

BLASKÓ GYÖRGY DR.

Debreceni Egyetem, Gyógyszerügyi Management és Szervezés Tanszék, Debrecen

# ÚJABB ADATOK AZ ÚJ TÍPUSÚ ANTIKOAGULÁNSOKRÓL

AZ ELMÚLT 60 ÉVBŐL 40 TELT EL ANÉLKÜL, HOGY AZ ALVADÁSGÁTLÓK ATC CSOPORTJA JELENTŐSEN VÁLTOZOTT VOLNA. A KÖZVETLEN SPECIFIKUS ENZIMGÁTLÓK KIDOLGOZÁSA MIND A FACTOR Xa-, MIND A TROMBIN GÁTLÁSA TEKINTETÉBEN ÚJ FEJLESZTÉSI TERÜLETET EREDMÉNYEZTEK A GYÓGYSZERKINCSEBEN, ÉS ÚJ, EVIDENCIÁKON ALAPULÓ KEZELÉSI MÓDSZEREKET EREDMÉNYEZTEK. KÖZÖS JELLEMZŐJÜK, HOGY EGYES BETEGCSOPORTOKBAN NEM SZÜKSÉGES A RENDSZERES LABORATÓRIUMI ELLENŐRZÉS (PERSZE EGYES INDIKÁCIÓKBAN KÍVÁNATOS MA IS), KEVÉS AZ ISMERT ÉTELINTERAKCIÓ, ÉS AZ EGYÉB GYÓGYSZEREKKEL VALÓ KÖLCSÖNHATÁS IS SOKKAL KEVESEBB, MINT A KUMARINOKNÁL. A MÁJ- ÉS VESEPARAMÉTEREKRE VALÓ ODAFIGYELÉSSSEL BIZTONSÁGOSAN ADHATÓK: EZ AZ ANTIDOTUM HIÁNYA MIATT IS FONTOS. E KÉT ÚJ HATÁSTANI CSOPORT IGEN NAGY FEJLŐDÉS ELŐTT ÁLL TERÁPIÁS INDIKÁCIÓIT ILLETŐEN.

**Kulcsszavak:** közvetlen alvadási enzimgátlók: rivaroxaban, hirudin, dabigatran, apixaban; közvetett enzimgátlók: fondaparinux, idraparinux, idrabiotaparinux

NEW DATA ABOUT NEW TYPES OF DIRECT INHIBITORS OF CLOTTING ENZYMES. 40 YEARS WERE GONE FROM THE PAST 60 YEARS WITHOUT A RELEVANT CHANGE OF THE ATC GROUP OF THE CLOTTING INHIBITORS. THE DEVELOPMENT OF THE DIRECT INHIBITORS OF CLOTTING ENZYMES, I.E. FACTOR Xa AND THROMBIN RESULTED IN A BREAKTHROUGH IN THE NUMBER OF POSSIBLY USEFUL DRUGS AND NEW CINICAL EVIDENCES AS WELL. THEIR COMMON CHARACTERISTICS ARE: THE UNNECESSITY OF THE REGULAR LABORATORY CONTROL IN SOME GROUPS OF PATIENTS (HOWEVER IN OTHER INDICATIONS IS WOULD BE DESIRABEL) AND THEY HAVE MUCH LESS INTERACTIONS WITH FOOD, AND MUCH LESS WITH OTHER DRUGS COMPARING TO THAT OF COUMARINS. THEY MAY USE SAFELY WITH ATTENTION TO THE HEPATIC AND KIDNEY FUNCTIONS: IT IS IMPORTANT BECAUSE OF THE LACK OF ANTIDOTE. THESE TWO GROUPS OF DRUGS STAND BEFORE A BIG DEVELOPMENT REGARDING THEIR THERAPEUTIC INDICATIONS.

