

Θρομβοπροφύλαξη σε νοσηλευόμενους μη χειρουργικούς ασθενείς: Ηπαρίνες και νεότερα αντιπηκτικά

Κωνσταντίνα Σπυριδάκη^{1*}, Θωμάς Ψαθάς^{1*}, Γεωργία Καϊάφα¹, Χρήστος Σαββόπουλος¹, Απόστολος Ι. Χατζητόλιος¹, Δημήτριος Α. Τσακίρης²



Δημήτριος Α. Τσακίρης

1. Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

2. Τμήμα Διαγνωστικής Αιματολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Βασιλείας, Βασιλεία, Ελβετία

*ισότιμη συμβολή στη δομή και σύνταξη της εργασίας

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Prof. Dimitrios A. Tsakiris, M.D.

Diagnostic Hematology University Hospital

Basel CH-4031 Basel Switzerland

Email: dimitrios.tsakiris@usb.ch

Περίληψη

Η Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος στους νοσηλευόμενους μη χειρουργικούς ασθενείς είναι μία ασθένεια που υποεκτιμάται και συχνά η συστημώμενη μορφή θρομβοπροφύλαξης δεν χρησιμοποιείται στην ευρύτητα που χρειάζεται. Η εξατομικευμένη κατηγοριοποίηση του ασθενούς βάσει κλίμακας κινδύνου σε ομάδα υψηλού ή χαμηλού κινδύνου για θρόμβωση, αποτελεί το πρώτο βήμα αντιμετώπισης. Ακολουθεί η επιλογή του τρόπου προφύλαξης, που περιλαμβάνει γενικά τρία είδη μεθόδων, τα μηχανικά μέσα, τα αντιθρομβωτικά φάρμακα και το συνδυασμό τους. Ενώ τα μηχανικά μέσα βρίσκουν εφαρμογή στην μετεγχειρητική θρομβοπροφύλαξη, δεν έχουν διαδοθεί στην προφύλαξη μη χειρουργικών ασθενών. Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους αποτελούν εδώ τα φάρμακα επιλογής, που χορηγούνται αναγκαστικά υποδορίως, όσο διαρκεί η νοσηλεία (ενοξαπαρίνη 40mg, δαλτεπαρίνη 5000 IU, ναδροπαρίνη 2750 IU, τινζαπαρίνη 3500 IU, πεντασακκαρίτης 2.5mg). Η εξέλιξη της φαρμακευτικής αγωγής δημιούργησε και σκευάσματα με αποκλειστική δράση την αναστολή ενός μόνο και όχι πολλαπλών παραγόντων της πήξης, που χορηγούνται από του στόματος (νεότερα ή άμεσης δράσης αντιπηκτικά, NOAC/DOAC). Κατά παράδοξο τρόπο ενώ αυτά τα σκευάσματα είχαν θεραπευτική επιτυχία στην μετεγχειρητική θρομβοπροφύλαξη και χορηγούνται ευρέως, αφ΄ ενός δεν παρουσίασαν καλύτερη αποτελεσματικότητα αφ΄ ετέρου παρουσίασαν αυξημένες αιμορραγικές επιπλοκές στους μη χειρουργικούς ασθενείς και δεν πήραν έγκριση για αυτή την χρήση.

Summary

Venous thromboembolism in hospitalized non-surgical patients is often an underestimated complication. Indicated thromboprophylaxis is not always fully administered according to established guidelines. Following awareness of the risk, stratification of the patients in high or low risk categories using validated risk scores is the next step. Definition of the method of thromboprophylaxis is the next challenge, choosing from three different modes, such as mechanical means, antithrombotic drugs or combination of both. Although mechanical means of thromboprophylaxis have been established as primary prophylaxis in the postoperative period, they didn't find a place in the prophylaxis of non-surgical patients. Low molecular weight heparins are here the medication of choice, they are given subcutaneously during hospitalization (enoxaparin 40mg, dalteparin 5000 IU, nadroparin 2750 IU, tinzaparin 3500 IU, fondaparinux 2.5mg). Newer oral direct anticoagulants (NOAC/DOAC) directed against single coagulation proteins have been subsequently developed and are successfully used in post-operative thromboprophylaxis. Unfortunately, they were not equally successful in non-surgical patients. In randomized studies they were non-inferior to heparins but were not safe, causing more bleeds compared to heparins, so they could not get registered for this indication.

Εισαγωγή

Δημοσιευμένα δεδομένα μελετών καταγραφής έδειξαν ότι η Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος στους νοσηλευόμενους μη χειρουργικούς ασθενείς είναι μία ασθένεια που υποεκτιμάται και ότι η συνιστώμενη μορφή θρομβοπροφύλαξης δεν χρησιμοποιείται πάντοτε στην ευρύτητα που χρειάζεται^{1,2}. Έτσι η συνύπαρξη μιας σιωπηρής νοσολογικής οντότητας σε συνδυασμό με την ενδεχόμενη χαμηλή εγρήγορση των ιατρών δημιουργεί υψηλά ποσοστά επιπλοκών αλλά και αφνίδιων θανάτων². Στο παρόν κείμενο επιχειρείται μια αναφορά στη συνιστώμενη θρομβοπροφύλαξη σε νοσηλευόμενους μη χειρουργικούς ασθενείς. Αναλύονται οι κίνδυνοι θρόμβωσης, οι μέθοδοι θρομβοπροφύλαξης, γίνεται λόγος για τις ηπαρίνες, ενώ ιδιαίτερη αναφορά πραγματοποιείται για τα νεότερα αντιπηκτικά NOAC.

