

# Υποδοσολόγηση με νεότερα αντιπηκτικά. Ένα λάθος που πρέπει να αποφεύγουμε.

**Γεώργιος Κ. Ανδρικόπουλος**

*Διευθυντής Α΄ Καρδιολογικής Κλινικής & Τμήματος Ηλεκτροφυσιολογίας & Βηματοδότησης,  
Ερρικός Ντυνάν Hospital Center*

**Α**υτή τη χρονιά συμπληρώνονται 9 χρόνια από τη δημοσίευση της μελέτης RELY. Η μελέτη αυτή συνέκρινε το dabigatran, σε δύο δόσεις, έναντι της βέλτιστης θεραπείας με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ για την αντιμετώπιση του θρομβοεμβολικού κινδύνου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής καθώς και αυτά από τις μελέτες ROCKET-AF (με rivaroxaban), ARISTOTLE (με apixaban) και ENGAGE-AF (με edoxaban), που ακολουθήσαν, έβαλαν στη ζωή μας τα νεότερα αντιπηκτικά και συνέβαλαν αποφασιστικά στην αύξηση των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε από του στόματος αντιπηκτική αγωγή. Έπειδή, κατά τη γνώμη του γράφοντος, και όχι μόνο αυτού, η είσοδος των νεότερων αντιπηκτικών στη θεραπευτική είναι ιδιαίτερα σημαντική, κυρίως διότι χάρη σε αυτά αυξήθηκε ο αριθμός των ασθενών υπό θεραπεία και το γεγονός αυτό είναι πια σημαντικό από τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και της πρόγνωσης που επιτυγχάνεται από αυτά, έναντι της αγωγής με κουμαρινικά αντιπηκτικά.

Άφορη για το άρθρο αυτό, που αποσκοπεί στην ορθότερη χρήση των νεότερων αντιπηκτικών, είναι η επιβεβαιωμένη και, από πολλές καταγραφικές μελέτες, πλημμελής συμμόρφωση στις βασικές οδηγίες για την ορθή χρήση των αντιπηκτικών, με βασικότερο πρόβλημα την κακή συμμόρφωση στη χρήση των ένδεδειγμένων δοσολογικών σχημάτων. Είναι γεγονός ότι οι ένδειξεις για τη χρήση της αντιπηκτικής αγωγής για την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων με την αντιπηκτική αγωγή προέκυψαν από τις προαναφερθείσες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, δηλαδή τις μελέτες

RELY, ROCKET-AF, ARISTOTLE και ENGAGE-AF. Η συμφωνία των δεδομένων των μελετών αυτών, τουλάχιστον για την μη κατωτερότητα των νεότερων αντιπηκτικών έναντι των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ, ήταν τέτοια, που έπέβαλε τις ισχύουσες ομοειδείς ένδειξεις τουλάχιστον στην περίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής.

Το μεγάλο ερώτημα, που ακολουθεί γενικότερα την ευρεία εφαρμογή νέων φαρμακευτικών θεραπειών, είναι αν τα αποτελέσματα των μεγάλων τυχαιοποιημένων έγκριτικών μελετών επιβεβαιώνονται στην κλινική πράξη. Το ερώτημα αυτό τέθηκε επιτακτικά κατά τις δύο προηγούμενες δεκαετίες από τους δημοσίους ασφαλιστικούς οργανισμούς, τις ασφαλιστικές εταιρείες αλλά και τις οργανώσεις ασθενών και οδήγησε στην υιοθέτηση των οργανωμένων καταγραφικών μελετών πεδίου (surveys και registries), που επιβλέπονται από τον FDA και τον EMA και ακολουθούν την ευρεία χρήση των νέων φαρμάκων. Στην περίπτωση των νεότερων αντιπηκτικών, τα δεδομένα των μελετών αυτών και του πλήθους των «ανεξάρτητων» λοιπών καταγραφικών μελετών, που ακολούθησαν ήσαν αμφίσημα. Από τη μία πλευρά έδειξαν ότι τα αποτελέσματα των έγκριτικών μελετών αναπαράγονται στον πραγματικό κόσμο, αλλά από την άλλη πλευρά ανέδειξαν τα σημαντικά προβλήματα από την μη βέλτιστη χρήση τους. Σήμερα θα κάνουμε μία σύντομη αναφορά στο συχνότερο από αυτά τα προβλήματα.