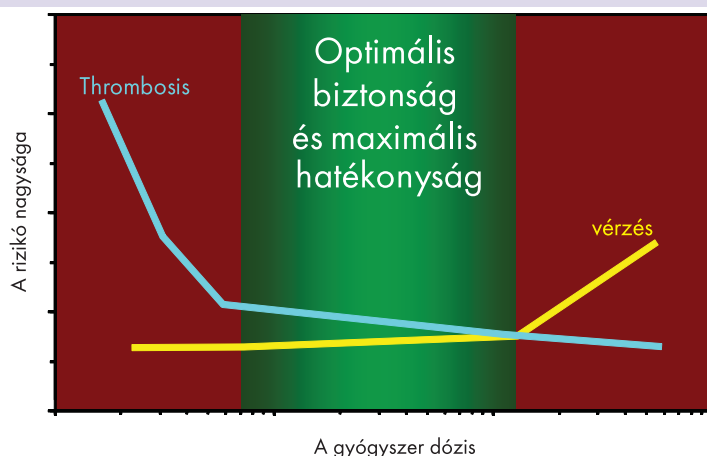
**Keywords:** direct inhibitors of clotting enzymes: rivaroxaban, hirudin, dabigatran, apixaban, indirect inhibitors: fondaparinux, idraparinux, idrabiotaparinux

Az alvadás-fibrinolitikus, illetve thrombohaemorrhagiás egyensúly igen pontosan szabályozva van. Akármelyik alrendszer kiegyensúlyozatlan aktiválódása vagy gátlása vérzéshez, trombózisokhoz, illetve alkalomadtán (pl. diffúz intravaszkuláris alvadás: DIC) egyszerre mindkettőhöz vezethet.

## AZ „ÖREG” ANTIKOAGULÁNSOK

Az „öreg” antikoagulánsok története 1916-ban kezdődött, amikor McLean

1. ÁBRA: A BIZTONSÁGOSÁG ÉS A HATÉKONYSÁG EGYENSÚLYA



felfedezte a heparint, majd 1940-ben Link izolálta a kumarint (K-vitamin-antagonista) és javasolta alkalmazását a heparin alternatívjaként (1). 15 évvel később ez be is következett, de ezután évtizedekig nem történt jelentős fejlődés a gyógyszerkutatásban e téren 1983-ig, amikor az LMWH-kat törzskönyvezték az USA-ban, de farmakológiailag ez sem nevezhető nagy áttérésnek. 2005-ben a bivalirudin, mint a pióca-hirudin származéka tekinthető az első, új irányba történő lépésnek (1. ábra).

Ugyanakkor a hatékony antikoagulánsok iránti igény továbbra is megmaradt, köszönhetően a korábbiak számos alkalmazási hátrányának (a kétségtelen klinikai előnyök mellett: mint pl. a szűk terápiás ablak, lassú dózisztitrálás, gyakori laboratóriumi kontrollok, figyelendő étel-, és gyógyszerköcsönhatások nagy száma a kumarinoknál, injekciós alkalmazás az LMWH-knál stb.). Ugyanakkor a gyógyszercégek számára nagy piac az antikoagulálás, hiszen a koronáriabetegség, a pitvarfibrilláció hatalmas tömegeket érint, és nálunk a mélyvénás trombózis is népbetegség. Ma már – értékben – a kórházak első három gyógyszer csoportja közé tartoznak az antibiotikumok és a kemoterapeutikumok mellett (2. ábra).

### AZ „ÚJ” ANTIKOAGULÁNSOKRÓL RÖVIDEN

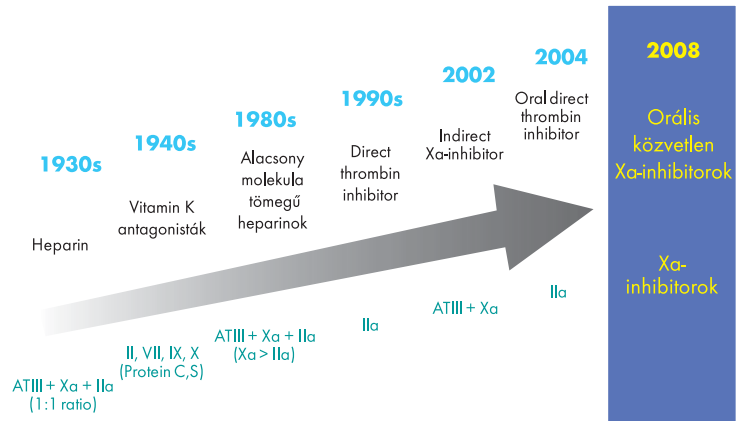
Ezek a gyógyszerjelöltek, illetve gyógyszerek az alvadási rendszer kulcsenzimjeinek (Xa, IIa) aktív formáját gátolják, lehetőleg naponta egyszer-kétszer, de orálisan alkalmazhatók legyenek és minimális legyen velük az étel-, illetve gyógyszerinterakció. Külön előny, ha nem igényelnek laboratóriumi ellenőrzést (3. ábra)!

