

NOI MEDICAMENTE ANTICOAGULANTE ORALE PENTRU PREVENIREA TROMBOEMBOLISMULUI VENOS

New anticoagulant oral medicines for preventing venous thromboembolism

Dr. Nicoleta Simona Bengea, Conf. Dr. Marian Sorin Paveliu
Universitatea „Titu Maiorescu“, București

REZUMAT

Medicația anticoagulantă reprezintă tratamentul de primă intenție în tromboza venoasă profundă și tromboembolismul pulmonar. Terapia anticoagulantă folosită până în prezent a inclus medicamente cu acțiune rapidă și administrare parenterală (heparina nefracționată, heparinele cu greutate moleculară mică) folosite pentru prevenirea tromboembolismului venos și ca tratament inițial în tromboembolia arterială și venoasă, și antivitaminile K sau antagoniștii vitaminelor K ce se administrează pe cale orală (warfarina și acenocumarolul) folosiți ca tratament oral de lungă durată. Mecanismele de acțiune ale acestora enumerate mai sus se bazează fie pe inhibarea indirectă a mai multor factori de coagulare activați, fie pe blocarea sintezei anumitor factori de coagulare. Medicamentele apărute în ultimii ani se bazează pe blocarea directă, specifică a factorului de coagulare activat (fXa) cum este apixabanul sau a trombinei cum este dabigatranul etexilat. Articolul de față trece în revistă noi terapii anticoagulante orale existente în practică (ex. dabigatranul) sau în curs de licențiere (ex. apixabanul).

Cuvinte cheie: anticoagulante, tromboza venoasă profundă, dabigatran etexilat, apixaban

ABSTRACT

The anticoagulant therapy has an essential role for the prevention and therapy of thromboembolic diseases.

Anticoagulant therapy used to date has included fast-acting drugs with parenteral administration (unfractionated heparin, low molecular weight heparins) used to prevent venous thromboembolism and also as initial therapy in arterial and venous thromboembolism and vitamin K antagonists or antivitamin K administered orally (warfarine and acenocoumarol) used as long-term oral treatment.

The mechanisms of action for the medicines listed above are either based on indirect inhibition of several activated coagulation factors either on blocking the synthesis of certain clotting factors. Drugs arisen in recent years are based on blocking direct specific activated coagulation factor (FXA) as apixabane or thrombin as dabigatran etexilate.

This article review existing new oral anticoagulant therapy on the market (eg dabigatran) or emerging on the market (apixabane).

Key words: anticoagulants, deep vein thrombosis, dabigatran etexilate, apixaban

INTRODUCERE

Medicația anticoagulantă reprezintă tratamentul de primă intenție în tromboza venoasă profundă și tromboembolismul pulmonar, reprezentând cheia reducerii deceselor și a morbidității prin TEV [ghid de practică medicală].

Tromboza venoasă profundă și embolia pulmonară au o mortalitate și o morbiditate înaltă. (1).

Tratamentele medicamentoase utilizate în tromboza venoasă profundă sunt: heparina nefracționată, heparina fracționată, anticoagulantele orale (warfarină, acenocumarol); precum și heparinele cu greutate moleculară mică (LMWH). Au apărut noi

Adresa de corespondență:

Conf. Dr. Marian Sorin Paveliu, Universitatea „Titu Maiorescu“, Str. Dâmbovicului, Nr. 22, București
email: sorinpaveliu@yahoo.com

medicamente cu mecanisme de acțiune inovative, unele fiind deja pe piață (cum este dabigatranul etexilat) care a obținut autorizația de punere pe piață în SUA iar altele fiind încă în cercetare, ca de exemplu apixabanul, care este încă în faza de evaluare clinică (2).

Utilizarea clinică a agenților anticoagulanți folosiți în prezent (heparinele și antagoniștii vitaminelor K) se asociază cu unele limitări: inconveniența administrării parenterale (în cazul heparinelor), indicele terapeutic redus, numeroasele interacțiuni medicamentoase și cu alimentele (în cazul antagoniștilor de vitamine K) și cu riscuri fatale, (3, 4). De aceea, industria farmaceutică a căutat noi anticoagulante care pot înlătura inconvenientele clasice ale medicamentelor utilizate în prezent.