### Υποδοσολόγηση

Μολονότι υπάρχουν δυσαρμονίες μεταξύ κατευθυντήριων οδηγιών, αποφάσεων EMA και φύλλων οδηγιών των φαρμάκων, οι προϋποθέσεις

χορήγησης των μειωμένων δόσεων των νεότερων από τοῦ στόματος αντιπηκτικῶν (dabigatran 110 mg, rivaroxaban 15 mg καὶ apixaban 2,5 mg), ὅταν χορηγοῦνται γιὰ τὴν πρόληψη τοῦ θρομβοεμβολικοῦ κινδύνου σὲ ἀσθενεῖς μὲ κολπικὴ μαρμαρυγή, εἶναι οἱ ἀναφερόμενες στὸν πίνακα ποὺ ἀκολουθεῖ:

Dabigatran 110 mg (δὶς ἡμερησίως)	1. Ἡλικία $\geq$ 80 ἔτη 2. Συγχορήγηση βεραπαμίλης 3. Τεκμηριωμένα ὑψηλὸς αἱμορραγικὸς κίνδυνος (π.χ. HAS-BLED $\geq$ 3)
Rivaroxaban 15mg (ἅπαξ ἡμερησίως)	Ἀσθενεῖς μὲ κάθαρση κρεατινίνης $<$ 49 ml/min
Apixaban 2,5 mg (δὶς ἡμερησίως)	Ἀσθενεῖς μὲ τουλάχιστον 2 ἐκ τῶν 3 κάτωθι χαρακτηριστικῶν: 1. Ἡλικία $\geq$ 80 ἔτη 2. Κρεατινίνη $\geq$ 1.5 mg/dl 3. Σωματικὸ βάρους $\leq$ 60 kg

Νὰ σημειωθεῖ ὅτι στὴ μελέτη RELY ὁ σχεδιασμός δὲν ἐπέτρεπε ἐπιλογή δόσεως, ὁπότε δὲν γνωρίζουμε μὲ ἀκρίβεια ποιὸ θὰ ἦταν τὸ ἀναμενόμενο ποσοστὸ ὀρθῆς χρήσης τῆς χαμηλῆς δόσης. Πιθανότατα βρίσκεται γύρω στὸ 30%, σύμφωνα μὲ ἐπιδημιολογικὰ δεδομένα ἄλλων μελετῶν γιὰ τὴ σύνθεση τοῦ πληθυσμοῦ τῶν ἀσθενῶν ποὺ λαμβάνουν dabigatran. Στὴ μελέτη ROCKET-AF τὸ 18% τῶν ἀσθενῶν ἔλαβε τὴ μειωμένη δόση τῶν 15 mg (1.426 ἔναντι 5.619 ἀσθενῶν) καὶ στὴ μελέτη ARISTOTLE μόνον τὸ 4,7% τῶν ἀσθενῶν ἔλαβε τὴ μειωμένη δόση τῶν 2,5mg (428 ἔναντι 8.692 ἀσθενῶν). Ἡ μελέτη τῶν Fay καὶ συνεργατῶν, ποὺ εἶχε παρουσιαστεῖ στὸ ESC τὸ 2016, εἶχε δείξει ὅτι οἱ χαμηλὲς δόσεις τῶν dabigatran, rivaroxaban καὶ apixaban ἀντιπροσώπευαν ποσοστὸ 56%, 22% καὶ 36% στὸ Ἡνωμένο Βασίλειο, 60%, 36% καὶ 48% στὴ Γερμανία καὶ 65%, 37% καὶ 44% στὴ Γαλλία. Ὅπως φαίνεται ἀπὸ τὰ παραπάνω δεδομένα, στὶς χώρες αὐτὲς τὸ apixaban στὴ χαμηλὴ δόση συνταγογραφεῖται ὡς καὶ 10 φορές περισσότερο ἀπὸ ὅτι χρησιμοποιήθηκε στὴν ἐγκριτικὴ του μελέτη. Στὴ χώρα μας, μολοντί δὲν ἔχουν ἀνακοινωθεῖ συγκεκριμένα στοιχεῖα ἀπὸ τὸν ΕΟΠΥΥ, μποροῦμε νὰ δοῦμε ἀπὸ τὰ στοιχεῖα τοῦ IMS, ὅτι τὸ φαινόμενο λαμβάνει ἀκόμα μεγαλύτερες διαστάσεις.

