

Ηπαρίνη από το στόμα

Πού βρισκόμαστε;

E. Arbit, M. Goldberg, I. Gomez-Orellana, S. Majuru.
Thrombosis Journal 2006; 4:6

Απόδοση στα ελληνικά: Φ. ΒΛΑΣΤΟΣ
Πνευμονολόγος, Επιμελητής Α' ΚΑΑ - ΝΝΘΑ

Εισαγωγή

Η τρέχουσα χρήση των αντιπηκτικών είναι ευρύτατη. Εκτιμάται ότι το 0.7% του πληθυσμού του δυτικού ημισφαιρίου λαμβάνουν τέτοια φάρμακα¹. Πρόσφατα, το ενδιαφέρον για τα αντιπηκτικά ανανεώθηκε από την επέκταση των ενδείξεών τους και από την αυξανόμενη χρήση τους από εξωνοσοκομειακούς ασθενείς. Προέκυψε έτσι η ανάγκη για αντιπηκτικά μακράς διάρκειας, γεγονός που έστρεψε το ενδιαφέρον προς τα αντιπηκτικά από το στόμα και τα αντιθρομβωτικά φάρμακα. Προς το παρόν, ο ακρογωνιαίος λίθος των αντιπηκτικών από το στόμα είναι οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, από τους οποίους χορηγείται κυρίως το κουμαρινικό παράγωγο βαρφαρίνη. Με τα φάρμακα αυτά έχειδειχθεί ότι με τη λήψη της κατάλληλης δόσολογίας μπορεί να εκλείψει ο κίνδυνος υποτροπής της φλεβοθρόμβωσης^{2,3}.

Ωστόσο, η βαρφαρίνη συνδέεται με σοβαρές αντενδείξεις που απαιτούν επαγρύπνηση από την πλευρά των κλινικών γιατρών. Μεταξύ των αντενδείξεων αυτών συγκαταλέγονται οι αλληλεπιδράσεις της με άλλα φάρμακα και τρόφιμα, μια βραδεία έναρξη και ύφεση της δράσης της και ένα στενό θεραπευτικό φάσμα. Λόγω της ενδογενούς ποικιλίας στην απόκριση κατά τη διάρκεια του χρόνου και στο απρόβλεπτο της φαρμακοδυναμικής, τα φάρμακα αυτά απαιτούν συνεχή έλεγχο. Ακόμα και με το βέλτιστο έλεγχο της βαρφαρίνης σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή (ΚΜ), θεραπευτική αντιπηξία επιτυγχάνεται μόνο στο μισό των ασθενών^{4,5}. Συνεπώς, υπολογίζεται ότι τουλάχιστον οι μισοί από τους ασθενείς με μη βαλβιδική ΚΜ που είναι υποψήφιοι για αγωγή με βαρφαρίνη δε λαμβάνουν το φάρμακο^{6,7}. Ένας επικείμενος από του στόματος άμεσος αναστολέας της θρομβίνης, η ξιμαλεγκατράνη (ximalegatan), αναμένεται να αντικαταστήσει τη βαρφαρίνη, καθώς τα πρώτα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά⁸. Πάντως, υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με πιθανή ηπατοτοξικότητα του φαρμάκου μετά από μακροχρόνια χρήση⁹.

Η ιατρική ανάγκη για ένα αποτελεσματικό, ασφαλές και εύχρηστο αντιπηκτικό από το στόμα παραμένει. Παράλληλα, εξελίξεις στην τεχνολογία απελευθέρωσης των φαρμάκων στον πεπτικό σωλήνα επιτρέπουν την αύξηση της απορρόφησης μορίων με μικρή απορρόφηση από το πεπτικό. Σχεδιάζεται έτσι μια συσκευή στοματικής λήψης της μη τεμαχισμένης ηπαρίνης (ΜΤΗ)^{10,11}. Θεωρητικά, ένα δισκίο ηπαρίνης ή ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους σε σταθερή δόση, απαλλαγμένο από ανάγκη τροποποίησης της δόσης ή αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και τροφές, θα αποτελούσε την ιδανική λύση για μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή.

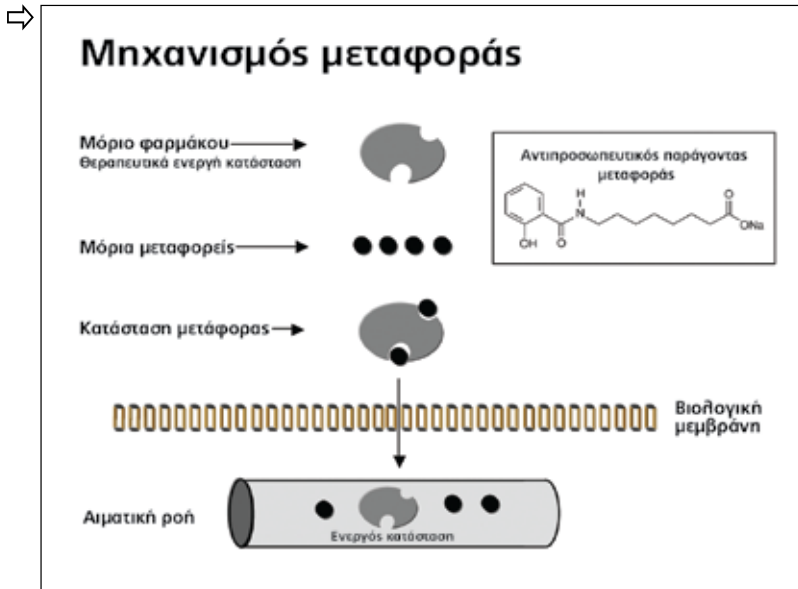
Η ηπαρίνη ανακαλύφθηκε πριν από 80 περίπου χρόνια από ένα φοιτητή ιατρικής, τον Jay McLean, που παρατήρησε ότι ένα εκχύλισμα από ήπαρ σκύλου παρέτεινε το χρόνο που ήταν απαραίτητος για το πλάσμα ώστε να πήξει *ex vivo*¹². Η ηπαρί-