1. Κίνδυνος θρόμβωσης σε νοσηλευόμενους μη χειρουργικούς ασθενείς

A. Αιτιολογία

Ξεκινώντας την ανάλυση της Νόσος ΦΘΕ, μίας πολυπαραγοντικής νόσου, πρέπει να γίνει αναφορά στον Rudolf Virchow, ο οποίος το 1856 διατύπωσε τη θεωρία του σχετικά με τη θρόμβωση. Σύμφωνα με τον Virchow η θρόμβωση είναι το αποτέλεσμα της ταυτόχρονης ύπαρξης τριών βιολογικών συνθηκών: **(1)** στάση του αίματος, **(2)** βλάβη του αγγειακού τοιχώματος, **(3)** υπερπηκτικότητα του αίματος. Σήμερα, έχοντας αναγνωρίσει ακόμη περισσότερους παράγοντες κινδύνου, η κοινότητα έχει προβεί σε μία ορθότερη διάκριση, αποκτώντας μεγάλη ευκολία στην κατηγο-

οποίηση των ασθενών σε ομάδες κινδύνου. Έτσι οι παράγοντες μπορούν να διακριθούν σε:

- Ενδογενείς ή προδιαθεσιακούς. Είναι παρόντες πριν την εισαγωγή στο νοσοκομείο και πιθανότατα ακόμη και μετά το εξιτήριο. Αυτοί είναι το ατομικό ιστορικό τεκμηριωμένης ύπαρξης Νόσος ΦΘΕ, η ύπαρξη κληρονομικής ή επίκτητης θρομβοφιλίας, η ηλικία άνω των 70 ετών, η παχυσαρκία, η ύπαρξη φλεβικής ανεπάρκειας των κάτω μελών και χρόνια νοσήματα. Χωρίζονται σε **(1)** επίκτητους, **(2)** κληρονομικούς, **(3)** μικτούς.
- Εξωγενείς ή εκλυτικούς. Τέτοιοι είναι: **(1)** η χορήγηση ορισμένων φαρμάκων (π.χ. αντισυλληπτικά, αντι-αγγειογενετικοί παράγοντες κ.α.), **(2)** οι χειρουργικές επεμβάσεις και οι χαρακτήρες τους, **(3)** η αναισθησία που χορηγείται στις επεμβάσεις, **(4)** τα τραύματα, **(5)** η οξεία παθολογική νόσος, **(6)** ο καρκίνος, **(7)** ιατρικές πράξεις και **(8)** αλλεργικές αντιδράσεις σε φάρμακα.
- Καταστάσεις όπως η παρατεταμένη κατάκλιση, η εγκυμοσύνη ή τα μακράς διάρκειας αεροπορικά ταξίδια².

B. Ομάδες κινδύνου και κλίμακες κινδύνου (Risk Scores)

Η πολυπλοκότητα των νοσηρών καταστάσεων και οι πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου θρόμβωσης έχουν κάνει απαραίτητη την κατηγοριοποίηση των ασθενών σε ομάδες κινδύνου. Χρησιμοποιώντας τους παραπάνω παράγοντες σε εξατομικευμένο επίπεδο είναι δυνατή και χρήσιμη η διάκριση σε ομάδες χαμηλού, μετρίου ή υψηλού κινδύνου. Οι εκτιμήσεις πραγματοποιούνται χρησιμοποιώντας κλίμακες κινδύνου (risk scores). Για την μετεχειρητική θρομβοπροφύλαξη, που είναι και περισσότερο διαδεδομένη στην κλινική πράξη, χρησιμοποιούνται οι κλίμακες Caprini και Rogers

Πίνακας 1.

Αναλυτικός υπολογισμός του κινδύνου θρομβοεμβολής σε χειρουργικούς ασθενείς σύμφωνα με την κλίμακα Caprini³

CAPRINI SCORE			
1	2	3	5
Ηλικία 41-60 έτη Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια Φλεγμονώδης νόσος εντέρου Σοβαρή πνευμονική νόσος (συμπεριλαμβανομένης και της πνευμονίας) Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου Σήψη (<1μήνα) Μείζον χειρουργείο (<1 μήνα) Φλεβίτιδα Παχυσαρκία (BMI >25) Οίδημα κάτω άκρων Κεντρικός φλεβικός καθετήρας παρών κατά την εισαγωγή Ακίνητοι/ Μη περιπατητικοί ασθενείς Αντισυλληπτικά per os ή ορμονοθεραπεία υποκατάσταση Εγκυμοσύνη ή λοχεία Κατακεκλιμένος ασθενής σε παθολογική κλινική	Ηλικία 61-74 έτη Αρθροσκοπική επέμβαση Λαπαροσκοπική επέμβαση (>45min) Μείζον χειρουργείο (>45min) Κεντρική φλεβική γραμμή Ιστορικό καρκίνου (παρελθόν ή παρόν) Ακινησία/Κατάκλιση (>72ώρες) Ασθενείς με γύψο	Ηλικία >75 έτη Ιστορικό εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής Οικογενειακό ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής Ιστορικό θρομβοφιλίας Σύνδρομο HIT Ανικνευόμενα αντιγόνα του λύκου στο αίμα Υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης στο αίμα	ΑΕΕ (<1 μήνα) Οξύ τραυμα σπονδυλικής στήλης ή παράλυση(<1 μήνα) Κάταγμα ισχίου, λεκάνης ή κάτω άκρου (<1 μήνα) Πολλαπλά τραύματα(<1 μήνα) Ολική αρθροπλαστική

