

## ΑΝΑΣΚΟΠΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

# ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΝΕΩΤΕΡΩΝ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ ( NO-ACS) ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ ΣΕ ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΟ-ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Φωτεινή Κολέντση<sup>1</sup>, Θεοδόσιος Κόκκιος<sup>2</sup>

1. Νοσηλεύτρια, MSc Διοίκησης Μονάδων Υγείας, Ειδικευμένη Νοσηλεύτρια Παθολογίας, Προϊσταμένη Παθολογικού-Καρδιολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Κεφαλονιάς.
2. Νοσηλευτής, MSc Διοίκησης Μονάδων Υγείας, MSc Διαχείριση Γήρανσης και Χρόνιων Νοσημάτων, Ειδικευόμενος στη Δημόσια Υγεία / Κοινωνική Νοσηλευτική, Νοσηλευτική Μονάδα Αγρινίου

DOI: 10.5281/zenodo.5938198

Cite as: Kolentsi, Fotini, & Kokkios, Theodosios. (2021). ADVANTAGES AND COMPLICATIONS OF THE ADMINISTRATION OF NEWER ANTICOAGULANTS IN GERIATRIC PATIENTS WITH CARDI-RESPIRATORY DISEASES.

Perioperative nursing (GORNA), E-ISSN:2241-3634, 10(4), 231–238. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5938198>

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Ο αριθμός των ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτικά φάρμακα εξαιτίας της αυξημένης επίπτωσης της στεφανιαίας νόσου έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες. Πρόσφατα χορηγούνται νεότεροι αντιπηκτικοί παράγοντες, οι οποίοι ενδείκνυται στην θεραπεία της κοιλιακής μαρμαρυγής, στην πνευμονική εμβολή και την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση. **Σκοπός** της παρούσας εργασίας, ήταν η ανάδειξη των πλεονεκτημάτων και των επιπλοκών από τη χορήγηση νεότερων αντιπηκτικών φαρμάκων σε γηριατρικούς ασθενείς με καρδιοαναπνευστικά νοσήματα. **Υλικό-Μέθοδος:** Για τη συγγραφή της βιβλιογραφικής ανασκόπησης χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από μελέτες, ανασκοπήσεις και επιστημονικά άρθρα στις βάσεις δεδομένων των Pubmed και Mednet. **Αποτελέσματα:** Μεγάλη σημασία στη λήψη αποφάσεων για την εξατομίκευση της αντιθρομβωτικής αγωγής έχει ο υπολογισμός του αιμορραγικού κινδύνου καθώς και των ισχαιμικών συμβάντων των ασθενών. Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά προσφέρουν καλύτερη ασφάλεια, πιο εύκολη χρήση και αποτελεσματικότητα με βασικό πλεονέκτημα το καθαρό κλινικό όφελος έναντι των αναστολέων της βιταμίνης Κ το οποίο αυξάνεται με την ηλικία σε ασθενείς με Κοιλιακή Μαρμαρυγή. **Συμπεράσματα:** Η επιτυχής αντιπηκτική δράση καθορίζεται από την επιστημονική εξισορρόπηση του κινδύνου θρόμβωσης και της επιπλοκής της αιμορραγίας, τον υπολογισμό του αιμορραγικού κινδύνου καθώς και των ισχαιμικών συμβάντων των ασθενών, ενώ τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά προσφέρουν καλύτερη ασφάλεια, πιο εύκολη χρήση και αποτελεσματικότητα.

**Λέξεις κλειδιά:** Κοιλιακή Μαρμαρυγή, Πνευμονική Εμβολή, Ισχαιμικό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, Νεότερα Αντιπηκτικά Φάρμακα, Ηλικιωμένοι Ασθενείς

**Υπεύθυνος Αλληλογραφίας:** Φωτεινή Κολέντση e-mail: [fotini.kolentsi@gmail.com](mailto:fotini.kolentsi@gmail.com)

## REVIEW ARTICLE

# ADVANTAGES AND COMPLICATIONS OF THE ADMINISTRATION OF NEWER ANTICOAGULANTS IN GERIATRIC PATIENTS WITH CARDIORESPIRATORY DISEASES