Caracteristicile unui anticoagulant ideal includ administrarea orală, eficacitate sporită în reducerea evenimentelor trombotice, un răspuns predictibil și caracteristici cinetice predictibile, o rată redusă de sângerări, să nu necesite monitorizarea de rutină a coagulării, să aibă un indice terapeutic mare, să nu necesite ajustarea dozei, să nu interacționeze cu alimentele sau cu alte medicamente etc. (5)

MOTIVELE ALEGERII TROMBINEI ȘI FACTORULUI Xa CA ȚINTE ALE UNOR NOI MEDICAMENTE ANTICOAGULANTE

Trombina și factorul Xa sunt principalele ținte ale noilor medicamente anticoagulante, deoarece reprezintă puncte comune ale cascadei enzimatică a coagulării.

Mai mult însă, factorul Xa reprezintă un loc major de amplificare, respectiv o moleculă a acestuia, catalizând formarea a aproximativ 1000 molecule de trombină iar funcțiile factorului Xa par a fi strâns legate de producerea coagulării și a inflamației (6), (7).

NOI MEDICAMENTE ANTICOAGULANTE ORALE

Există mai multe noi medicamente anticoagulante orale care sunt deja pe piață sau se află încă în cercetare clinică:

- inhibitorii direcți ai factorului Xa cum sunt rivaroxabanul și apixabanul;
- inhibitorii direcți ai trombinei: dabigatranul etexilat și ximelagatranul.

Dintre aceștia, dabigatranul și rivaroxabanul au fost recent aprobați în Uniunea Europeană pentru prevenirea trombozei venoase postoperatorii în operațiile de protezare totală la nivelul șoldului și

genunchiului. Un alt anticoagulant, ximelagatranul, a fost însă retras de pe piață din cauza toxicității sale hepatice evidente (6), (8).

INHIBITORII DIRECȚI AI TROMBINEI ADMINISTRAȚI ORAL

Sunt molecule mici care intervin activ în procesul coagulării sanguine prin legarea la nivelul situsului catalitic activ al trombinei. Inhibitorii direcți ai trombinei se leagă atât la nivelul trombinei libere, cât și de trombina din cheag (trombina din cheag are și ea proprietatea de a iniția cascada coagulării sângelui). Deoarece trombina își amplifică propria generare prin activarea factorilor VII și V, blocarea activității sale reprezintă un pas cheie în anticoagulare. Hirudina a fost primul agent antitrombotic de acest gen, însă fiind utilizat pe cale parenterală nu face obiectul discuției prezente; există două forme recombinante ale acesteia: lepirudina și desirudina, care se utilizează, ca și hirudina, în special la pacienții cu trombocitopenie indusă de heparină (9). Dintre agenții ce se pot utiliza pe cale orală, dabigatranul etexilat este un inhibitor direct al trombinei, fiind însă un pro-drug al dabigatranului (10). Are un debut rapid al acțiunii, după administrarea orală fiind transformat rapid în forma sa activă, efectele sale anticoagulante apar într-un interval de 0,5-2 ore după administrare. Se excretă în proporție de 80% în formă neschimbată prin urină (11). Pacienții cu insuficiență renală severă au fost excluși din populația studiată, deoarece funcția renală afectată duce la prelungirea eliminării, creșterea concentrației plasmatice și a expunerii la dabigatran (12), (13). De asemenea, unii autori atrag atenția asupra faptului că farmacocinetica acestui medicament variază cu vârsta, un factor determinant al acestor variații fiind funcția renală (14).

INHIBITORII DIRECȚI AI FACTORULUI Xa ADMINISTRAȚI ORAL

Aceste medicamente se apropie cel mai mult de profilul unui anticoagulant ideal. Spre deosebire de alte anticoagulante care au ca țintă a acțiunii multiple enzime, implicate în cascada coagulării, inhibitorii orali direcți ai factorului Xa au o singură țintă, locul unde se produce amplificarea extensivă a trombinei. De asemenea, un alt avantaj al acestor noi molecule terapeutice este acela că au o fereastră terapeutică mai largă decât inhibitorii direcți ai trombinei. Nu în ultimul rând s-a constatat că la oprirea tratamentului cu inhibitorii direcți ai trombinei se produce un efect de rebound în generarea

de trombină cu reactivarea intensă a sistemului coagulării, care s-a observat și în cazul opririi terapiei intense și de scurtă durată cu heparină nefracționată la pacienții cu accidente coronariene acute. (15), (16), (17)

Dintre acești inhibitori direcți orali ai factorului Xa, rivaroxabanul a fost deja introdus în practica medicală pentru prevenirea tromboembolismului pulmonar după chirurgia de protezare de șold sau genunchi, utilizarea lui în profilaxia tromboembolismului venos fiind încă în curs de evaluare (18).

Numărul încă limitat de studii clinice nu permite o comparație directă a celor două noi anticoagulante existente pe piață, dabigatran și rivaroxaban. O comparație indirectă sugerează că cele două medicamente nu diferă în privința prevenției tromboembolismului venos, însă cele două nu pot fi considerate echivalente terapeutic. (19)

Pentru că cele două medicamente au fost recent înregistrate în Irlanda, în această țară a fost inițiată o cercetare pentru evaluarea cost-eficacității celor două medicamente comparativ cu enoxaparina sodică la pacienți care au suferit protezarea parțială sau totală a șoldului sau genunchiului. În ambele situații, această analiză indică faptul că rivaroxaban este mai puțin scump, fiind o opțiune mai eficientă (20).

În faza de evaluare prin studii clinice se află o altă moleculă care țintește tot factorul Xa și anume apixabanul.

Acesta este un inhibitor selectiv și reversibil al situsului activ atât al factorului Xa liber, cât și a factorului Xa legat de protrombinază (21). Medicamentul prezintă caracteristici farmacocinetice avantajoase: biodisponibilitate orală de aproximativ 50%, absorbție neinfluențată de alimentație, metabolizare hepatică independentă de citocromul P450, eliminare în proporție de aproximativ 50% pe cale renală și restul fecale, și în proporție extrem de redusă și pe cale biliară (~3%); existența unor căi multiple de eliminare ar justifica folosirea lui și la pacienții cu funcție renală afectată. Studiile in vitro efectuate folosind diferiți inhibitori sau inductori enzimatici pentru diferite enzime ale citocromului P450, efectuate pentru a analiza potențialul de interacțiune a apixabanului cu alte medicamente au arătat că:

- metabolizarea hepatică a apixabanului este influențată de unele enzime aparținând familiei citocromului P450 (ca de ex. CYP3A4/5, 1A2), în timp ce alte enzime aparținând aceleiași familii au o influență

extrem de mică asupra metabolizării hepatice a apixabanului (ca de ex. CYP2C8, 2C9, and 2C19);

- apixabanul nu are proprietăți semnificative inhibitorii sau inductorii asupra enzimelor familiei citocromului P450, astfel că influența sa asupra metabolizării altor medicamente este neglijabilă;
- unii inhibitori (ex.: tranilcipromin, montelukast, sulfafenazol, chinidină, 4-metilpirazol) pentru enzimele CYP2A6, 2C8, 2C9, 2D6, și 2E1 nu au avut o influență semnificativă asupra formării unor metaboliți ai apixabanului (22), (23).

Pe lângă datele de farmacocinetică, s-au stabilit și dozele eficace și sigure de apixaban.

Astfel, în studiul BOTTICELLI, de fază II, s-a studiat diferite concentrații la pacienți cu tromboză venoasă profundă acută simptomatică. După compararea a 3 tipuri de doză ale apixabanului de respectiv 5mg de 2x/zi, 10mg de 2x/zi și de 20mg 2x/zi cu o durată a tratamentului de 84-91 zile cu o heparină cu greutate moleculară mică sau antagoniști ai vitaminei K, s-a constatat că evenimentele urmărite (respectiv tromboembolismul simptomatic sau detectat echografic) au apărut la 17 din 358 de pacienți (4,7%) tratați cu apixaban și la 5 din 118 pacienți (4,2%) tratați cu heparină cu greutate moleculară mică sau antagonist al vitaminei K. Tot acest studiu a urmărit și incidența sângerărilor; astfel, sângerări majore și non-majore clinice relevante au apărut la 28 din cei 385 de pacienți tratați cu apixaban, în timp ce la cei tratați cu heparine cu greutate moleculară mică sau antagoniști ai vitaminelor au apărut la 10 din cei 126 de pacienți tratați astfel. În ceea ce privește dozajul, toate cele 3 tipuri de doze folosite pentru apixaban au arătat un profil de eficacitate și siguranță similare cu cele ale heparinei cu greutate moleculară mică sau antagoniști ai vitaminelor K și cu evidențierea faptului că regimul de 5mg de 2x/zi poate fi folosit ca tratament de lungă durată (24).

Rezultatele studiului BOTTICELLI sunt completate cu datele despre biomarkerii activității de coagulare influențați de tratamentele folosite în acest studiu; astfel, Barrett și colab., au arat că eficacitatea apixabanului este comparabilă cu cea a heparinei cu greutate moleculară mică sau antagoniști ai vitaminei K, bazându-se pe reducerea nivelului dimerului D, a fragmentului protrombinic 1+2 (F1+2) și a complexului trombină-antitrombină

în toate grupurile de tratament, fără diferențe semnificative (25).

