

Rivaroxaban: új, hatékony, az aktivált X faktort közvetlenül gátló antikoaguláns

Blaskó György

RIVAROXABAN: A NEW AND EFFICIENT DIRECT FACTOR XA INHIBITOR ANTICOAGULANT

A rivaroxaban az aktivált X faktort (Xa) közvetlenül és szelektíven gátolja, orálisan alkalmazható. Kiváltója lehet a kis molekulatömegű heparinoknak, illetve a kumarin típusú orális antikoagulánsoknak.

A vénás thromboemboliás szövődmények megelőzésére az ortopédiai tromboprofilaxisban az európai és az amerikai gyógyszerhatóság (EMA és FDA) törzskönyvezte. III. fázisú vizsgálatok folynak a már kialakult, tüneteket okozó mélyvénás thrombosis kezelésében, a sebészeti tromboprofilaxisban, a pulmonalis embolia megelőzésében és kezelésében, valamint az ST-elevációval járó és nem járó myocardialis infarctusban; eddig több mint 24 000 betegen próbálták ki. Mellékhatásprofilja kedvező: a vérzés kockázata ugyanakkora, mint a csoportjába tartozó más szerek esetében, és egyéb mellékhatásai is csekélyek, bár májenzimeltéréseket okozhat. Jelenleg is folynak szekunder prevenció vizsgálatok pitvarfibrillációban a stroke, akut coronaria-szindrómában az akut ischaemiás események megelőzésére. Ez lehetne az egyik első alternatívája a jelenleg használt, orális K-vitamin-antagonista véralvadást gátló készítményeknek.

Rivaroxaban is a directly acting, orally administrable selective inhibitor of the activated blood clotting factor X, which could replace low molecular weight heparins and oral coumarin-type anticoagulants.

It was registered by European (EMA) and US authorities (FDA) for the prevention of venous thrombotic events in orthopedic surgery. It is being investigated in phase III studies for the treatment of established, symptomatic venous thrombosis, surgical thromboprophylaxis, prevention and treatment of pulmonary embolism, as well as in ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction. Until this time it was given to more than 24,000 patients. Its side-effect profile is favorable, bleeding risk is similar to other drugs in its group, and other side effects are acceptable, although it may result in elevation of hepatic enzymes. The drug is investigated at present in the secondary prevention of stroke in atrial fibrillation and in the prevention of acute ischemic events in acute coronary syndromes. It could be one of the first alternative drugs for the presently used oral vitamin K antagonist anticoagulant products.

közvetlen antikoaguláns, Xa-gátló, mélyvénás thrombosis prevenciója

direct anticoagulant, Xa inhibitor, prevention of deep venous thrombosis

dr. Blaskó György (levelezési cím/correspondence): Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Gyógyszerügyi Szervezési és Menedzsment Tanszék/
University of Debrecen, Medical and Health Science Centre,
Department of Pharmacological Organization and Management;
H-4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. E-mail: blaskogy@mail.exnet.hu

Érkezett: 2008. szeptember 23.

Elfogadva: 2008. december 9.

A gyógyszerkincs állandóan bővül és megújul, az alvadást gátló területén azonban 30–60 éves koruktól nem született érdemi újdonság a heparinok és a kumarin típusú orális antikoagulánsok mellett. A kis molekulatömegű heparinok (LMWH) a frakcionálatlan heparin (UFH) után alig adtak elvileg újat, de korszerű evidenciákat már annál inkább szolgáltatottak. Egyértelművé vált, hogy a rendelkezésre álló

gyógyszerpaletta elégtelen, használata kényelmetlen, nem felel meg a mai igényeknek.

Régebben a gyakorló orvosok a diagnosztikai standardok hiányában gyakorta jobban tartottak attól, hogy az általuk javasolt orális antikoagulánsok vérzéseket okozhat (gyógyszer-túladagolás, interakciók), mint attól, hogy megfelelő terápia nélkül fokozódik a thromboemboliás kockázat. Ennek következtében hazánk-

ban a környező országokhoz képest kétszer annyi mélyvénás thrombosis és pulmonalis embolia okozta halál következett be, és többszörös volt a postthromboticus szindróma előfordulása. Hollandia fele akkora, mint hazánk, de az ebbe az ATC-csoportba tartozó gyógyszerek piaca három-négyszerese a miénknek. A Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság, valamint a rokonszaktmák képviselői hatalmas felvilágosító tevékenységet fejtettek ki az antikoagulálás elterjesztéséért.

