

Tratamentul cu anticoagulante orale noi în practica medicului de familie

Treatment with new oral anticoagulants in the family medicine practice

Şef Lucr. Dr. Camelia DIACONU^{1,2}, Asist. Univ. Dr. Giorgiana DEDIU^{1,3},
Asist. Univ. Dr. Mădălina ILIE¹, Asist. Univ. Dr. Mihaela Adela IANCU¹

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

²Clinica de Medicină Internă, Spitalul Clinic de Urgență București

³Clinica de Medicină Internă, Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Ioan”, București

REZUMAT

Antagoniștii de vitamina K au reprezentat timp de peste 50 de ani singura opțiune de tratament anticoagulant oral, deși grevată de numeroase interacțiuni alimentare și medicamentoase, cu impact direct asupra siguranței și eficacității acestui tratament. Complicațiile frecvente ale tratamentului anticoagulant cu antivitamine K au condus la necesitatea apariției unor anticoagulante orale noi (ACON). Principalele ACON utilizate actualmente sunt dabigatran, rivaroxaban și apixaban. ACON au o serie de avantaje față de antivitaminele K: mai puține interacțiuni medicamentoase, lipsa interacțiunilor alimentare, debut rapid al acțiunii anticoagulante, clearance rapid, lipsa necesității monitorizării INR. Tratamentul cu ACON trebuie individualizat în funcție de vârsta bolnavului, comorbiditățile și antecedentele acestuia, statusul funcției renale, medicația concomitentă. Având în vedere faptul că experiența cu ACON este încă limitată în practică, medicii care monitorizează acești pacienți, inclusiv medicii de familie, trebuie să acorde o atenție sporită și să raporteze eventualele reacții secundare.

Cuvinte cheie: anticoagulant nou, dabigatran, rivaroxaban, apixaban

ABSTRACT

Vitamin K antagonists represented for more than 50 years the only oral anticoagulant treatment option, though encumbered by numerous food and drug interactions, with direct impact on the safety and efficacy of this treatment. The frequent complications of anticoagulant treatment with vitamin K antagonists led to the need for the emergence of new oral anticoagulants (NOAC). The main NOACs used today are dabigatran, rivaroxaban and apixaban. NOAC have a number of advantages over antivitamin K anticoagulants: fewer drug interactions, no food interactions, rapid onset of the anticoagulant action, rapid clearance, no need for INR monitoring. NOAC therapy must be individualized according to patient age, comorbidities and medical history, renal function, concomitant medications. Given that clinical experience with NOAC is still limited in practice, physicians (including family physicians) must monitor these patients and need to pay attention and report any side effects.

Keywords: new anticoagulant, dabigatran, rivaroxaban, apixaban

Adresă de corespondență:

Şef Lucr. Dr. Camelia Diaconu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Clinica de Medicină Internă, Spitalul Clinic de Urgență, Calea Floreasca nr. 8, sector 1, București
E-mail: drcameliaDiaconu@gmail.com

Antagoniștii de vitamina K au reprezentat timp de peste 50 de ani singura opțiune de tratament anticoagulant oral, deși grevată de numeroase interacțiuni alimentare și medicamentoase, cu impact direct asupra siguranței și eficacității acestui tratament. Complicațiile frecvente ale tratamentului anticoagulant cu anti-vitamine K au condus la necesitatea apariției unor anticoagulante orale noi (ACON), cu efect asupra factorilor coagulării, cum sunt factorii Xa și IIa (trombină). Deși, în general, inițierea tratamentului anticoagulant oral, fie cu anti-vitamine K, fie cu ACON, se face de către medicul specialist cardiolog, internist sau neurolog, medicul de familie are rolul de a monitoriza acest tratament din punct de vedere al eficienței, siguranței și posibilelor complicații care pot apărea. De aceea, a devenit necesară cunoașterea de către medicii de familie a medicamentelor anticoagulante orale noi, introduse în schemele de tratament ale pacienților de pe listele proprii.

Ximelagatran, primul anticoagulant oral nou care a fost studiat, este un inhibitor direct al trombinei, eficient în fibrilația atrială nonvalvulară și tromboembolismul venos, așa cum au arătat studiile desfășurate în anii 2000-2005. Ximelagatranul a fost aprobat pentru ambele indicații în mai multe țări europene, însă a fost retras de pe piață în anul 2006, din cauza unei incidențe crescute a efectelor toxice hepatice. Ulterior, au apărut alte anticoagulante orale de tip nou, cu un profil farmacocinetic mai stabil, mai sigure, fără interacțiuni semnificative alimentare sau medicamentoase, care se pot administra în doză fixă, fără necesitatea monitorizării de rutină a parametrilor coagulării. Anticoagulantele orale noi au fost studiate în principal pentru utilizarea lor în boala tromboembolică și fibrilația atrială nonvalvulară.

