

Ξιμελαγατράνη, βαρφαρίνη και αντιπηκτική θεραπεία

Γ.Π. Κυριακίδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αυξανόμενη συχνότητα των Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, ο αυξανόμενος αριθμός των ασθενών υψηλού κινδύνου και ο αυξανόμενος αριθμός των επεμβάσεων, ιδιαίτερα στην ορθοπαιδική χειρουργική θέτουν το ζήτημα ενός υψηλής αποτελεσματικότητας παράγοντα για την αντιπηκτική θεραπεία. Οι περιορισμοί, όμως, της από ετών χρησιμοποιούμενης βαρφαρίνης δημιούργησαν το ερέθισμα για την ανάπτυξη νέων από του στόματος αντιπηκτικών. Ο πιο προχωρημένος στην κλινική εφαρμογή παράγοντας είναι η Ξιμελαγατράνη, ο πρώτος από του στόματος άμεσος αναστολέας της θρομβίνης. Η Ξιμελαγατράνη χορηγείται σε μια σταθερή δόση, δεν έχει στενό θεραπευτικό εύρος, έχει μικρή πιθανότητα για αλληλεπιδράσεις και δεν απαιτεί αντιπηκτικό έλεγχο.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη των Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων (ΑΕΕ) παραμένει μια σημαντική ιατρική πρόκληση για το μέλλον, λόγω της αύξησης της συχνότητας της κολπικής μαρμαρυγής (ΚΜ) με την πρόοδο της ηλικίας.

Η συχνότητα της ΚΜ στο γενικό πληθυσμό εκτιμάται ότι είναι της τάξης του 0,4% και επειδή η συχνότητα αυτή περίπου διπλασιάζεται κάθε δεκαετία πέρα των 55 ετών, είναι ιδιαίτερα συχνή σε άτομα 70 ετών και άνω (11-17%). Οι εισαγωγές στα νοσοκομεία λόγω ΚΜ έχουν αυξηθεί δραματικά τα τελευταία χρόνια (διπλάσιες ή τριπλάσιες) παράλληλα με την αύξηση των ορίων ηλικίας.

Η συχνότητα του ισχαιμικού επεισοδίου σε ασθενείς με μη ρευματική ΚΜ εξαρτάται από την ηλικία και κυμαίνεται στο 5% ετησίως, ποσοστό που είναι επταπλάσιο αυτού των ατόμων χωρίς ΚΜ¹. Σε μια χρονική περίοδο 30 ετών τα ΑΕΕ σε έδαφος ΚΜ αυξήθηκαν από 11 σε 16% στους άνδρες και από 13 σε 20% στις γυναίκες. Σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό επεισόδιο η παρουσία ΚΜ διπλασιάζει την πιθανότητα μόνιμης ανικανότητας ή αναπηρίας. Επιπλέον ο κίνδυνος πρόωμου θανάτου αυξάνεται λόγω της μεγαλύτερης ηλικίας των ασθενών και των μεγαλύτερων εμφράκτων τυπικών της ΚΜ.

Επίσης αυξάνεται ολοένα και περισσότερο ο αριθμός των χρόνια κατακεκλιμένων ασθενών όσο και των υποβαλλόμενων σε

επεμβάσεις, ιδιαίτερα στην ορθοπαιδική χειρουργική, που έχουν ανάγκη μακροχρόνιας ή σύντομης αντιπηκτικής αγωγής.

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ

Το αντιπηκτικό βαρφαρίνη είναι καλύτερο από την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ακετυλσαλικυλικό οξύ (ασπιρίνη) για την πρόληψη των ΑΕΕ σε ασθενείς με ΚΜ. Και ενώ η ασπιρίνη ελαττώνει τον κίνδυνο των ΑΕΕ κατά 22%, η βαρφαρίνη τον ελαττώνει κατά 62%. Η εντατική αντιπηκτική αγωγή με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ΑΒΚ) πρέπει να βελτιωθεί για την επίτευξη καλύτερων αποτελεσμάτων.