Mivel az alvadás aktivációjakor egy molekula Xa faktor 50–200 molekula trombin generálására képes másodpercek alatt, kézenfekvő, hogy a Xa faktor gátlója hatékony alvadásgátló lehet.

Az Amerikai Hematológiai Társaság (ASH) adatai szerint 2005-ben 900 000 új thrombosis fordult elő és ennek kétharmada kórházakban. Évi 300 000 halálesetet okoz, 2200-an mélyvénás thrombosisban, 294 000-en pedig tüdőembóliában halnak meg. A halálesetek 93%-a hirtelen halál, illetve nem diagnosztizált thrombosis következménye (1, 2).

Az antikoagulánsokat parenterális és orális szerekre, valamint közvetlen és közvetett hatású szerekre oszthatjuk. A közvetlenül ható antikoagulánsok a célnzimet (Xa, trombin stb.) közvetlenül gátolják, emiatt szubsztrátjuk nem fér hozzá. A közvetettek hatásához egy vagy több meglévő, plazmában keringő anyag szükséges, amelyek legfontosabbika az antitrombin (historikusan az antitrombin-III) és a heparin kofaktor II, amelyek az aktív enzim(ke)t szuicid komplexbe kötve inaktíválják: e komplexben az enzim prokoaguláns aktivitása elvész. Néhány

új molekula már szerepel az új, parenterálisan adandó szerek között, azonban 65 éven keresztül csak a kumarinok (warfarin, acenokumarol, phenprocoumon, bis-hidroxi-kumarin) képviselték az orálisan adható szereket (3). Ezért nagy jelentőségű az új, orálisan alkalmazható, közvetlen hatású antikoagulánsok – a Xa és a trombingátlók – megjelenése.

A thrombosis keletkezésének már az első pillanataiban igen komplex jelenségek zajlanak, és a folyamat kezdetét ma sem látjuk tisztán, ugyanakkor a további történésekről, a thrombus kialakulásáról már többet tudunk. Mindegyik thromboticus kórkép unikum, és nagy erőfeszítések történtek a részfolyamatok gyógyszeres befolyásolására. A folyamatok biokémiáját és szabályozásának legújabb koncepcióját részletesen külön közleményben ismertettük (4).

Jelen közleményben először számolunk be az új, eddig hatásaiban klinikailag is leginkább bizonyított, orálisan adható, közvetlenül ható, az aktivált X faktort (Xa) gátló gyógyszerről. Mivel az alvadás aktivációjakor egy molekula Xa faktor 50–200 molekula trombin generálására képes másodpercek alatt, kézenfekvő, hogy a Xa faktor gátlója hatékony alvadásgátló lehet. Ugyanakkor ez az anyag – a trombingátlókkal szemben – az aktuális trombin koncentrációt nem befolyásolja,

tehát a thrombocyták aggregációjának fiziológiás indukálására elég trombin maradhat.

A rivaroxaban szerkezete és hatásmechanizmusa

A rivaroxaban a Bayer és az Ortho-MacNeil Pharma által kifejlesztett oxazolidinonszármazék. Kémiai neve: 5-kloro-N-[2-oxo-3-[4-(oxomorfolin-4-yl)fenil]oxazolidin-5(S)-ylmetil]tiofen-2-karboxamid (5).

Igen erős, szelektíven ható Xa-gátló, a hidrofíl klorotiofenrész biztosítja a kiváló vízoldékonyságot és azt, hogy kevés szabad molekula keringhet. A molekula szelektíven hat a Xa-ra: sem a trombin, a tripszint, a plazmint, a VIIa, IXa és XIa faktorokat, sem az urokinázt és az aktivált protein C-t (ezek mind úgynevezett szerinproteázok, az aktív centrumokban lévő szerin miatt) nem gátolja, egészen 20 μM koncentrációig, ami azt jelenti, hogy >10 000-szeres a szelektivitása Xa-ra (5).