- **Score 0-1:** χαμηλός κίνδυνος θρομβοεμβολής • **Score 2:** μέτριος κίνδυνος θρομβοεμβολής
- **Score 3-4:** υψηλός κίνδυνος θρομβοεμβολής • **Score ≥ 5:** ιδιαίτερα υψηλός κίνδυνος θρομβοεμβολής

Πίνακας 2.**Αναλυτικός υπολογισμός του κινδύνου θρομβοεμβολής σε χειρουργικούς ασθενείς σύμφωνα με την κλίμακα Rodgers³**

ROGERS SCORE	
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	Score
Γυναίκα	1
Άνδρας	0
Κακόηθης όγκος (παρελθόν ή παρόν)	2
Χημειοθεραπεία τον τελευταίο μήνα	2
Επείγον χειρουργείο	1
Χειρουργείο αναπνευστικής οδού	9
Χειρουργείο πεπτικής οδού	4
Χειρουργείο κήλης	2
ASA 1	0
ASA 2	1
ASA 3,4,5	2
Δύσπνοια	1
Κατάταξη τραύματος 3 ή 4	1
Επίπεδα αλβουμίνης <3,5 mg/dl	1

• **Score 1-6:** χαμηλός • **Score 7-10:** μέτριος • **Score > 10:** υψηλός

(Πίνακες 1, 2)³ ενώ για τους νοσηλεύμενους ασθενείς σε παθολογικές κλινικές έχει επικρατήσει η κλίμακα Padua (Πίνακας 3)⁴. Ο συνδυασμός από ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες κινδύνου δημιουργεί την διαβάθμιση σύμφωνα με την οποία ο ασθενής κατατάσσεται σε κατηγορία υψηλού ή χαμηλού κινδύνου για θρόμβωση. Συνέπεια της κατηγοριοποίησης είναι η κλινική απόφαση για την χορήγηση θρομβοπροφύλαξης ή όχι καθώς και ποιά πρέπει να είναι ή μορφή θρομβοπροφύλαξης. Κατά κανόνα οι ομάδες υψηλού ή μεσαίου κινδύνου χρειάζονται φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη ή συνδυασμό φαρμακευτικής και μηχανικής προφύλαξης, ενώ οι ομάδες χαμηλού κινδύνου μόνο μηχανική προφύλαξη ή και μόνο συντηρητικά μέσα.

2. Μέθοδοι θρομβοπροφύλαξης σε νοσηλεύμενους μη χειρουργικούς ασθενείς**A. Συντηρητικές / μηχανικές μέθοδοι**

Με την ολοκλήρωση της αξιολόγησης του ασθενή ακολουθεί η επιλογή της κατάλληλης αντιθρομβωτικής προφύλαξης. Η στρατηγική περιλαμβάνει γενικά τρία είδη μεθόδων, τα μηχανικά μέσα, τα αντιθρομβωτικά φάρμακα και το συνδυασμό τους. Οι τύποι μηχανικών μέσων που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, εφαρμόζονται στην πράξη σχεδόν αποκλειστικά σε χειρουργικούς ασθενείς χαμηλού και μέσου κινδύνου. Αυτοί λοιπόν είναι:

- Κάλτσες διαβαθμιζόμενης συμπίεσης των κάτω μελών

- Αεροθάλαμοι συμπίεσης των κάτω μελών
- Συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης με αέρα των κάτω μελών
- Οι μηχανικές μέθοδοι θρομβοπροφύλαξης αν και προτείνονται και σε ειδικές κατηγορίες μη χειρουργικών ασθενών, δεν έχουν επικρατήσει στην κλινική πράξη, κυρίως λόγω δυσχέρειας στην εφαρμογή τους^{5,6}.

B. Φαρμακευτική αγωγή – Ηπαρίνες**1. ΔΡΑΣΗ**

Οι ηπαρίνες είναι μια οικογένεια θειούχων γλυκοζαμινογλυκανών (βλεννοπολυσακχαρίδες) και βρίσκεται μαζί με την ισταμίνη στα κοκκία των σιτευτικών κυττάρων. Είναι διαθέσιμες σε μη κλασματοποιημένη μορφή ΜΚΗ (Ηπαρίνη) και σε κλασματοποιημένη μορφή, όπως η Ενοξαπαρίνη, η Δαλτεπαρίνη, η Ναδροπαρίνη, η Τινζαπαρίνη και ένα συνθετικό πεντασακχαρίδιο (Fondaparinux) που είναι γνωστά ως ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ΗΧΜΒ). Τα σκευάσματα εκκλιζονται από πνεύμονα βοοειδών ή από χοίρειο έντερο και επειδή διαφέρουν σε ισχύ, εκτιμώνται βιολογικώς ως προς ένα συμφωνημένο διεθνές πρότυπο, οι δόσεις καθορίζονται σε μονάδες δραστηριότητας και όχι μάζας.