νη παραμένει ένα από τα σημαντικότερα αντιπηκτικά φάρμακα στην κλινική πράξη και είναι το φάρμακο εκλογής όταν απαιτείται ταχεία δράση, όπως συμβαίνει στη μονάδα εντατικής θεραπείας, κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Κατά τις τελευταίες δεκαετίες, οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ΗΧΜΒ), που προέρχονται από ενζυματική διάσπαση της ΜΤΗ ή χημικό αποπολυμερισμό, έχουν κερδίσει σε δημοτικότητα. Οι ΗΧΜΒ έχουν ένα περισσότερο προβλέψιμο φαρμακοκινητικό προφίλ σε σύγκριση με της ΜΤΗ και μπορούν να χορηγηθούν υποδορίως μία με δύο φορές την ημέρα. Επιπλέον, δε χρειάζονται εργαστηριακό monitoring. Η απλοποιημένη αυτή αγωγή με ΗΧΜΒ έχει διευρύνει το φάσμα της κλινικής εφαρμογής των ηπαρινών και προετοίμασε το δρόμο για την αντικατάσταση των ΜΤΗ από τις ΗΧΜΒ στις περισσότερες ενδείξεις μακρόχρονης και εξωνοσοκομειακής χορήγησης ηπαρινών.

Ένα σημαντικό μειονέκτημα τόσο της ΜΤΗ όσο και της ΗΧΜΒ αποτελεί το γεγονός ότι το μέγεθος και το φορτίο των μορίων αυτών καθιστούν αναγκαία την παρεντερική χορήγηση. Ο συνδυασμός της ΜΤΗ με έναν παράγοντα απόδοσης του φαρμάκου, ιδέα που βρίσκεται στη βάση της τρέχουσας τεχνολογικής εξέλιξης, μπορεί να επιτύχει την απορρόφηση της από του στόματος λαμβανομένης ηπαρίνης, σε δόση κατάλληλη για αντιπηκτική θεραπεία. Πραγματοποιούνται σχετικές κλινικές μελέτες¹³⁻¹⁵. Το παρόν κείμενο επιχειρεί μια ανασκόπηση σχετική με την από του στόματος ΜΤΗ, μαζί με μια παρουσίαση της τεχνολογίας και των αποτελεσμάτων από τις πρώτες σχετικές μελέτες που ολοκληρώθηκαν.

Η τεχνολογία

Για να απορροφηθεί ένα φάρμακο από το γαστρεντερικό σωλήνα διατηρώντας τη δραστηριότητά του, πρέπει να παραμείνει αλώβητο από τις χημικές διεργασίες που συντελούνται στον πεπτικό σωλήνα. Επιπλέον, για να απορροφηθεί πρέπει να διαθέτει ορισμένες φυσικές και χημικές ιδιότητες. Μεταξύ αυτών συγκαταλέγονται το κατάλληλο μοριακό βάρος (τυπικά μικρότερο από 500–1000 daltons), το pKa (όξινο ή αλκαλικό), ο βαθμός λιποφιλίας (log D), καθώς και η καθαυτό διαλυτότητα. Τα περισσότερα φάρμακα είναι είτε ασθενή οξέα, είτε ασθενείς βάσεις και κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, μόνο το μη ιονισμένο μέρος τους (το πλέον λιπόφιλο) διασχίζει τις βιολογικές μεμβράνες, εκτός από τις περιπτώσεις όπου υπάρχει ενεργή μεταφορά. Η νέα τεχνολογία προχώρησε ώστε να υπερκεράσει τις παραπάνω δυσκολίες και βασίσθηκε σε μόρια μεταφοράς, μικρές οργανικές ενώσεις (200–400 Da). Αυτοί οι μεταφορείς αλληλεπιδρούν με τις φαρμακευτικές ουσίες ώστε να σχηματισθεί μια ασθενής ένωση, όπου το φάρμακο παραμένει χημικά αμετάβλητο¹⁶⁻¹⁸. Οι μεταφορείς διαθέτουν υδροφοβικές ρίζες, οι οποίες σε συνδυασμό με το μόριο του φαρμάκου σχηματί-