Közvetlen hatású lévén anti-Xa-hatásához antitrombin-III nem kell, ennek következtében mind a szabad, mind az alvadékhoz kötött Xa gátlására alkalmas (ez lényeges különbség a heparinokkal és a fondaparinusszal szemben: ezek az alvadékba zárt enzimet nem inaktíválják) (6).

Az alvadási paraméterekre gyakorolt in vitro hatásai (7, 8):

- Gátolja a protrombinázkomplex aktivitását (IC_{50} : 2,1 nM).

- 0,23 μM és 0,69 μM koncentrációnál duplázza meg a protrombinidőt és az aktivált parciális tromboplasztinidőt.

- A trombinidőt nem befolyásolja.

- A HepTest és Russel's viperaméreg (Stypven) -időt megnyújtja (ez a Xa-aktivitás mérésére alkalmas alvadási teszt volt).

- Ha az extrinszik utat és az intrinszik utat külön aktiváljuk, a rivaroxaban gátolja a trombingenerációt 0,06–0,19 $\mu\text{g}/\text{ml}$ IC_{50} értékekkel.

- Gátolja a protrombinfragment₁₊₂, a fibrinopeptid A és a trombin-antitrombin-III komplex képződését (mindegyik IC_{50} -érték 5–7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ között van).

- Nem hat a különböző induktorok (adenozin-difoszfát, kollagén, adrenalin, arachidonsav stb.) által indukált thrombocytáaggregációra.

- Az alvadékba zárt Xa 90%-os gátlása 500 nM koncentrációnál már végbemegy.

- Heparinindukált thrombocytopeniában szenvedő betegek (HIT) szérumával nem ad keresztreakciót (9).

Összefoglalva: Igen specifikus, csak a Xa-mediált alvadási reakciókat befolyásoló, a Xa-t az alvadékban is gátló új szerről van szó.

Állatkísérletes thrombosismodellek

A rivaroxaban az in vivo állatkísérletekben alkalmazott thrombosismodellek mindegyikében eredményes volt

(7). Vénás és artériás stasismodellekben, arteriovenosus (AV) söntmodellben a thrombus nagyságát csökkentette. Vénás modellekben sikeresebb volt, mint az AV-sönt-modellben. A vérzési idő nem nyúlt meg nagymértékben. Hatását minden esetben dóziszfüggően fejtette ki.

A rivaroxaban patkányokban igen eredményesen csökkentette a jobb kamrai nyomást monocrotalinnal indukált pulmonalis hipertenzióban. A thrombosis egyik kiváltója és fenntartója a pulmonalis hipertenzió: a kezelés új, biztonságos lehetősége nyílt meg ezzel (10).

Ismert, hogy a melagatranak [közvetlen trombin(IIa)-gátló] alacsony koncentrációban van rebound effektusa, azaz hiperkoagulabilitást okoz: ezt a részletesebb vizsgálatok rivaroxabanra nem igazolták (11).

Farmakokinetika és metabolizmus

A rivaroxaban gyorsan szívódik fel orális alkalmazás után, biológiai hozzáférhetősége 80%. Maximális plazmakoncentrációját 2,5-4 óra alatt eléri, és többszöri alkalmazás esetén fél életideje öt-kilenc óra, ami időskorban 9-13 órára alakul.

Az egészséges önkénteseken főleg az alábbi mellékhatásokat regisztrálták: ageusia, fejfájás, tinnitus, szédülés, hyperaciditás, flatulencia, ecchymosis (magasabb dózisoknál). Súlyos adverz reakció nem volt, a mellékhatások reverzibilisnek bizonyultak.

Radioaktív, jelzett gyógyszerrel végzett állatkísérletek és emberen történt vizsgálatok azt bizonyították, hogy a rivaroxabannak nincs nagyobb mennyiségű keringő metabolitja emberben (12). A gyógyszer egyharmada a vizelettel, kétharmada a széklettel-epével ürül.