Fotini Kolentsi<sup>1</sup>, Theodosios Kokkios<sup>2</sup>

1. Nurse, MSc in Management of Health Units, Registered Nurse in Pathology, Head Nurse of the Pathology-Cardiology Department of the General Hospital of Kefalonia
2. Nurse, MSc in Management of Health Units, MSc in Management of Aging and Chronic Diseases, Registered Nurse in Public Health / Community Nursing (candidate), Nursing Unit of Agrinio

## Abstract

**Introduction:** The number of patients taking anticoagulants due to the increased incidence of coronary heart disease has increased in recent decades. Newer anticoagulants have recently been used in the treatment of atrial fibrillation, pulmonary embolism and deep vein thrombosis. **Aim:** The purpose of this review study was to highlight the benefits and complications of administering newer anticoagulants to geriatric patients with cardiorespiratory disease. **Material- Methods:** Data from studies, reviews and scientific articles in Pubmed and Mednet databases were used to write this review. **Results:** The calculation of the hemorrhagic risk as well as the ischemic events of the patients is of great importance in the decision-making for the individualization of the anticoagulation treatment. Newer oral anticoagulants offer better safety, easier use and effectiveness with the main advantage being the net clinical benefit over vitamin K blockers which increases with age in patients with Atrial Fibrillation. **Conclusion:** Successful anticoagulant action is determined by scientifically balancing the risk of thrombosis and its complication of bleeding, calculating the risk of bleeding and ischemic events in patients, while newer oral anticoagulants offer better safety, easier use and effectiveness.

**Keywords:** Atrial Fibrillation, Pulmonary Embolism, Ischemic Stroke, Newer Anticoagulants, Elderly Patients

**Corresponding author:** *Fotini Kolentsi e-mail: fotini.kolentsi@gmail.com*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αντιπηκτική αγωγή είναι θεμελιώδους σημασίας και απόλυτα απαραίτητη για την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε μεγάλο αριθμό ασθενών, κυρίως ασθενών με κολπική μαρμαρυγή, μετά από εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή.<sup>1</sup> Καθώς η φαρμακευτική φαρέτρα εμπλουτίζεται συνεχώς με νέα αντιθρομβωτικά φάρμακα είναι απαραίτητη η διάθεση της γνώσης των θεραπευτικών επιλογών στην κλινική ιατρική. Τα νεότερα αντιπηκτικά φάρμακα προσφέρουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από τις κλασικές επιλογές αλλά δίνουν τη δυνατότητα πιο απλής παρέμβασης στη θεραπεία και πρόληψη ακόμα και ως μονοθεραπεία.<sup>2</sup> Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται η χορήγηση αντιπηκτικών στους ηλικιωμένους εξαιτίας αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου λόγω συνύπαρξης αναιμίας, πολυφαρμακίας και συννοσηροτήτων.<sup>3</sup> Τα τελευταία πενήντα χρόνια η καθιερωμένη αντιπηκτική θεραπεία της θρομβοεμβολικής νόσου και της πρόληψης των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στην κολπική μαρμαρυγή είναι οι αναστολείς της Βιταμίνης Κ. Παρόλη την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αυτών η χρήση τους περιλαμβάνει πρακτικές δυσκολίες που συνδέονται με τον ασθενή, τον γιατρό και το σύστημα υγείας.<sup>1,4</sup>

Η θρομβίνη αποτελεί τον ισχυρότερο ενεργοποιητή των αιμοπεταλίων ενώ παράλληλα καταλύει τον σχηματισμό του ινώδους και τη σταθεροποίηση του θρόμβου. Η κατάσταση υπερπηκτικότητας στην οποία υπόκειται ο οργανισμός κατά τη διάρκεια ενός οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ) ακόμα και για χρονικό διάστημα τουλάχιστον έξι μηνών εκτιμάται με τον προσδιορισμό της θρομβίνης και το σχηματισμό του ινώδους και των προϊόντων διάσπασης του στο πλάσμα. Αυτή η αυξημένη πηκτικότητα η οποία καταγράφεται μετά το αρχικό συμβάν οδήγησε στην προσθήκη των νεότερων αντιπηκτικών για την καλύτερη αντιμετώπιση των ΟΣΣ. Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά

αποτελούν άμεσους εκλεκτικούς αναστολείς είτε της θρομβίνης είτε του παράγοντα πήξης Χα.<sup>5,6</sup> Τα νεότερα αντιπηκτικά προτιμώνται λόγω της αποτελεσματικότητας και της ταχείας έναρξης τους, της σταθερής δοσολογίας, της καλύτερης συμμόρφωσης των ασθενών, της σχετικά προβλέψιμης φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής τους αλλά και του ευρύτερου θεραπευτικού παραθύρου σε σχέση με τους ανταγωνιστές της Βιταμίνης Κ.<sup>4</sup>

Σκοπός της παρούσας εργασίας, ήταν η ανάδειξη των πλεονεκτημάτων και των επιπλοκών από τη χορήγηση νεότερων αντιπηκτικών φαρμάκων σε γηριατρικούς ασθενείς με καρδιοαναπνευστικά νοσήματα. Υλικό-Μέθοδος: Για τη συγγραφή της βιβλιογραφικής ανασκόπησης χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από μελέτες, ανασκοπήσεις και επιστημονικά άρθρα στις βάσεις δεδομένων των Pubmed και Mednet.

## Νεότερα Αντιπηκτικά (NOACs) και Κολπική Μαρμαρυγή

Η συχνότητα της κολπικής μαρμαρυγής (ΚΜ), ως η πιο συνήθης αρρυθμία στην κλινική πράξη, αυξάνεται, καθώς ο πληθυσμός στις δυτικές κοινωνίες γηράσκει. Η συχνότητα της σε άτομα μέχρι την ηλικία των 50 ετών εκτιμάται ότι ανέρχεται περίπου στο 1% του γενικού πληθυσμού, έως >5% σε ασθενείς ηλικίας >70 ετών, ενώ στους υπερήλικες ηλικίας άνω των 80 ετών παρατηρείται σε ποσοστό 10% περίπου, αποτελώντας πρόβλημα δημόσιας υγείας.<sup>7</sup> Η ΚΜ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων πενταπλασιάζοντας τον κίνδυνο αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ).<sup>3,4</sup> Ο κίνδυνος των ΑΕΕ που σχετίζονται με ΚΜ δεν είναι πάντα ενιαίος σε όλους τους ασθενείς. Η ταξινόμηση των ασθενών με ΚΜ για την χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής θα πρέπει να κατηγοριοποιείται ανάλογα με τον θρομβοεμβολικό και αιμορραγικό κίνδυνο, καθώς η θεραπεία με από του στόματος αντιπηκτικά αποτελεί την θεραπεία εκλογής μειώνοντας τον κίνδυνο περίπου κατά τα 2/3 εμφάνισης

AEE.<sup>8</sup> Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στους ηλικιωμένους κυρίως λόγω συν νοσηροτήτων (αθηρωματική νόσος, υπέρταση, κακοήθειες, αιματολογικά, γαστρεντερολογικά νοσήματα, αναιμία, πολυφαρμακία, παλαιότερο AEE). Μέχρι πρόσφατα το κυριότερο αντιπηκτικό αντιμετώπισης της ΚΜ ήταν οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (βαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη), μειώνοντας τα AEE κατά 68% στους ασθενείς με μη βαλβιδική ΚΜ αλλά και στους ασθενείς με βαλβιδική ΚΜ.<sup>4</sup> Παρότι οι ανταγωνιστές βιταμίνης Κ έχουν δείξει σημαντική μείωση των AEE ωστόσο έχουν περιορισμούς και δυσκολίες κατά την μακροχρόνια χρήση τους. Η βραδεία έναρξη και η παρατεταμένη δράση του φαρμάκου, η μη προβλέψιμη και ασταθής σχέση δόσης-αποτελεσματικότητας, η συνεχής παρακολούθηση του INR, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγικών επεισοδίων, η μη συμμόρφωση ασθενών και η αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα αποτελούν λόγους για την χρήση των νεότερων αντιπηκτικών φαρμάκων.<sup>3,9</sup>