Γιατί μᾶς ἐνδιαφέρει ἡ ἐπιλογή σωστῆς δόσης;

Ἄς ἀναλύσουμε λίγο τὸ προφανές, παραθέτοντας τοὺς λόγους τῆς ἀποφυγῆς τῆς ἀναίτιας ὑποδοσολόγησης.

1. Διότι ἡ χρησιμοποίηση χαμηλῶν δόσεων ἀφαιρεῖ τὸ θεραπευτικὸ πλεονέκτημα τῶν NOACS, ὄχι μόνον σὲ σχέση μὲ τοὺς ἀνταγωνιστὲς τῆς βιταμίνης Κ ἀλλὰ καὶ σὲ σχέση μὲ τὰ ἀντιαμοπεταλιακά.

2. Διότι δὲν ἔχει νόημα νὰ βάζουμε τοὺς ἀσθενεῖς μας καὶ τὸ Ἐθνικὸ Σύστημα Ὑγείας νὰ πληρώ-

νουν NOACs καὶ νὰ ἀγοράζουν ἀσπιρίνη.

3. Διότι, δυστυχῶς, στὴν πράξη ἡ χρησιμοποίηση χαμηλῶν δόσεων ἀποτελεῖ παράθυρο κακῆς διάγνωσης ἢ ἀσαφοῦς εἰκόνας τῶν θεραπόντων γιὰ τὸν θρομβοεμβολικὸ ἢ καὶ τὸν αἱμορραγικὸ κίνδυνον τῶν ἀσθενῶν τους. Μὲ ἀπλᾶ λόγια. Δὲν εἶναι δυνατόν, ὅταν δὲν εἴμαστε σίγουροι εἴτε γιὰ τὴ διάγνωση τῆς κολπικῆς μαρμαρυγῆς εἴτε γιὰ τὴν ἐπιλογή τῆς δόσης, νὰ ἐπιλέγουμε τὴ χαμηλὴ δόση μὲ τὸ σκεπτικὸ τῆς μεγαλύτερης «ἀσφάλειας». Δὲν ὑπάρχει ἀσφάλεια ἐντὸς τῶν εὐδιάκριτων ὁρίων τοῦ ἱατρικοῦ σφάλματος.

4. Διότι ἡ ἱατρικὴ, ἠθικὴ καὶ νομικὴ μας εὐθύνη εἶναι μεγάλη, ὅταν ἐπιλέξουμε λάθος δόση καὶ συμβεῖ κάποιο θρομβοεμβολικὸ ἢ αἱμορραγικὸ συμβάν. Ἀντιθέτως, ἡ ἐκδήλωση ἐνὸς αἱμορραγικοῦ συμβάντος, ἂν ἔχουμε τηρήσει τὴν ὀρθὴ πρακτικὴ καὶ ἔχουμε ἀκολουθήσει τὸ φύλλο ὀδηγιῶν τοῦ φαρμάκου καὶ τὶς κατευθυντήριες ὀδηγίες, δὲν μᾶς καθιστᾷ νομικὰ καὶ ἠθικὰ ὑπεύθυνους γιὰ τὶς συνέπειές του. Ἡ ὀρθὴ ἱατρικὴ ἀποτελεῖ ἀσπίδα ποὺ χάνουμε μὲ τὴν ἐπιλογή λανθασμένου δοσολογικοῦ σχήματος.

Βέβαια, εἶναι γεγονός, ὅτι ὑπάρχουν περιπτώσεις ἀσθενῶν ποὺ πρέπει νὰ προχωρήσουμε σὲ ἐπιλογή μειωμένης δόσης. Τέτοιες περιπτώσεις, ὅπως εἶναι ἡ ἐκδήλωση ἐπανειλημμένων αἱμορραγικῶν συμβάντων ὑπὸ τὴν κανονικὴ δόση, ἀποτελοῦν προφανῶς ἓνα πολὺ μικρὸ ποσοστὸ τῶν περιπτώ-