A citokróm P450 rendszerben az I. fázisú biotranszformációért felelők között a CYP3A4 a legfontosabb enzim. A rivaroxabannak alacsony az affinitása a CYP3A4-hez: ennek alapján feltételezhető, hogy gyógyszer-interakciók csak igen erős CYP3A4-gátlók alkalmazása esetén várhatók. A rivaroxabannak sem jelentős induktor-, sem inhibitorhatása nincs a legfontosabb CYP-izomformákra.

A rivaroxaban gyakorlatilag fehérjekötésben kering, de ez a kötődés reverzibilis.

Populációs farmakokinetikai vizsgálatokat is végeztek a gyógyszerrel, nagy ortopédiai műtéteken átesett betegekben (13): a csípőműtötteknél a clearance a korrál csökkent, a rossz vesefunkció mind a csípő-, mind a térdműtöttek esetében csökkentette a gyógyszer clearance-ét. Mindkét műtétnél a testsúly befolyásolja az eloszlási térfogatot. Miután ezeknek a kovariánsoknak a hatása csak igen kis mértékben (<10%) módosította a kinetikai adatokat, felvetették, hogy a rivaroxaban talán adható lesz fix dózisban is. A rivaroxabanexpozíció követhető a protrombinidővel, ha szükséges. (De az INR-értékkel nem!)

Farmakodinámiás kölcsönhatások

A rivaroxaban étkezés után is bevehető, az ételekkel minimális kölcsönhatása van. Farmakokinetikája nem változik a gyomor pH-értékének változásával vagy ranitidinszedéssel.

Dóziszfüggőek a farmakodinámiás hatások: a Xa-gátlás, a protrombinidő megnyúlása, az aktivált parciális tromboplastinidő (APTI) megnyúlása.

Mivel anti-Xa hatású, a trombingenerációt is gátolja, tehát a szöveti faktor által indukált aggregációt közvetlen csökkenti.

A legtöbb beteg, aki tartósan orális antikoaguláns szed pitvarfibrilláció vagy mélyvénás thrombosis profilaxisa miatt, vagy mert ezekre veszélyeztetett, acetilszalicilsavat is kaphat. Kiterjedten vizsgálták az acetilszalicilsavval való kölcsönhatást, negatív eredménnyel. Ugyanakkor az acetilszalicilsav okozta trombocytággregáció-gátlást sem befolyásolta a rivaroxaban. Mivel a gyógyszer pitvarfibrillációban is ajánlott, elvégezték a digoxin-interakciós vizsgálatot is, szintén negatív eredménnyel.

Miután LMWH-kezelésben részesülő betegnél az áthidalás rendkívül fontos, ha a rivaroxaban mellé LMWH-t alkalmazunk, a vérzési idő megnyúlik és csökken a Xa-aktivitás. Tekintettel azonban a rivaroxaban rövid felezési idejére és hatásának gyors beállítására, igen kevés betegnél jön komolyan szóba az áthidalás (bridging).

Antidotum

Hirtelen gastrointestinalis vérzés, fel nem ismert vérzéses diathesis vagy sürgősségi orvosi beavatkozások miatt a rivaroxaban hatását néha gyorsan fel kell függeszteni, ezért ilyen irányú, vérzéscsillapítással kapcsolatos kísérleteket végeztek mind állatokban, mind emberen a humán rekombináns VIIa faktorról (NovoSeven). A siker részleges volt, mert a protrombinidőt, az APTI-t a NovoSeven csak részben volt képes rendezni. Egy másik elméleti lehetőség a rivaroxaban okozta vérzések kezelésére a FEIBA (factor VIII bypassing activity), amelyet életveszélyes esetekben azonnal alkalmazni lehet.

Már említettük a QT-idő megnyúlásának lehetőségét: sotalolt, dofetilidet szedő betegnél a rivaroxaban nem javallt.

A II. és III. fázisú klinikai vizsgálatok eredményei

Minden, ebbe az ATC-csoportba tartozó gyógyszerrel III. fázisú vizsgálatot végeztek, illetve végeznek az alábbi klinikai indikációkban:

Leggyakrabban a napi 20 mg feletti dózisok vezetnek vérzéses szövődményekhez, ezért a további III. fázisú vizsgálatokban napi egyszer 10 mg lesz az ajánlott dózis.