Πρόκειται για τα Novel Oral Anticoagulants (NOACs), νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα. Μελέτη των Fox et al., (2017) συστήνουν την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με NOACs για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με ΚΜ. Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν τουλάχιστον έναν προδιαθεσικό παράγοντα για AEE (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, πτωχή απόδοση της αριστερής κοιλίας, ηλικία > 75 ετών, φύλο, αιμορραγική προδιάθεση, αγγειακή νόσο), σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση των scores CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub>-VASc και HAS-BLED για θρομβοεμβολικό και αιμορραγικό κίνδυνο αντίστοιχα, όπου διαπιστώθηκε ότι τα οφέλη από την *peros* αγωγή υπερβαίνουν τους κινδύνους αιμορραγίας.<sup>9</sup> Επίσης, οι Chao et al., (2020) διαπίστωσαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο AEE αλλά και ετερογένεια στη δράση θεραπείας με NOACs έναντι της βαρφαρίνης σε διαφορετικές ηλικίες, ευνοώντας τα νεότερα αντιπηκτικά σε ηλικιωμένους άνω των 90 ετών.<sup>10</sup> Τέλος, οι ενδείξεις των NOACs αφορούν την πρόληψη

θρομβοεμβολικού επεισοδίου, σε μη βαλβιδική ΚΜ και στην πρόληψη και θεραπεία της εν τω βάθη φλεβικής θρόμβωσης λόγω της αποτελεσματικότητας και της ταχείας έναρξης τους. Τα νεότερα αντιπηκτικά που χρησιμοποιούνται είναι:<sup>3,11</sup>

#### **a. Dabigatran: Άμεσος αναστολέας της θρομβίνης**

Είναι άμεσος αναστολέας της θρομβίνης, ο οποίος δρα τόσο στην ελεύθερη όσο και στη συνδεδεμένη με το θρόμβο θρομβίνη. Αποτελεί προ φάρμακο που ενεργοποιείται στο ήπαρ χωρίς τη συμμετοχή του κυτοχρώματος P450 και αυτό δικαιολογεί την έλλειψη σημαντικών αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα. Έχει μέγιστο χρόνο συγκέντρωσης στο αίμα  $\approx$  3 ώρες, αποβάλλεται από τους νεφρούς σε ένα ποσοστό 80% και δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30ml/h. Το Dabigatran, στη μελέτη RE-LY,<sup>12</sup> όπου και συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή και κίνδυνο για AEE, βρέθηκε ότι σε δόση 150mg×2 ημερησίως παρουσίασε λιγότερα επεισόδια AEE και συστηματικές εμβολές όμως τον ίδιο κίνδυνο, μειζόνων αιμορραγιών σε σχέση με την βαρφαρίνη. Σε δόση 110mg×2 έχει μικρότερο αιμορραγικό κίνδυνο σε σχέση με την βαρφαρίνη, ενώ παρόμοια αποτελέσματα φαίνονται και στη μείωση του θρομβοεμβολικού κινδύνου. Σε δόση των 150mg×2 ημερησίως υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας, κυρίως του κατώτερου γαστρεντερικού και δυσπεψία. Δεν απαιτείται παρακολούθηση της αντιπηκτικής δράσης του με εργαστηριακούς προσδιορισμούς ή με τιτλοποίηση της δόσης του. Επί εμφανίσεως αιμορραγικών επιπλοκών αντίδοτο του Dabigatran είναι το Idarucizumab όπου εξουδετερώνει τις επιδράσεις του. Πρόκειται για τμήμα ανθρωποποιημένου (humanized) μονοκλωνικού αντισώματος (Fab), το οποίο δεσμεύεται με το Dabigatran με συγγένεια περίπου 300 φορές πιο ισχυρή από τη συγγένεια δέσμευσης του Dabigatran στη θρομβίνη. Το Idarucizumab δεσμεύεται εκλεκτικά και ειδικά με το Dabigatran

και τους μεταβολίτες του εξουδετερώνοντας την αντιπηκτική του δράση. Απεκκρίνεται από τους νεφρούς με χρόνο ημίσειας ζωής 45 λεπτά μετά από την ενδοφλέβια έγχυση του αντιδότη. <sup>1,3, 13</sup>