- Οι ηπαρίνες ΜΚΗ και ΗΧΜΒ, αλληλεπιδρούν με την αντιθρομβίνη μέσω μίας μοναδικής της πεντασακχαριδικής της αλληλουχίας και αναστέλλουν την πήξη τόσο in vivo όσο και in vitro. Αυτό συμβαίνει επειδή η αντιθρομβίνη μετατρέπεται σε έναν εξαιρετικά γρήγορο αναστολέα των παραγόντων πήξης. Συγκεκριμένα, η θρομβίνη είναι αρκετά πιο ευαίσθητη στην ανασταλτική δράση του συμπλέγματος ηπαρίνης-αντιθρομβίνης απ' ότι ο παράγοντας Χα. Για την

Πίνακας 3.**Αναλυτικός υπολογισμός του κινδύνου θρομβοεμβολής σε μη χειρουργικούς/παθολογικούς ασθενείς με οξεία νόσο σύμφωνα με την κλίμακα Padua⁴**

PADUA SCORE	
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	Score
Ύπαρξη εστίας καρκίνου	3
Ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής	3
Μειωμένη κινητικότητα	3
Κληρονομική ή επίκτητη θρομβοφιλία	3
Χειρουργική επέμβαση ή τραύμα (<1 μήνα)	2
Ηλικία ≥ 70 έτη	1
Καρδιακή ή πνευμονική ανεπάρκεια	1
Ισχαιμικό ΑΕΕ ή οξύ εμφραγμα του μυοκαρδίου	1
Οξεία ρευματολογική διαταραχή ή οξεία μόλυνση	1
Παχυσαρκία	1
Ορμονοθεραπεία	1

- **Score <4:** χαμηλός κίνδυνος θρομβοεμβολής
- **Score ≥4:** υψηλός κίνδυνος θρομβοεμβολής

Πίνακας 4. Φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες των νεότερων αντιπηκτικών^{16,17,22} (Cmax: μέγιστη συγκέντρωση, T_{1/2}: ημιδιάρκεια ζωής, HIT II: θρομβοπενία επαγόμενη από ηπαρίνη)

	Ριβαρξαμπάνη (XARELTO®)	Απιξαμπάνη (ELIQUIS®)	Εδοξαμπάνη (LIXIANA®)	Μπετριξαμπάνη (BEVYXXA®)	Δαβιγατράνη (PRADAXA®)
Cmax	2-3 ώρες	3-4 ώρες	2 ώρες	3 ώρες	2 ώρες
T _{1/2}	7-11 ώρες	8-15 ώρες	10 ώρες	20 ώρες	8-15 ώρες
Κάθαρση	33%νεφρική 33%ηπατική 33%ανενεργό	24%νεφρική 76%ηπατική/εντερική	50%νεφρική 50%ηπατική	5%νεφρική 95%ηπατική	80%νεφρική 20%ηπατική
Δοσολογία	1 φορά/μέρα	2 φορές/μέρα	1 φορά/μέρα	1 φορά/μέρα	1-2 φορές/μέρα
Εργαστηριακή επιτήρηση	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι
Αλληλεπίδραση με φάρμακα	CYP3A4 P-gp	CYP3A4 P-gp	P-gp	CYP3A4	P-gp
Επαγωγή HIT II	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι

αναστολή της θρομβίνης είναι απαραίτητο η ηπαρίνη να συνδεθεί τόσο στην θρομβίνη όσο και στην αντιθρομβίνη. Για την αναστολή του παράγοντα Χα αρκεί να συνδεθεί μόνο η ηπαρίνη στην αντιθρομβίνη. Εδώ το ρόλο τους έρχονται να παίξουν οι ΗΧΜΒ, που λόγω του μικρού τους μεγέθους (ΜΒ <5400 daltons), δεν έχουν τη δυνατότητα να συνδεθούν, όντας σύμπλεγμα με την αντιθρομβίνη, με το μόριο της θρομβίνης. Έτσι είναι σχεδόν απολειστικά ανασταλτικές προς το μόριο του παράγοντα Χα και λιγότερο της θρομβίνης με μία σχέση δραστηριότητας 4 προς 1^{7,8}.

2. ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Οι ηπαρίνες χορηγούνται ενδοφλεβίως για την μή κλασματοποιημένη μορφή ή υποδόριως για τις ΗΧΜΒ. Η βιοδιαθεσιμότητα μετά από υποδόρια ένεση είναι της τάξης του 98%, η μέγιστη συγκέντρωση της αντι-Χα δράσης στο πλάσμα εμφανίζεται τρεις με τέσσερις ώρες μετά και ο χρόνος ημίσειας κάθαρσης είναι περίπου πέντε με οκτώ ώρες ανάλογα με το σκεύασμα. Επομένως για την πρόληψη της φλεβικής θρόμβωσης χορηγούμε μια υποδόρια ένεση ενώ για τη θεραπεία της χορηγούμε μία ή δύο. Ακόμη να επισημάνουμε ότι εξαιτίας του μικρότερου ηλεκτροαρνητικού τους φορτίου, σε αντίθεση με την μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, παρουσιάζουν λιγότερες μη ειδικές συνδέσεις και αναστέλλονται σε μικρότερο βαθμό από τον αιμοπεταλιακό παράγοντα⁴ (PF4). Έτσι λόγω των βελτιωμένων φαρμακοδυναμικών και φαρμακοκινητικών τους ιδιοτήτων εξηγείται η πιο προβλέψιμη αντιπηκτική τους δράση⁸. Για λόγους πρακτικούς στην ένδειξη για απλή θρομβοπροφύλαξη έχουν επικρατήσει οι ΗΧΜΒ, που χορηγούνται μία φορά την ημέρα. Εξαιρέση αποτελούν ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (GFR 15-60 ml/min) όπου προτιμάται η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, λόγω της μικρότερης εξάρτησης από την νεφρική λειτουργία, που τότε χορηγείται υποδόριως σε προφυλακτική δόση δυο έως τρεις φορές την ημέρα.

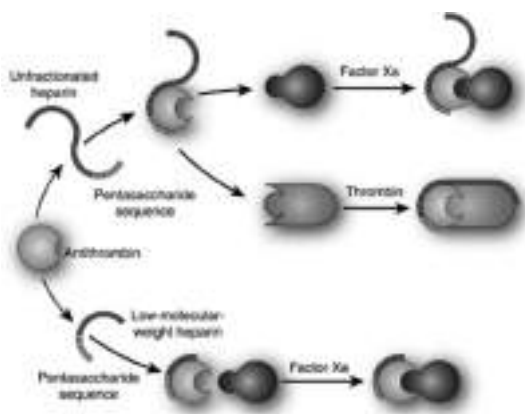
3. Επιπλοκές

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες των ηπαρινών περιλαμβάνεται η αιμορραγία, όπου απαιτείται διακοπή της θεραπείας και αν είναι αναγκαίο χορήγηση θειικής πρωταμίνης ενδοφλεβίως (άμεσος ανταγωνιστής της ηπαρίνης). Ακόμη πιο σπάνια περιλαμβάνεται ο κίνδυνος ανάπτυξης συνδρόμου θρομβοπενίας επαγόμενης από ηπαρίνη (HIT II). Υπάρχει επίσης η πιθανότητα οστεοπόρωσης με αυτόματα κατάγματα (μόνο για την μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και εφόσον αυτή χορηγείται για επάνω από 6 μήνες σε θεραπευτική δόση). Τέλος μπορεί ο ασθενής να εμφανίσει αντιδράσεις τοπικής ή γενικευμένης υπερευαισθησίας, που είναι οι πιο συχνές επιπλοκές της υποδόριας χρήσης των ΗΧΜΒ.

4. Χορήγηση ηπαρινών για θρομβοπροφύλαξη σε μη χειρουργικούς ασθενείς

Η θρομβοεμβολική νόσος είναι μία υπολογίσιμη επιπλοκή στους νοσηλεύμενους μη χειρουργικούς ασθενείς που αποδίδεται στο γεγονός της νοσηλείας¹. Ως παράγοντες κινδύνου για την θρόμβωση αναφέρονται η παρατεταμένη ακινητοποίηση, η καρδιακή ανεπάρκεια και η νεφρική ανεπάρκεια. Σε σύγκριση με τους χειρουργικούς ασθενείς πρέπει να σημειωθεί ότι οι μη χειρουργικοί ασθενείς έχουν μικρότερο κίνδυνο θρόμβωσης και μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας από την θρομβοπροφύλαξη, λόγω πολυπλοκότητας της οξείας νόσου που οδηγεί στην νοσηλεία. Έχει καθιερωθεί πλέον οι ασθενείς αυτοί να λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη με την μορφή ΗΧΜΒ⁹. Τρεις μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες έχουν δείξει στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα σε σχέση με το placebo, με μείωση των θρομβώσεων κατά 63% για ενοξαπαρίνη (40mg qd)⁹, 45% για δαλτεπαρίνη (5'000 IE qd)¹⁰ και 49% για τον πεντασακχαρίτη (2.5mg qd)^{11,12}. Το ποσοστό αιμορραγικών

Εικόνα 1. Δράση ηπαρίνης με την συμμετοχή της ανιθρομβίνης σαν συμπάραγοντα στην αναστολή της θρομβίνης ή του παράγοντα Xa (διασκευή από Lai S, et al. Kidney Int 2013)²⁸



επιπλοκών ήταν αντίστοιχα 1.7%, 0.5%, 0.2% και δεν διέφερε σημαντικά από το placebo. Οι ΗΧΜΒ έχουν επικρατήσει στην επιλογή των θεραπειών για λόγους πρακτικούς, χορηγούνται μία φορά την ημέρα σε μία σταθερή δοσολογία και δεν χρειάζονται εργαστηριακή παρακολούθηση. Εναλλακτική λύση αποτελεί η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη που μπορεί να χορηγηθεί υποδορίως αλλά 2 έως 3 φορές την ημέρα από 5000 ΙΕ. Πρακτικά αυτή η ένδειξη έχει εγκαταληφθεί, με εξαίρεση τους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια όπου αποτελεί σκεύασμα επιλογής λόγω μικρότερης εξάρτησης από την νεφρική λειτουργία για την αποδομή της. Η διάρκεια της προφύλαξης κυμαίνεται από 6 έως 14 ημέρες ανάλογα με την διάρκεια της νοσηλείας. Επειδή τελευταία η νοσηλεία των ασθενών συστηματικά βραχύνεται, τέθηκε το ερώτημα εάν η θρομβοπροφύλαξη πρέπει να επεκταθεί και πέραν της νοσηλείας. Πράγματι σε αναλογία με τις παρατηρήσεις σε χειρουργικούς ασθενείς υπήρχαν ενδείξεις ότι ο κίνδυνος θρόμβωσης επεκτείνονταν και μετά την διάρκεια της νοσηλείας. Μία μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη (EXCLAIM) έδειξε μάλιστα ότι η παράταση της θρομβοπροφύλαξης με ενοξαπαρίνη είχε ένα μικρό πλεονέκτημα (2.5% θρομβώσεις σε σχέση με 4% στην ομάδα χωρίς παράταση της προφύλαξης) σε βάρος όμως των αιμορραγικών επιπλοκών που ήταν περισσότερες (0.8% σε σύγκριση με 0.3% χωρίς παράταση)¹³. Έτσι στις διεθνείς οδηγίες δεν επικράτησε η παράταση της θρομβοπροφύλαξης με ΗΧΜΒ και πέρα από το τέλος της νοσηλείας^{5,6,14,15}. Στην εκάστοτε περίπτωση του φαρμακευτικού προϊόντος του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων αναφέρεται αναλυτικά η ένδειξη χορήγησης και η δοσολογία κάθε προϊόντος.