Με τη βαρφαρίνη ένα INR (International Normalized Ratio) 2,0-3,0 παρέχει τη μεγαλύτερη προστασία για το ΑΕΕ, ενώ ένα INR 2,2-2,3 είναι συνδεδεμένο με τον ελάχιστο κίνδυνο θανάτου. Αυτό επιβεβαιώθηκε από τους Hylek και συν.² που απέδειξαν ότι ένα INR $\geq 2,0$ ελαττώνει όχι μόνο τη συχνότητα του ισχαιμικού ΑΕΕ αλλά και τη σοβαρότητά του και τον κίνδυνο θανάτου.

Όμως, στις περισσότερες μελέτες το INR διατηρείται στα θεραπευτικά όρια μόνο για το 50% του χρόνου. Είναι σημαντική η αύξηση αυτού του χρόνου για τη βελτίωση της σχέσης οφέλους-κινδύνου και ο αυτοέλεγχος του INR είναι ένα σημαντικό εργαλείο για την επίτευξή της. Ο αυτοέλεγχος μπορεί να αυξήσει αυτόν το χρόνο κατά 20%.

Εκτός από τις ευεργετικές επιδράσεις υπάρχουν και οι αιμορραγίες σε ποσοστό 2,5% ανά έτος, με τις ενδοκράνιες αιμορραγίες όχι συχνές (<0,5% ανά έτος). Η ηλικία είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αιμορραγίες και ο φόβος αυξημένων αιμορραγιών είναι αδικαιολόγητος με την προϋπόθεση ότι το INR δε θα είναι >4,5³.

Στους ασθενείς υψηλού κινδύνου περιλαμβάνονται:

- όλοι οι ασθενείς με προηγούμενο παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή ΑΕΕ
- όλοι οι ασθενείς ηλικίας ≥ 75 με διαβήτη ή υπέρταση
- όλοι οι ασθενείς με κλινική ένδειξη βαλβιδικής νόσου, καρδιακή ανεπάρκεια, νόσο θυρεοειδούς και ελαττωμένη αριστεροκοιλιακή λειτουργία στο υπερηχοκαρδιογράφημα⁴.

Από αυτούς τους ασθενείς μόνο το 1/3 στην Ευρώπη και λιγότερο από το 1/2 στις ΗΠΑ λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία. Αυτό, βέβαια σε μεγάλο βαθμό οφείλεται στους αρκετούς περιορι-

σμούς που υπάρχουν στη χρήση της βαρφαρίνης.

Ο πρώτος περιορισμός είναι αποτέλεσμα του μηχανισμού δράσης της. Η βαρφαρίνη ασκεί την αντιπηκτική δράση της παρεμβαίνοντας στην κυκλική ενδομετατροπή της βιταμίνης Κ (αναγωγή της βιταμίνης ΚΟ σε βιταμίνη Κ1 και ΚΗ2). Οι παράγοντες πήξης VII, IX, X και η θρομβίνη έχουν ανάγκη γ-καρβοξυλίωσης από τη βιταμίνη ΚΗ2 για να είναι βιολογικά δραστική. Αναστέλλοντας το μεταρρεπτικό κύκλο της βιταμίνης Κ, η βαρφαρίνη ελαττώνει τη βιολογική δραστηριότητα των παραγόντων πήξης. Και βέβαια για τη μέγιστη απάντηση απαιτείται η κάθαρση των βιολογικά δραστικών, των εξαρτημένων από τη βιταμίνη Κ παραγόντων πήξης, που συντέθηκαν πριν τη χρήση της βαρφαρίνης. Έτσι η βαρφαρίνη έχει μια βραδεία εκδήλωση δράσης με καθυστέρηση της αντιθρομβωτικής δράσης της κατά 3-7 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Ο δεύτερος και μεγάλος περιορισμός της βαρφαρίνης είναι το στενό θεραπευτικό της εύρος που δημιουργεί ουσιαστικό κίνδυνο αιμορραγίας, η οποία είναι ανάλογη της εντατικότητας της θεραπευτικής αγωγής. Η συχνότητα των αιμορραγιών στους ασθενείς που παίρνουν βαρφαρίνη κυμαίνεται από 6-39% ετησίως, με τις μέγιστες επιπλοκές να συμβαίνουν στο 0,9-2,7% των ασθενών. Η σχέση μεταξύ δόσης και απάντησης στη βαρφαρίνη είναι απρόβλεπτη και μπορεί να ποικίλλει εξαρτώμενη από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, που περιλαμβάνουν μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί το κυτόχρωμα Ρ450, το οποίο είναι υπεύθυνο για τον οξειδωτικό μεταβολισμό της βαρφαρίνης στο ήπαρ.

