

BLASKÓ GYÖRGY DR.

Debreceni Egyetem, Gyógyszerészi Management és Szervezés Tanszék, Debrecen

XARELTO (RIVAROXABAN): EGY ÚJ ANTIKOAGULÁNS BEMUTATÁSA

KARDIOLÓGIA

A RIVAROXABAN EGY KÖZVETLENÜL HATÓ, ORÁLISAN ALKALMAZHATÓ, SZELEKTÍV AKTÍVÁLT X-FAKTOR-(Xa) INHIBITOR, AMI AZ EDDIG ELVÉGZETT VIZSGÁLATOK SZERINT ATTRAKTÍV ALTERNATÍVÁJÁVÁ FEJLÖDHEK A K-VITAMIN-ANTAGONISTÁKNAK ÉS A HEPARINOKNAK. AZ ORTOPÉDSEBÉSZETI GYAKORLATBAN VÉNÁS TROMBOEMBÓLIA (VTE) MEGELŐZÉSÉRE ELEKTÍV CSÍPÓ- VAGY TÉRDPROTÉZIS MŰTÉTEN ÁTESETT FELNŐTT BETEGEKNÉL TÖRZSKÖNYVI INDIKÁCIÓVAL RENDELKEZIK. TOVÁBBI KLINIKAI VIZSGÁLATOK FOLYNAK, TÖBB MINT 40.000 BETEG RÉSZVÉTELÉVEL A MÁR KIALAKULT, TÜNETEKSEL RENDELKEZŐ MÉLYVÉNÁS TROMBÓZIS KEZELÉSÉBEN, A PULMONÁLIS EMBÓLIA MEGELŐZÉSÉBEN/KEZELÉSÉBEN (EINSTEIN), AZ ST-ELEVÁCIÓVAL JÁRÓ ÉS NEM JÁRÓ AKUT MIOKARDIÁLIS INFARKTUSBAN (ATLAS), PITVARFIBRILLÁLÓ BETEGEKEN STROKE MEGELŐZÉSE CÉLJÁBÓL (ROCKET AF) ÉS HOSPITALIZÁLT FEKVŐ BETEGEKEN (MAGELLAN). MELLÉKHATÁSPROFILJA KEDVEZŐ: A VÉRZÉS KOCKÁZATA UGYANAKKORA, MINT AZ ENOXAPARINÉ ÉS EGYÉB MELLÉKHATÁSAI IS CSEKÉLYEK. ÉLVBEN EZ LEHÉTNÉ A KUMARIN-ALTERNATÍVÁK EGYIK ELSŐ KÉPVISELŐJE.

Kulcsszavak: rivaroxaban, K-vitamin-antagonisták, VTE megelőzése, antikoaguláció egyéb rizikóállapotokban

XARELTO (RIVAROXABAN): IS A NEW ANTICOAGULANT DRUG. RIVAROXABAN IS A DIRECTLY ACTING, ORALLY ADMINISTRABLE SELECTIVE INHIBITOR OF THE ACTIVATED BLOOD CLOTTING FACTOR X, WHICH COULD BE POSSIBLY DEVELOPED TO A REAL ATTRACTIVE ALTERNATIVE OF THE VITAMIN K ANTAGONISTS AND HEPARINS. IT HAS THERAPEUTIC INDICATIONS FOR PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLISM (VTE) IN ADULT PATIENTS UNDERGOING ELECTIVE HIP OR KNEE REPLACEMENT SURGERY. IT IS BEING INVESTIGATED FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF VENOUS AND ARTERIAL THROMBOSIS, INCLUDING THE TREATMENT OF SYMPTOMATIC DEEP VENOUS THROMBOSIS, FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF PULMONARY EMBOLISM, FOR STROKE PREVENTION IN ATRIAL FIBRILLATION, FOR PREVENTION OF DVT IN HOSPITALIZED MEDICALLY ILL PATIENTS AS WELL IN STEMI AND NSTEMI. ITS SIDE EFFECT PROFILE IS FAVOURABLE, THE BLEEDING RISK IS SIMILAR TO ENOXAPARIN, AND OTHER SIDE EFFECTS ARE ACCEPTABLE. THEORETICALLY, IT COULD BE THE FIRST ALTERNATIVE TO CUMARINS.