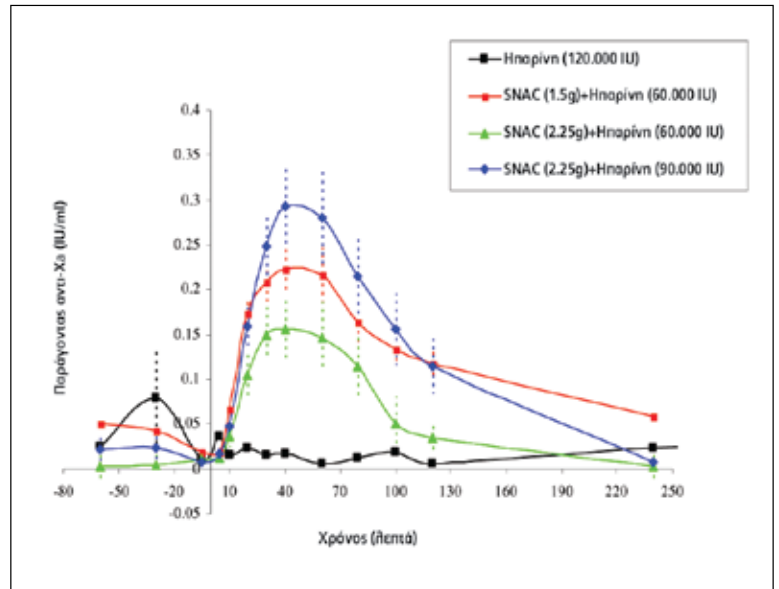


Σχήμα 1. Σχηματική απεικόνιση της τεχνολογίας μεταφοράς του φαρμάκου. Το μόριο μεταφοράς συνδέεται με το μόριο του φαρμάκου προκειμένου να σχηματιστεί ένα συμπλέγμα που μπορεί να μεταφερθεί (λιπόφιλο). Εξαιτίας της αδύναμης σύνδεσης, ο μεταφορέας και το φάρμακο διαχωρίζονται με απλή διάλυση κατά την είσοδό τους στο αίμα.

ζουν ένα περισσότερο υδρόφιλο σύμπλεγμα φαρμάκου/μεταφορέα, επιτρέποντας τη μεταφορά δια μέσου της μεμβράνης των επιθηλιακών κυττάρων¹⁹⁻²¹. Λόγω της ασθενούς σύνδεσης μεταξύ φαρμάκου και μεταφορέα, η αλληλεπίδραση είναι αναστρέψιμη και συμβαίνει αυθόρμητα με απλή διάλυση κατά την είσοδο του συμπλέγματος στην κυκλοφορία του αίματος (σχήμα 1). Σχετικές μελέτες έδειξαν ότι οι μεταφορείς ενισχύουν τη συστηματική κατανομή του φαρμάκου μέσω διακυτταρικής απορρόφησης, ένα κοινό μονοπάτι απορρόφησης των φαρμάκων, χωρίς να υποσκάπτουν την ακεραιότητα του εντερικού επιθηλίου^{17,22-24}. Ο μεταφορέας που επιλέχθηκε για να αναπτυχθούν οι από του στόματος μορφές της ηπαρίνης είναι το sodium N-(8 [2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate ή SNAC^{10,11}. Τα επίπεδα πλάσματος της ηπαρίνης που επιτυγχάνονται με τον από του στόματος συνδυασμό ηπαρίνης-SNAC έφθασαν τις θεραπευτικές τιμές στον άνθρωπο. Επίσης, βρέθηκε ότι είναι αποτελεσματικές για τη μείωση της εμφάνισης εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης σε πειραματόζωα με φλεβοθρόμβωση^{13,14,25,26}.