Γ. Νεότερα αντιπηκτικά NOAC

1. ΔΡΑΣΗ

Η εξέλιξη της φαρμακευτικής αγωγής δημιούργησε φάρμακα με

αποκλειστική δράση την αναστολή ενός μόνο και όχι πολλαπλών παραγόντων της πήξης. Τέτοιος είναι ο έμμεσος αναστολέας του παράγοντα Xa, ο συνθετικός πεντασακχαρίτης (FONDAPARINUX). Ο πεντασακχαρίτης αυτός έχει μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα δύο ώρες μετά την υποδόρια ένεση και χρόνο ημιζωής, που δεν εξαρτάται από τη δόση, στις δεκαεπτά ώρες. Η κάθαρσή του γίνεται αποκλειστικά από τους νεφρούς, με τη λεπτομέρεια ότι στους ηλικιωμένους θα είναι μειωμένη, με αποτέλεσμα ο χρόνος ημιζωής του να παρατείνεται σε αυτή την περίπτωση. Μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες για την θρομβοπροφύλαξη σε χειρουργικούς ασθενείς καθώς και για την θεραπεία της θρόμβωσης κάτω άκρων ή της πνευμονικής εμβολής έδειξαν πολύ καλά αποτελέσματα για αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε σύγκριση με τις ΗΧΜΒ. Αξεπέραστο μειονέκτημα ήταν εδώ η υποδόρια χορήγηση και η έλλειψη ειδικού αντιδότη. Στη συνέχεια ήταν θέμα χρόνου η παρασκευή ενός σκευάσματος με την ίδια δράση που θα μπορούσε να χορηγηθεί από το στόμα.

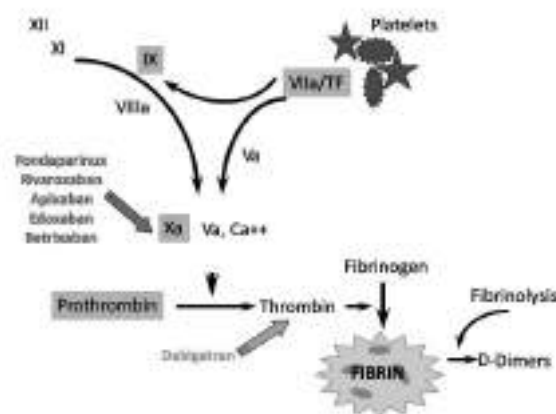
Έτσι δημιουργήθηκαν τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (NOAC, new oral anticoagulants) ή άμεσος δράσης από του στόματος αντιπηκτικά (DOAC, direct oral anticoagulants). Η δράση τους κατευθύνεται στην ειδική αναστολή του ενεργοποιημένου παράγοντα Xa της πήξης ή στην αναστολή της θρομβίνης (IIa), (Εικόνα 2)^{16,17}.

Η κατηγορία των άμεσων αναστολέων του ενεργοποιημένου παράγοντα Xa περιλαμβάνει: **(1)** ριβαροξαμπίνη, **(2)** απιξαμπίνη, **(3)** εδοξαμπίνη, **(4)** μπετριξαμπίνη, ενώ άμεσος αναστολέας της θρομβίνης είναι η δαβιγατράνη. Οι ιδιότητές τους παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

2. ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Τα νεότερα αντιπηκτικά μπορούν να χορηγηθούν σε σταθερές δόσεις, χωρίς την απαίτηση της εργαστηριακής παρακολούθη-

Εικόνα 2> Κλασική σχηματική παράσταση του μηχανισμού της πήξης με τα σημεία δράσης/αναστολής των νεότερων αντιπηκτικών.



σης. Συγκεκριμένα η δαβιγατράνη συνιστάται σε δύο δόσεις των 150 mg per os ημερησίως για την θεραπεία της θρόμβωσης και το αντίδοτό της είναι το IDARUCIZUMAB, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται ισχυρά στη δαβιγατράνη και εξαλείφει την αντιπηκτική του δράση. Η ριβαροξαμπάνη συνιστάται σε μία δόση των 20 mg per os ημερησίως, ενώ για η απιξαμπάνη προτείνεται η χορήγηση δύο δόσεων των 5mg per os ημερησίως. Για την εδοξαμπάνη η συνιστώμενη δόση είναι τα 60 mg άπαξ ημερησίως. Ένα πλεονέκτημα που παρουσιάζουν η ριβαροξαμπάνη και η απιξαμπάνη είναι ότι δεν απαιτούν αρχική εισαγωγική θεραπεία με ηπαρίνη, αλλά μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με οξεία εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση. Για τους Αναστολείς του Χα υπάρχει και ειδικό αντίδοτο, που χορηγείται ενδοφλεβίως και έχει δοκιμαστεί σε ικανές κλινικές μελέτες με πολύ καλή αποτελεσματικότητα και ασφάλεια (ANDEXANET-ALPHA, ANNEXA®), δεν έχει πάρει όμως ακόμη έγκριση γι' αυτήν την ένδειξη στην Ευρώπη¹⁸.

3. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Στις επιπλοκές των νεότερων αντιπηκτικών αναφέρονται οι ενδοκρανιακές αιμορραγίες και οι αιμορραγίες από το γαστρεντερικό σύστημα. Οι πρώτες εμφανίζονται με επιπολασμό 0,23%-0,50% ανά έτος και σημαντικά χαμηλότερο Risk Rate σε σχέση με τους ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (RR 0,46), δημιουργώντας ένα πλεονέκτημα για τα NOAC. Αντίθετα οι αιμορραγικές επιπλοκές του ΓΕΣ ήταν σημαντικά αυξημένες υπό την επίδραση των NOAC. Τυχαίοποιημένες μελέτες εμφάνισαν αύξηση στις αιμορραγίες του ΓΕΣ: δαβιγατράνη OR 1.58 / 1.08, ριβαροξαμπάνη OR 1.45, εδοξαμπάνη OR 1.23 / 0.67, απιξαμπάνη OR 0.89 σε σύγκριση με τις ΗΧΜΒ. Η αυξημένη παρουσία αυτής της επιπλοκής οδηγεί στην αποφυγή των NOAC όταν συνυπάρχουν προβλήματα ή βλάβες του ΓΕΣ.

4. NOAC ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

Πλεονέκτημα των NOAC αποδείχτηκε και το γεγονός ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν αποτελεσματικά και με ασφάλεια σε ειδικές κατηγορίες ασθενών όπως άτομα με νεφρική ανεπάρκεια (GFR <50ml/min), υπερήλικες άνω των 75 ετών και άτομα με σύνδρομο ευπάθειας (Frailty)^{19,20}. Σε αυτές τις κατηγορίες μέχρι τώρα είτε δεν είχαμε επαρκείς πληροφορίες για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της συστηματικής αντιπηκτικής αγωγής (ηπαρίνες, αναστολείς της βιταμίνης Κ), είτε αυτή παρουσίαζε αυξημένες αιμορραγικές επιπλοκές, με αποτέλεσμα οι ασθενείς να μην μπορούσαν να θεραπευτούν σωστά. Ειδικές στατιστικές μεταanalύσεις από τις νεότερες μελέτες με τα NOAC που συμπεριελάμβαναν τέτοιους ασθενείς, έδειξαν ότι η συστηματική αντιπηκτική αγωγή στη σωστή ένταση είναι εφαρμόσιμη με ασφάλεια σε όλες αυτές τις κατηγορίες^{21,22}. Αυτό ισχύει βέβαια τόσο για την θεραπεία της θρόμβωσης όσο και για την προφυλακτική εφαρμογή της αντιπη-

κτικής αγωγής.

5. ΧΟΡΗΓΗΣΗ NOAC ΓΙΑ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΕ ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Ο κίνδυνος θρόμβωσης κατά την διάρκεια της νοσηλείας μη χειρουργικών ασθενών ήταν διαπιστωμένος από την δεκαετία του 1970 και ήδη τα τελευταία 20 χρόνια υπάρχει τεκμηριωμένη ένδειξη χορήγησης ΗΧΜΒ σαν θρομβοπροφύλαξη κατά την διάρκεια της νοσηλείας αυτών των ασθενών με συννοσή οξεία νόσο. Σχεδόν παράλληλα με την διαπίστωση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των NOAC σε χειρουργικούς ασθενείς, οργανώθηκαν μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες θρομβοπροφύλαξης με ριβαροξαμπάνη (μελέτη MAGELLAN)²³, απιξαμπάνη (μελέτη ADOPT)^{24,25} και μπετριξαμπάνη (μελέτη APEX)²⁶. Στις μελέτες με ριβαροξαμπάνη και απιξαμπάνη η χρήση NOAC δεν ήταν πιο αποτελεσματική από την ενοξαπαρίνη, και επιπλέον οι ασθενείς παρουσίαζαν συχνότερα αιμορραγικές επιπλοκές. Έτσι δεν χορηγήθηκε έγκριση για αυτή την ένδειξη. Μόνο η μπετριξαμπάνη παρουσίασε καλή αποτελεσματικότητα και ασφάλεια και απέκτησε ένδειξη του FDA αλλά όχι ακόμη του EMA στην Ευρώπη. Φαίνεται ότι οι μη χειρουργικοί ασθενείς παρουσιάζουν μεγαλύτερη ετερογένεια νοσηρότητας και διαφορετικό εξατομικευμένο κίνδυνο θρόμβωσης σε σύγκριση με τους χειρουργικούς ασθενείς. Ακόμη και νεότερες μελέτες με στόχο την δοκιμασία της θρομβοπροφύλαξης με NOAC πέραν των 6 έως 14 ημερών της νοσηλείας (μελέτη MARINER)²⁷ δεν έδειξαν πλεονέκτημα έναντι του placebo.

Συμπέρασμα

Η ένδειξη για φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη σε νοσηλευόμενους μη χειρουργικούς ασθενείς με οξεία νόσο είναι σαφής και δεν πρέπει να παραμελείται. Οι ΗΧΜΒ ενοξαπαρίνη (40mg), δαλτεπαρίνη (5000 IU), ναδροπαρίνη (2850 IU), τινζαπαρίνη (3500 IU), πεντασακχαρίτης (2.5mg) παραμένουν σκευάσματα πρώτης επιλογής εδώ και 20 χρόνια τουλάχιστον. Η διάρκεια της προφύλαξης ορίζεται από την διάρκεια της νοσηλείας 6 έως 14 ημέρες. Σε ειδικές περιπτώσεις που παρατείνεται η ακινητοποίηση και πέραν της νοσηλείας μπορεί να παραταθεί και η θρομβοπροφύλαξη. Η προφυλακτική παράταση της θρομβοπροφύλαξης πέραν του χρόνου νοσηλείας δεν προσφέρει πλεονεκτήματα ή προστασία. Τα νεότερα αντιπηκτικά NOAC δεν έχουν παρουσιάσει καλύτερη σχέση αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε σύγκριση με τις ΗΧΜΒ, και έτσι δεν έχουν πάρει έγκριση για την προφυλακτική χρήση σε νοσηλευόμενους μη χειρουργικούς ασθενείς.

Βιβλιογραφία

1. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann J-F, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional

- study. *Lancet* (London, England). 2008;371(9610):387-394. doi:10.1016/S0140-6736(08)60202-0
2. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):3-14. doi:10.1007/s11239-015-1311-6
 3. Murphy PB, Vogt KN, Lau BD, et al. Venous Thromboembolism Prevention in Emergency General Surgery: A Review. *JAMA Surg*. 2018;153(5):479-486. doi:10.1001/jamasurg.2018.0015
 4. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*. 2010;8(11):2450-2457. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x
 5. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e195S-e226S. doi:10.1378/chest.11-2296
 6. Schunemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018;2(22):3198-3225. doi:10.1182/bloodadvances.2018022954
 7. Gray E, Mulloy B, Barrowcliffe TW. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Thromb Haemost*. 2008;99(5):807-818. doi:10.1160/TH08-01-0032
 8. Mulloy B, Hogwood J, Gray E, Lever R, Page CP. Pharmacology of Heparin and Related Drugs. *Pharmacol Rev*. 2016;68(1):76-141. doi:10.1124/pr.115.011247
 9. Spyropoulos AC, Raskob GE. New paradigms in venous thromboprophylaxis of medically ill patients. *Thromb Haemost*. 2017;117(9):1662-1670. doi:10.1160/TH17-03-0168
 10. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, Olsson C-G, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004;110(7):874-879. doi:10.1161/01.CIR.0000138928.83266.24
 11. Samama M-M, Gerotziapas GT. Evaluation of the pharmacological properties and clinical results of the synthetic pentasaccharide (fondaparinux). *Thromb Res*. 2003;109(1):1-11. doi:10.1016/s0049-3848(03)00030-6
 12. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2006;332(7537):325-329. doi:10.1136/bmj.38733.466748.7C
 13. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;153(1):8-18. doi:10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00004
 14. Goldhaber SZ, Turpie AGG. Prevention of venous thromboembolism among hospitalized medical patients. *Circulation*. 2005;111(1):e1-3. doi:10.1161/01.CIR.0000150393.51958.54
 15. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost*. 2000;83(1):14-19.
 16. Eriksson BI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. *Annu Rev Med*. 2011;62:41-57. doi:10.1146/annurev-med-062209-095159
 17. Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(5):1056-1065. doi:10.1161/ATVBAHA.115.303397
 18. Nafee T, Aslam A, Chi G, et al. Andexanet alfa for the reversal of anticoagulant activity in patients treated with direct and indirect factor Xa inhibitors. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017;15(4):237-245. doi:10.1080/14779072.2017.1305889
 19. Elalamy I, Hanon O, Deray G, Launay-Vacher V. Anticoagulants in frail patients. Seven situations at risk. *J Med Vas*. 2018;43(5):302-309. doi:10.1016/j.jdmv.2018.07.003
 20. Ferguson C, Inglis SC, Newton PJ, Middleton S, Macdonald PS, Davidson PM. Multi-morbidity, frailty and self-care: important considerations in treatment with anticoagulation drugs. Outcomes of the AFASTER study. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2017;16(2):113-124. doi:10.1177/1474515116642604
 21. Feldberg J, Patel P, Farrell A, et al. A systematic review of direct oral anticoagulant use in chronic kidney disease and dialysis patients with atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(2):265-277. doi:10.1093/ndt/gfy031
 22. Sadlon AH, Tsakiris DA. Direct oral anticoagulants in the elderly: systematic review and meta-analysis of evidence, current and future directions. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14356. doi:10.4414/smw.2016.14356
 23. Cohen AT, Spiro TE, Buller HR, et al. Extended-duration rivaroxaban thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: MAGELLAN study protocol. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;31(4):407-416. doi:10.1007/s11239-011-0549-x
 24. Haas SK, Ph D, Merli G, Knabb RM, Ph D. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients. 2011:2167-2177.
 25. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2167-2177. doi:10.1056/NEJMoa1110899
 26. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med*. 2016;375(6):534-544. doi:10.1056/NEJMoa1601747
 27. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. *N Engl J Med*. 2018;379(12):1118-1127. doi:10.1056/NEJMoa1805090
 28. Lai S, Coppola B. Use of enoxaparin in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2013;84(3):433-436. doi:10.1038/ki.2013.163