Keywords: rivaroxaban, vitamin k antagonists, VTE prevention, prevention in other risks

2005-ben az USA Hematológiai Társasága (ASH) saját adatai szerint 900.000 új trombózis eset fordult elő, ennek 2/3-a kórházakban! Évi 300.000 halálesetet okoz (2.200-an a mélyvénás trombózisban, 294.000-en pedig a tüdőembóliában halnak meg).

Az antikoagulánsokat szokásos parenterális és orális szerekre, valamint közvetlen vagy közvetett hatású szerekre osztani. A közvetlenül ható antikoagulánsok a cél-enzimet (Xa, trombin stb.) közvetlenül gátolják. A közvetettek hatásához

egy meglévő, a plazmában keringő tényező(k) szükséges, amelynek legfontosabbika az antitrombin-III és a heparin kofaktor II.

Ezért nagy jelentőségű az új orálisan alkalmazható, közvetlen hatású antikoagulánsok – az Xa- és a trombingátlók – megjelenése.

Mivel az alvadás aktivációjakor 1 molekula Xa-faktor kb. 1000 molekula trombin generálására képes másodpercek alatt, kézenfekvő, hogy hatékony alvadásgátló lehet az Xa-faktor gátlója.

Egyben ez az anyag – a trombingátlókkal szemben – az aktuális trombin koncentrációt nem befolyásolja, tehát a trombociták aggregációjának fiziológiás indukálására elég trombin maradhat.

A XARELTO HATÁSMECHANIZMUSA

Igen erős, szelektíven ható Xa-gátló, (IC₅₀: 0,7 nM; Ki: 0,4 nM), a lipofil klorotiofen-rész biztosítja a kiváló vízben való oldékonyságot és azt, hogy kevés

szabad molekula keringhet. A molekula szelektíven hat az Xa-ra: >10.000-szeres a szelektivitása Xa-ra.

Nem a szerin aminosavat módosítja, hanem a környezetében lévő más aminosavakat. Közvetlen hatású lévén anti-Xa hatásához anti-thrombin-III nem kell, ennek következtében mind a szabad, mind az alvadékhoz kötött Xa gátlására alkalmas. Az alvadási paraméterekre gyakorolt in vitro hatásai:

- gátolja a protrombináz komplex aktivitását (IC50: 2,1 nM),
- 0,23 μM és 0,69 μM koncentrációknál duplázza meg a protrombinidőt és az aktivált parciális trombolasztinidőt,
- a trombinidőt nem befolyásolja,
- a HepTest és Russel's viperá méreg (Stypven) időt megnyújtja (ez az Xa aktivitás mérésére alkalmas alvadási teszt),
- ha az extrinzi utat és az intrinzi utat külön aktiváljuk, a rivaroxaban gátolta a trombin-generációt 0,06-0,19 μg/ml IC50 értékekkel,
- gátolja a protrombin fragment 1+2, a fibrinopeptid A és a trombin-antitrombin-III komplex képződését (mindegyik IC50 érték 5-7 μg/ml között van),
- nem hat a különböző induktorok (ADP-, kollagén-, adrenális-, arachidonsav-, stb.) által indukált trombotocita-aggregációra,
- az alvadékba-zárt Xa 90%-os gátlása 500 nM koncentrációnál már végbemegy,
- anti-thrombin-III-depletált rendszerekben is hat (szemben a fondaparinnal),
- heparin-indukált trombotocitopéniában szenvedő betegek (HIT) szérumával keresztreakciót nem ad.

