγκέφαλο	IIa	C
Σε μερικούς ασθενείς με ένα δευτερεύοντα παράγοντα κινδύνου και κολπική μαρμαρυγή η ασπιρίνη μπορεί να προκριθεί σε σχέση με την αντιπηκτική αγωγή.	IIb	C
Όταν χειρουργείο απαιτεί διακοπή της αντιπηκτικής από του στόματος αγωγής πάνω από 48 ώρες προκρίνεται αγωγή με ηπαρίνη είτε μη κλασματοποιημένη είτε χαμηλού μοριακού βάρους.	IIb	C
Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή υπό αντιπηκτική αγωγή που υφίστανται εγκεφαλικό Επεισόδιο πρέπει να αυξάνεται η δοσολογία της αντιπηκτικής αγωγής ώστε ο στόχος INR να διαμορφώνεται στο 3-3.5.	IIb	C

Πίνακας 20: Κατευθυντήριες οδηγίες για την πρωτογενή πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και εμβολικού επεισοδίου εκτός κεντρικού νευρικού συστήματος. (Τροποποιημένος πίνακας: Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Journal 2010 31, 2359-2429)

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Robert W. Colman, Alexander W. Clowes, James N. George, Samuel Z. Goldhaber, and Victor J. Marder. Overview of hemostasis. Hemostasis and Thrombosis 2006;1:3-20

2. Hoffman MM, Monroe DM. Rethinking the coagulation cascade. *Current Hematol. Rep.* 2005;4:391-396
3. Monroe DE, Hoffman M., Roberts HR. Platelets and thrombin generation. *Arterioscler Thromb. Vas. Biol.* 2002;22:1381-1389
4. Mann KG, Butenas S, Brumme K. The dynamics of thrombin formation. *Arterioscler Thromb. Vas. Biol.* 2002;126:1382-1386
5. Castellino Fj, Ploplis VA. Structure and function of the plasminogen/plasmin System. *Thromb. Hemost.* 2005;93:647-654
6. Douglas M, Tollefsen and Lijman Zhang. Heparin and Vascular Proteoglycans. *Hemostasis and Thrombosis* 2006;15:271-283
7. Rene Quivoz and Samuel Z. Goldhaber. Anticoagulation clinics. *Hemostasis and Thrombosis* 2006;117:1689-1697
8. Ανθή Σ, Τραυλού, Ελισάβετ Ι, Γρουζή. Μηχανισμός Αιμόστασης. *Καρδιολογία του Δ. Κρεμαστινού* 2008;33:1-11
9. Mark Levine, Clive Kearon, and Rebecca J. Beyth. Hemorrhagic complications of coagulation. *Hemostasis and Thrombosis* 2006;119:1707-1724
10. Heparin-induced thrombocytopenia: toward consensus. Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A., *Thromb Haemost* 1998;79 1-7
11. Danielson A, Raub E, Lindahl U, Bjork I. Role of ternary complexes, in which heparin binds both antithrombin and proteinase, in the acceleration of the reactions between antithrombin and thrombin or factor Xa. *J Biol Chem* 1986; 261:15467
12. Cox, M.; Nelson D. (2004). Lhninger, Principles of Biochemistry. Freeman p.1100
13. Francis CW, Kaplan KL (2006). Chapter 21. Principles of Atithrombotic Therapy
14. Bjork I, Lindahl U. 1982. Mechanism of the anticoagulant action of heparin. *Mol Cell. Biochemistry* 48(3):161-182
- 15.
16. Bauer KA. Fondaparinux sodium: a selective inhibitor of factor Xa. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58 Suppl2:S14
17. Paolucci F, Frasa H, Van Aarle F, et al. Two sensitive and chromogenic assays of fondaparinux sodium (ARIXTRA) in human plasma and other biological matrices. *Clini Lab* 2003; 49:451
18. Elalamy I, Tribout B. Can heparin-induced thrombocytopenia be associated with fondaparinux use? *J Thromb Haemost* 2008; 6:1242
19. Parody R, Oliver, Souto JC, Fontcuberta J. Fondaparinux as an alternative anti-thrombotic prophylaxis when there is hypersensitivity to low molecular weight and unfractionated heparins. *Haematologica* 2003; 88:ECR32
20. Heparin-induced thrombocytopenia; pathogenesis, frequency, avoidance and management. Warkentin TE. *Drug Safety.* 1997;17:325-341
21. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J. *NEJM* 1995;332:1330-1335
22. Juurlink DN (August 2007). Drug interactions with warfarin: what clinicians need to know. *CMAJ* 177(4):369-71
23. Huyen A.M. Tran and Jeffrey S. Ginsberg. Anticoagulant Therapy for Major Arterial and Venous Thromboembolism. *Hemostasis and Thrombosis* 2006;116:1673-1688
24. Caraballo PJ, Helt JA, Atkinson EJ, Silvarstein MD, O Fallon VVM, Castro MR. "Long-term use of oral anticoagulants and the risk of fracture" *Arch. Intern. Med* 159(15);1750-6
25. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to warfarin therapy. *J. Am. Coll. Cardiology* 41(9):1633-52
  
26. Ansell G, Hirsh J, Poller L, Jacobson A, The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126(3):204S-233S
27. Tait RC, Sefcick A. A warfarin induction regimen for out-patient anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Br.J.Haematol.* 101(3):450-4

28. Wittkowsky AK. Why warfarin and heparin need to overlap when treating acute venous thromboembolism. *Dis Mon* 51(2-3):112-5
29. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE (2007). Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 115(21):2689-96
30. Talmadage DB, Spyropoulos AC (2003). Purple toes syndrome associated with warfarin therapy in a patient with antiphospholipid syndrome. *Pamacotherapy* 23(5):674-7
31. Bates SM, Weitz JI. The status of new anticoagulants. *Br J Haematol* 2006; 124:653
32. Shannon M. Bates and Jeffrey I. Weitz. *New Antithrombotic Drugs. Hemostasis and Thrombosis* 2006;123:1763-1783
33. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 365
34. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Diaz R, Easton JD, Gersh BJ, Granger CB, Hanna M, Horowitz J, Hylek EM, McMurry JJ, Wallentin L. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J* 2010;159:331-9
35. Eikelboom, JW; Wallentin, L.; Connolly, S.J.; Ezekowitz, M.; Healy, J.S; Oldgren, J.; Yang, S.; Alings, M et al. (31 Mar 2011) Risk of Bleeding with two doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation* 123 (21):2363-72
36. Shirley S. Wang (2010-09-20) New Blood-Thinner Recommended by FDA Panel
37. ML Blommel et al. (2011). Dabigatran exetilate: A novel oral direct thrombin inhibitor *Am JHealth Syst Pharm* 68(16): 1506-19
38. Turpie AG (January 2008. New oral anticoagulant in atrial fibrillation *Eur. Heart J.* 29(2):155-65
39. Pierluigi Tricori and Robert A. Harrington. *Antiplatelet therapies in Cardiology. Platelets in Hematology and Cardiovascular Disorders* 2008;23:407-436
40. Gerald J. Roth. *Antiplatelet Therapy. Hemostasis and Thrombosis* 2006;120:1725-1737
41. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. European Heart Journal* 2008;29:2909-2945
42. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal* 2010;31:2501-2555
43. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal* 2008;1-56
44. *Guidelines for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal* 2010;31:2369-2429