#### **b. Edoxaban: Αναστολέας παράγοντα Χα**

Το Edoxaban είναι αναστολέας του παράγοντα Χα και μειώνει τα επίπεδα θρομβίνης στο αίμα μειώνοντας τον κίνδυνο πρόκλησης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, πνευμονικής εμβολής και εγκεφαλικού επεισοδίου μειώνοντας τον κίνδυνο σχηματισμού θρόμβων σε αρτηρίες και φλέβες. Χορηγείται μια φορά την ημέρα σε δοσολογία 60mg×1 φτάνοντας τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε 1,5h με χρόνο ημιζωής 10-14h, έχοντας υψηλή βιοδιαθεσιμότητα σε ποσοστό 62%, παρουσιάζοντας πολύ επιλεκτική, ανταγωνιστική και εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση αναστολή του ανθρώπινου παράγοντα Χα. Δεδομένων των περιορισμών με τη μακροχρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη το Edoxaban προσφέρει μια μακροπρόθεσμη εναλλακτική λύση πρόληψης εγκεφαλικού επεισοδίου και κινδύνου αιμορραγίας, συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη κολπική μαρμαρυγή (NVAf) με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, ηλικία ≥75 ετών και σακχαρώδη διαβήτη. Όσον αφορά την ασφάλεια της χορήγησης του, οι ασθενείς στην ομάδα με δοσολογία Edoxaban 60mg άπαξ ημερησίως είχαν σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό σοβαρών ή κλινικά σχετικών μη σοβαρών αιμορραγικών συμβάντων σε σχέση με τη συμβατική ομάδα θεραπείας. Επιπλέον στη μελέτη ENGAGE AF-TIMI έδειξε ότι η σταδιακά μειούμενη δόση Edoxaban από 60mg άπαξ σε 30mg και 15mg, βάσει των χαρακτηριστικών του ασθενούς, συσχετίστηκαν με σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά αιμορραγιών και καρδιακών θανάτων εν συγκρίσει με την βαρφαρίνη.<sup>14</sup> Επιπλέον σε μελέτη των Conti et al (2020) σε ασθενείς ηλικίας >80 ετών, η χορήγηση του Edoxaban εμφάνισε χαμηλότερο ποσοστό αιμορραγικών συμβάντων χωρίς διαφορές στα ποσοστά θανάτου. <sup>15</sup>

#### **c. Apixaban: Αναστολέας παράγοντα Χα**

Το Apixaban χαρακτηρίζεται από μειωμένο ποσοστό θνητότητας και αιμορραγικών επεισοδίων οποιασδήποτε αιτίας εν σύγκρισή με την βαρφαρίνη όπως διαπιστώθηκε στη μελέτη ARISTOTLE.<sup>16</sup> Συγκεκριμένα, στη μελέτη η οποία τυχαίοποίησε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και τουλάχιστον ένα προδιαθεσικό παράγοντα κινδύνου για AEE σε δόση Apixaban 5mg×2 ημερησίως ή βαρφαρίνη, το Apixaban έδειξε λιγότερα AEE ισχαιμικά ή αιμορραγικά, συστηματικές εμβολές, λιγότερες μείζονες αιμορραγίες και μικρότερη ολική θνητότητα. Το Apixaban είναι αντιστρεπτός αναστολέας του παράγοντα πήξης Χα και χορηγείται σε δοσολογία 5mg×2 ή 2,5mg×2, όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι 15-29ml/min ή η ηλικία του ασθενούς είναι >80 ετών, σωματικό βάρος <60 Kg και κρεατινίνη ορού πάνω από 1,5mg. Τέλος, μεταβολίζεται από το CYP3A4/3A5 και απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς.<sup>3, 13</sup>

#### **d. Rinaxaban: Αναστολέας παράγοντα Χα**

Το Rinaxaban είναι αντιστρεπτός αναστολέας του παράγοντα πήξης Χα και χορηγείται σε δοσολογία 20mg×1 ή 15mg×2 όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι 15-49ml/min. Έχει νεφρική και ηπατική κάθαρση και δεν ενδείκνυται όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι <15ml/min. Το Rinaxaban σε μελέτη ROCKET AF<sup>17</sup> δεν είναι κατώτερο της βαρφαρίνης στη μείωση θρομβοεμβολικού κινδύνου, όπως εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής. Επιπλέον σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο θανατηφόρων αιμορραγιών και ενδοκράνιας αιμορραγίας, αλλά όμως, παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών από το ανώτερο κυρίως γαστρεντερικό σύστημα. Οι επιπλοκές είναι συχνότερες όταν συνυπάρχουν παράγοντες κινδύνου όπως ηλικία, νεφρική ανεπάρκεια, λήψη ΜΣΑΦ ή αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων ή θετικό αποτέλεσμα H.pylori.<sup>3,13</sup>