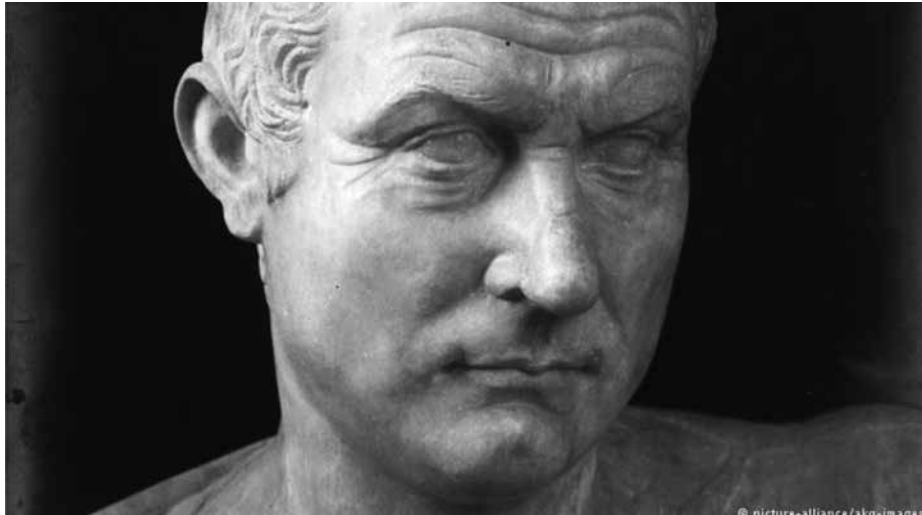
σεων χρήσης των NOACs στην κλινική πράξη και δεν δικαιολογούν την πραγματικότητα που βιώνουμε στη χώρα μας, όπου το συχνότερα συνταγογραφούμενο νεότερο αντιπηκτικό για την αντιμετώπιση του θρομβοεμβολικού κινδύνου στην κολπική μαρμαρυγή, είναι το apixaban των 2,5 mg.

Πάντως, όφειλουμε να σημειώσουμε, ότι η υποδοσολόγηση δεν αφορά μόνο στα NOACs, αλλά είναι ένα φαινόμενο που απαντά σε όλες τις θεραπείες. Θυμηθείτε ότι για δεκαετίες χρησιμοποιούμε χαμηλές δόσεις στατινών, ενίοτε προτείνοντας την παρ' ημέρα χορήγησή τους. Μάλιστα, πολλοί ασθενείς πηγαίνουν ένα βήμα πέρα και κόβουν στα δύο τα μη διχοτομούμενα δισκία της παρ' ημέρα αγωγής τους. Τραγελαφικά φαινόμενα δηλαδή. Υπάρχουν ακόμα δεδομένα, που δείχνουν ότι στη χώρα μας χρησιμοποιούμε ιδιαίτερα χαμη-

λές δόσεις β-αποκλειστών αλλά και φαρμάκων του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, ιδία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Το δόγμα όλιγον από όλα αλλά τίποτα σωστά υπάρχει και στη θεραπευτική της καρδιακής ανεπάρκειας.

Η επιφυλακτικότητα είναι στην ανθρώπινη φύση αλλά και η αϋθαιρεσία επίσης. Αντιπηκτική αγωγή χωρίς φόβο αιμορραγικών επιπλοκών δεν υπάρχει. Η αδόκιμη υιοθέτηση χαμηλών δόσεων δεν προσθέτει ασφάλεια. Απλά αναιρεί την αποτελεσματικότητα της αντιθρομβωτικής αγωγής. Άς μην επαναλαμβάνουμε λοιπόν και στην αντιμετώπιση της κολπικής μαρμαρυγής τα λάθη που κάνουμε άλλοι.

Όπως είπε και ο Μένανδρος ο Κηφισσιεύς, «Τὸ δις ἔξαμαρτεῖν τ' αὐτὸν οὐκ ἀνδρὸς σοφοῦ».



### **Μένανδρος**

Ο Μένανδρος (Αθήνα, 342-292 π.Χ.), αρχαίος Έλληνας συγγραφέας, εκπρόσωπος της Νέας Κωμωδίας. Στην εποχή του θεωρείται ότι έχει πια παρέλθει ο «χρυσός αιώνας» του αρχαιοελληνικού δράματος, όπως σήμερα φαίνεται να παρέχεται η εποχή που ο ιατρός είχε αποφασιστικό ρόλο στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας για τους ασθενείς του. Αλλά και η εποχή που ο ασθενής διάλεγε τον γιατρό του.