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

FARMAKOKINETIKA ÉS METABOLIZMUS

A rivaroxaban farmakokinetikai profilja: gyorsan szívódik fel orális alkalmazás után, biológiai hozzáférhetősége 80-100%. Maximális plazmakoncentrációját 2,5-4 óra alatt eléri és többszöri alkalmazás esetén a féléletideje 7-11 óra, ami idősekben 9-13 órára alakulhat. A rivaroxabannak alacsony az affi-

nitása a CYP3A4-hez: ennek alapján feltételezhető, hogy gyógyszerinterakciók csak igen erős CYP3A4-gátlók alkalmazása esetén várhatók. A rivaroxabannak nincs jelentős induktor-, sem inhibitor hatása a legfontosabb CYP-izoformákra.

FARMAKODINÁMIA

A Xarelto-t étellel vagy anélkül is be lehet venni. Jelentős étel-/ital-interakció nincs. Hasonlóképpen dóziszfüggők a farmakodinámiai hatások is: az Xa-gátlás, a protrombinidő megnyúlása, az APPT megnyúlása. Mivel anti-Xa hatású, a trombin-generációt is gátolja, tehát a szöveti faktor által indukált trombotocita-aggregációt közvetlen csökkenti.

ANTIDOTUM

Hirtelen, nem várt gasztrointesztinális vérzés, fel nem ismert vérzéses diathesis, vagy sürgősségi orvosi beavatkozások miatt előfordulhat, hogy a rivaroxaban hatását gyorsan fel kell függeszteni. Jelenleg még nem áll rendelkezésre specifikus ellenszer. Folyadékpótlás, hemodinamikai támogatás, vérkészítmény (FFP) vagy vérkomponens transzfúziója javasolt. Állatokban a humán rekombináns VIIa-faktorról (NovoSeven) végeztek ezirányú kísérleteket, a protrombinidőt, az APTT-t a NovoSeven csak részben volt képes rendezni. Egy másik elméleti lehetőség a rivaroxaban-okozta vérzések kezelésére a FEIBA (Factor VIII Bypassing Activity), ami életveszélyes fenyegető esetekben azonnal alkalmazni lehet. Érdemes megjegyeznünk azonban, hogy az eddig lezárult és folyamatban levő fázis III vizsgálatok során nem lépett fel olyan vérzés, amely szükséges-e tette volna ezen utóbbiak alkalmazását.

A KLINIKAI FÁZIS II ÉS III VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI

Minden, az ebbe az ATC-csoportba tartozó gyógyszernél az alábbi klinikai indikációkban végeztek és végeznek fázis III vizsgálatot:

- a) először a legnagyobb trombotocis rizikójú műtétek trombotociprofilaxisában, mint pl. a csípő- és térdprotézisek, majd az általános sebészeti műtéti trombotociprofilaxis,

- b) ezután rendszerint a már kialakult mélyvénás trombotocis gyógykezelése,
- c) a pulmonális embólia kezelése,
- d) a pitvafibrillációban stroke és egyéb vaszkuláris prevenció,
- e) akut koronária szindróma, instabil angina, különböző kezelési módszerei pre-, és posztintervenció, tartós, kombinációkkal kapcsolatos stb. vizsgálatai,
- f) speciális betegcsoportokon végzett vizsgálatok,
- g) daganatos műtétek trombotociprofilaxisa.

Ezt a kiterjedt, igen költséges, de nagy szabású tervet a cég több, azonos időben indított, de különböző indikációs területeken végzendő regisztrációs céllal végzett vizsgálatokkal kívánta elvégezni annak érdekében, hogy a XARELTO minél szélesebb indikációs körben, minél korábban elérhető legyen a praxis számára.

A fejlesztési programból látható, hogy a rivaroxaban egyrészt helyettesítője/kiváltója lehet az LMWH-knak, másfelől pedig a kumarin-típusú orális antikoagulánsoknak.

POSZTOPERATÍV TROMBOTOCIPROFILAXIS

Az indikációt igazoló (proof-of-concept) fázis II vizsgálat az ODIXa-HIP nyílt, dóziskereső vizsgálatban 642 beteg vett részt, akiknél teljes csípőprotézis műtétre (THR) volt szükség. A dózis 2,5 mg-tól napi 2x30 mg-ig terjedt, és a műtét után 5-9 nappal végeztek flebográfiát (ami a trombotocis kimutatásának jelenlegi aranystandardja): kontrollképpen napi 40 mg enoxaparin sc. szerepelt.