E felsorolásból a frakcionálatlan heparin és az LMWH-k szándékosan hiányoznak az indirekt antikoagulánsok közül. A semuloparin az egyik legújabb – ultra alacsony molekulású (2-3 kDa) – heparin. Ezek farmakológiai tulajdonságairól már számos cikk jelent meg Magyarországon is, ezért a legfontosabb adatokat és elsősorban a klinikai eredményeket ismertetem (19–20).

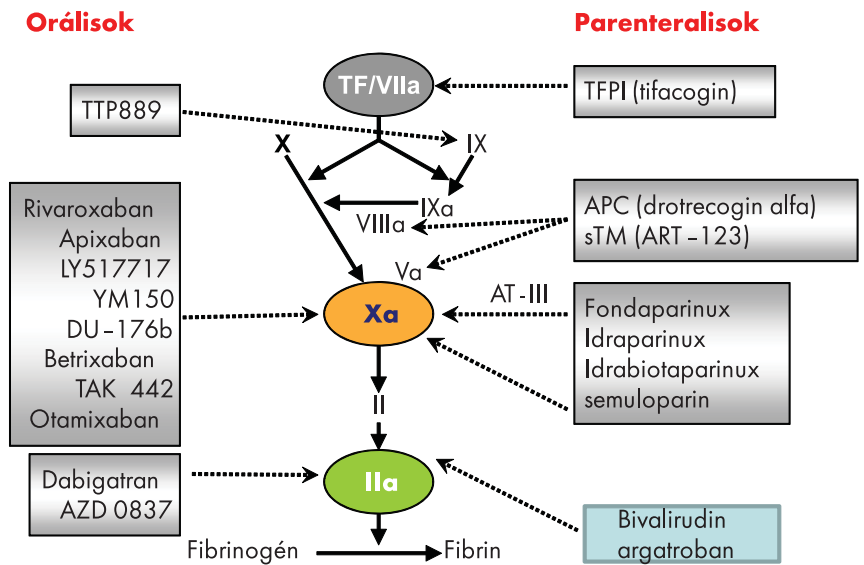
### XA-INHIBITOROK

Ma még e csoport is két részre osztható, úm. a közvetett hatású Xa-inhibito-

2. ÁBRA: AZ ANTIKOAGULÁNSOK FEJLŐDÉSTÖRTÉNETE AZ UTÓBBI 80 ÉVBEN  
A CÉL AZ EGYRE SPECIFIKUSABB CÉLPONTOK MEGTALÁLÁSA, AZ EGYES FAKTOROK/ENZIMEK BEFOLYÁSOLÁSA ÉS KEVESEBB FEED-BACK REAKCIÓ ELINDÍTÁSA (AZ ÁBRA BAYER CÉG ENGEDÉLYÉVEL KÖZÖLVE.)



3. ÁBRA: AZ ÚJ ANTIKOAGULÁNSOK TÁMADÁSPONTJAINAK ÖSSZEFOGLALÁSA



rok, amiknek a működéséhez szükséges az antitrombin jelenléte, és a közvetlen hatásúak, amik az Xa faktor gátlásával akadályozzák meg a protrombin-trombin konverziót.

A fundaparinux, idraparinux és idrabiotaparinux tartozik a közvetett hatásúak közé: közös tulajdonságuk, hogy nem szervekből (pl. disznóbél mucosa) történő kivonással, hanem kémiai szintézissel gyártják őket. Az antitrombin heparin-kötő helyére minimálisan szükséges 5 szacharida egységet, illetve annak származékait tartalmazzák.