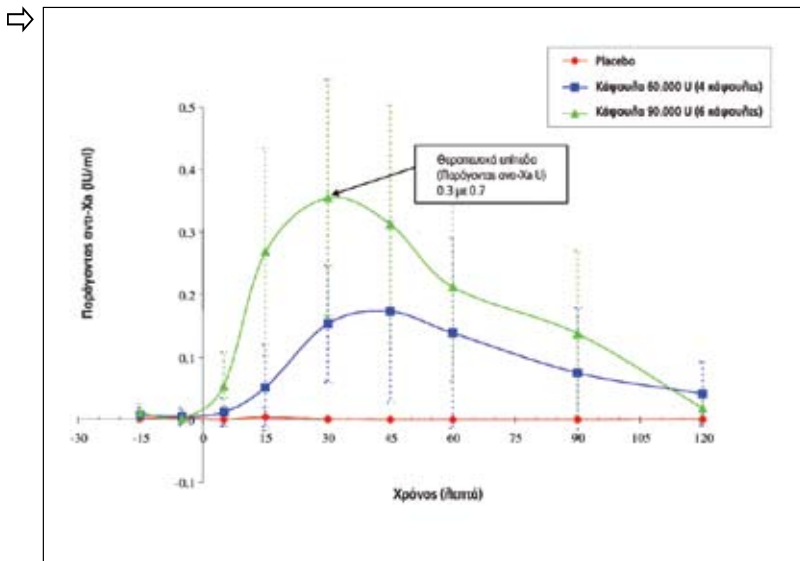
Η ηπαρίνη και οι ενδείξεις της

Σύμφωνα με προκλινικές μελέτες, η τεχνολογία που βασίζεται στους μεταφορείς είναι ικανή να αποδώσει δια της στοματικής οδού τόσο την MTH όσο και την ΗΧΜΒ²⁷⁻²⁹. Η MTH επιλέχθηκε σαν πρώτη υποψήφια για την από του στόματος χορήγηση για ορισμένους λόγους. Ένας από αυτούς είναι το γεγονός ότι οι ΧΜΒΗ είναι ακόμη ιδιοκτησία ορισμένων φαρμακευτικών εταιρειών. Η ηπαρίνη, μια φυσική γλυκοζαμινογλυκάνη, εκτός από την αντιπηκτική της δράση ενέχεται και σε μια σειρά από φυσιολογικές και παθοφυσιολογικές διαδικασίες όπως η φλεγμονή, η μετανάστευση ανοσολογικών κυττάρων, η μετάσταση όγκων και η μίτωση των κυττάρων των λείων μυών³⁰⁻³⁶. Η ουσία αυτή εμφανίζει μια σχετικά ταχεία κάθαρση, που κυμαίνεται από 30 λεπτά έως 2.5 ώρες, ανάλογα με τη δόση, γεγονός που επιτρέπει σχετικά εύκολες και συχνές τροποποιήσεις των θεραπευτικών επιπέδων. Η δόση της ηπαρίνης μπορεί να υπολογισθεί εύκολα χρησιμοποιώντας το χρόνο της ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT)^{37,38}. Ξεκινώντας



Σχήμα 2. Επίπεδα του παράγοντα αντι-Χα μετά από χορήγηση από του στόματος ηπαρίνης/SNAC σε υγιείς άνδρες εθελοντές. Παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη αντίδραση. Η ηπαρίνη μόνη της δεν απορροφήθηκε.

την ηπαρίνη, δεν εμφανίζεται μια αρχική κατάσταση υπερπηκτικότητας ή φάση μετάβασης και η αντιπηκτική δράση μπορεί να αναστραφεί με πρωταμίνη, αν αυτό θεωρηθεί απαραίτητο. Η ηπαρίνη απομακρύνεται και αποδομείται κυρίως από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, συνεπώς αποτελεί το φάρμακο αναφοράς για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια³⁹. Μια σημαντική δράση της ηπαρίνης και των ΧΜΒΗ είναι η αποδέσμευση του αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα (tissue factor pathway inhibitor, TFPI) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα⁴⁰. Η αποδέσμευση αυτή φαίνεται ότι σχετίζεται με το μέγεθος της αλυσίδας της ηπαρίνης και με τον αριθμό των θειούχων ριζών, ο οποίος είναι μεγαλύτερος στην MTH. Καθώς το μήκος της αλυσίδας βραχύνεται, η αποδέσμευση του TFPI μειώνεται⁴¹⁻⁴³. Η υπερέκφραση του ιστικού παράγοντα, σε συνδυασμό με την πηκτική του δράση, ενέχεται επίσης στην παθοφυσιολογία της σήψης, της οξείας πνευμονικής βλάβης, της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης, της αγγειογένεσης και του καρκίνου⁴⁴⁻⁴⁷. Ο μακρύς χρόνος ημιζωής του TFPI πιστεύεται ότι ευθύνεται για την παρατεταμένη προστασία από τη θρόμβωση που παρέχει η ηπαρίνη, περισσότερο από την ενεργοποίηση του αντι-παράγοντα Χα και του αντι-παράγοντα IIa, οι οποίοι έχουν ένα σχετικά βραχύ χρόνο ημιζωής. Οι ΧΜΒΗ έχουν αντικαταστήσει σχεδόν πλήρως την MTH στην κλινική πράξη λόγω της περισσότερο προβλέψιμης φαρμακοκινητικής και του προφίλ ασφάλειας σε σύγκριση με την MTH⁴⁸⁻⁵⁸. Μετά από μια υποδόρια ένεση, η ΧΜΒΗ εμφανίζει υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα και μακρύτερο χρόνο ημιζωής (περίπου 4 ώρες), γεγονότα που επιτρέπουν παρατεταμένη δράση με μία ή δύο λήψεις ημερησίως προκαθορισμένων ή τροποποιημένων με βάση το βάρος του ασθενή δόσεων. Συνήθως, δεν απαιτείται παρακολούθηση των αντιπηκτικών επιπέδων. Συνηθίζεται να ελέγχεται η κλινική αποτελεσματικότητα των νέων αντιπηκτικών στην προφύλαξη από την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση σε χειρουργικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως όσοι υποβάλλονται σε επέμβαση αντικατάστασης του ισχίου. Ο λόγος είναι ότι η επίπτωση της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης σε αυτούς τους ασθενείς είναι υψηλή και η διάρκεια της προφύλαξης (μετεχειρητι- ➔



Σχήμα 3. Επίπεδα παράγοντα αντι-Χα μετά από χορήγηση από του στόματος ηπαρίνης. Αυτή η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε υγιείς άνδρες εθελοντές. Επιτεύχθηκαν θεραπευτικά επίπεδα. Τα προφυλακτικά επίπεδα του παράγοντα αντι-Χα ήταν ελαφρώς αυξημένα.