A nagy vénás tromboembóliás események jelentős csökkenését figyelték meg: az MVT, a PE, az MVT-vel kapcsolatos halál dózistól függően csökkent (természetesen a vérzések is dóziszfüggően emelkedtek). Egy metanalízisbe vonva az ODIXa-KNEE- és ODIXa-HIP₂-vizsgálatokat már 1343 beteget lehetett kiértékelni. Ezeknél a betegeknél a rivaroxaban naponta kétszer alkalmazták különböző dózisokban. Az ODIXa-ODHIP vizsgálatban napi egyszeri dozírozással próbálkoztak: a vérzéses komplikációk száma jelentősen csökkent.

Ezek a korai vizsgálati eredmények vezettek a RECORD-programhoz (Regulation of Coagulation in Major Ortho-

1. TÁBLÁZAT: A KITERJEDT RIVAROXABAN PROFILAXIS HATÉKONYABBNAK BIZONYULT A KEMÉNY VÉGPONTOKBAN, MINT A KÉTHETES ENOXAPARIN PROFILAXIS

	RIVAROXABAN (10 MG OD) (n=4657), N (%)	ENOXAPARIN (40 MG OD) (n=4692), N (%)	ODDS RATIO* VS. ENOXAPARIN (95% CI)
TÜNETES VTE ÉS ÖSSZMORTALITÁS A 12±2 NAPON (PRESPECIFIED PRINCIPAL OUTCOME)	17 (0,4)	39 (0,8)	0,44 (0,23, 0,79)
TÜNETES VTE ÉS ÖSSZMORTALITÁS A TERVEZETT KEZELÉSI IDŐN BELÜL	23 (0,5)	61 (1,3)	0,38 (0,22; 0,62)
ÖSSZMORTALITÁS A VIZSGÁLAT TELJES IDŐTARTAMA ALATT	7 (0,2)	19 (0,4)	0,37 (0,13; 0,92)

pedic Surgery Reducing the Risk of DVT and PE, 1-4), amelybe közel 12.500 beteget választottak be. A RECORD 1-3 vizsgálatok összevont analízise szerint a Xarelto az enoxaparinhoz képest 56% relatív rizikócsökkentést ért el a közös, összetett elsődleges hatékonysági végpontot illetően (tünetes VTE és összhálozás a 2. hét végéig), míg a gyógyszeres kezelés végéig (másodlagos végpont) ez az arány 62%-ra emelkedett.

Ezekben a RECORD-vizsgálatokban a napi 10 mg rivaroxabant 6-8 órával az elvégzett ortopédiai műtét után adták, és az összehasonlítást a műtét előtt elkezdett 40 mg enoxaparinnal végezték.

A RECORD1-vizsgálatban a csípőműtötteknek egyaránt 35 napig adtak profilaxist, a RECORD2-ben a rivaroxabant 35 napig, az enoxaparint 10-14 napig adták. A RECORD3-vizsgálatban mindkét terápiát 10-14 napig alkalmazták. Az esetleges szövödmények meghatározására a 12±2 napon, illetve a vizsgálat végén került sor.

Ezek szerint a klinikailag fontos kimenelt a rivaroxaban szignifikánsan jobban

csökkentette, anélkül, hogy a vérzésveszély növekedett volna. A RECORD4-vizsgálatban napi 10 mg egyszeri orális profilaxist alkalmaztak, de az összehasonlítást napi 2×30 mg enoxaparinnal végezték (az amerikai irányelvek szerint), ami több, mint a RECORD1-ben adott 40 mg. Ebben a vizsgálatban az összes tromboembóliás esemény rivaroxaban mellett 6,9% volt az enoxaparin 10,1%-ával szemben (RRR=31%), míg súlyos VTE csak 1,2%-ban (vs. 2%) fordult elő. Vérzéses szövödmény tekintetében itt sem volt szignifikáns különbség a két csoport között. A májenzimek emelkedésében szignifikáns különbség nem volt. A 8-10 órával a műtét után való alkalmazás ellenkezik az európai gyakorlattal (amit az is mutat, hogy az összehasonlítást mindig a preoperatív adott enoxaparinnal végezték). Ez elég nehezen értékelhetővé teszi az eredményeket – bár igen becsületes abban a tekintetben, hogy az enoxaparin profilaktikus hatásossága feltehetően a preoperatív adás miatt sokkal optimálisabb – (de kontroll nincs). Egyetlen ezzel kapcsolatos