1. TÁBLÁZAT

Thrombosisok előfordulása és mortalitás a RECORD vizsgálatokban

	Rivaroxaban (1×10 mg/nap) n=4657 (%)	Enoxaparin (1×40 mg/nap) n=4692 (%)	OR vs. enoxaparin (95%-os CI)
Tüneti MVT és mortalitás 12±2. napon (pre-specified principal outcome)	17 (0,4)	39 (0,8)	0,44 (0,23–0,79)
Tüneti MVT és mortalitás (bármilyen okból) a tervezett kezelési időn belül	23 (0,5)	61 (1,3)	0,38 (0,22–0,62)
Bármilyen ok miatti mortalitás a kezelési időben	7 (0,2)	19 (0,4)	0,37 (0,13–0,92)

MVT: mélyvénás thrombosis; OR: esélyhányados; CI: megbízhatósági tartomány

– Először a legnagyobb thrombosisrizikójú műtétek thromboprofilaxisa, mint a csípő- és térdprotézisek, majd az általános sebészeti műtéti thromboprofilaxisa.

– Ez után rendszerint a már kialakult mélyvénás thrombosis gyógyszerkezelése.

– A pulmonális embolia kezelése.

– Pitvarfibrillációban stroke- és egyéb vascularis prevenció.

– Akut coronariaszindróma, instabil angina különböző kezelési módszerei, pre- és posztintervenció, tartós, kombinációkkal kapcsolatos stb. vizsgálatai.

– Speciális betegcsoportokon végzett vizsgálatok.

– Daganatos betegek műtéti thromboprofilaxisa.

Ezt az igen költséges és nagyszabású tervet a Bayer cég több, azonos időben indított, de különböző indikációs területeken, regisztrációs céllal végzendő vizsgálattal kívánta végrehajtani annak érdekében, hogy a rivaroxaban minél szélesebb indikációs körben, minél korábban elérhető legyen a praxis számára. A Bayer ezzel az ambiciózus klinikai programmal kívánja elérni a gyógyszer törzskönyveztetését.

E programból látható, hogy a rivaroxaban egyrészt helyettesítője, kiváltója lehet az LMWH-k alkalmazásának, másfelől pedig a kumarintípusú orális antikoagulánsoknak (14).

Posztoperatív thromboprofilaxis

Az indikációt igazoló (proof-of-concept) II. fázisú vizsgálat az ODIXa-HIP. A nyílt, dóziskereső vizsgálatban 642 beteg vett részt, akiknél teljes csípőprotézisre (THR) volt szükség. A dózis 2,5 mg-tól napi 2×30 mg-ig terjedt, és a műtét után öt-kilenc nappal végeztek flebográfiát (ami a jelenlegi arany standardja a thrombosis kimutatásának): kontrollképpen napi 40

mg sc. enoxaparin szerepelt. A nagy vénás thromboemboliás események jelentős csökkenését figyelték meg: a mélyvénás thrombosis (MVT), a pulmonális embolia (PE) és az MVT-vel kapcsolatos halál dózisfüggően csökkent (természetesen a vérzések is dózisfüggően emelkedtek). Ezek után már kettős vak elrendezésben végezték az ODIXa-KNEE fázis IIb vizsgálatot (TKR), napi 2×30 mg enoxaparinkontroll mellett, de ebben az esetben a rivaroxaban és a kontroll között nem találtak szignifikáns különbséget.

Egy másik, az úgynevezett ODIXa-HIP2 vizsgálat sem mutatott lényeges különbséget: az MVT és egyéb események csökkenése 16-24% volt a dózistól függően (az enoxaparinnal 27,8%).