A fondaparinuxsal már számos klinikai vizsgálat történt pulmonalis embólia, mélyvénás trombózis, ST-elevációval nem járó (NSTEMI) miokardiális infarktus, ST-elevációval járó (STEMI) miokardiális infarktus területein, nagy betegszámokkal (csak felsorolásképpen: az ARTEMIS-vizsgálatban 50%-kal jobban csökkentette a tromboem-

bóliás eseményeket mint az enoxaparin, a MATISSE-vizsgálatban is hatékonyabb volt a nem-frakcionált heparinnál (UFH-nál) és az enoxaparinnál, és az OASIS-6-vizsgálatban is alacsonyabb volt a halálozás ACS betegeknél UFH-val összehasonlítva). Egy fontos pont azonban megmaradt: kiderült az OASIS-6-vizsgálatból, hogy az ACS betegek kezelésének első 6 napján szükséges az UFH adása a fundaparinux mellé a katéter-trombózisok kivédésére. Ez a kombinált kezelés ugyanakkor biztonságos. Tehát az European Medical Agency (EMA) törzskönyvezte a gyógyszert az ortopédiai nagyműtétek, valamint magas trombózis-rizikójú hasi műtétek tromboprofilaxisára, akut mélyvénás trombózis és pulmonalis embólia kezelésére, belgyógyászati magas rizikójú betegek kezelésére, NSTEMI ACS betegek kezelésére, és olyan STEMI ACS beteg számára, aki-

nél trombolízis történt vagy nem alkalmasak invazív reperfüziós kezelésre (2). Az idraparinux egy másik Xa-inhibitor, aminek nagy az affinitása az antitrombinhoz és hosszú a felezési ideje (80 óra), ezért heti 1 sc. injekciós kezelés szükséges. A VAN GOGH-vizsgálatban ún. non-inferior volt az MVT kezelésében az LMWH-hoz képest, bár pulmonalis embólia eseteiben nem érte el a non-inferioritás határát. Az AMADEUS-vizsgálatban pitvarfibrilláció stroke-profilaxisára vizsgálták, de a magasabb számú vérzéses szövődmények jelentkezése miatt a vizsgálatot idejekorán megszakították. Ezért a további fejlesztés leállt (3).

Az idrabiotaparinux egy biotinilált származéka az idraparinuxnak. Azonos a farmakokinetikájuk, és előnye, hogy hatását avidinnal azonnal fel lehet függeszteni. A III-as fázisú vizsgálatok mélyvénás trombózis megelőzésére és kezelésére jelenleg is tartanak (4). 2012-ben ismertették (23), hogy tüdőembólia enoxaparinral kezelt akut szaka után tartósan adott idrabiotaparinux a hatékonyságban a warfarinhoz hasonló (non-inferior), de biztonságosságában szignifikánsan előnyösebbnek bizonyult (4. ábra).

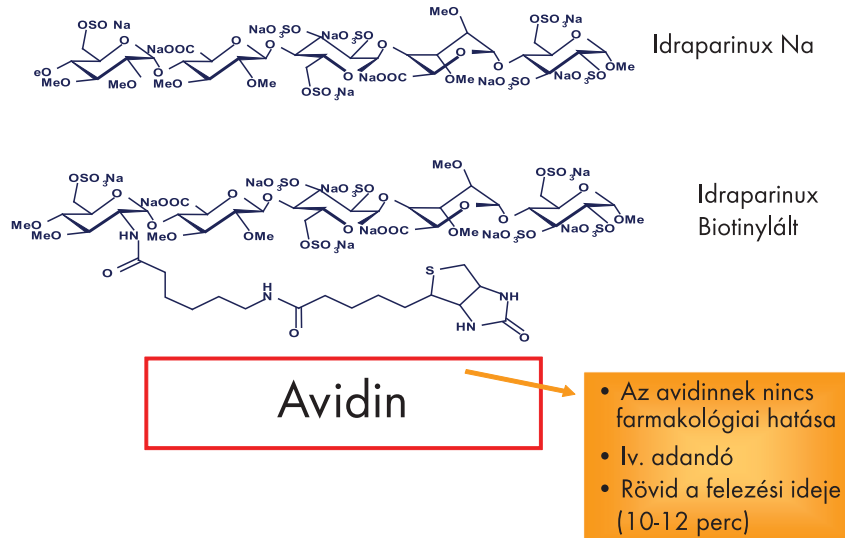
## ORÁLISAN ALKALMAZHATÓ KÖZVETLEN XA-GÁTLÓK

### RIVAROXABAN

A rivaroxaban orálisan alkalmazható szelektív közvetlen inhibitora az Xa faktornak: hatására gátódik a trombin képződése és a trombus kialakulása. A molekula szelektív hatása az Xa-ra, és nemcsak a „szabad” keringő Xa-t, hanem a trombusba zárt enzimet is gátolja. Sem a trombinra, sem az antitrombinra nincs hatása a terápiás dózisban. A  $C_{max}$  2-4 óra alatt bekövetkezik, a féleletideje 9 óra, ezért napi 1-2-szer adva hatásos. 30%-a a vesén, 2/3-a a CYP3A4 rendszeren keresztül metabolizálódik. Ezzel a gyógyszerrel kapcsolatban rendelkezünk ma a legkiterjedtebb tapasztalatokkal az új antikoagulánsok közül (5. ábra).