Rezultatele unui alt studiu, APROPOS, studiu de fază II pentru prevenirea tromboembolismului venos după protezarea parțială sau totală a genunchiului, efectuat de Lassen și colaboratorii, concluzionează că apixabanul în doză de 5 mg pe zi are un profil de eficacitate și siguranță comparabile cu cele ale enoxaparinei și warfarinei; astfel, folosind această doză și identificându-se ratele evenimentului principal urmărit (și anume tromboembolismul venos) s-au obținut rezultate încurajatoare: administrarea a 2,5 mg de 2x/zi a corespuns la o rată a tromboembolismului venos de 9%, administrarea a 5mg 1x/zi corespuns la o rată a tromboembolismului venos de 11,3% comparativ cu o rată de 15,6% în grupul celor tratați cu enoxaparină și cu o rată de 26,6% în grupul celor tratați cu warfarină (26).

Un alt studiu de eficacitate a tromboprofilaxiei efectuat de Lassen și colab. la pacienți ce au suferit protezarea totală a genunchiului, a comparat apixabanul cu enoxaparina la o durată a tratamentului de 12-14 zile ($11,7 \pm 2,5$ zile pentru apixaban și $11,6 \pm 2,5$ zile pentru enoxaparină) cu începerea administrării la 12-24 de ore ($20,3 \pm 3,5$ ore pentru apixaban și $20,2 \pm 3,7$ ore pentru enoxaparină) după efectuarea intervenției chirurgicale. Rezultatele au arătat că nu este îndeplinit criteriul statistic de noninferioritate pentru apixaban, deoarece producerea oricărui tromboembolism venos, incluzând moartea de orice altă cauză, a fost de observată la 9% dintre pacienții tratați cu apixaban și la 8,8% dintre pacienții tratați cu enoxaparină; de asemenea, analiza extinsă la 60 de zile a arătat că incidența tromboembolismului simptomatic venos a fost de 0,3% la pacienții din

grupul apixaban și de 0,5% la pacienții din grupul enoxaparinei (27).

Leil și colab. au aratat că, cu cât aria sub curbă la starea de echilibru crește, crește și probabilitatea producerii de hemoragii, în timp ce probabilitatea producerii tromboembolismului venos scade. S-a concluzionat că doza de 2,5 mg de 2x/zi este cel mai indicat pentru studiile de fază III (28).

Rezultatele studiului de fază III, ADVANCE-2, studiu ce compară eficacitatea în tromboprofilaxie după protezarea totală a genunchiului și siguranța a două doze diferite (de 2.5 și 5 mg de 2x/zi) pentru apixaban cu doza de 40 mg/zi de enoxaparină și desfășurat pe grupuri de tratament cu caracteristici similare demografice, cât și din punctul de vedere al caracteristicilor clinice, arată superioritatea apixabanului față de enoxaparină în prevenirea tromboembolismului venos și a deceselor, cu o reducere a riscului absolut de 9,3% în favoarea apixabanului. De asemenea, frecvența producerii hemoragiilor nu a fost diferită între grupele de tratament (29).

CONCLUZII

În prezent, există preocupări pentru dezvoltarea unor noi medicamente anticoagulante orale pentru profilaxia tromboembolismului venos. Există o competiție reală pentru producerea unui tratament anticoagulant mai ușor de folosit (o administrare orală este mai ușor de folosit și de respectat decât administrarea parenterală, mai ales în condițiile în care pacienții sunt externati și urmează tratamentul la domiciliu) sau în sensul unor caracteristici farmacocinetice care determină o predicțibilitate mai bună a efectului (timp de înjumătățire scurt, debut rapid al acțiunii).

BIBLIOGRAFIE

1. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd, – Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism, *Arch Intern Med.* 1999 Mar 8;159(5):445-53.
2. Becattini C, Lignani A, Agnelli G, – New anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism, *Drug Des Devel Ther* 2010, May 25;4:49-60.
3. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, et al. – Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 141S–159S.
4. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. – Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:160S–198S.
5. Bounameaux H, – The novel anticoagulants: entering a new era, *Swiss Med Wkly* 2009, 139 (5-6):60-64.
6. Laux V, Peryborn E, Heitmeier S, von Degenfeld G, Dittrich-Wengenroth E, Buchmuller A, Gerdes C, Misselwitz F, – Direct inhibitors of coagulation proteins – the end of the heparin and low-molecular-weight heparin era for anticoagulant therapy?, *Thromb Haemost* 2009, 102:892-899.
7. Imberti D, Dall'Asta C, Pierfranceschi MG, – Oral factor Xa inhibitors for thromboprophylaxis in major orthopedic surgery: a review, *Intern Emerg Med* 2009, 4: 471-477.