Din punct de vedere farmacologic, ACON sunt fie inhibitori direcți de trombină (dabigatran), fie inhibitori ai factorului Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Inhibitorii direcți ai trombinei inactivează trombina și limitează trombogeneza, ca și creșterea în dimensiuni a trombilor deja constituiți (1). Dabigatranul, al doilea inhibitor direct al trombinei care a apărut după ximelagatran, nu are efect hepatotoxic și a fost aprobat pentru prevenția accidentului vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială nonvalvulară și pentru prevenția tromboembolismului venos la populațiile de pacienți aflate la risc. Inhibitorii factorului Xa inhibă direct enzima responsabilă de formarea trombinei și sunt reprezentați de apixaban și rivaroxaban (2).

Dabigatran este aprobat pentru prevenția accidentului vascular cerebral și a embolismului sistemic la adulții cu fibrilație atrială nonvalvulară și pentru profilaxia primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit artroplastie totală de șold sau genunchi. Dovezile referitoare la dabigatran au provenit din studiul RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy with dabigatran etexilate trial). (3) În acest studiu, dabigatran administrat în doză de 150 mg de două ori/zi a fost superior warfarinei, fără diferențe semnificative în rata de apariție a hemoragiilor majore. Hemoragiile gastrointestinale au fost mai frecvente la pacienții tratați cu dabigatran 150 mg de două ori/zi. (3). Dabigatranul administrat în doză de 110 mg de două ori/zi nu a fost inferior warfarinei pentru endpoint-ul primar (stroke și embolism sistemic), cu o reducere de 20% a hemoragiilor majore. (3). Peste 80% din dabigatran se excretă renal, astfel încât acesta nu se administrează la pacienții cu un clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min/1,73 m².

Rivaroxaban este un inhibitor direct de factor Xa și al doilea anticoagulant oral nou aprobat atât în Europa, cât și în SUA, ulterior publicării rezultatelor studiului ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). (4) Se absoarbe rapid și atinge concentrația plasmatică maximă după 2-4 ore de la administrarea orală. (5-10) Aproximativ 2/3 din doza administrată de rivaroxaban este metabolizată hepatic via citocromul P450, de aceea este contraindicată asocierea cu itraconazol și voriconazol, din cauza creșterii riscului de sângerare. Având în vedere faptul că 1/3 din rivaroxaban se elimină renal, acesta este, de asemenea, contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă. Studiul ROCKET AF a dovedit că rivaroxabanul nu este inferior warfarinei pentru prevenția stroke-ului și a embolismului sistemic, neexistând diferențe în ceea ce privește riscul de sângerare majoră, deși frecvența hemoragiilor fatale și cerebrale a fost mai mică la pacienții tratați cu rivaroxaban. Foarte important, rata mortalității a fost similară la ambele grupuri (cel tratat cu warfarină și cel tratat cu rivaroxaban). Pentru prevenția stroke-ului la pacienții cu fibrilație atrială nonvalvulară și cu funcția renală normală, doza de rivaroxaban este de 20 mg o dată pe zi, iar la cei cu clearance

al creatininei 30-49 ml/min/1,73 m² doza este de 15 mg/zi. Nu se recomandă pacienților cu clearance al creatininei sub 30 ml/min/1,73 m². Rivaroxabanul a fost aprobat și pentru tromboza venoasă profundă și trombembolismul pulmonar, în doză de 15 mg de două ori/zi timp de 3 săptămâni, urmată de 20 mg o dată pe zi timp de 3-6 luni.

Apixaban este un alt inhibitor direct selectiv de factor Xa aprobat pentru prevenția stroke-ului și trombembolismului la pacienții cu fibrilație atrială nonvalvulară. Atinge concentrația plasmatică maximă la 1-4 ore după administrare. (11-13) Doza recomandată este de 5 mg de două ori/zi la pacienții cu funcție renală normală și 2,5 mg de două ori/zi la cei cu vârsta peste 80 de ani, greutate corporală sub 60 kg și creatinină serică mai mare de 1,5 mg/dL. Apixabanul este metabolizat în ficat, fiind de aceea contraindicată administrarea concomitentă cu alte medicamente metabolizate pe calea CYP3A4. (14) Dovezile în legătură cu eficiența apixabanului provin din studiile ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events în AF) (14) și AVERROES (Apixaban versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment). (15) În studiul ARISTOTLE, apixaban a fost superior warfarinei în ceea ce privește reducerea stroke-ului ischemic și hemoragic și a evenimentelor tromboembolice, cu o mortalitate de orice cauză mai scăzută în grupul pacienților tratați cu apixaban. (14) Trialul AVERROES a fost oprit prematur datorită unui beneficiu clar al apixaban-ului față de aspirină, la pacienții care nu erau candidați pentru tratamentul cu anti-tamine K. (15)