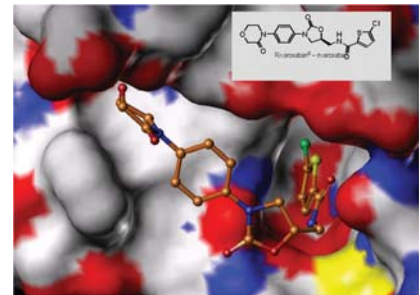
A rivaroxaban klinikai fejlesztése igen hatékonyan az ún. RECORD-programban valósult meg, ami számos vizsgálatot foglalt magában. Csak az ortopédiai betegnél végzett tromboprofilaktikus vizsgálatokba 12.500

4. ÁBRA: A BIOTINILÁLT IDRAPARINUX HATÁSMECHANIZMUSA



5. ÁBRA: A RIVAROXABAN FŐBB TULAJDONSÁGAINAK ÖSSZEFOGLALÁSA

- KISZÁMÍTHATÓ KINETIKA
- MAGAS BIOLÓGIAI HOZZÁFÉRHETŐSÉG
- KEVÉS A GYÓGYSZER-INTERKCIÓ
- FIX DÓZIS
- MONITOROZÁS NEM SZÜKSÉGES



6. ÁBRA: A RIVAROXABAN FŐBB TULAJDONSÁGAINAK ÖSSZEFOGLALÁSA

	Orális alkalmazás	Kiszámítható válasz	Fix dózis	Nincs szükség monitorozásra	Nincs szignifikáns étel/gyógyszer-interakció	Nincs HIT
<b>Rivaroxaban</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
LMWH		✓	✓	✓	✓	
Heparin					✓	
Fondaparinux		✓	✓	✓	✓	✓
Warfarin	✓					✓

betegyet vontak be: ezek – a részletek említése nélkül – végeredményben az alkalmazott LMWH kontrollnál is hatékonyabbnak bizonyultak, bár pár vizsgálatnál e hatékonyságfokozódást természetesen a kisebb vérzések magasabb számával kellett megfizetni (5). A gyógyszer biztonságosságát és hatékonyságát az ODIXa-DVT és az EINSTEIN-DVT acronym nevű fázis II vizsgálatokkal bizonyították, több mint

1150 betegen. A hosszú időtartamú fázis III vizsgálatok is hasonló eredményekkel jártak (6. ábra).

A fejlesztés utolsó nagy eredménye a pitvarfibrillációban történő alkalmazása volt a tromboembólia (stroke) megelőzés érdekében a ROCKET-AF fázis III vizsgálatban (6). A kardiovaszkuláris területen történt további kísérletek nem szignifikáns, de trendszerűen pozitívan igazoltak fennálló akut koronária szind-

1. TÁBLÁZAT: A RIVAROXABAN, APIXABAN, IDRAPARINUX ÉS A DABIGATRAN LEGFONTOSABB TULAJDONSÁGAINAK ÖSSZEFOGLALÁSA (22)

	RIVAROXABAN	APIXABAN	IDRAPARINUX	DABIGATRAN
<b>MOLEKULÁRIS CÉL</b>	Xa FAKTOR	Xa FAKTOR	Xa FAKTOR KÖZVETLEN	TROMBIN
<b>ALKALMAZÁSA</b>	ORÁLIS	ORÁLIS	SZUBKUTÁN INJ.	ORÁLIS
<b>PRODRUG</b>	NINCS	NINCS	VAN	VAN
<b>BIOLÓGIAI HOZZÁFÉRHETŐSÉG</b>	≥ 80%	≥ 50%	100%	6%
<b>T<sub>MAX</sub></b>	3 ÓRA	3 ÓRA	-	2 ÓRA
<b>FÉLÉLETIDŐ</b>	9 ÓRA	9-14 ÓRA	80 ÓRA	14-17 ÓRA
<b>GYÓGYSZER-INTERAKCIÓK</b>	CYP3A4 ÉS P-GLYCOPROTEIN GÁTLÓ	CYP3A4 ÉS P-GLYCOPROTEIN GÁTLÓ	-	P-GLYCOPROTEIN GÁTLÓ, PROTON-PUMPA-GÁTLÓK
<b>VESÉN TÖRTÉNŐ KIVÁLASZTÁS</b>	33%	25%	IGEN	80%
<b>BIZTONSÁGOS TERHESSÉGBEN?</b>	NEM	NEM	NEM ISMERT	NEM
<b>ANTIDOTUM</b>	NINCS	NINCS	NINCS	KIDOLGOZÁS ALATT