8. **Thompson C.A.**, – Ximelagatran data fail to impress FDA, *Am J Health Syst Pharm* 2004 Dec1; 61(23): 2472, 2474-5, 2480.
9. **Corral-Rodriguey MA, Macedo-Ribeiro S, Pereira PJB, Fuentes-Prior P**, – Leech-derived inhibitors: from structures to mechanisms to clinical applications, *J Med Chem* 2010, 53: 3847-3861.
10. **Hauel NH, Nar H, Priepke H, Ries U, Stassen JM, Wienen W**. – Structure-based dosing of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors. *J Med Chem* 2002;45:1757–66.
11. **Baetz BE, Spinler SA**, – Dabigatran etexilat: an oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases, *Pharmacotherapy* 2008, 28(11): 1354 – 1373.
12. **Filipovic M, Schnider T**, – Post-operative thromboprophylaxis: new oral thrombin and factor X inhibitors and their place in clinical practice, *F1000 Med Rep*. 2010 May 24; 2.pii:37.
13. **Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D**. – Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label parallel-group, single-centre study, *Clin Pharmacokinet*. 2010 Apr 1;49(4):259-68.
14. **Stangier J, Clemens A**, – Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009 Sep-Oct;15 Suppl 1:9S-16S.
15. **Turpie AG**, – Oral, Direct Factor Xa Inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007 Jun;27(6):1238-47.
16. **Hermans C, Claeys D**, – Review of the rebound phenomenon in new anticoagulant treatments, *Curr Med Res Opin*. 2006 Mar;22(3):471-81.
17. **Bijsterveld NR, Moons AH, Meijers JC, Tijssen JG, Büller HR, Levi M, Peters RJ.**, – Rebound thrombin generation after heparin therapy in unstable angina. A randomized comparison between unfractionated and low-molecular-weight heparin, *J Am Coll Cardiol*. 2002 Mar 6;39(5):811-7.
18. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human_med_001155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&url=menus/medicines/medicines.jsp&jsenabled=true
19. **Trkulja V, Kolundzic R**, – Rivaroxaban vs dabigatran for thromboprophylaxis after joint-replacement surgery: exploratory indirect comparison based on meta-analysis of pivotal clinical trials, *Croat Med J*. 2010 Apr 15;51(2):113-23.
20. **Cullagh LM, Tilson L, Walsh C, Barry M**, – A cost-effectiveness model comparing rivaroxaban and dabigatran etexilate with enoxaparin sodium as thromboprophylaxis after total hip and total knee replacement in the Irish healthcare setting, *Pharmacoeconomics* 2009; 27(10):829-46.
21. **Pinto DJ, Orwat MJ, Koch S, Rossi KA, Alexander RS, Smallwood A, Wong PC, Rendina AR, Luettgen JM, Knabb RM, He K, Xin B, Wexler RR, Lam PY.**, – Discovery of 1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-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 Nov 1;50(22):5339-56.
22. **Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, Pinto D, Chen S, Bonacorsi S, Wong PC, Zhang D**, – Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans, *Drug Metab Dispos*. 2009 Jan;37(1):74-81.
23. **Wang L, Zhang D, Raghavan N, Zao M, Ma Li, Frost CA, Maxwell BD, Chen S, He K, Goosen TC, Humphrey WG, Grossman SJ**, – In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition and induction studies, *Drug Metab Dispos*. 2009; 38(3): 448-458.
24. **Botticelli Investigators, Writing Committee, Buller H, Deitchman D, Prins M, Segers A.**, – Efficacy and safety of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban for symptomatic deep vein thrombosis. The Botticelli DVT dose-ranging study, *J Thromb Haemost*. 2008 Aug;6(8):1313-8.
25. **Barrett YC, Wang J, Knabb R, Mohan P.**, – Apixaban decreases coagulation activity in patients with acute deep-vein thrombosis, *Thromb Haemost*. 2010 Oct 12;105(1).
26. **Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, Pineo G, Ansell J, Deitchman D.**, – The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement, *J Thromb Haemost*. 2007 Dec;5(12):2368-75.
27. **Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ.**, – Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement, *N Engl J Med*. 2009 Aug 6;361(6):594-604.
28. **Leil TA, Feng Y, Zhang L, Paccaly A, Mohan P, Pfister M.**, – Quantification of apixaban's therapeutic utility in prevention of venous thromboembolism: selection of phase III trial dose, *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Sep;88(3):375-82.
29. **Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P**; – ADVANCE-2 investigators, Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial, *Lancet*. 2010 Mar 6;375(9717):807-15.