Edoxaban este un inhibitor reversibil al factorului Xa, aprobat recent în SUA; are o absorbție rapidă, atingând o concentrație plasmatică maximă după 1-2 ore de la administrare. Aproximativ 50% din edoxaban se elimină pe cale renală. Se recomandă înjumătățirea dozei de edoxaban la pacienții cu clearance al creatininei <50 ml/min/1,73 m², ca și la cei cu greutate corporală <60 kg sau aflați în tratament concomitent cu verapamil ori chinidină. (16-19) Edoxabanul a fost cercetat în studiul ENGAGE AF-TIMI (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction), care a comparat edoxabanul (doză de 30 și 60 mg zilnic) cu warfa-

rină la pacienți cu fibrilație atrială nonvalvulară (20) în ceea ce privește prevenția accidentului vascular ischemic. Edoxabanul a avut un profil de siguranță bun în acest studiu, cu o incidență redusă a hemoragiilor majore. Rata deceselor de cauză cardiovasculară a fost, de asemenea, mai redusă la pacienții care au primit edoxaban.

O proporție din ce în ce mai mare de pacienți cu indicație de tratament anticoagulant cronic solicită prescrierea noilor anticoagulante orale, care se administrează în doze fixe și nu necesită controlul periodic al INR-ului. În fața acestor pacienți, mulți dintre ei aflați sub tratament cronic cu anti-tamine K (în România cu acenocumarol), medicul trebuie să decidă dacă este benefică schimbarea tratamentului cu un anticoagulant de tip nou. În general, dacă bolnavul respectiv are valori relativ stabile ale INR-ului sub tratament cu acenocumarol, beneficiul clinic al schimbării tratamentului cu un ACON este limitat, motivul schimbării fiind numai opțiunea pacientului pentru acest tip de tratament. Situația este diferită în cazul pacienților cu valori foarte variabile ale INR-ului, la care poate fi luată în considerare schimbarea tratamentului cu un ACON.

Toate ACON sunt excretate renal în procente variabile, astfel încât sunt contraindicate la pacienții cu disfuncție renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min/1,73 m²). Cele mai importante interacțiuni medicamentoase ale ACON sunt cu verapamilul și amiodarona, care pot crește concentrațiile serice circulante ale ACON. De asemenea, ACON sunt contraindicate la pacienții cu proteze valvulare mecanice, la care anti-taminele K au rămas opțiunea de tratament anticoagulant.

O altă problemă o reprezintă alegerea anticoagulantului oral nou cel mai potrivit în funcție de profilul clinic al pacientului. Factorii care trebuie luați în considerare sunt complianța pacientului, comorbiditățile acestuia și alte tratamente medicamentoase administrate concomitent cu ACON, care pot interfera cu metabolismul acestuia. (21) Dabigatranul și apixabanul se administrează de două ori pe zi, iar rivaroxabanul o singură dată pe zi, fiind preferat la cei cu complianța mai redusă. (21) Dabigatranul este preferat la pacienții cu un risc mare de stroke (scor CHADS-VASC mare), în doză de 150 mg de două ori/zi, sau cu risc înalt de sângerare, în doză de 110 mg de două ori/zi. (21) Rivaroxabanul se administrează la bolnavii cu antecedente de stroke, cei cu fenomene dispeptice sau cu probleme legate de complianța redusă, în doză de

20 mg/zi. (21) Apixabanul este preferat la pacienții cu risc crescut de sângerare (inclusiv gastrointestinală) (doză 5 mg/zi), la vârstnici (>80 de ani), cu afectarea funcției renale (în doză de 2,5 mg/zi). (21)

Datorită debutului rapid al acțiunii, farmacocineticii stabile și lipsei unor interacțiuni medicamentoase importante, ACON nu necesită monitorizarea de laborator a efectului anticoagulant. Timpul de protrombină rămâne practic nemodificat la dozele terapeutice de dabigatran în comparație cu rivaroxaban și apixaban, în timp ce aPTT este mai sensibil la dabigatran. (21)