κή αγωγή) είναι σχετικά βραχεία. Ωστόσο, οι κλινικές ενδείξεις των αντιπηκτικών φαρμάκων είναι ευρύτερες. Η από του στόματος ηπαρίνη θα ήταν ιδιαίτερα χρήσιμη σε περιπτώσεις που απαιτούν μακρόχρονη προφύλαξη ή θεραπεία⁵⁹. Η μακρόχρονη προφύλαξη ενδείκνυται σε καταστάσεις όπου η θρόμβωση είναι ιδιοπαθής ή σχετίζεται με συνεχιζόμενο κίνδυνο που δεν μπορεί να εντοπιστεί ή να εξαλειφθεί^{60,61}. Επ' αόριστον αντιπηκτική αγωγή συνίσταται συνήθως σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή ή προσθετικές καρδιακές βαλβίδες, καθώς επίσης και σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα εγγύς φλεβοθρόμβωση, κακοήθειες, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο ή ελλείψεις της αντιθρομβίνης III, της πρωτεΐνης C ή της πρωτεΐνης S⁶²⁻⁶⁴. Η αντιπηξία σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας αποτελεί ένα σύνθετο πρόβλημα όπου η από του στόματος ηπαρίνη μπορεί να παίξει ένα σημαντικό ρόλο. Η αντιπηκτική θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ενδείκνυται για την πρόληψη ή τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, για την πρόληψη και τη θεραπεία της πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς με μηχανικές καρδιακές βαλβίδες και για τη θεραπεία των επιπλοκών της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα ή άλλη θρομβοφιλία και ιστορικό προηγούμενων επιπλοκών εγκυμοσύνης^{65,66}. Τα κουμαρινικά περνούν στον πλακούντα και μπορεί να προκαλέσουν χαρακτηριστικές βλάβες στο έμβρυο κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης⁶⁷. Γι' αυτό, αντενδείκνυται η ουαρφαρίνη κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, ακόμη και καθ' όλη τη διάρκειά της. Οι MTH και οι ΧΜΒΗ δεν περνούν στον πλακούντα και συνεπώς θεωρούνται ασφαλείς για τις εγκύους.

Εργαστηριακή και κλινική ανάπτυξη της ηπαρίνης από το στόμα

Οι στόχοι των αρχικών κλινικών μελετών της από του στόματος ηπαρίνης-SNAC περιλάμβαναν τη διερεύνηση α) της ασφάλειας και της ανοχής των διαλυμάτων ηπαρίνης/SNAC, β) του γεγονότος ότι η από του στόματος ηπαρίνη χωρίς SNAC δεν απορροφάται, γ) του ότι το SNAC από μόνο του δεν επιδρά στην ηπηκτικότητα και δ) του καθορισμού της ελάχιστης δόσης από του στόματος ηπαρίνης που απαιτείται για την αναμε-

νόμενη φαρμακολογική δράση όταν συνδυάζεται με τη μέγιστη ασφαλή δόση SNAC. Μια δόση 30.000 μονάδων MTH ή μόνου SNAC σε δόσεις από 1.4 έως 10.5 gr χορηγήθηκε από το στόμα. Οι παράμετροι που μετρήθηκαν (aPTT, TFPI, αντι-IIa και Χα) δεν εμφάνισαν μεταβολή και στις δύο περιπτώσεις. Σε μια επόμενη μελέτη, χορηγήθηκαν από το στόμα διαλύματα με συνδυασμό SNAC (10.5gr) και 10.000 ή 20.000 ή 30.000 μονάδες MTH. Παρατηρήθηκαν αυξημένες τιμές aPTT, αντι-IIa και Χα μόνο μετά από χορήγηση 20.000 ή 30.000 μονάδων ηπαρίνης¹³. Στη συνέχεια, παρασκευάστηκε ένα άγευστο διάλυμα SNAC/ηπαρίνης και μελετήθηκε μια ορισμένη δόση SNAC (2.25gr) σε συνδυασμό με κλιμακούμενες δόσεις ηπαρίνης (30.000, 60.000, 90.000 και 150.000 μονάδες). Μετά από χορήγηση από το στόμα, τα άτομα της μελέτης εμφάνισαν δοσοεξαρτώμενη παράταση της μέσης aPTT και του αντι-Χα, όπως φαίνεται στο σχήμα 2. Η ασφάλεια, η ανοχή και οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του άγευστου διαλύματος μελετήθηκαν περαιτέρω σε μελέτη που περιέλαβε 12 υγιείς ενήλικες (18-59 ετών) και 12 υγιείς υπερηλίκους (μεγαλύτερους των 60 ετών). Σε αυτή την ανοιχτή μελέτη, τα άτομα έλαβαν από το στόμα 15 ml άγευστου διαλύματος ηπαρίνης/SNAC (90.000 μονάδες/2.25gr) ανά 8 ώρες, είτε 1 ώρα πριν είτε 2 ώρες μετά από το γεύμα, έως τον τελικό αριθμό των 16 δόσεων, κατά τη διάρκεια 6 ημερών. Η μελέτη έδειξε ότι οι μεγαλύτερες αυξήσεις της aPTT συνέβησαν μετά τη λήψη του συνδυασμού ηπαρίνης/SNAC σε σύγκριση με την υποδόρια χορήγηση ηπαρίνης. Στους υπερηλίκους παρατηρήθηκε μια τάση μεγαλύτερης αύξησης των aPTT και αντι-Χα.