rómás betegek standard trombo-citaaggregáció-gátló terápiájaként a placebóval szemben (ATLAS ACS-, TIMI 46-vizsgálat). Tudnunk kell, hogy az Xa-gátló rivaroxaban a trombin generáció gátlása által elsősorban a trombin-indukált aggregációt gátolja: tehát további aktív kontrollós kísérletek szükségesek ezen alkalmazási terület jövőjét illetően. Jelenleg folyik a szekunder prevenciós alkalmazás ACS betegekben az ATLAS TIMI 51-vizsgálatban (7) (1. táblázat).

### MAGYARORSZÁGON MÉG NEM TÖRZSKÖNYVEZETT XA-INHIBITOROK

#### APIXABAN

Kapcsolódik mind a szabad, mind a kötött Xa-faktorhoz, 25%-a veséken át, a többi intesztinálisan exkretálódik és 9-14 óra a felezési ideje (T<sub>1/2</sub>). Így napi 2-szeri szedése elegendő. Legfontosabb eddigi vizsgálatait: fázis III-ban tromboembólia prevenció: ebben az enoxaparinnal egyformán hatásos. Az AVERROES- és az ARISTOTLE-vizsgálatokban pitvarfibrillációban alkalmazták azoknál, akik kumarint nem szedhettek, míg az APPRAISE-vizsgálatokban ACS betegekben tienopiridinnel vagy aszpirinnel. Az apixaban

(Eliquis) csökkentette trendszerűen az iszkémiás eseményeket. Fejlesztését abbahagyták 2011-ben (8).

#### BETRIXABAN

Csak 50%-os biohasznosulással rendelkező, a fejlesztés kezdeti szakaszában járó orális, reverzibilis Xa-gátló, de legalább 19 óra T<sub>1/2</sub>-llel rendelkeznek. Jelenleg a fázis II EXPERT- és EXPLORE-vizsgálatok állnak kiértékelés alatt (9).

#### OTAMIXABAN

Közvetlenül ható intravénás Xa-gátló, amelynek hatása gyorsan áll be és rövid a felezési ideje. Perkután koronária intervención átesett ACS betegek fázis II vizsgálatában (SEPIA-ACS) az UHF-nél hatékonyabbnak bizonyult, míg biztonságossága azonos volt. A SEPIA-ACS1-TIMI42-vizsgálatban az otamixabant heparin plusz epitifibatiddal hasonlították össze NSTEMI betegekben (10).

#### TOVÁBBI XA-INHIBITOROK LY517717

Igen szelektív, 27 órás felezési idejű reverzibilis gátló, ami ortopédiai műtétekben nem bizonyult rosszabbnak az enoxaparinnal (11).

#### DU 176B

Orálisan alkalmazható közvetlen Xa-gátló, 9-11 órás felezési idővel, még a fejlesztés elején tart, és főleg a vesén keresztül választódik ki, ezért veseelégtelen betegek nem kaphatják. Jelenleg pitvarfibrillációban vizsgálják (12).

#### YM150

Ez is a fejlesztés elején tart: a dóziske-reső ONYX-vizsgálata ortopédiai tromboprolifaxisban sikeres volt. Az ONYX-2- és a pitvarfibrillációs vizsgálatait jelenleg is tartanak.

### A KÖZVETLENÜL GÁTLÓ TROMBIN (IIA)-INHIBITOROK

A közvetlen trombin gátlók fejlesztése az orvosi pióca (*Hirudo medicinalis*) nyálának hirudinjéből eredtek és jelenleg a lepirudin, bivalirudin, argatroban, desirudin és a melagatran dipeptid tartoznak ide (7. ábra).