Από την άλλη πλευρά, η βαρφαρίνη έχει κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με πολλά φάρμακα. Πράγματι, οι περισσότερες φαρμακοκινητικές και/ή φαρμακοδυναμικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις⁵ έχουν αναφερθεί για τη βαρφαρίνη παρά για κάθε άλλο φάρμακο. Αυτές μπορούν να επηρεάσουν την απορρόφηση ή τη μεταβολική κάθαρση της βαρφαρίνης. Φάρμακα που αναστέλλουν το μεταβολισμό της βαρφαρίνης ισχυροποιούν την αντιπηκτική δράση της και αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας, ενώ φάρμακα που αυξάνουν την ηπατική κάθαρση της βαρφαρίνης αναστέλλουν την αντιπηκτική της δράση (Πίν. 1). Η χρόνια κατανάλωση οινοπνεύματος είναι δυνατό να αυξάνει την κάθαρση της βαρφαρίνης, ελαττώνοντας την αντιπηκτική της απάντηση.

Επιπλέον φαρμακοδυναμικοί παράγοντες μπο-

Πίνακας 1. Πιθανές Αλληλεπιδράσεις της Βαρφαρίνης με φάρμακα και τροφές

Αύξηση της αντιπηκτικής δράσης	Ελάττωση της αντιπηκτικής δράσης
Παρακεταμόλη	Βαρβιτουρικά
Αμιωδαρόνη	Καρβαμαζεπίνη
Σιμετιδίνη	Διγλωραλφαιναζόνη
Κλοφιβράτη	Γλουτεθιμίδη
Δισουλφιράμη	Βότανο του St John
Ερυθρομυκίνη	Ginseng
Φλουκοναζόλη	Σκόρδο
Φλουοξετίνη	Αβοκάντο
Μετρονιδαζόλη	Σπανάκια
Σουλφινπυραζόνη	Μπρόκολα
Ταμοξιφένη	
Τριμεθοπρίμη	
Θυροξίνη	

ρεί να μεταβάλλουν την αιμοστατική απάντηση της βαρφαρίνης π.χ. η αναλγητική ασπιρίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο της αιμορραγίας από βαρφαρίνη, αναστέλλοντας τη λειτουργία των αιμοπεταλίων.

Η θεραπεία με βαρφαρίνη μπορεί επιπλέον να επιπλέκεται από ευαισθησία στις διακυμάνσεις της βιταμίνης Κ των τροφών⁶. Η γ-καρβοξυλίωση των παραγόντων πήξης χρειάζεται βιταμίνη ΚΗ₂. Η βιταμίνη Κ των τροφών ανάγεται σε βιταμίνη ΚΗ₂ μέσω ενός μονοπατιού μη ευαίσθητου στη βαρφαρίνη.