## Χορήγηση NOACs σε ασθενείς με Πνευμονική Εμβολή και εν τω βάθει Φλεβοθρόμβωση

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς αποτελούν έναν πληθυσμό με υψηλό κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής συμπεριλαμβανομένης και της πνευμονικής εμβολής.<sup>18</sup> Η θεραπεία με Dabigatran ή Rivaroxaban αποδείχθηκε ότι σχετίζεται με καλύτερα κλινικά αποτελέσματα σε σχέση με αντιπηκτικά Βιταμίνης Κ ή ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους. Σε έρευνα των Ortel et al., (2020) όταν χορηγήθηκαν NOACs σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή ή θρομβοφλεβίτιδα για μεγάλο χρονικό διάστημα ο κίνδυνος επανεμφάνισης των συμπτωμάτων μειώθηκε και στις δύο περιπτώσεις καθώς επίσης παρατηρήθηκε μείωση της θνησιμότητας κατά τη χρήση αόριστης αντιθρομβωτικής θεραπείας με νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά. Ο κίνδυνος αιμορραγιών παρέμεινε υψηλός.<sup>19</sup> Ωστόσο, κρίνεται απαραίτητη η περαιτέρω απόκτηση κλινικής εμπειρίας της φαρμακευτικής αντιμετώπισης της πνευμονικής εμβολής με NOACs όπως επίσης η συνταγογράφηση τους χρήζει ιδιαίτερης προσοχής στους ηλικιωμένους ασθενείς.<sup>18</sup>

## Πλεονεκτήματα από τη χρήση των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών

Η χρήση των NOACs μέχρι το 2014 είχε φθάσει σε ένα ποσοστό 15% παγκοσμίως. Αποτελούν την προτεινόμενη επιλογή σε ασθενείς που αφιερώνουν <65% του χρόνου τους σε αντιπηκτική αγωγή με ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ χωρίς ικανοποιητικά αποτελέσματα, σε ασθενείς με αλλεργικές αντιδράσεις στην βαρφαρίνη, και επιπλέον, δεν είναι απαραίτητη η ιδιαίτερη προσοχή στην διατροφή του ασθενούς. Επιπλέον, έχουν καλύτερη συμμόρφωση στη λήψη της αγωγής ενώ η σταθερή δοσολογία χωρίς την αναγκαιότητα συνεχούς ελέγχου της αντιπηκτικής τους δράσης αποτελεί παράγοντα επιλογής των NOACs. Η παρακολούθηση θα πρέπει να γίνεται κάθε 1-3 μήνες μετά την έναρξη και στη συνέχεια τουλάχιστον 6 μήνες με βάση τα χαρακτηριστικά των ασθενών όπως την ηλικία, τη νεφρική λειτουργία, ηπατική λειτουργία και τη

συγχορήγηση φαρμάκων.<sup>11</sup> Το κυριότερο πλεονέκτημα των NOACs έναντι των ανταγωνιστών βιταμίνης Κ ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι η προβλέψιμη φαρμακοκινητική η οποία χαρακτηρίζεται από την γρήγορη έναρξη δράσης τους (2-4ώρες) σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη (72ώρες). Έχουν σύντομο χρόνο ημιζωής με ένα ευρύ θεραπευτικό παράθυρο επιτρέποντας την ασφαλή χρήση τους με χαμηλό κίνδυνο αλληλεπιδράσεων μεταξύ άλλων φαρμάκων.<sup>20</sup>

## Πίνακας 1: Πλεονεκτήματα νεότερων αντιπηκτικών

<b>Πλεονεκτήματα νεότερων αντιπηκτικών (NOACs)</b>
<b>Προβλέψιμη φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική</b>
<b>Προβλέψιμη αντιπηκτική απάντηση</b>
<b>Μη απαιτούμενος εργαστηριακός έλεγχος για την ρύθμιση της δόσης</b>
<b>Δεν έχουν αλληλεπιδράσεις με την τροφή</b>
<b>Έχουν ελάχιστες αλληλεπιδράσεις με φάρμακα</b>
<b>Έχουν ταχεία δράση και αποδρομή δράσης (χρόνος υπέρ του ασθενούς)</b>

*Τζέης Σ.: Καρδιολογική Κλινική, Νοσοκομείο Ερρίκος Ντυνάν (2013)*

## Μειονεκτήματα από τη χρήση των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών

Οι περιορισμοί στη χρήση των NOACs αφορούν ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Σε έρευνα των Shin et al., (2018) ασθενείς με eGfr < 60ml/min οι οποίοι έλαβαν άμεσα NOACs για ΚΜ είχαν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας συγκριτικά με αυτούς που ελάμβαναν βαρφαρίνη, όμως τα οφέλη από την πρόληψη ΑΕΕ παρέμεναν τα ίδια. Υπάρχει αντένδειξη χορήγησης σε ασθενείς με μηχανικές καρδιακές βαλβίδες, σε υποψία μη συμμόρφωσης, υπερδοσολογίας και κατά την προεγχειρητική εκτίμηση.<sup>21</sup> Μειονέκτημα

τους είναι η απουσία αντιδότητων (εκτός του Idarucizumad όπου εξουδετερώνει τις επιδράσεις του Dabigatran) και το υψηλότερο κόστος τους.<sup>20</sup> Η μεγαλύτερη επιπλοκή των NOACs είναι η αιμορραγία, όπου η αντιμετώπιση της εξαρτάται από το είδος του αντιπηκτικού, το χρόνο που ελήφθη το αντιπηκτικό και το μέγεθος της αιμορραγίας. Παρόλα αυτά τα νεότερα αντιπηκτικά δεν πρέπει να αποτελούν αντένδειξη στους γηριατρικούς ασθενείς καθώς η αποτελεσματικότητά τους και ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι μειούμενος ακόμα και σε άτομα ηλικίας  $\geq 80$  ετών.<sup>22</sup>

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Κωνσταντινίδης Σ. και συν. Συστάσεις για την Αντιμετώπιση Αιμορραγιών σε Ασθενείς που Λαμβάνουν από του Στόματος Αντιπηκτική Αγωγή. Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση. 2016; 57(5):382-401.
2. Μπαμπάλη Θ, Γουδέβενος Ι. Νεότερα αντιαμοπεταλικά και αντιπηκτικά φάρμακα. Καρδιολογική Γνώμη. 2013; 8(2):161-164.
3. Μαντζούκης Σ. Οφέλη και Επιπλοκές από τη Χρήση Νεότερων Αντιπηκτικών Φαρμάκων στη μη Βαλβιδική Κολπική Μαρμαρυγή με Έμφαση στους Ηλικιωμένους. Αχαϊκή Ιατρική. 2017; 36(2):98-102.
4. Σπηλιωτοπούλου Ι, Γρουζή Ε. Πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων επί κολπικής μαρμαρυγής. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής. 2005; 22(5):467-484.
5. Τσουμάνη Μ.Ε., Γουδέβενος Ι.Α., Τσελέπης Α.Δ. Τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα και ο ρόλος τους στα οξεία στεφανιαία σύνδρομα. Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκληρώσεως. 2014; 5(2):92-105.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η επιτυχής αντιπηκτική δράση καθορίζεται από την επιστημονική εξισορρόπηση του κινδύνου θρόμβωσης και της επιπλοκής της αιμορραγιών.<sup>22</sup> Μεγάλη σημασία στη λήψη αποφάσεων για την εξατομίκευση της αντιθρομβωτικής αγωγής έχει ο υπολογισμός του αιμορραγικού κινδύνου καθώς και των ισχαιμικών συμβάντων των ασθενών.<sup>23,24</sup> Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά προσφέρουν καλύτερη ασφάλεια, πιο εύκολη χρήση και αποτελεσματικότητα με βασικό πλεονέκτημα το καθαρό κλινικό όφελος έναντι των αναστολέων της βιταμίνης Κ το οποίο αυξάνεται με την ηλικία σε ασθενείς με ΚΜ.<sup>11, 20</sup>