7. ÁBRA: HIRUDO MEDICINALIS ÉTKEZÉS KÖZBEN



A korábban sikeresen indult, de a májenzimek emelkedését okozó ximelagatran fejlesztését abbahagyták és a gyógyszert visszavonták.

### KLINIKAI FEJLESZTÉS SZEMPONTJÁBÓL A LEGFONTOSABB

#### BIVALIRUDIN

Igen rövid – 25 perces – féleletidejű, iv. alkalmazható készítmény, amit elsősorban angioplasztika, PCI után, MI, posztinfarktusos állapotokban, instabil anginában alkalmaztak eddig, és számos klinikai vizsgálat történt. A nevezetesebbek: a Hirulog Angioplastica Study (frakcionálatlan heparinnal szemben), a REPLACE-2-vizsgálat (ebben GPIIb/IIIa blokkolóval hasonlították össze): ezek non-inferior eredményeket mutattak (13). Az ACUITY-vizsgálatba 13.819 STEMI és instabil anginas beteget választottak be; az összehasonlítás során minden beteg kapott

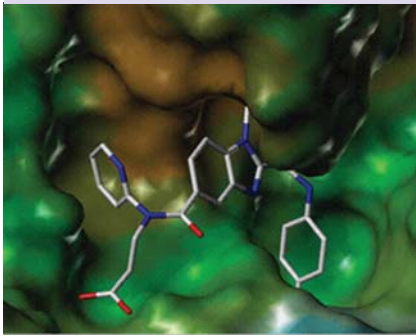
GPIIb/IIIa gátlót és UHF-t vagy enoxaparin. Az iszkémiás eseményekben nem volt szignifikáns eltérés, de a bivalirudin+GPIIb/IIIa antagonisták kapóknál kevesebb volt a vérzéses szövődmény (14). A HORIZONS-AMI-vizsgálatban a mortalitás is kedvezőbb volt, mint az UFH kontrollcsoportban.

### DABIGATRAN ETEXILAT

E molekula szerkezete a benzamidinbázisú trombin inhibitorok származéka, az  $\alpha$ -NAPAP ami aktív terméke egy orálisan alkalmazható pro-drugnak. A biológiai hozzáférhetősége 6% körüli de ennek ellenére fix dózisban biztonságosan alkalmazható. Mind a szabad, mind a fibrinbe kötött trombin gátolja. Hatása egy órán belül bekövetkezik, 24 órán belül a 70%-a kiürül, kb. 15 óra a felezési ideje: ezért naponta kétszer kell szedni.

A RE-NOVATE fázis III vizsgálatban az ortopédiai műtétekben alkalmazandó tromboprofilaxis területén az enoxaparinral összehasonlítva non-inferiornak bizonyult: hasonló volt az eredmény a RE-MODEL-vizsgálatban csipőprotézis esetében. A RE-COVER- és a RE-MEDY-vizsgálatok mélyvénás trombó-

8. ÁBRA: A DABIGATRAN ILLESZKEDÉSE A THROMBIN AKTÍV CENTRUMÁHOZ



zis és pulmonalis embólia esetében még kiértékelés alatt állnak (8. ábra). A szer legnagyobb sikere a pitvarfibrillációban, a stroke prevenciójában mutatkozott meg. A fázis II PETRO-vizsgálat, majd a többi, mintegy 18.000 beteget magában foglaló RE-LY-vizsgálatban egyértelmű volt az előnye a kumarin típusú antikoagulánsokkal szemben. Dózisa 110 mg, illetve 150 mg, naponta kétszer szedve. Még a 2×110 mg is hatékonyabb volt, mint a kumarin. A RE-DEEM-vizsgálat, amiben a dabigatran clopidogrel+aspirinnel hasonlítják össze posztinfarktusos állapotokban, jelenleg van folyamatban. Az Európai

Közösségben jelenleg az ortopédiai és a pitvarfibrilláció stroke prevenciójában törzkönyvezték.

A dabigatran és a rivaroxaban között jelentős metaanalitikus vizsgálatok is történtek (17).

### AZD 0837

Ez a molekula még a klinikai fejlesztés korai stádiumában van: igen hatékony orálisan alkalmazható trombin inhibitor. Maximális plazmakoncentrációját másfél óra alatt eléri, biológiai hozzáférhetősége 20-55%, féleletideje 9 óra, és döntően a májban metabolizálódik. Jelenleg fázis II vizsgálatok folynak pitvarfibrillációban.