Egy metaanalízisbe vonva az ODIXa-KNEE és ODIXa-HIP2 vizsgálatokat, már 1343 beteg adatait

lehetett értékelni. Ezekben a rivaroxabant naponta kétszer alkalmazták különböző dózisokban. Az ODIXa-ODHIP vizsgálatban napi egyszeri dozírozással próbáltak: a vérzéses komplikációk száma jelentősen csökkent. A dózis-hatás összefüggések analízisének eredményeképpen arra a következtetésre jutottak, hogy leggyakrabban a napi 20 mg feletti dózisok vezetnek vérzéses szövődményekhez, ezért a további III. fázisú vizsgálatokban napi egyszer 10 mg lesz az ajánlott dózis.

Ezek a korai vizsgálati eredmények vezettek a RECORD programhoz (Regulation of Coagulation in Major Orthopedic Surgery Reducing the Risk of DVT and PE), amelyekbe közel 12 500 beteget választottak be. Ezek eredményeképpen az enoxaparinhoz képest 49% relatív rizikó-csökkenést találtak a közös, összetett elsődleges végpontokat illetően (MVT, PE és halálozás); ez az enoxaparin esetében az esetek 18,9%-ának, rivaroxaban esetében 9,6%-ának bizonyult. Ha csak a nagy mélyvénás thrombosisok előfordulását nézték, a rizikócsökkenés még jelentősebb volt (2,6% az enoxaparin esetében, 1% a rivaroxaban esetében: RRR=62%). Ezeket az eredményeket Turpie és munkatársai (15) foglalták össze (1. táblázat).

A RECORD vizsgálatokban a napi 10 mg rivaroxabant hat-nyolc órával az elvégzett ortopédiai műtét után adták, és a műtét előtt adagolt, 40 mg enoxaparinnal hasonlították össze. A RECORD1 vizsgálatban a csípőműtötteknek egyaránt 35 napig adtak profilaxist (16), a RECORD2-ben a rivaroxabant 35 napig, az enoxaparint 10-14 napig (17), ezzel is bizonyítva a hosszú távú profilaxis jobb hatékonyságát, anélkül, hogy bármilyen invazív vizsgálat (bilaterális venográfia) befolyásolta volna a thromboemboliás esemény természetes kialakulását. A RECORD3 vizsgálatban mindkettőt 10-14 napig alkalmazták. Amint az

várható is volt, a kiterjedt rivaroxabanprofilaxis hatékonyabbnak bizonyult a kemény végpontokban, mint a kéthetes, enoxaparinnal végzett profilaxis. Az esetleges szövődmények meghatározására a 12±2 napon, illetve a vizsgálat végén került sor.

Egy biztonságossági kérdés merülhet fel: potenciális rebound hatás lehetséges. Több akut coronariaszindróma (ACS) fordult elő a hosszú távú profilaxis után a RECORD1-ben és RECORD2-ben (enoxaparinnal 1/3443 beteg, a rivaroxabankaron 10/3437 beteg). Ez mindenképpen felhívja a figyelmet a hosszú távú profilaxis fontosságára (18).

Ezek szerint a klinikailag fontos kimenetelt a rivaroxaban szignifikánsan jobban csökkentette anélkül, hogy a vérzésveszély növekedett volna (16).

A RECORD4 vizsgálatban napi 10 mg, egyszeri orális profilaxist alkalmaztak, de az összehasonlítást napi 2×30 mg enoxaparinnal végezték, ami több, mint a RECORD1-ben adott 40 mg (19). Eredményeik szerint az összes thromboemboliás esemény 6,9% volt az enoxaparin 10,1%-ával szemben, míg a súlyos esetek (PE) csak 1,2%-ban (vs. 2%) fordultak elő: a vérzések gyakoribbak, mint enoxaparin esetében (súlyos vérzés 0,7% vs. 0,3%; nem súlyos vérzés 10,2% vs. 9,2%). A májenzimek emelkedésében szignifikáns különbség nem volt, de előfordult.