Συμπέρασμα

Αν και η MTH έχει χρησιμοποιηθεί επί δεκαετίες, οι προσπάθειες μετατροπής είτε της MTH είτε των ΧΜΒΗ σε δισκία υπήρξαν απογοητευτικές. Οι πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η προσθήκη ενός μορίου μεταφοράς, όπως το SNAC, μπορεί να διευκολύνει την εντερική απορρόφηση τόσο της MTH όσο και των ΧΜΒΗ και να δώσει επίπεδα πλάσματος που είναι αποτελεσματικά για την πρόληψη και τη θεραπεία της θρομβοεμβολικής νόσου σε πειραματόζωα και ανθρώπους. Σε μια τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμασία φάσης III, φάνηκε ότι ο συνδυασμός ηπαρίνης-SNAC μείωσε την επίπτωση της εγγύς φλεβοθρόμβωσης σε ασθενείς που χειρουργούνται για αντικατάσταση ισχίου, με δοσοεξαρτώμενο τρόπο και σε σύγκριση με την κλασική υποδόρια χορήγηση ΧΜΒΗ. Η απόδειξη αυτή της αποτελεσματικότητας της από του στόματος χορήγησης απαιτεί περαιτέρω τεκμηρίωση. Η στοματική οδός χορήγησης παραμένει η ασφαλέστερη, η ευκολότερη και η οικονομικότερη. Η συμμόρφωση των ασθενών ανεβαίνει κατακόρυφα με τη χορήγηση των φαρμάκων από το στόμα. Όπως συμβαίνει με όλους τους νέους θεραπευτικούς παράγοντες, παραμένει πάντοτε μια επιφύλαξη που σχετίζεται με απρόσμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Η MTH και οι ΧΜΒΗ χρησιμοποιούνται εδώ και χρόνια. Αν και συσχετίζονται με ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως οι αιμορραγίες και η οστεοπόρωση, οι καταστάσεις αυτές αναγνωρίζονται και αντιμετωπίζονται και είναι μάλλον απίθανο οι από του στόματος ηπαρίνες να προκαλούν νέες, σοβαρές παρενέργειες.

Βιβλιογραφία

- Gustafsson D, Bylund R, Antonsson T, Nilsson I, Nystrom JE, Eriksson U, Bredberg U, Teger-Nilsson AC. A new oral anticoagulant: the 50-year challenge. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3:649-659.
- Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107:122-30.
- Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, Moia M, Guazzaloca