În concluzie, ACON se regăsesc din ce în ce mai des în schemele de tratament ale pacienților cu indicație de anticoagulare orală din România, fie din motive justificate clinic, fie la solicitarea pacienților ori ca urmare a dificultății monitorizării INR-ului la pacienții aflați în tratament cu acenocumarol. ACON au o serie de avantaje: mai puține interacțiuni medicamentoase, fără in-

teracțiuni alimentare, debut rapid al acțiunii anticoagulante, clearance rapid, fără necesitatea monitorizării INR. Tratamentul cu ACON trebuie individualizat în funcție de vârsta bolnavului, comorbiditățile și antecedentele acestuia, funcția renală, medicația concomitentă. Având în vedere faptul că experiența cu ACON este încă limitată în practică, medicii care monitorizează acești pacienți, inclusiv medicii de familie, trebuie să acorde o atenție sporită și să raporteze eventualele reacții secundare. O limitare importantă a utilizării ACON, cel puțin în România, o constituie prețul, mult mai mare decât al acenocumarolului. O altă limitare este impusă de lipsa unui antidot specific care să poată fi utilizat în cazul complicațiilor hemoragice. În SUA a fost aprobat până la această oră un singur agent de reversie, idarucizumab, care poate fi utilizat la pacienții cu evenimente hemoragice aflați în tratament cu dabigatran; alți astfel de agenți se află încă în studiu.

BIBLIOGRAFIE

- Weitz J.I. – Factor Xa or thrombin: is thrombin a better target? *J Thromb Haemost* 2007; 5(Suppl 1):65-67.
- Yong C.M., Boyle A.J. – Factor Xa inhibitors in acute coronary syndromes and venous thromboembolism. *Curr Vasc Pharmacol* 2010; 8:5-11.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. – Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12):1139-1151.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. – Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883-891.
- Gnoth M.J., Buethorn U., Muenster U., et al. – In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 338:372-380.
- Mueck W., Kubitzka D., Becka M. – Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:455-466
- Laux V., Perzborn E., Kubitzka D. et al. – Preclinical and clinical characteristics of rivaroxaban: a novel, oral, direct factor Xa inhibitor. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33: 515-523.
- Perzborn E., Strassburger J., Wilmen A., et al. – In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939 – an oral, direct factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2005; 3:514-521.
- Kubitzka D., Becka M., Wensing G., et al. – Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 – an oral, direct factor Xa inhibitor – after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61:873-880.
- Rohde G. – Determination of rivaroxaban – a novel, oral, direct factor Xa inhibitor – in human plasma by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2008; 872:43-50.
- Luetzgen J.M., Bozarth T.A., Bozarth J.M., et al. – In vitro evaluation of apixaban, a novel potent, selective and orally bioavailable factor X inhibitor. In: Proceedings of American Society of Hematology Annual Meeting Exposition 48th, Orlando, Abstr. 4130, Washington, DC, 2006.
- Pinto D.J., Orwat M.J., Koch S., et al. – Discovery of 1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-dro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide (apixaban, BMS-562247), a highly potent, selective, efficacious, and orally bioavailable inhibitor of blood coagulation factor Xa. *J Med Chem* 2007; 50:5339-5356.
- He K., Luetzgen J.M., Zhang D., et al. – Preclinical pharmacokinetic and metabolism of apixaban, a potent and selective factor Xa inhibitor. In: Proceedings of American Society of Hematology Annual Meeting Exposition, 48th, Orlando, Abstr. 910, Washington, DC, 2006.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. – ARISTOTL Committees and Investigators. Apixaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-992.
- Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., et al. – Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364:806-817
- Ogata K., Mendell-Harary J., Tachibana M., et al. – Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50:743-753.
- Matsushima N., Lee F., Sato T., et al. – Bioavailability and safety of the factor Xa inhibitor edoxaban and the effects of quinidine in healthy subjects. *Clin Pharm Drug Dev* 2013; 2:358-366.
- Matsushima N., Lee F., Sato T., et al. – Absolute bioavailability of edoxaban in healthy subjects. *AAPS J* 2011;13 (Suppl 2):T2362.
- Salazar D.E., Mendell J., Kastrissios H., et al. – Modelling and simulation of edoxaban exposure and response relationships in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2012; 107:925-936.
- Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., et al. – Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369:2093-2104.
- Hinojar R., Jimenez-Natcher J.J., Fernandez-Golfín C., et al. – New oral anticoagulants: a practical guide for physicians. *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacology* 2015; 1:134-145.