vizsgálati eredményről tudunk, amit a fondaparinnal végeztek korábban, közvetlen összehasonlítást téve a pre-, és posztoperatív alkalmazás között, és nem találtak szignifikáns különbséget. Ez az egyetlen vizsgálat (ami ráadásul nem egyidejű prospektív vizsgálat volt) nem elegendő a kérdés eldöntéséhez. Ugyanakkor komoly súllyal esik latba az USA Anaesthesiologiai és Intenzív Therápiás Társaságának állásfoglalása, ami már évekkor korábban állást foglalt a preoperatív alkalmazás ellen – minden közvetett antikoaguláns esetében. Így tehát az amerikai és az európai gyakorlat „vetelkedésének” újra tanú lehetünk.

A VÉNÁS TROMBÓZIS KEZELÉSE

Az EINSTEIN-DVT fázis II. vizsgálatból 1156 betegen már bebizonyosodott, hogy elfogadható biztonságossági profillal a rivaroxaban hatékonyan csökkenti/gyógyítja a trombózist, de még hosszú időtartamú kezeléseknél kell kemény végpontokkal alátámasztani ugyanezt, mielőtt az orvosok számára tartós – akár élethosszig tartó – kezelést javasolunk. Az EINSTEIN-program folytatódik az akut szimptomatikus MVT és PE vizsgálatokkal: ebben már a betegek 6-12 hónapig kapják a gyógyszert: 3 hétig tartó napi 15 mg-os dózis adása után 20 mg-mal folytatják, míg az enoxaparin kétszer 1 mg/kg 5 napi adása után illesztett dózisu kumarin kezelés következik. A regisztráció 2010-re várható.

A MAGELLAN-program (Multicenter, Randomized, parallel Group Efficacy superiority study in hospitalized medical patients comparing rivaroxaban with enoxaparinnal), amely az ágyhoz kötött, belgyógyászati betegek (N=8000) napi 10 mg-mal történő kezelését célozza 35 napig, összehasonlítva 2 hetes, napi 40 mg enoxaparinnal.

2. TÁBLÁZAT: AZ ÚJ ORÁLIS ANTIKOAGULÁNSOK ÖSSZEHASONLÍTÁSA AZ LMWH-KAL

AZ ÚJ XA ₂ II _a -GÁTLÓK	LMWH-K
MA MÉG KORLÁTOZOTTABB SZÁMÚ INDIKÁCIÓ	SZÉLES INDIKÁCIÓS KÖR
VALÓ ÉLET VIZSGÁLATOK FOLYAMATBAN	SOK 1A EVIDENCIA
AZ ORÁLIS SZEDÉS ELŐNYEI	SOKKAL ALACSONYABB A BETEGEK „LEKESÉSE” A NAPI SC. INJEKCIÓÉRT
MA MÉG TISZTÁZTALAN AZ ALKALMAZÁS SÜRGŐSSÉGI ESETEKBE (AKUT HAS)	SÜRGŐSSÉGI ESETEKBE ALKALMAZHATÓ
PONTOSAN DEFINIÁLT ENZIM-SPECIFICITÁS	ELYBEN MINDEN SERIN-PROTEÁZ KOMPLEXBE (ANTI χ A) KÖTŐDÉSÉT GÁTOLJA, DE LEGJOBBAN AZ XA-T
NINCIS BIZONYÍTOTT PLEIOTROP HATÁS	PLEIOTROP HATÁS VAN
ANTIDOTUMA A NOVOSEVEN, DE EZ NEM SPECIFIKUS	ANTIDOTUMA A PROTAMIN SZULFÁT (AMIBŐL TÖBB KELL, MINT AZ UFH-HOZ)
EZ TERMÉSZETESEN A JELEN HELYZETET TÜKRÖZI, DE EGYBEN KIJELÖLI A FEJLESZTÉS FŐ IRÁNYAIT IS.	