- G, Bertoldi A, Tomasi C, Scannapieco, Gianluigi, Ascani A, Villalta S, Frulla M, Mosena L, Girolami A, Vaccarino A, Alatri A, Palareti G, Marchesi M, Ambrosio GB, Parisi R, Doria S, Steidl L, Ambrosini F, Silingardi M, Ghirarduzzi A, Iori I, Ageno W. The Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators: Three Months versus One Year of Oral Anticoagulant Therapy for Idiopathic Deep Venous Thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 345:165-169.
4. Brass LM, Krumholz HM, Scinto JM, Radford M. Warfarin use among patients with atrial fibrillation. *Stroke* 1997; 28:2382-2389.
 5. Buckingham TA, Hatala R. Anticoagulants for atrial fibrillation: Why is the treatment rate so low? *Clin Cardiol* 2002; 25:447-454.
 6. Bungard TJ, Ackman ML, Ho G, Tsuyuki RT. Adequacy of anticoagulation in patients with atrial fibrillation coming to a hospital. *Pharmacotherapy* 2000; 20:1060-1065.
 7. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med* 2000; 160:41-46.
 8. Donnan GA, Dewey HM, Chambers BR. Warfarin for atrial fibrillation: the end of an era? *Lancet Neurol* 2004; 3:305-308.
 9. Di Nisio M, Middeldorp S, Buller HR. Direct Thrombin Inhibitors. *N Engl J Med* 2005; 353:1028-1040.
 10. Leone-Bay A, Paton DR, Variano B, Leipold H, Rivera T, Miura- Fraboni J, Baughman RA, Santiago N. Acylated non-alpha-amino acids as novel agents for the oral delivery of heparin sodium, USP. *J Control Release* 1998; 50:41-49.
 11. Rivera TM, Leone-Bay A, Paton DR, Leipold HR, Baughman RA. Oral delivery of heparin in combination with sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl)amino]caprylate: pharmacological considerations. *Pharm Res* 1997; 14:1830-1834.
 12. Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991 May 30; 324(22):1565-74.
 13. Baughman RA, Kapoor SC, Agarwal RK, Kisicki J, Catella-Lawson F, FitzGerald GA. Oral delivery of anticoagulant doses of heparin. A randomized, double-blind, controlled study in humans. *Circulation* 1998; 98:1610-1615.
 14. Berkowitz SD, Marder VJ, Kosutic G, Baughman RA. Oral heparin administration with a novel drug delivery agent (SNAC) in healthy volunteers and patients undergoing elective total hip arthroplasty. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1914-1919.
 15. Pineo G, Hull R, Marder V. Oral delivery of heparin: SNAC and related formulations. *Best Pract Res Clin Haematol* 2004; 17:153-160.
 16. Wu SJ, Robinson JR. Transport of human growth hormone across Caco-2 cells with novel delivery agents: evidence for P-glycoprotein involvement. *J Control Release* 1999; 62:171-177.
 17. Wu SJ, Robinson JR. Transcellular and lipophilic complex-enhanced intestinal absorption of human growth hormone. *Pharm Res* 1999; 16:1266-1272.
 18. Mlynek GM, Calvo LJ, Robinson JR. Carrier-enhanced human growth hormone absorption across isolated rabbit intestinal tissue. *Int J Pharm* 2000; 197:13-21.
 19. Leone-Bay A, Leipold H, Sarubbi D, Variano B, Rivera T, Baughman RA. Oral delivery of sodium cromolyn: preliminary studies in vivo and in vitro. *Pharm Res* 1996; 13:222-226.
 20. Milstein SJ, Leipold H, Sarubbi D, Leone-Bay A, Mlynek GM, Robinson JR, Kasimova M, Freire E. Partially unfolded proteins efficiently penetrate cell membranes – implications for oral drug delivery. *J Control Release* 1998; 53:259-267.
 21. Leone-Bay A, Sato M, Paton D, Hunt AH, Sarubbi D, Carozza M, Chou J, McDonough J, Baughman RA. Oral delivery of biologically active parathyroid hormone. *Pharm Res* 2001; 18:964-970.
 22. Brayden D, Creed E, O'Connell A, Leipold H, Agarwal R, Leone-Bay A. Heparin absorption across the intestine: effects of sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl)amino] caprylate in rat in situ intestinal instillations and caco-2 monolayers. *Pharm Res* 1997; 14:1772-1779.
 23. Malkov D, Wang HZ, Dihn S, Gomez-Orellana I. Pathway of oral absorption of heparin with N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino]caprylate. *Pharm Res* 2002; 19:1180-1184.
 24. Malkov D, Angelo R, Wang HZ, Flanders E, Tang H, Gomez-Orellana I. Oral delivery of insulin with the eligen technology: mechanistic studies. *Curr Drug Deliv* 2005; 2:191-197.
 25. Gonze MD, Manord JD, Leone-Bay A, Baughman RA, Garrard CL, Sternbergh WC 3rd, Money SR. Orally administered heparin for preventing deep venous thrombosis. *Am J Surg* 1998; 176:176-178.
 26. Welt FG, Woods TC, Edelman ER. Oral heparin prevents neointimal hyperplasia after arterial injury: inhibitory potential depends on type of vascular injury. *Circulation* 2001; 104:3121-3124.
 27. Salartash K, Gonze MD, Leone-Bay A, Baughman R, Sternbergh WC 3rd, Money SR. Oral low-molecular weight heparin and delivery agent prevents jugular venous thrombosis in the rat. *J Vasc Surg* 1999; 30:526-531.
 28. Salartash K, Lepore M, Gonze MD, Leone-Bay A, Baughman R, Sternbergh WC 3rd, Bowen JC, Money SR. Treatment of experimentally induced caval thrombosis with oral low molecular weight heparin and delivery agent in a porcine model of deep venous thrombosis. *Ann Surg* 2000; 231:789-794.
 29. Leone-Bay A, Agarwal A, Rivera-Schaub T, Gerspach L, Baughman RA. Oral low molecular weight heparin absorption from solution and solid dosage forms in rat, dog and monkey models. *Pharmaceutical Technology* 2002; 3:38-46.
 30. Wang L, Brown JR, Varki A, Esko JD. Heparin's anti-inflammatory effects require glucosamine 6-O-sulfation and are mediated by blockade of L- and P-selectins. *J Clin Invest* 2002; 110:127-136.
 31. Perretti M, Page CP. Heparin and inflammation: a new use for an old GAG? *Gut* 2000; 47:14-15.
 32. Linhardt RJ. Heparin-induced cancer cell death. *Chem Biol* 2004; 11:420-422.
 33. Bergamaschini L, Donarini C, Rossi E, De Luigi A, Vergani C, De Simoni MG. Heparin attenuates cytotoxic and inflammatory activity of Alzheimer amyloid-beta in vitro. *Neurobiol Aging* 2002; 23:531-536.