6. Τζέης Σ. Τα πλεονεκτήματα των νεότερων αντιπηκτικών στην κολπική μαρμαρυγή. Καρδιολογική Γνώμη. 2013; 8(2):1-12.
7. Αντωνίου ΠΑ. Επεμβατική ή φαρμακευτική θεραπεία κολπικής μαρμαρυγής. Τα πλεονεκτήματα της φαρμακευτικής αγωγής. Καρδιολογική Γνώμη. 2013; 8(3):253-257.
8. Adderley JN, Nirantharakumar K, Marrhall T. Risk of stroke and transient ischaemic attack in patients with a diagnosis of resolved atrial fibrillation: retrospective cohort studies, BMJ 2018; 361:k1717.
9. Fox AAK, Lucas EJ, Pieper SK, Bassand JP, Turpie GGA, Verheugt AWF, Kakkar KA. Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: an integrated GARFIELD-AF for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation. BMJ Open 2017; (7):e017157.
10. Chao FT, Chiang CE, Liao JN, Chen TJ, Lip GYH, Chen SA. Comparing the Effectiveness and Safety of Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Warfarin in Elderly Asian Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. CHEST. 2020; 157(5):1266-1277.

11. Anakwue R. Moving Towards Ideal and Appropriate Models of Anticoagulation Management Service. *Annals Of African Medicine*. 2020; (3):153-163.
12. Khoo CW, Lip G Y. Insights from the dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation (RE-LY) trial: Evaluation of Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51. Expert opinion on pharmacotherapy. 2010; 11(4): 685-687.
13. Παλλίδης ΣΛ. Επείγουσα Καρδιολογία; 2<sup>η</sup> Έκδοση, Αθήνα:2013.
14. LIP, Gregory YH; AGNELLI, Giancarlo. Edoxaban: a focused review of its clinical pharmacology. *European heart journal* .2014; 35(28):1844-1855.
15. Conti A, Bogazzi IC, Mazzucchelli M, Covelli A, Molesti D, Catarzi S, Renzi N, Panpana A, Tomisti L, Leorni M, Ghiadoni L. Incidence of major bleeding events and outcome of patients of 80 and 90 years or older with ongoing anticoagulants: five-year survey in northwest Tuscany. *European Heart Journal*. 2020; 41(Supplement):ehaa946.3225.
16. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, ... & Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*.2011; 365(11): 981-992.
17. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W., ... & Rocket AF. Steering Committee. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*.2011; 365(10): 883-891.
18. Edabi RH, Righini M. Diagnosis and management of pulmonary embolism in the elderly. *European Journal of Internal Medicine*. 2014; 25(4):343-349.
19. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark PN, Ross S, Schunemann JH, Wiercioch W, Zhang Y. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020; 4(19):4693-4738.
20. Toader MD. Treating atrial fibrillation in very old patients with new oral anticoagulation drugs: arguments pro and contra. *European Journal of Cardiology Practice*. 2019; 17(5):17.
21. Shin JI, Secora A, Caleb A, Lesley AI, Coresh J, Chang AR, Grams EM. Risks and Benefits of Direct Oral Anticoagulants across the Spectrum of GFR among Incident and Prevalent Patients with Atrial Fibrillation. *CJASN*. 2018; 13(8):1144-1152.
22. Hanon O, Vidal JS, Donose-Pisica G, Bellarbe F, Belmin J, Puisieux F, Lilamand M, Paillaud E, Boureau AS. Bleeding Risk With Rivaroxaban Compared With Vitamin K Antagonists in Patients Aged 80 Years or Older With Atrial Fibrillation. *Heart (British Cardiac Society)*. 2020;107(17): 1376-1382.
23. Moesker F, de Grout J, Damen N, Bijsterveld N, Twisk J, Huisman M, de Bruijne M, Wagner C. Guideline compliance for bridging anticoagulation use in vitamin-K antagonist patients; practice variation and factors associated with non-compliance. *Thrombosis Journal*. 2019; 17(1):1-10.
24. Νάτσιος Α. Φαρμακολογία στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα/ Νεότερα αντιπηκτικά φάρμακα και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στην PCI. *Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία. Επίκαιρα Καρδιολογικά Θέματα*. 2018; 23-24)