### ÖSSZEFOGLALÁS

Az utóbbi 5 év jelentős áttörést mutat a korábbi igen szegényes antikoaguláns kezelési lehetőségeinkkel összehasonlítva. Amennyiben az új készítmény később konszolidált áráikkal, vagy nagyobb TB támogatásokkal a betegek jelentős részére hozzáférhetővé válnak, igen kényelmes és hatékony új gyógyszereink lesznek a tromboembóliák kezelésében (18).

### IRODALOM

1. Wardrop D, Keeling D. The story of The discovery of heparin and warfarin. *Brit J Haematol* 2008; 141: 757–763.
2. Nadar SK, Goyal D, Shantsila, et al. Fondaparinux: an overview. *Expert Reviews Cardiovasc Therap* 2009; 7: 577–585.
3. Amadeus Investigators, Bousser MG, Bouthier J, Büller H, et al. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patient with AF: a randomised, open-label, noninferiority trial. *Lancet* 2008; 371: 315–321.
4. Gómez-Outes A, Lecumberri R, Pozo C, et al. New anticoagulants: focus on venous thromboembolism. *Curr Vasc Pharmacol* 2009; 7: 309–329.
5. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD 4): a randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1673–1680.
6. Buller HR, Lensing AW, Prins MH, et al. EINSTEIN-DVT dose-ranging study investigators: A dose ranging study evaluating once-daily oral administration of Factor Xa inhibitor rivaroxaban in The treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis. *Blood* 2008; 112: 2242–2247.
7. Mega IL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al. ATLAS ACS-TIMI 46 study group: Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes: a randomised double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009; 374: 29–38.
8. APPRAISE Steering Committee and Investigators, Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, et al. Apixaban, an oral direct selective Factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the apixaban for prevention of acute ischemic and safety events. *Circulation* 2009; 119: 2877–2885.
9. Turpie AG, Bauer KA, Davidson BL, et al. EXPERT Study Group: A randomized evaluation of betrixaban, an oral factor Xa inhibitor for prevention of thromboembolic events after total knee replacement. *Thromb Haemost* 2009; 101: 68–76.
10. Cohen M, Bhatt DL, Alexander JH, et al. SEPIA-PCI Trial Investigators: Randomized double-blind, dose ranging study of otamixaban, a novel parenteral, short-acting direct factor Xa inhibitor in percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2007; 115: 2642–2651.
11. Agnelli G, Haas S, et al. A phase II study of The oral factor Xa inhibitor LY517717 for The prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 746–753.
12. Zafar MU, Vorcheimer DA, Gaztanaga J, et al. Antithrombotic effects of factor Xa inhibition with DU-176b. *Thromb Haemost* 2007; 98: 883–888.
13. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. REPLACE-2 Investigators: Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2003; 289: 853–863.
14. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. ACUITY Investigators: Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 2006; 355: 2203–2216.
15. Eriksson BI, Dahl PE, Rosencher N, et al. RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind noninferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949–956.
16. Conolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators: Dabigatran versus warfarin in patients with AF. *New Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
17. Sarah Ndegwa S, Moulton K, Argáez C. Dabigatran or rivaroxaban versus other anticoagulants for thromboprophylaxis after major orthopedic surgery: systematic review of comparative clinical effectiveness and safety. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* May 2009. [www.cadth.ca](http://www.cadth.ca)
18. Khoo CW, Tay KH, Shantsila E, et al. Novel oral anticoagulants. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 630–641.
19. Boda Z. A rivaroxaban hatásmechanizmusáról. *LAM* 2010; 20: 813–816.
20. Kardos A. A Xarelto (rivaroxaban) hatásmechanizmusa. *Cardiologia Hungarica* 2011; 41: 166–170.
21. Apostolakis S, Lip YH, Lane DA, et al. The quest for new anticoagulants: from clinical development to clinical practice. *Cardiovascular therapeutics* 2010.
22. Gross PL, Weiz TJ. Venous thromboembolism: mechanisms, treatment and public awareness. *New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. J Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2008; 28: 380–386.
23. Büller HR, Gallus AS, Pillion G, et al. Cassiopeia Investigators: Enoxaparin followed by once-weekly idrabiotaparinux versus enoxaparin plus warfarin for patients with acute symptomatic pulmonary embolism: a randomised, double-blind, double-dummy, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 123–129.