A referens számára néhány nyitott kérdés maradt. A csípő- és térdműtétek thromboprofilaxisában már egyértelműen megkövetelt a hathetes, kiterjesztett időtartam, tekintettel a pulmonalis emboliák halmozódására az ötödik-hatodik héten. Ezt a kívánalmat csak egy vizsgálat – igaz, igen eredményesen – teljesítette. A másik komoly probléma a gyógyszer első alkalmazásának ideje: a patofiziológiából egyértelműen ismert, hogy a nagy szövetsérülések kapcsán felszabaduló sok szöveti faktor erőteljes triggerre az alvadás aktivációjának, és a thromboticus folyamatok bizonyítottan már a műtét alatt beindulnak. A műtét után nyolc-tíz órával való alkalmazás ellenkezik az európai gyakorlattal (amit az is mutat, hogy az összehasonlítást mindig a preoperatíván adott enoxaparinnal végezték). A fondaparinuxszal közvetlenül összehasonlították a pre- és posztoperatív alkalmazást, és nem találtak szignifikáns különbséget a hatékonysági és biztonságossági paraméterek között. Ez az egyetlen vizsgálat (ami ráadásul nem egyidejű prospektív vizsgálat volt) nem elegendő a kérdés eldöntéséhez. Ugyanakkor figyelemreméltó, hogy az Amerikai Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság már évekkel korábban állást foglalt a preoperatív alkalmazás ellen minden közvetett antikoaguláns esetében. Így tehát az amerikai és az európai gyakorlat „vetélkedésének” újra tanulni lehetünk.

2. TÁBLÁZAT

Dóziskereső vizsgálatok a mélyvénás thrombosis kezelésére

	Rivaroxaban				Enoxaparin/ kumarin
	2×10 mg	2×20 mg	2×30 mg	1×40 mg	
n (per protocol)/n (biztonságosság)	100/119	98/117	109/121	112/121	109/126
Alapultrahangscore (közéérték)	14,3	16,2	16,6	15,3	15,8
Ultrahangscore 21. napon (közéérték)	9,7	10,8	11,5	11,5	11,6
Elsődleges hatékonysági végpont	53,0%	59,2%	56,9%	43,8%	45,9%
95%-os CI	42,8, 63,1	48,8, 69,0	47,0, 66,3	34,4, 53,4	36,3, 55,7
Nagyobb vérzések	1,7%	1,7%	3,3%	1,7%	0,0%
95%-os CI	0,2, 5,9	0,2, 6,0	0,9, 8,2	0,2, 5,8	0,0, 2,9

A vénás thrombosis kezelése

Mivel az eddig említettek során a rivaroxabant rövid ideig alkalmazták, a tüneti mélyvénás thrombosis (MVT) kezelésének vizsgálati (ODIXa-DVT) voltak az elsők a tartós alkalmazást illetően. Az optimális dózis keresésére irányuló vizsgálatok adatait a 2. táblázat tartalmazza. A thrombosiszt mindig kvantitatív kompressziós ultrasonográfiával mutatták ki, és az enoxaparinon a kezelést K-vitamin-antagonista (kumarin) gyógyszerrel folytatták.

A 12. héten mért hatékonysági végpontok 5,4–6,6%-ban fordultak elő a rivaroxabankezelés mellett, szemben a heparin/kumarin csoport 9,9%-ával. Ugyanakkor a rivaroxabancsoport vérzéses komplikációit nem találták dóziszfüggőnek.

Az EINSTEIN-DVT vizsgálatokból (20, 21) 1156 betegben már bebizonyosodott, hogy elfogadható biztonságossági profillal a gyógyszer hatékonyan csökkenti, gyógyítja a thrombosiszt, de még hosszú időtartamú kezelésekkkel és kemény végpontokkal kell alátámasztani ugyanezt, mielőtt a betegek számára tartós – akár élethosszig tartó – kezelést javasoljunk. Az EINSTEIN-program folytatódik az akut szimptomatikus MVT- és PE-vizsgálatokkal. Ebben a betegek már 6-12 hónapig kapják a gyógyszert: három hétig napi 15 mg-os dózist adnak, ez után 20 mg-gal folytatják, míg az enoxaparint kétszer 1 mg/ttkg adagban öt napig adagolják, majd illesztett dózisu kumarinkezelés következik; a regisztráció 2010-re várható.

Akut coronariaszindróma kezelése és stroke-profilaxis nem valvularis pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél

A cardiovascularis betegségek megelőzésének és kezelésének fontosságát nem lehet eléggé hangsúlyozni: