

REVIEW

Noi anticoagulante orale

 Mihaela Rugină¹, Mihaela Sălăgean¹, L. Predescu¹, E. Apetrei^{1,2}
Articol primit la data de 03 ianuarie 2012. Articol acceptat la data de 07 februarie 2012

Rezumat: Tratatamentul anticoagulant în scopul prevenirii evenimentelor trombo-embolice și a accidentului vascular cerebral în fibrilație atrială (FA) este în prezent realizat de antagoniști de vitamină K. Numeroasele interacțiuni medicamentoase și interacțiunea cu diverse produse alimentare, variabilitatea interindividuală a dozei, precum și fereastra terapeutică îngustă fac ca utilizarea pe termen lung a acestor medicamente să fie dificilă^{1,2}. Prin urmare, noi anticoagulante orale care blochează selectiv factorii cheie în cascada coagulării sunt în curs de dezvoltare, fie ținta directă a trombinei (dabigatran) sau al factorului Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) și tind să aibă mai multe proprietăți farmacocinetice previzibile, eficacitate și siguranță superioară, cu avantajul de a putea fi administrate și pe cale orală pentru prevenirea accidentului vascular cerebral în FA precum și în tratamentul și profilaxia secundară a trombo-embolismului venos⁴. Această prezentare rezumă rezultatele studiilor clinice recent publicate privind noii agenți anticoagulanți orali, definește limitele stabilite de anticoagulante orale existente, avantajele potențiale ale noilor agenți, și discută despre oportunități, cât și incertitudini în aplicațiile clinice ale acestora.

Cuvinte cheie: anticoagulante orale, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, fibrilație atrială, trombo-embolism

Abstract: Anticoagulant therapy to prevent thromboembolic events and stroke in atrial fibrillation is currently realized by vitamin K antagonists. Numerous drug and food interactions, inter individual variability in dose, and narrow therapeutic window make long-term use of these drugs to be difficult^{1,2}. Therefore, novel oral anticoagulants that selectively blocks the coagulation cascade are developing, and are direct target of thrombin (dabigatran) or Factor Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) and tend to have more predictable pharmacokinetic properties, upper efficacy and safety, with the advantage that it can be administered orally in stroke prevention in AF as well as in treatment and secondary prophylaxis of venous thromboembolism⁴. Dabigatran etexilate is the first representative of new generation of oral anticoagulants - direct thrombin inhibitors. This review summarizes the results of recently published clinical trials on new oral anticoagulant agents, defines the limits of existing oral anticoagulants, the potential advantages of new agents, and discuss opportunities and uncertainties in their clinical applications.

Keywords: oral anticoagulation, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, atrial fibrillation, thromboembolism

INTRODUCERE

Timp de peste 50 ani, tratamentul anticoagulant pe termen lung și prevenirea evenimentelor trombo-embolice, precum și prevenirea accidentului vascular cerebral în fibrilația atrială (FA) a fost realizat de antagoniștii de vitamină K (AVK). AVK își exercită efectul lor anticoagulant prin inhibarea ciclului de conversie al vitaminei K. Vitamina K este un cofactor pentru carboxilarea glutamatului de la capatul N-terminal al proteinelor dependente de vitamina K. Factorii de coagulante II, VII, IX, X necesită carboxilare pentru a deveni activi biologici. Pe lângă acest efect, AVK inhibă și carboxilarea proteinelor C și S cu efect anticoagulant, rezultând în final un status protrombotic. Deși reprezintă un tratament eficient în condiții optime, riscul iminent al unui eveniment trombo-embolic recurent în raport cu riscul de sângerare din cauza unei ferestre terapeutice

înguste, numeroasele interacțiuni cu alimentația dar și cu unele medicamente, precum și necesitatea de monitorizare periodică a INR-ului, complică și îngreunează utilizarea pe termen lung a acestei terapii esențiale în prevenirea și tratatarea bolii trombo-embolice.

Noile anticoagulante orale ce blochează selectiv factorii cheie în cascada coagulării sunt în curs de evaluare (**Figura 1**). Eficacitatea și siguranța inhibitorilor direcți de trombină - factorul IIa (dabigatran etexilat), precum și a inhibitorilor selectivi ai factorului Xa (rivaroxaban și apixaban), au fost demonstrate în studii de fază III pentru prevenirea accidentului vascular cerebral în FA precum și în tratamentul și profilaxia secundară a trombo-embolismului venos. Acești agenți anticoagulanți noi tind să aibă mai multe proprietăți farmacocinetice previzibile, eficacitate superioară și siguranță, cu avantajul de a putea fi administrați și pe

¹ Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C.C. Iliescu”

² Facultatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

▼ **Contact address:**

Dr. Mihaela Rugină, Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu”, Șos. Fundeni 258, Sector 2, 022328, București
E-mail rugina.mihaela@gmail.com

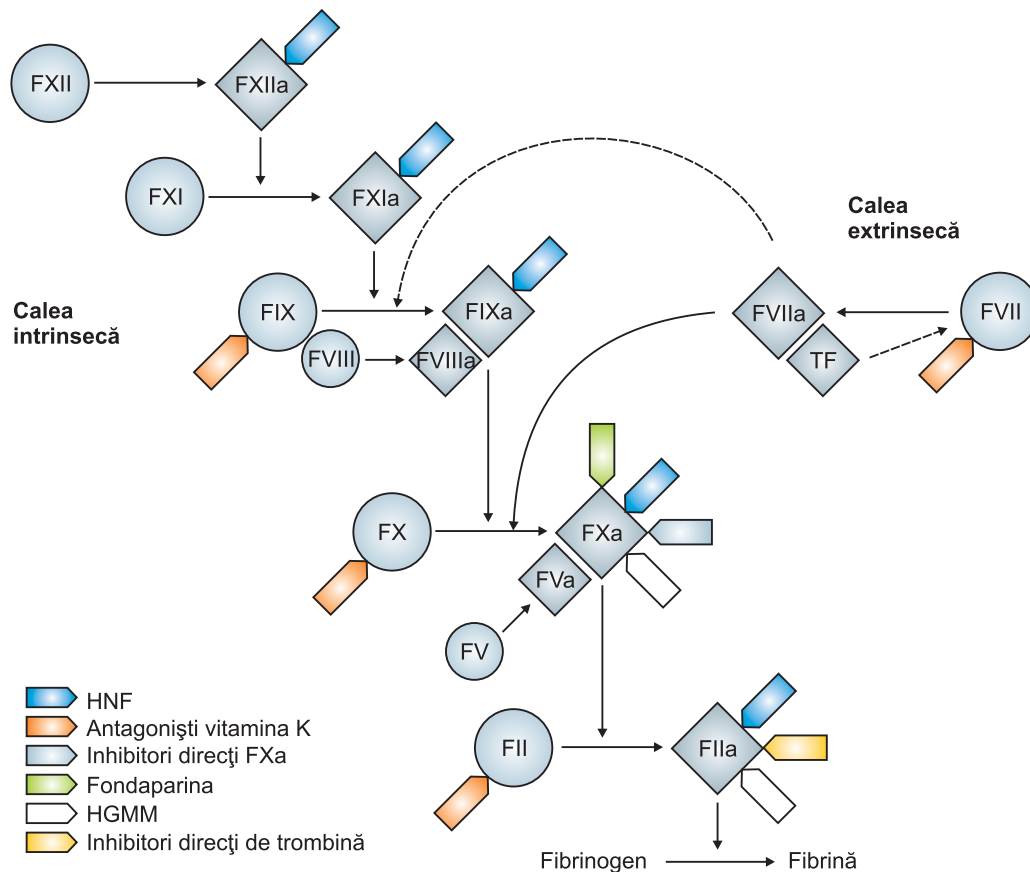


Figura 1. Cascada coagulării și diversele mecanisme de acțiune ale anticoagulantelor orale noi

cale orală^{3,36,37}. Astfel, după aproximativ 50 de ani de la descoperirea warfarinei, epoca antagoniștilor vitaminei K pare să ajungă la un sfârșit în curând.

Această prezentare rezumă rezultatele studiilor clinice recent publicate, definește limitele stabilite de anticoagulate orale și parenterale, descrie avantajele potențiale ale noilor agenți, și discută despre oportunități, cât și incertitudini în aplicațiile clinice ale acestor agenți noi, prevede perspectiva cu privire la oportunitățile și provocările cu anticoagulate orale și parenterale noi.

DEZAVANTAJELE ANTAGONIȘTILOR DE VITAMINA K

AVK prezintă o serie de inconveniente, care determină sub-utilizarea lor. Astfel, dată fiind fereastra terapeutică îngustă, mulți pacienți sunt tratați suboptimal, doar aproximativ jumătate plasându-se un timp adecvat în ținta terapeutică. Principalele inconveniente ale anticoagulantelor orale din categoria AVK (rezumate în **Tabelul 1**)⁴ constau în:

- debutul întârziat al efectului și încetarea lentă a efectului anticoagulant la oprirea tratamentului, care prelungesc de multe ori spitalizarea, și, astfel, cresc costurile de asistență medicală. În fața

unei intervenții chirurgicale de urgență, efectul lent reversibil al cumarinicelor impune utilizarea vitaminei K, suplimentată cu transfuzii de plasmă proaspătă sau complex concentrat de protrombina, în funcție de urgența situației. Chirurgia electivă impune de asemenea întreruperea terapiei cu AVK și utilizarea anticoagulantelor parenterale cu heparine fracționate/nefracționate ca ”punte” anterior intervenției.

- mare variabilitate interindividuală în relația doză-răspuns datorită polimorfismului genic al princi-

Tabelul 1. Limitele AVK (4,9)

Limite	Implicații Clinice
1. Debut și încetare lentă a acțiunii	Necesită punte cu anticoagulate parietale
2. Variabilitatea interindividuală a dozei	Doze variate la pacienți diferiți
3. Fereastra terapeutică îngustă	Monitorizare periodică atentă
4. Interacțiuni medicamentoase și alimentare	Precauții în alimentație/ asocieri medicamentoase
5. Reduce sinteza tuturor proteine dependente de vitamina K	Risc de necroză cutanată la pacienții cu deficit de proteine; risc de osteoporoză

palei izoenzime a citocromului P 450 (CYP 2C9) care metabolizează cumarinicile.

- multiplele interacțiuni medicamentoase

Toate acestea implică doze variate de AVK la diferiți pacienți.

- AVK prezintă fereastră terapeutică îngustă necesitând monitorizare regulată a Raportului Normalizat Internațional (INR) și în ciuda ajustării atente a dozei, INR-ul este frecvent în afara intervalului de țintă terapeutică, ceea ce mărește riscul de tromboembolism în cazul subdozării și al riscului de hemoragie în cazul supradozării cumarinice^{4,5}.

Doar 50% până la 70% din pacienții cu fibrilație atrială cu risc de accident vascular cerebral, eligibili pentru tratament anticoagulant sunt tratați cu un antagonist al vitaminei K, iar menținerea valorilor INR între limitele terapeutice nu s-a dovedit a fi posibilă pentru mai mult de 65-70% în cele mai specializate centre clinice de management al anticoagularii⁶⁻⁸. O astfel de monitorizare este incomodă atât pentru pacienți cât și pentru medici și costisitoare pentru sistemul de sănătate.

Pentru a reduce variabilitatea inter-individuală a dozei, au fost dezvoltate algoritme pe baza datelor clinice și genetice, validate pentru estimarea dozei adecvate de warfarină, clinici specializate în monitorizarea și dozarea tratamentului anticoagulant dar dovezi ale eficienței costurilor de testare farmacogenetică pentru a optimiza dozarea warfarinei în practica clinică de rutină lipsesc.

Ca rezultat al acestor limitări, mai mulți agenți anticoagulanți au fost studiați pentru a înlocui AVK. Spre deosebire de acestea din urmă, care blochează sinteza a formelor inactive a factori de coagulare dependenți de vitamina K- Factorii II, VII, IX, X, acești noi agenți anticoagulanți inhibă selectiv forma activă a unui singur factor din cascada de coagulare. Din numeroasele

clase de medicamente noi, inhibitorii factorul Xa (FXa) și inhibitorii direcți de trombină au fost studiați cel mai mult în diverse indicații terapeutice.

Deși nevoia de anticoagulante noi administrate pe cale parenterală a fost mai puțin presantă, mai multe anticoagulante noi parenterale sunt în stadii avansate de dezvoltare. Propusă pentru a acționa mai specific pentru FXa decât heparinele cu greutate moleculară mică, AVE5026 este o heparină cu greutate moleculară ultra-mică, idrabiotaparinux, un pentazaharid sintetic și otamixaban acționează selectiv asupra FXa, RB006- un anticoagulant ARN aptamer care vizează în mod specific factorul IXa. Toate aceste noi anticoagulante pe cale parenterală au un debut rapid de acțiune și produc un efect anticoagulant previzibil, care, în cazul de idrabiotaparinux și RB006, poate fi rapid neutralizat prin administrarea intravenoasă de avidin, o proteină de legare biotină, sau RB007⁴.

Primul inhibitor direct de trombină oral studiat a fost ximelagatran, un pro-drog care este metabolizat în metabolitul activ melagatran, însă datorită riscului crescut de hepatotoxicitate nu a fost acceptat de către *Food and Drug Administration* (FDA).

Astfel, noi anticoagulante, cu țintă directă a trombinei (dabigatran) sau al FXa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) tind să aibă mai multe proprietăți farmacocinetice previzibile, eficacitate superioară și siguranță mai mare^{4,9}. Noile anticoagulante orale, au avantajul unui debut rapid al acțiunii nefiind necesară suplینirea cu heparine parenterale, au un efect coagulant predictibil fără a fi necesară monitorizarea periodică a coagularii, un risc scăzut de efecte adverse ca urmare a acțiunii la nivelul ezimelor specifice din cascada coagularii și nu în ultimul rând un risc mult diminuat de interacțiuni medicamentoase sau alimentare.

Aceste proprietăți ale noilor anticoagulante orale se apropie de proprietățile unui anticoagulant oral "ideal" care ar trebui să aibă următoarele calități: 1) eficacitate dovedită prin studii, 2) risc scăzut de sângerare, (3) doza fixă, 4) biodisponibilitatea orală bună, 5) clearance extrarenal - pentru siguranța administrării la bolnavii renali 6) lipsa monitorizării periodice, 7) debut rapid al acțiunii, 8) bună și rapidă reversibilitate, 9) antidot disponibil, 10) lipsa interacțiunilor medicamentoase sau alimentare.

A. DABIGATRAN ETEXILAT

Aprobarea dabigatran etexilat în Europa constituie un progres semnificativ. Dabigatran etexilat este primul reprezentant al noii generații de anticoagulante orale

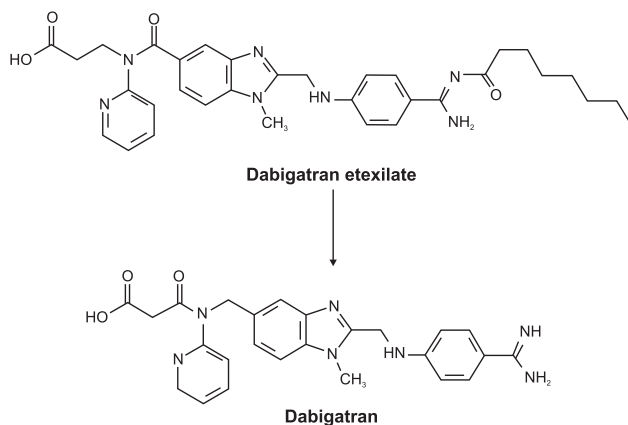


Figura 2. Formula chimică a dabigatranului

– inhibitorii direcți de trombină. Efectul antitrombotic puternic este obținut prin blocarea specifică a activității trombinei (atât trombina liberă cât și pe cea fixată de trombi).

Acțiunea anticoagulantă a dabigatranului rezidă din faptul că acesta prelungeste timpul parțial de trombo-plastină activată (aPTT), care vizează calea intrinsecă de coagulare și timpul de trombină, care evaluează în mod direct activitatea de trombină într-un eșantion de plasmă. Cu toate acestea, la concentrații plasmatice relevante clinic, dabigatranul are un efect relativ mic, nesemnificativ asupra timpului de protrombină și a INR, care vizează calea de coagulare extrinsecă.

Dabigatran etexilat este un precursor cu moleculă mică care nu prezintă nicio activitate farmacologică.

După administrarea orală, dabigatran etexilat este absorbit rapid și transformat în dabigatran care este forma plasmatică activă prin hidroliză catalizată de esterază în plasmă și în ficat. Dabigatran este un inhibitor puternic, competitiv, direct reversibil al trombinei și este principiul activ principal în plasmă. Scindarea precursorului dabigatran etexilat, prin hidroliză catalizată de esterază - enzima omniprezentă în intestin, plasmă și ficat, în principiul activ dabigatran, este reacția metabolică predominantă^{10,11}.

Biodisponibilitatea absolută a dabigatranului după administrare orală este de 6,5%, astfel că doze relativ mari trebuie administrate pentru a se asigura concentrații plasmatice adecvate.

Există o corelație clară între concentrația plasmatică a dabigatranului și gradul efectului anticoagulant, bazată pe studii de fază II^{11,12}.

După administrare orală de dabigatran la voluntari sănătoși, profilul farmacocinetic al dabigatranului în plasmă este caracterizat de o creștere rapidă a concentrațiilor plasmatice cu concentrație maximă (C_{max}) atinsă în decurs de 0,5 și 2,0 ore de la administrare (în medie, 1,5 ore).

S-a observat o legare în proporție mică (34-35%), independentă de concentrație, a dabigatran de proteinele plasmatice umane¹¹⁻¹³.

Metabolizarea dabigatran etexilat la dabigatran este finalizată în ficat și 20% este conjugată cu acidul glucuronic și excretată prin sistemul biliar. Dabigatran etexilat nu este metabolizat de enzimele citocromului P450 sau alte oxidoreductaze, dar este un substrat al glicoproteinei P. Se excretă în proporție de 80% pe cale renală, astfel că în prezența insuficienței renale monitorizarea funcției renale și riscul de sângerare trebuie evaluate mai atent.

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică al dabigatranului după administrare orală este de cca. 8 ore după o singură doză și variază în jur de 12-14 ore după doze multiple (în medie 13 ore); timpul de înjumătățire este crescut la peste 24 ore la pacienții cu clearance de creatinina sub 30 mL/min¹¹⁻¹³.

Dabigatran etexilat este disponibil sub formă de capsule (110 și 150 mg) și este administrat în două doze pe zi.

Dabigatran etexilat constituie substratul transportorului de eflux glicoproteinei P, prin urmare administrarea concomitentă de inhibitori ai glicoproteinei P, cum ar fi chinidina, ketoconazol, amiodarona, verapamil pot crește nivelul plasmatic prin reducerea reabsorbției sale. Inductorii puternici ai glicoproteinei P, cum ar fi rifampicina, pot reduce concentrațiile plasmatice ale dabigatranului prin creșterea reabsorbției sale în intestin (**Tabelul 2**)¹¹⁻¹³.

Administrarea concomitentă de dabigatran etexilat cu alte anticoagulante, antiagregante plachetare ar trebui să fie abordată cu precauție din cauza unui risc crescut de sângerare. Administrarea concomitentă a unui inhibitor de pompă de protoni, cum ar fi pantoprazolul reduce ușor concentrația maximă de dabigatran, dar nu afectează în mod semnificativ eficacitatea și siguranța. Nu este cunoscută interacțiunea dabigatranului etexilat cu alte medicamente, și absorbția acestuia nu este afectată de alimente. Administrarea de dabigatran cu atorvastatină, diclofenac, sau digoxină a fost sigură și bine tolerată, fără a afecta testele de coagulare (**Tabelul 2**).

Administrarea de dabigatran a fost asociată de sângerări gastrointestinale care au fost semnificative statistice pentru doza de 150 mg dabigatran administrat de două ori pe zi. Acest risc crescut a fost observat la vârstnici (≥ 75 ani), la pacienți cu insuficiență renală (30-50 mL/min ClCr), greutate corporală <50 kg sau medicație concomitentă cu inhibitori ai glicoproteinei P (de ex. amiodaronă, chinidină sau verapamil) ce duc la concentrații plasmatice crescute ale dabigatran. Utilizarea acidului acetilsalicilic (AAS), clopidogrelului sau a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) ca și prezența unor afecțiuni ca esofagita, gastrita sau refluxul gastroesofagian ce necesită administrarea unor inhibitori ai pompei de protoni (IPP) sau a tratamentului cu blocanți ai receptorilor histaminici (H2) crește riscul de sângerare gastrointestinale. La acești pacienți trebuie avută în vedere administrarea unei doze de 110 mg dabigatran de două ori/zi^{14,15}.

Tabelul 2. Interacțiuni medicamentoase dabigatran (11-13)

Medicamentul	Modificare concentrație plasmatică
Amiodarona	↑ 58%
Claritromicina	Neinfluențată
Clopidogrel 300-600 mg	↑ 30-35%
Clopidogrel 75 mg	Neinfluențată
Ketoconazol	↑ 138-153%
Pantoprazol	↓ 28%
Chinidina	↑ 53%
Ranitidina	Neinfluențată
Rifampicina	↓ 66%

INDICAȚIILE CLINICE ALE DABIGATRANULUI. STUDII CLINICE

În prezent, dabigatranul este aprobat în următoarele situații clinice:

(1) prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală electivă de înlocuire completă de șold (**RE-NOVATE, RE-NOVATE II**) (*Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement*)¹⁶ sau o intervenție chirurgicală de înlocuire completă a genunchiului (**RE-MODEL**) (*Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial*), **RE-MOBILIZE** (*Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery*)¹⁸.

(2) tratamentul tromboembolismului venos acut (**RE-COVER, RE-COVER II**) (*Dabigatran etexilate versus warfarin in the treatment of venous thromboembolism*)¹⁸

(3) prevenția accidentelor vasculare cerebrale și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială nonvalvulară ce prezintă unul sau mai mulți dintre următorii factori de risc, studiul **RE-LY** (*Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy*)¹⁹⁻²¹:

- Antecedente de accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitoriu sau embolie sistemică
- Fracție de ejeție a ventriculului stâng <40%
- Insuficiență cardiacă simptomatică, ≥ Clasa II New York Heart Association (NYHA)
- Vârsta ≥ 75 ani
- Vârsta ≥ 65 ani și una sau mai multe dintre următoarele afecțiuni: diabet zaharat, boală arterială coronariană sau hipertensiune arterială.

(4) prevenția secundară a tromboembolismului venos (**RE-MEDY**) (*Active Controlled Study to Evaluate the*

Efficacy and Safety of Oral Dabigatran Etexilate Compared to Warfarin for the Secondary Prevention of Venous Thromboembolism), (**RE-SONATE**) (*Dabigatran etexilate in the long-term prevention of recurrent symptomatic venous thromboembolism in patients who have completed 6-18 months of treatment and are considering discontinuation of anticoagulation*)

(5) prevenția secundară a evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu sindrom coronarian acut (**RE-DEEM**) (*Randomized Dabigatran Etexilate Dose Finding Study in Patients With Acute Coronary Syndromes Post Index Event With Additional Risk Factors for Cardiovascular Complications Also Receiving Aspirin and Clopidogrel*)²²

1. Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală electivă de înlocuire completă de șold (**RENOVATE, RE-NOVATE II**)¹⁷ sau o intervenție chirurgicală de înlocuire completă a genunchiului (**RE-MODEL, RE-MOBILIZE**).

În aceste studii randomizate, pacienții supuși intervenției chirurgicale electivă de înlocuire completă de șold/genunchi, anticoagulantul oral dabigatran a fost cel puțin la fel de eficace ca și enoxaparina subcutanată în prevenirea tromboembolismului venos (end-point primar) sau al decesului ($p < 0,0001$ pentru non-inferioritate).

În studiile **RENOVATE** și **RE-NOVATE II** dabigatranul a fost la fel de eficient și sigur ca enoxaparina în ceea ce privește obiectivul primar de TEV totale și mortalitate de toate cauzele, care au apărut la 7,7% și 8,8% dintre pacienți, respective ($p < 0,0001$ pentru non-inferioritate). În ceea ce privește apariția evenimentelor TEV semnificative au inclus tromboza venoasă profundă proximală, embolismul pulmonar nonfatal și TEV complicate cu deces, diferența a fost de 2,2% față de 4,2% în grupul cu dabigatran vs. enoxaparina.

Evenimente hemoragice majore - clasificate ca fiind fatale, într-un organ critic, asociate cu o scădere de 20 mg / L a hemoglobinei - au fost comparabile între cele două grupuri de tratament, 1,4% dintre pacienții din grupul dabigatran vs 0,9% dintre cei cărora li s-a administrat enoxaparina au avut episoade de sângerare majoră ($p = 0,40$).

Rezultatele ambelor studii au evidențiat că efectul antitrombotic al dabigatranului 110 mg × 2 și 150 mg × 2 nu au fost inferioare din punct de vedere statistic

celui al enoxaparinei în ceea ce privește totalul TEV și al mortalității de toate cauzele.

În cadrul populației din studiile clinice RE-MODEL și RE-NOVATE (5,539 pacienți tratați), 51% prezentau concomitent hipertensiune arterială, 9% prezentau concomitent diabet zaharat, 9% prezentau concomitent boală arterială coronariană și 20% avuseseră în antecedente insuficiență venoasă. Niciuna dintre aceste afecțiuni nu s-a dovedit a influența efectele dabigatranului de a preveni TEV sau frecvența sângerării.

2. Tratamentul tromboembolismului venos acut (RECOVER, RE-COVER II)¹⁸.

Studiul RE-COVER este cel mai extins program de studii care evaluează noul anticoagulant oral în tratamentul trombo-embolismului venos acut (TEV). Dabigatran etexilat cu administrare orală (150 mg de două ori pe zi), a demonstrat non-inferioritate comparativ cu tratamentul bine controlat cu warfarină în prevenția recurenței trombo-embolismului venos (TEV) (2,4% vs. 2,1%, odd ratio 1,10 (95% CI 0,65 la 1,84), $p < 0,001$)

Numărul de sângerări majore a fost comparabil între dabigatran etexilat (20 pacienți, 1,6%) și warfarină (24 pacienți, 1,9%). Rata sângerărilor de orice natură a fost de 16,1% în grupul cu dabigatran și de 21,9% în grupul cu warfarină.

3. Prevenția accidentelor vasculare cerebrale și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială nonvalvulară (RE-LY)¹⁹⁻²¹

Dovezile clinice ale eficacității dabigatran etexilat au fost obținute din studiul RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy*), un studiu multicentric, multinațional, pe grupuri paralele randomizate, cu două doze secretizate de dabigatran etexilat (110 mg și 150 mg de două ori pe zi) comparativ cu un administrarea deschisă de warfarină la pacienți cu fibrilație atrială cu risc moderat până la crescut de AVC și embolie sistemică (scor mediu CHADS de 2,1). Criteriul de evaluare final principal al acestui studiu a fost să se determine dacă dabigatran etexilat a fost non-inferior warfarinei în reducerea incidenței AVC și a emboliei sistemice.

După o durată medie de urmărire de 2 ani, ambele doze de dabigatran s-au dovedit non-inferioare warfarinei, obiectivul primar al studiului, accidentul vascular cerebral sau embolia sistemică apărând la 1,69% / an, cu warfarina, comparativ cu 1,53% / an, cu dabigatran 110

mg de două ori pe zi [risc relativ (RR) 0,91; interval de încredere 95% (CI) 0,74-1,11] și 1,11% / an, cu doza de dabigatran 150 mg \times 2/zi (RR 0,66, CI 0,53-0,82). Ratele de sângerare majoră au fost similare în rândul pacienților privind warfarina (3,36% / an), precum și cele privind dabigatran 150 mg \times 2/zi (3,11% / an, $P = 0,31$), în timp ce hemoragia a fost mai puțin frecventă la pacienții cu doze mici de dabigatran (2,71% / an, $P = 0,003$ pentru dabigatran 110 mg \times 2/zi în raport cu warfarina). Accidentele vasculare cerebrale hemoragice au fost mai puțin frecvente, cu ambele doze de dabigatran, comparativ cu warfarina (0,38% / an la pacienții tratați cu warfarină, comparativ cu 0,12% / an ($P, 0,001$) și 0,10% / an ($P, 0,001$) la pacienții tratați cu 110 și 150 mg \times 2/zi dabigatran). În schimb, sângerare gastro-intestinală a fost mai frecventă cu dabigatran 150 mg \times 2/zi (1,51% / an) comparativ cu warfarina (1,02% / an, $P, 0,001$), însă aceasta nu a fost statistic diferită comparând warfarina și 110 mg \times 2/zi dabigatran. În plus, dabigatran 150 mg \times 2 a scăzut mortalitatea de toate cauzele (3,6 față de 4,1% / an, comparativ cu warfarina, $P = 0,051$).

Pentru pacienții repartizați randomizat pentru a li se administra warfarină, procentul mediu al timpului de încadrare în limitele terapeutice (INR 2-3) a fost de 64,4%.

Studiul RE-LY a demonstrat că dabigatran etexilat, în doză de 110 mg administrată de două ori pe zi este non-inferior warfarinei în prevenția AVC și a emboliei sistemice la pacienți cu fibrilație atrială, cu risc redus de hemoragie intracraniană, de hemoragii totale și de sângerări majore. Doza de 150 mg administrată de două ori pe zi reduce semnificativ riscul de accident vascular cerebral ischemic și hemoragic, deces de cauză vasculară, hemoragii intracraniene, sângerări totale comparativ cu warfarina. Incidențele sângerărilor majore la administrarea acestei doze au fost comparabile cu warfarina. Incidențele infarctului miocardic au fost ușor crescute în cazul dabigatran etexilat 110 mg administrat de două ori pe zi și 150 mg de două ori pe zi comparativ cu warfarina (risc relativ 1,29; $p=0,0929$ și, respectiv risc relativ 1,27; $p=0,1240$).

Pe baza rezultatelor studiului RE-LY, care a arătat că dabigatran etexilat a fost noninferior cu warfarina la o doză mai mică și superioară la una mai mare pentru prevenirea accidentului vascular cerebral tromboembolic în FA paroxistică sau permanentă, *Food and Drug Administration* a aprobat pe 20 septembrie 2010, ca dabigatran etexilat să fie utilizat pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu AF.

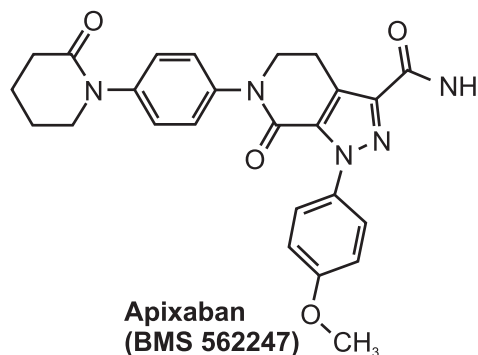
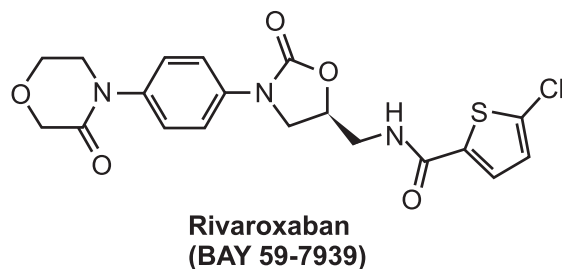


Figura 3. Formula chimică a rivaroxabanului și apixabanului.

4. Prevenția secundară a tromboembolismului venos (RE-MEDY, RE-SONATE)

În RE-MEDY, aproape 3000 de pacienți cu TEV au primit trei până la 12 luni de anticoagulare, au fost randomizați, cu un design dublu-orb, cu administrarea dabigatran 150 mg de două ori pe zi sau warfarină (pentru a menține INR de 2,0-3,0) pe o perioadă suplimentară de șase până la 36 de luni, iar dabigatran a demonstrat noninferioritate la warfarină, cu sângerări mai puține, însă au existat mai multe evenimente coronariene acute în grupul dabigatran decât la cei care warfarină (0,9% vs 0,2%). Date similare privind riscul crescut de infarct miocardic au fost constatate și în studiul RE-LY.

RE-SONATE, un alt studiu ce utilizează dabigatran pentru prevenția secundară a tromboembolismului venos, compară de această dată dabigatran 150 mg de două ori pe zi cu placebo pentru o perioadă de șase luni până la 18 luni de anticoagulare (studiu similar cu studiul EINSTEIN - *Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism* - cu rivaroxaban) și arată că nu au existat diferențe între grupurile de tratament în ceea ce privește evenimentele coronariene. TEV recurent a avut loc în trei (0,4%) din 681 pacienți tratați cu dabigatran și 37 (5,6%) din cei tratați cu placebo (HR 0,08; $p < 0,0001$).

Au fost doi pacienți cu sângerări majore la dabigatran, comparativ cu niciunul cu placebo, o diferență care nu a fost semnificativă. Sângerarea relevantă clinic a fost de trei ori mai crescută în grupul cu dabigatran - 36 pacienți (5,3%) comparativ cu 12 (1,8%) care au luat placebo (HR 2,9, $p = 0,001$). Evenimentele cardiovasculare au fost observate la trei pacienți care au primit dabigatran (0,4%), comparativ cu doi pacienți care au primit placebo (0,3%), o diferență ne semnificativă.

5. Prevenția secundară a evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu sindrom coronarian acut (RE-DEEM) (*Randomized Dabigatran Etxilate Dose Finding Study in Patients With Acute Coronary Syndromes Post Index Event With Additional Risk Factors for Cardiovascular Complications Also Receiving Aspirin and Clopidogrel*)²²

Dabigatran etexilat a fost evaluat în studiul de fază II, RE-DEEM în prevenția secundară a evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu sindrom coronarian acut în scopul de a determina dacă asocierea dabigatranului la terapia antiagregantă plachetară reduce ischemia miocardică.

În studiul RE-DEEM, administrarea dabigatranului de două ori pe zi, timp de 6 luni, versus placebo, la pacienții tratați cu dublă terapie antiplachetară după un sindrom coronarian acut, numărul de evenimente coronariene în brațul de studiu cu dabigatran 110 mg și 150 mg nu a fost mai mare decât în grupul placebo și nici la pacienții cărora li s-au administrat doze mai mici de dabigatran²².

Este neclar dacă alte studii de fază III vor fi efectuate pentru această indicație, însă acestea nu au fost încă inițiate, cel mai probabil datorită amenințării inerente de hemoragie majoră cu tripla terapie.

DABIGATRANUL ȘI RISCUL DE SINDROAME CORONARIENE ACUTE

O metaanaliză publicată în *Archives of Internal Medicine* în ianuarie 2012 a trialurilor randomizate care au comparat dabigatranul cu diverse alte anticoagulante (warfarina, enoxaparina) sau placebo a arătat că acesta crește riscul de infarct miocardic sau sindroame coronariene acute în general³⁴. Cu toate că dabigatranul a determinat o creștere cu 33% a riscului relativ de in-

farct miocardic, creșterea în riscul absolut este foarte mică, de 0,27%. În metaanaliza realizată, ponderea cea mai mare în dovedirea faptului că dabigatranul a fost asociat cu un risc crescut de infarct miocardic o are studiul RE-LY, care este și cel mai mare dintre ele.

Nu se cunosc mecanismele farmacologice prin care dabigatranul crește riscul de sindroame coronariene acute. Diverse căi de elucidare a acestei dileme, vin din experiența cu alte anticoagulante orale. De exemplu, ximelagatranul, deși determină scăderea evenimentelor cardiovasculare, s-a demonstrat că el crește markerii inflamatorii³⁵. Astfel, că un membru al aceleiași clase, dabigatranul poate avea efecte de agravare a aterosclerozei și a complicațiilor aterotrombotice. Nu s-a găsit nimic similar pentru inhibitorii factorului Xa, apixaban sau rivaroxaban la pacienții cu fibrilație atrială.

De asemenea, dacă medicamentul comparator din aceste studii randomizate avea ca efect de prevenire a infarctului miocardic, efect pe care dabigatranul nu îl are, atunci aceste e normal să fie asociat cu un risc mai mare de infarct miocardic³⁴. Warfarina, care și-a demonstrat eficiența în reducerea incidenței infarctului miocardic atât în monoterapie cât și în asociere cu aspirina, a fost folosită în multe dintre studiile incluse în metaanaliza recent publicată. Totuși, dabigatranul poate să nu determine direct creșterea incidenței infarctului miocardic, ci poate să îi lipsească efectul benefic al warfarinei sau aspirinei în prevenția infarctului³⁴.

Aspirina sau alte antiplachetare pot determina reducerea riscului de infarct miocardic, fiind astfel important dacă pacienții incluși în diverse studii au primit similar terapie antiplachetară. Totuși, nu se consideră că acest aspect ar fi răspunzător de diferențele înregistrate³⁴.

B. RIVAROXABAN

Rivaroxabanul este un inhibitor direct de factor Xa care pare a avea un efect anticoagulant mai consistent și mai predictibil decât warfarina²⁷.

Rivaroxabanul se absoarbe repede, cu o concentrație plasmatică maximă la 2-4 ore după administrare. Biodisponibilitatea sa este redusă la doze mai mari, probabil datorită solubilității slabe a acestuia. Totuși, biodisponibilitatea dozei curent utilizate de 10 mg este de 80-100% și nu este influențată mult de alimentație. Nu s-a înregistrat nici un efect de acumulare indiferent de doza administrată²⁹.

Rivaroxabanul este metabolizat de CYP450, în special de CYP3A4, care este puternic inhibat de ketoconazol și ritonavir, aceste medicamente putând crește mult nivelul plasmatic al rivaroxabanului. S-au descris mici

interacțiuni între rivaroxaban și aspirină sau naproxen, dar nu s-a evidențiat nicio interacțiune cu digoxinul²⁹.

Eliminarea rivaroxabanului se face pe două căi: 1/3 se elimină renal nemodificat, iar 2/3 se elimină după metabolizare hepatică la produși inactivi, timpul de înjumătățire este de aproximativ 7-11 ore²⁹.

Dovezile legate de eficiența și siguranța rivaroxabanului în prevenția complicațiilor trombo-embolice vin din diverse trialuri randomizate (EINSTEIN, ROCKET-AF, ATLAS ACS 2-TIMI 51)^{25,28}.

S-a demonstrat că rivaroxabanul este mai eficient decât enoxaparina în prevenția tromboembolismului venos la pacienții care suferă o intervenție chirurgicală ortopedică^{23,24}.

În trialul **EINSTEIN** (*Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism*) rivaroxabanul a dovedit a fi noninferior enoxaparinei urmată de administrarea de warfarină pentru o perioadă de 3, 6 sau 12 luni la pacienții cu tromboză venoasă acută (endpoint primar 2,1% - rivaroxaban vs 3% - enoxaparina-warfarina, $P < 0,0001$)²⁵. Nu au existat diferențe semnificative între cele două grupuri în ceea ce privește riscul de sângerare.

Trialul **ROCKET-AF** (*An Efficacy and Safety Study of Rivaroxaban With Warfarin for the Prevention of Stroke and Non-Central Nervous System Systemic Embolism in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation*) a avut ca obiectiv principal demonstrarea noninferiorității rivaroxabanului în prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliilor sistemice față de tratamentul cu warfarină²⁷. Endpoint-ul primar s-a înregistrat la 1,7%/an în grupul cu rivaroxaban și la 2,2%/an în grupul cu warfarină ($P < 0,001$), reieșind de aici noninferioritatea inhibitorului de factor Xa. Nu s-au înregistrat diferențe importante în incidența sângerărilor majore între cele două grupuri (14,9%/an - rivaroxaban și 14,5%/an warfarina, $P=0,44$), deși în grupul cu rivaroxaban s-a observat o reducere semnificativă a hemoragiilor intracraniene și hemoragiilor fatale (0,2% vs 0,5%, $P=0,0003$)²⁷.

Un studiu recent, **ATLAS ACS 2-TIMI 51** (*Rivaroxaban in Combination With Aspirin Alone or With Aspirin and a Thienopyridine in Patients With Acute Coronary Syndromes*) utilizează doze mici de rivaroxaban (2,5 mg sau 5 mg) pe termen lung (13-31 luni) la pacienții cu sindroame coronariene acute recente în asociere cu terapia standard. Rivaroxabanul a determinat reducerea endponitului composit primar (deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) cu 8,9% față de 10,7% doar cu terapia

standard ($p=0,008$). Totuși, în comparație cu placebo, rivaroxabanul a crescut frecvența hemoragiilor majore nelegate de bypass-ul aortocoronarian (2,1% vs 0,6%, $P < 0,001$) și frecvența hemoragiilor intracraniene (0,6% vs 0,2%, $P=0,009$). Nu s-a observat nicio diferență semnificativ statistică între cele două grupuri în ceea ce privește hemoragiile fatale (0,3% vs 0,2%, $P=0,66$)²⁸.

Astfel, rivaroxabanul și-a dovedit efectele benefice în diverse situații clinice și devine un competitor important al AVK.

C. APIXABAN

Apixabanul este un inhibitor direct și reversibil al factorului Xa, înalt selectiv. Farmacocinetica apixabanului este grevată de o absorbție intestinală rapidă și de un timp de înjumătățire de aproximativ 12 ore. Eliminarea din organism se face fie prin excreție renală directă (25%), fie prin metabolizare hepatică la un compus stabil și hidrofili (O-demetil apixaban sulfat)³³.

Studiile efectuate cu apixabanul au avut ca scop prevenția trombozei venoase profunde la pacienții severi (trialul **ADOPT** (*Study of Apixaban for the Prevention of Thrombosis-related Events in Patients With Acute Medical Illness*)) și prevenția accidentelor vasculare embolice (sistemice sau cerebrale) la pacienții cu fibrilație atrială (trialul **ARISTOTLE** (*Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation*))³⁰⁻³².

Primele date despre eficiența apixabanului vin dintr-un studiu care a inclus pacienți cu fibrilație atrială care nu erau candidați pentru terapia cu AVK și în care s-a comparat eficiența administrării de apixaban față de aspirină în prevenția accidentului vascular cerebral. Tratamentul cu apixaban a determinat o reducere a emboliilor sistemice și cerebrale cu 55% față de tratamentul cu aspirină, fără a determina creșterea riscului de hemoragii majore³⁰.

Trialul **ARISTOTLE** este un studiu randomizat, dublu orb care a comparat eficiența apixabanului la o doză de 5 mg \times 2/zi față de warfarină în prevenția accidentului vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială și cu cel puțin un factor de risc pentru complicații embolice. După o perioadă medie de urmărire de aproximativ 1,8 ani, endpointul compozit primar (accident vascular cerebral ischemic sau hemoragic sau embolie sistemică) s-a înregistrat la 1,27%/an în grupul de pacienți tratați cu apixaban și la 1,6%/an în grupul de pacienți tratați cu warfarina ($P < 0,001$). Această eficiență s-a dovedit a fi dublată de o siguranță în ceea ce privește riscul hemoragic, rata hemoragiilor majore fiind de 2,13%/an în grupul cu apixaban față de 3,09% în grupul cu warfarina ($P < 0,001$). De asemenea, tratamentul cu apixaban

a determinat o reducere a mortalității de orice cauză (3,52% vs 3,94%, $P=0,047$). Astfel, concluzia este că la pacienții cu fibrilație atrială, apixabanul este superior warfarinei în prevenirea accidentului vascular cerebral și emboliilor sistemice, cu un risc mai scăzut de sângerare și cu o reducere a mortalității de orice cauză³¹.

În trialul **ADOPT** s-a comparat eficiența apixabanului față de enoxaparina în prevenirea complicațiilor tromboembolice la pacienții critici, cu insuficiență cardiacă congestivă sau insuficiență respiratorie și cu minim un factor de risc pentru tromboză venoasă profundă. S-a administrat fie apixaban 2,5 mg \times 2/zi pentru 30 de zile, fie enoxaparina 40 mg/zi pentru 6-14 zile. Endpointul primar a fost unul compozit care a evaluat mortalitatea la 30 de zile legată de complicații tromboembolice, incidența trombozei venoase profunde și tromboembolism pulmonar. Endpointul primar a fost decelat la 3,06% în grupul cu enoxaparina și la 2,71% în grupul cu apixaban ($p=0,44$), ceea ce arată faptul că tratamentul cu apixaban nu e superior administrării de enoxaparina în prevenția complicațiilor tromboembolice la pacienții critici. Pe lângă aceasta, apixabanul a crescut semnificativ incidența hemoragiilor majore față de enoxaparina (0,47% vs 0,19%, $P=0,04$)³².

În prezent, dabigatran a primit aprobarea EMA (*European Medicines Agency*) și FDA (*Food and Drug Administration*) pentru cele două indicații:

- prevenția primară a tromboembolismului venos la pacienții cu intervenții ortopedice majore (protezare) - EMA (aprobare obținută în august 2008) și
- prevenția AVC la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară - EMA (aprobare obținută 1 august 2011), FDA (aprobare obținută în 19 octombrie 2010).

CONCLUZII

În prezent, mai multe anticoagulante pe cale orală au fost testate cu succes în tratamentul și prevenirea TEV, precum și pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu FA non-valvulară.

Întrucât aceste noi anticoagulante orale oferă promisiunea de confort, multe întrebări rămân legate de utilizarea acestora în condiții de siguranță și punerea în aplicare în practica clinică. Deși administrarea noilor anticoagulante orale nu necesită monitorizare de rutină a coagulării, există anumite situații clinice în care monitorizarea funcției renale și cunoașterea gradului de anticoagulare este necesar pentru îngrijirea pacientului eficientă și sigură.

Noile anticoagulante orale prezintă calități apropiate de cele ale anticoagulantelor ideale, calități evidențiate în trialuri și studii încă în desfășurare, însă în prezent indicațiile lor de ghid sunt limitate.

Conflicte de interes: niciunul.

Bibliografie

- Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost.* 2000; 83:657–60.
- Spencer FA, Emery C, Lessard D et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med.* 2006; 21:722–7.
- Brass L, Krumholz L, Scinto J et al. Warfarin use following ischemic stroke among Medicare patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 1998; 158:2093–100.
- John W. Eikelboom and Jeffrey I. Weitz. New Anticoagulants. *Circulation* 2010;121;1523–1532
- Graeme J. Hankey and John W. Eikelboom. Dabigatran Etxilate: A New Oral Thrombin Inhibitor. *Circulation* 2011;123;1436–14509.
- Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, Jensvold NG, Selby JV, Singer DE. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA.* 2003;290:2685–2692.
- Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Le'vy S, Crijns HJ; European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2005;26:2422–2434.
- Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Gage BF. Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation. *Stroke.* 2006;37:1070–1074
- Jan Steffel and Eugene Braunwald. Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thrombo-embolism. *European Heart Journal* (2011) 32, 1968–1976
- Steffel J, Luscher TF. Novel anticoagulants in clinical development: focus on factor Xa and direct thrombin inhibitors. *J Cardiovasc Med (Hagerstown, MD)* 2009;10:616–623.
- Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:292–303.
- Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:285–295.
- 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(suppl):160S–198S.
- Rudd KM, Dier JG. Comparison of two different models of anticoagulation services with usual medical care. *Pharmacotherapy.* 2010; 30:330–8.
- Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest.* 2008;133:234S–256S.
- Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, Schnee JM, Friedman RJ. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II). A randomised, double-blind, noninferiority trial. *Thromb Haemost* 2011;105.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Kalebo P, Christiansen AV, Hantel S, Hettiarachchi R, Schnee J, Buller HR. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178–2185
- Sam Schulman, M.D., Clive Kearon, M.D., Ajay K. Kakkar, M.D., Patrick Mismetti, M.D., Sebastian Schellong, M.D., Henry Eriksson, M.D., David Baanstra, M.Sc., Janet Schnee, M.D., and Samuel Z. Goldhaber, M.D. for the RE-COVER Study Group. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361:2342–2352
- Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, Oldgren J, Themeles E, Wallentin L, Yusuf S. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J.* 2009;157:805–810.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener H-C, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139–1151.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial [letter to the editor]. *N Engl J Med.* 2010;363:1875–1876.
- Stiles S. Oral anticoagulants REDEEMed? Daily dabigatran “safe” with dual antiplatelets after MI. <http://www.theheart.org/article/1026791>. do. Accessed September 24, 2010.
- Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765–75.
- Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776–86.
- The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499–510.
- ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban — once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010;159(3):340.e1–347.e1.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883–91.
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, et al; ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012 Jan 5;366(1):9–19.
- E. Perzborn, S. Roehrig, A. Straub, D. Kubitzka, F. Misselwitz, The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, *Nature Reviews Drug Discovery,* 2010
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–17.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation, *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981–92
- Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, Weitz JI; ADOPT Trial Investigators, Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients, *N Engl J Med.* 2011 Dec 8;365(23):2167–77.
- Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, et al, Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans, *Drug Metab Dispos.* 2009 Jan;37(1):74–81.
- Uchino K, Hernandez AV, Dabigatran Association With Higher Risk of Acute Coronary Events: Meta-analysis of Noninferiority Randomized Controlled Trials, *Arch Intern Med.* 2012 Jan 9.
- Christersson C, Oldgren J, Wallentin L, Siegbahn A. Treatment with an oral direct thrombin inhibitor decreases platelet activity but increases markers of inflammation in patients with myocardial infarction. *J Intern Med.* 2011;270(3):215–223.
- Mincu Raluca-Ileana, Iancu Mădălina-Elena, Corlan A., Pirvu O. Interacțiunea între diuretice și medicația anticoagulantă orală. *Revista Romana de Cardiologie* 2009;24:1–4
- Doina Dimulescu. Terapia antitrombotică în sindroamele coronariene acute. *Progrese in Cardiologie;*2006:59–77