 34. Bergamaschini L, Rossi E, Storini C, Pizzimenti S, Distaso M, Perego C, De Luigi A, Vergani C, De Simoni MG. Peripheral treatment with enoxaparin, a low molecular weight heparin, reduces plaques and beta-amyloid accumulation in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2004; 24:4181-4186.
 35. Borsig L, Wong R, Feramisco J, Nadeau DR, Varki NM, Varki A. Heparin and cancer revisited: Mechanistic connections involving platelets, P-selectin, carcinoma mucins and tumor metastasis. *PNAS* 2001; 98:3352-3357.
 36. Borsig L. Selectins Facilitate Carcinoma Metastasis and Heparin Can Prevent Them. *News Physiol Sci* 2004; 19:16-21.
 37. Hirsh J, van Aken W, Gallus A, Dollery C, Cade J, Yung W. Heparin kinetics in venous thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation* 1976; 53:691-695.
 38. Olson JD, Arkin CF, Brandt JT, Cunningham MT, Giles A, Koepke JA, Witte DL. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: laboratory monitoring of unfractionated heparin therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122:782-798.
 39. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:1885-2035.
 40. Broze GJ Jr. Tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost* 1995; 74:90-93.
 41. Mousa SA, Bozarth J, Barrett JS. Pharmacodynamic properties of the low molecular weight heparin, tinzaparin: effect of molecular weight distribution on plasma tissue factor pathway inhibitor in healthy human subjects. *J Clin Pharmacol* 2003; 43:727-734.
 42. Alban S. Molecular weight-dependent influence of heparin on the form of tissue factor pathway inhibitor circulating in plasma. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27:503-511.
 43. Bendz B, Hansen JB, Andersen TO, Ostergaard P, Sandset PM. Partial depletion of tissue factor pathway inhibitor during subcutaneous administration of unfractionated heparin, but not with two low molecular weight heparins. *Br J Haematol* 1999; 107:756-762.
 44. Abubakar K, Smith B, Monkman S, Webber C, deSa D, Roberts R. Heparin Improves Gas Exchange during Experimental Acute Lung Injury in Newborn Piglets. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1620-1625.
 45. Hembrough TA, Ruiz JF, Papathanassiou AE, Green SJ, Strickland DK. Tissue factor pathway inhibitor inhibits endothelial cell proliferation via association with the very low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem* 2001; 276:12241-12248.
 46. Bajaj MS, Bajaj SP. Tissue factor pathway inhibitor: potential therapeutic applications. *Thromb Haemost* 1997; 78:471-477.
 47. Hathcock J. Vascular biology-the role of tissue factor. *Semin Hematol* 2004; 41:30-34.
 48. Van Den Belt AG, Prins MH, Lensing AW, Castro AA, Clark OA, Atallah AN, Burihan E. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2000.
 49. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:2875-3105.
 50. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318:1162-1173.
 51. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988; 208:227-240.
 52. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Buller HR, Dekker E, Hommes DW, Vandenbroucke JP, Brier E. Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* 1992; 340:152-156.
 53. Kakkar VV, Cohen AT, Edmonson RA, Phillips MJ, Cooper DJ, Das SK, Maher KT, Sanderson RM, Ward VP, Kakkar S. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. The Thromboprophylaxis Collaborative Group. *Lancet* 1993; 341:259-265.
 54. Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, Hauch O. Prophylaxis of postoperative thromboembolism with low molecular weight heparins. *Br J Surg* 1993; 80:689-704.
 55. Thomas DP. Does low molecular weight heparin cause less bleeding? *Thromb Haemost* 1997; 78:1422-1425.
 56. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332:1330-1335.
 57. Lindhoff-Last E, Nakov R, Misselwitz F, Breddin HK, Bauersachs R. Incidence and clinical relevance of heparin-induced antibodies in patients with deep vein thrombosis treated with unfractionated or low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol* 2002; 118:1137-1142.
 58. Locke CF, Dooley J, Gerber J. Rates of clinically apparent heparin-induced thrombocytopenia for unfractionated heparin vs. low molecular weight heparin in non-surgical patients are low and similar. *Thromb J* 2005; 3:4.
 59. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation* 2006; 113:e409-e449.
 60. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985; 2:515-518.
 61. Schulman S. Optimal duration of oral anticoagulant therapy in venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78:693-698.
 62. Mok CK, Boey J, Wang R, Chan TK, Cheung KL, Lee PK, Chow J, Ng RP, Tse TF. Warfarin versus dipyridamole-aspirin and pentoxifylline- aspirin for the prevention of prosthetic heart valve thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *Circulation* 1985; 72:1059-1063.
 63. Hirsh J. Current anticoagulant therapy – unmet clinical needs. *Thromb Res* 2003; 109:S1-8.
 64. Hirsh J. Advances and contemporary issues in prophylaxis for deep vein thrombosis. *Chest* 2003; 124:3475-3485.
 65. Hanania G. Management of anticoagulants during pregnancy. *Heart* 2001; 86:125-126.
 66. Sbarouni E, Oakley CM. Outcome of pregnancy in women with valve prostheses. *Br Heart J* 1994; 71:196-201.
 67. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980; 68:122-140.
 68. Kearon C. Duration of venous thromboembolism prophylaxis after surgery. *Chest* 2003; 124:3865-3925.
 69. Hull R, Kakkar AK, Marder VJ, Baughman R, Leone-Bay A, Goldberg M. Oral SNAC-heparin vs. enoxaparin for preventing venous thromboembolism following total hip replacement. *Blood* 2001; 100.
 70. Majuru S. Advances in the Oral Delivery of Heparin from Solid Dosage Forms Using Emisphere's eligen® Oral Drug Delivery Technology. *Drug Delivery Technology* 2004; 4:84-89.