Η απρόβλεπτη απάντηση στη βαρφαρίνη δημιουργεί την ανάγκη για προσεκτική αντιμετώπιση του ασθενούς και συχνό έλεγχο της αντιπηκτικής αγωγής με διόρθωση των δόσεων⁷. Αυτό οδηγεί σε επιβάρυνση του συστήματος υγείας και σε ταλαιπωρία του ασθενούς. Τα προηγούμενα, μαζί με τον κίνδυνο αιμορραγιών, οδηγούν σε μειωμένη χρήση της βαρφαρίνης, ιδιαίτερα από τους υψηλού κινδύνου ηλικιωμένους ασθενείς που ωφελούνται τα μέγιστα από τα αντιπηκτικά. Έρευνες σε διάφορες χώρες έχουν δείξει ότι η μειωμένη χρήση είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα.

Στην Ιταλία οι ασθενείς με ΚΜ υποθεραπεύονται. Μόνο το 21% των νοσηλευόμενων λαμβάνει ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Επίσης, μόνο το 25% με χρόνια κολπική μαρμαρυγή λαμβάνει ΑΒΚ⁸.

Στον Καναδά οι ασθενείς με ΚΜ επίσης υποθεραπεύονται. Μόνο το 24% των νοσηλευόμενων λαμβάνει ΑΒΚ και δεν υπήρξε μεταβολή μεταξύ των ετών 1993 και 1996⁹.

Στις ΗΠΑ, αν και οι αριθμοί είναι καλύτεροι, υπάρχει επίσης πρόβλημα στους ασθενείς με ΚΜ.

Μόνο το 40% ελάμβανε ΑΒΚ το 1993 (μέχρι 13% το 1989) και δεν υπήρξε αλλαγή μεταξύ των ετών 1993 και 1996¹⁰.

Οι αναφερθέντες περιορισμοί και κίνδυνοι έδωσαν το ερέθισμα για παραγωγή νέων αντιπηκτικών φαρμάκων. Το προφίλ του “ιδανικού” αντιπηκτικού πρέπει να έχει τα εξής χαρακτηριστικά:

1. χορήγηση από το στόματος,
2. σταθερή προβλεπτή δόση,
3. ταχεία έναρξη και παύση δράσης,
4. μικρή πιθανότητα φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων,
5. μη αλληλεπίδραση με τροφή ή αλκοόλη,
6. έλλειψη θρομβοκυτταροπενίας άνοσου τύπου (όπως της ηπαρίνης),
7. έλλειψη ανάγκης για έλεγχο πήξης ή προσδιορισμό δόσεων,
8. πλατύ θεραπευτικό εύρος.

ΞΙΜΕΛΑΓΑΤΡΑΝΗ

Ο πρώτος από το στόματος άμεσος αναστολέας της θρομβίνης που είναι ο πιο προχωρημένος στην κλινική εφαρμογή είναι η Ξιμελαγατράνη. Η Ξιμελαγατράνη απορροφάται γρήγορα και μετατρέπεται στον ενεργό της τύπο, την μελαγατράνη, η οποία μπορεί να χορηγηθεί και η ίδια υποδόρια. Σε αντίθεση με τις ηπαρίνες, δεν αναστέλλεται από τον παράγοντα 4 των αιμοπεταλίων και έτσι δεν προκαλεί θρομβοκυτταροπενία.

Η βιοδιαθεσιμότητά της είναι 20% και η μέγιστη συγκέντρωσή της στο πλάσμα επιτυγχάνεται 1,6-1,9 ώρες μετά τη χορήγηση¹¹. Ο χρόνος ημιζωής της είναι 2,5-3,5 ώρες στους υγιείς εθελοντές¹² και 4-5 ώρες στους ασθενείς¹³. Η φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της δεν επηρεάζονται από το φύλο, την ηλικία¹⁴, την εθνικότητα¹⁵, την παχυσαρκία¹⁶, την ηπατική ανεπάρκεια¹⁷ ή την ήπια προς μέτρια νεφρική ανεπάρκεια¹⁸, ή αν λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή¹¹ ή αλκοόλη¹⁹. Επίσης, δεν έχουν αποδειχθεί σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με φάρμακα που μεταβολίζονται από το Ρ450²⁰.

Η από το στόματος Ξιμελαγατράνη δεν έχει στενό θεραπευτικό εύρος, χορηγείται δις ημερησίως, σε σταθερή δόση και δε χρειάζεται αντιπηκτικό έλεγχο ή διόρθωση δόσεων.

Στην Ξιμελαγατράνη πρόσφατα χορηγήθηκε άδεια στην Ευρώπη για την πρόληψη των θρομβοεμβολικών συμβαμάτων στην εκλεκτική χειρουργική αντικατάσταση του ισχίου ή του γόνατος και

αξιολογείται η χρήση στην πρόληψη των ΑΕΕ σε ασθενείς με ΚΜ, όπως επίσης και η θεραπεία και η μακροχρόνια δευτερογενής πρόληψη των φλεβικών θρομβοεμβολών.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Το πρόγραμμα SPORTIF (The Stroke Prevention using an ORal direct Thrombin Inhibitor in atrial Fibrillation) που ερευνά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της Ξιμελαγατράνης στην ΚΜ, είναι το πιο ευρύ κλινικό πρόγραμμα ερευνών της αντιθρομβωτικής θεραπείας για την πρόληψη στην ΚΜ σήμερα.

Οι μελέτες της φάσης III της Ξιμελαγατράνης στην ΚΜ, SPORTIF III και V^{21,22} συνέκριναν την Ξιμελαγατράνη (36mg δις ημερησίως) με βαρφαρίνη καλώς ελεγχόμενη (2-3INR) στην πρόληψη του ΑΕΕ σε μέτριου με υψηλού κινδύνου ασθενείς με ΚΜ. Η SPORTIF III περιέλαβε 3407 ασθενείς από 259 νοσοκομεία, ιατρεία ή κλινικές σε 23 χώρες και η θεραπεία ήταν ανοιχτή. Η SPORTIF V περιέλαβε 3922 ασθενείς από 409 κέντρα της Β. Αμερικής, αλλά η θεραπεία ήταν διπλή τυφλή με αλγορίθμους από ηλεκτρονικό υπολογιστή που παρήγαγαν INR δεδομένα.

Η ανάλυση των δεδομένων αποκάλυψε 91 πρωτογενή συμβάματα στην Ξιμελαγατράνη (2,5%) και 93 συμβάματα στη βαρφαρίνη (2,5%). Οι ετήσιοι ρυθμοί της Ξιμελαγατράνης και της βαρφαρίνης ήταν 1,6% προς 2,3% στη SPORTIF III και 1,6 προς 1,2% στη SPORTIF V, αντίστοιχα. Αν και υπήρξε στατιστική ανομοιογένεια μεταξύ των δύο μελετών για την πρωτογενή έκβαση ($p=0,02$) και οι δύο μελέτες πληρούσαν την υπόθεση της μη κατωτερότητας της Ξιμελαγατράνης σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη.

Τα ποσοστά των αιμορραγιών ήταν 1,9% στους ασθενείς που ελάμβαναν Ξιμελαγατράνη και 2,5% στους αντίστοιχους της βαρφαρίνης. Οι ετήσιοι ρυθμοί στην Ξιμελαγατράνη και στη βαρφαρίνη ήταν 1,3% προς 1,8% στη SPORTIF III και 2,4% προς 3,1% στη SPORTIF V, αντίστοιχα. Αυτά αντιπροσωπεύουν μια ελάττωση κατά 26% του σχετικού κινδύνου και μια ελάττωση κατά 0,8% του απόλυτου κινδύνου. Δεν υπήρξε καμία στατιστική ανομοιογένεια μεταξύ των δυο μελετών για μεγάλες αιμορραγίες ($p=0,63$). Έτσι τα ατομικά και τα ομαδικά αποτελέσματα της SPORTIF III και V στηρίζουν την υπόθεση ότι μια σταθερή δόση της Ξιμελαγατράνης χωρίς αντιπηκτικό έλεγχο είναι

συγκρίσιμη με τη ρυθμιζόμενη δόση της βαρφαρίνης στην πρόληψη του ΑΕΕ και άλλων θρομβοεμβολικών επιπλοκών σε μέτριου και υψηλού κινδύνου ασθενείς με ΚΜ και ότι έχει χαμηλότερα ποσοστά και στις μεγάλες και στις μικρές αιμορραγίες.

Στη διπλή-τυφλή μελέτη METHRO II (MElagatran for THRombin inhibition in Ortopaedic surgery)²³ έχει δειχθεί μια σημαντική δοσοεξαρτώμενη μείωση του κινδύνου θρομβοεμβολικής νόσου με υποδόρια μελαγατράνη, που χορηγήθηκε αμέσως πριν την επέμβαση ολικής αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος, ακολουθούμενη από Ξιμελαγατράνη μετεγχειρητικά. Επίσης, επιβεβαιώθηκε ότι αυτή η θεραπεία είναι αποτελεσματική και ασφαλής στην προφύλαξη της θρομβοεμβολικής νόσου. Επιπλέον, έχει δειχθεί ότι η αποτελεσματικότητα της μελαγατράνης υποδόρια (3 mg ημερησίως) ακολουθούμενης από Ξιμελαγατράνη είναι ανώτερη της υποδόριας δαλτηπαρίνης (5000 IU/ημέρ).

Η METHRO III²⁴ σχεδιάστηκε για να προσδιοριστεί κατά πόσο η αποτελεσματικότητα της αγωγής της METHRO II θα μπορούσε να διατηρηθεί χωρίς αύξηση των αιμορραγιών, αν η μελαγατράνη άρχιζε 4-12 ώρες μετεγχειρητικά. Το υπό σύγκριση φάρμακο, η ενοξαπαρίνη, χορηγήθηκε 12 ώρες πριν την επέμβαση σε δόσεις 40 mg άπαξ ημερησίως. Η μελέτη αποκάλυψε τη σημασία του χρονισμού (timing) της πρώτης δόσης στην έκβαση, και σε αντίθεση με τη METHRO II δεν υπήρξε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στις θρομβοεμβολές μεταξύ της μελαγατράνης/Ξιμελαγατράνης και ενοξαπαρίνης. Επίσης, τα ποσοστά της αιμορραγίας ήταν ίδια.

Στη μελέτη EXPRESS²⁵ (EXpress PRophylaxis Evaluation Surgery Study) η υποδόρια μελαγατράνη χορηγήθηκε σε δόση 2 mg αμέσως πριν την επέμβαση και 3 mg το βράδυ, ακολουθούμενη από Ξιμελαγατράνη 24 mg δις ημερησίως για μια περίοδο 8-11 ημερών. Τα ποσοστά των θρομβοεμβολών ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα της μελαγατράνης/ Ξιμελαγατράνης απ' ότι στην ομάδα της ενοξαπαρίνης. Οι αιμορραγίες ήταν περισσότερες στην ομάδα της μελαγατράνης/Ξιμελαγατράνης απ' ότι στην ομάδα της ενοξαπαρίνης, αν και οι κρίσιμες αιμορραγίες ή εκείνες που απαιτούσαν επανεπέμβαση δε διέφεραν μεταξύ των δυο ομάδων.

Μια μετα-ανάλυση²⁶ των αποτελεσμάτων των προηγούμενων τριών μελετών επιβεβαιώνει ότι η δόση και ο χρονισμός της πρώτης δόσης της μελαγατράνης επηρεάζει την αποτελεσματικότητα και

την ασφάλεια της θεραπείας.

Στη μελέτη EXULT A (EXanta Used to Lessen Thrombosis) των Francis et al²⁷ φαίνεται ότι η αποτελεσματικότητα της από του στόματος Ξιμελαγατράνης χορηγούμενης από το πρωί μετά την ολική αντικατάσταση γόνατος είναι ανώτερη της βαρφαρίνης για την πρόληψη φλεβικών θρομβοεμβολικών συμβαμάτων. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν στη μελέτη EXULT B²⁸.

Στη μελέτη THRIVE (THRombin Inhibitor in Venous thromboEmbolism) των Schulman S, et al²⁹ αποδεικνύεται ότι η μακρόχρονη θεραπεία με Ξιμελαγατράνη χωρίς πηκτικό έλεγχο ή διόρθωση δόσεων προσφέρει μια κλινικά σημαντική ελάττωση της συχνότητας των υποτροπιαζουσών φλεβικών θρομβοεμβολιών.

Ενδιαφέρον είναι ένα ανασκοπικό άρθρο της N. Rosencher³⁰, όπου η Ξιμελαγατράνη φέρεται σαν πολλά υποσχόμενη για την πρόληψη των φλεβικών θρομβοεμβολιών που ακολουθούν μεγάλες εκλεκτικές ορθοπαιδικές επεμβάσεις. Αν και ο κίνδυνος νωπιαίου αιματώματος που ακολουθεί αναισθησία του νευράξονα είναι σπάνιος, αυξάνεται με την ταυτόχρονη χρήση αντιπηκτικών. Σήμερα στις μελέτες της ορθοπαιδικής χειρουργικής με Ξιμελαγατράνη τέτοιες επιπλοκές δεν αναφέρονται. Η φαρμακοκινητική της Ξιμελαγατράνης δείχνει ότι η ταυτόχρονη χρήση με αναισθησία του νευράξονα δεν απαιτεί επιπλέον προφυλάξεις των τρεχουσών αναγκών και με τις ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Με τα προαναφερθέντα πλεονεκτήματα της Ξιμελαγατράνης αναμένεται να αυξηθεί ο αριθμός των ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή, τόσο για την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, όσο και για την πρόληψη των ΑΕΕ σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

ABSTRACT

Kyriakidis CP. Ximelagatran, Warfarin and Anticoagulation Therapy. Arterial Hypertension 2004; 13: 106 - 111.

The increasing number of stroke cases Atrial Fibrillation, the increasing number of high risk patients and the increasing number of operations, especially in orthopedic surgery, pose the issue of a highly effective

agent for the anticoagulation therapy. The limitations of warfarin provided the stimulus for the development of new oral anticoagulants. The agent that is most advanced in clinical development is Ximelagatran, the first of the oral direct thrombin inhibitors. Ximelagatran is given as a fixed dose, does not have a narrow therapeutic margin, has a slow potential for drug interactions and does not require anticoagulant monitoring.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Atrial Fibrillation Investigators.* Risk Factors for Stroke and Efficacy of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation. Arch Intern Med 1994; 154: 1449-57.
2. *Hylek EM, Go AS, Chunk Y, et al.* Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2003; 349: 1019-26.
3. *The European Atrial Fibrillation Trial Study Group.* Optimal Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Non-Rheumatic Atrial Fibrillation and Recent Cerebral Ischemia. New Engl J Med 1995; 333: 5-10.
4. *Lip G-YH, Hart RG, Conway D-SG.* Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. BMJ 2002; 325: 1022-25.
5. *Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al.* Oral anticoagulants. Mechanism of actions, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. Chest 1998; 114: 445S-69S.
6. *Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, et al.* Interactions of warfarin with drugs and food. Ann of int med 1994; 121: 676-83.
7. *Petersen P, Grind M, Adler J.* For the SPORTIF II investigators. Ximelagatran versus Warfarin for Stroke Prevention in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation (SPORTIF II): A dose guiding, tolerability, and safety study. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1445-51.
8. *Agno W, et al.* J Thromb Thrombolysis 2001; 12: 225-30.
9. *CQIN.* Can J Cardiol 1998; 14: 695-702.
10. *Stafford RS, Singer DE.* Recent national pattern of warfarin use in atrial fibrillation. Circulation 1998; 97: 1231-3.
11. *Eriksson UG, Bredberg U, Gislén K, et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximelagatran, a novel oral direct thrombin inhibitor, in young male healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol 2003; 59: 35-43.
12. *Sarich TC, Osende JI, Eriksson UG, et al.* Acute antithrombotic effects of ximelagatran an oral direct thrombin inhibitor, and r-hirudin in a human ex vivo model of arterial thrombosis. J Thromb and Hemostasis 2003; 1: 999-1004.
13. *Wolzt M, Wollbratt M, Svensson M, et al.* Consistent pharmacokinetics of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation and in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol 2003; 59: 537-43.
14. *Johansson LC, Frison L, Logren U, et al.* Influence of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximelagatran an oral direct thrombin inhibitor. Clin Pharmacokin 2003; 42: 381-92.

15. *Johansson L, Anderson M, Fager G, et al.* No Influence of ethnic origin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of melagatran following oral administration ximelagatran a novel oral direct thrombin inhibitor, to healthy male volunteers. *Clin Pharmacokin* 2003; 42: 475-84.
16. *Sarich TC, Teng R, Peters GR, et al.* No influence of obesity on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of melagatran, the active form of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *Clin Pharmacokin* 2003; 42: 485-92.
17. *Wohlander K, Eriksson-Lepkowska M, Frison L, et al.* No influence of mild-to-moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Pharmacokin* 2003; 42: 755-64.
18. *Eriksson UG, Johansson S, Attman P-O, et al.* Influence of severe renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral ximelagatran and subcutaneous melagatran. *Clin Pharmacokin* 2003; 42: 743-53.
19. *Johansson S, Schotzer K-J, Kessler M-E, et al.* No influence of alcohol intake on the pharmacokinetics or pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran, in healthy volunteers. *J Thromb and Hemostasis* 2003; 1(Suppl1): P1991.
20. *Breddberg E, Andersson TB, Frison L, et al.* Ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, has a low potential for cytochrome P450-mediated drug-drug interactions. *Clin Pharmacokin* 2003; 42: 765-77.
21. *Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators.* Stroke preventions with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised control trial. *Lancet* 2003; 362: 1691-8.
22. *Halperin JL and the Executive steering committee on behalf of the SPORTIF III and V Study Investigators.* Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: rationale, objectives and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V). *Am Heart J* 2003; 146: 431-8.
23. *Eriksson BI, Bergqvist D, Kälebo P, et al.* Melagatran for Thrombin inhibition in Orthopedic surgery. Ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the METHRO II randomized trial. *Lancet* 2002; 360: 1441-7.
24. *Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, et al.* Direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran in comparison with enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement. The METHRO III study. *Thromb and hemostasis* 2003; 89: 288-96.
25. *Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, et al.* On behalf of the EXPRESS Study Group. The direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the EXPRESS study. *J of Thromb and Hemostasis* 2003; 1: 2490-6.
26. *Cohen AT, Agnelli G, Dahl OE, et al.* Efficacy and safety of the treatment regimen of melagatran and ximelagatran for prevention of thromboembolic events after total hip or knee replacement: A meta-analysis of 3 randomized, double-blind studies to evaluate the influence of time and dose. *J of Thromb and Hemostasis* 2003; 1(Suppl1): P1915.
27. *Francis CW, Berkowitz SD, Komp PC, et al.* Comparison of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism following total knee replacement. *EXULT A. N Engl J Med* 2003; 349: 1703-12.
28. *Colwell CW, Berkowitz SD, Komp PC, et al.* Randomized double-blind comparison of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor and warfarin to prevent venous thromboembolism after total knee replacement. *EXULT B. Blood* 2003; 102: 14a.
29. *Schulman S, Wohlander K, Lundstrom T, Clason SB, Eriksson H, THRIVE III investigators.* Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 2003; 349: 1713-21.
30. *Rosencher N.* Ximelagatran, a new oral thrombin inhibitor for the prevention of venous thromboembolic events in major elective orthopedic surgery. Efficacy, safety and anaesthetic considerations. *Anaesthesia* 2004; 59: 803-10.