Végpontok: vénás tromboembólia (MVT, és/vagy PE), halálozás. A rivaroxaban akut koronária szindrómában, valamint stroke profilaxisban nem-valvuláris pitvarfibrillációban szenvedő betegekben.

A kardiovaszkuláris betegségek megelőzésének és kezelésének fontosságát nem lehet eléggé hangsúlyozni: csak az USA-ban 5,6 millió a pitvarfibrilláció, nálunk a 65 év feletti populáció 10%-a fibrillál.

Amennyiben a rivaroxaban helyet tud biztosítani magának a tartós antikoagulálásban, úgy ennek a terápiás eszköztár gazdagodása lesz a következménye. ATLAS ACS TIMI 51 (The anti Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Aspirin with or without thienopyridine therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome):

szekunder prevenció vizsgálat, amiben több mint 3000 beteg vesz részt. Ennek lezárása még legalább 3 évet vesz igénybe.

A ROCKET-AF-vizsgálatban (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K antagonist for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) egy igen ambiciózus, prospektív, randomizált, paralell-csoportos, eseményvezérelt, non-inferiority vizsgálat, amelyben naponta egyszer 20 mg rivaroxabant szednek az aktív karon a betegek, szemben az illesztett dózisu warfarint szedőkkel a másik karon (cél-INR: 2,5).

Az elsődleges végpont a stroke és nem-központi idegrendszeri embolizációk. A vizsgálat eseményvezérelt, tehát rendszeres interim analízissel határozzák meg a végső betegszámot, vagy fejezik be korábban a vizsgálatot, de átlagban

a betegek legalább 18 hónapig kapni fogják a gyógyszert. Ehhez azonban 14.000 beteg lesz legalább szükséges!

MEGBESZÉLÉS

Nem képezheti vita tárgyát mekkora szükség van új (hatásmechanizmusukban is új) antikoagulánsokra!

A rivaroxaban előnyei:

- ➡ feltehetően azonos, napi egyszeri dózisban kell majd szedni minden indikációjában,
- ➡ nem szükséges dózisillesztés a test-súlynak megfelelően (nyilván nem kötődik annyira a változó mennyiségű zsírszövethez),
- ➡ biztonságossági profilja megfelelő, különös tekintettel a hepatotoxicitásra,
- ➡ nincs az aszpirinnel értékelhető kölcsönhatása,
- ➡ nincs pleiotrop hatása: ez fontos a gyulladáshoz vezető szindrómák, daganatok és ACS esetén,
- ➡ a heparin (LMWH) kezeléssel jól áthidalható.

Ugyanakkor:

- ➡ elsősorban renálisan választódik ki, tehát súlyos vesebetegségekben, 30 ml/min alatti, clearance esetén dózisillesztés válhat szükségessé (erre vonatkozó vizsgálat folyamatban van),
- ➡ a rivaroxaban metabolizmusát az erős hatású CYP3A4-inhibitorok befolyásolják, tehát a ketokonazol, klaritromicint és proteáz-inhibitorokat szedőknél vigyázni kell éppúgy, mint egyes speciális betegcsoportoknál,

- ➡ az antidotumo(ka)t még ki kell kutatni,
- ➡ az ACS és pitvarfibrillációs vizsgálatok eseredményét meg kell várni.

A rivaroxaban további előnyei a kompetítoraival szemben a napi egyszeri adhatóság, ami a betegek compliance-ét növeli, valamint, hogy ennek ellenére a féléletideje rövidebb, tehát egy vérzés, vagy egyéb urgencia esetén a hatása gyorsan elmúlik. A dabigatranal szemben sokkal jobb a biológiai hozzáférhetősége, és fontos, hogy az USA-ban, a populáció 3%-a szed protonpumpa-inhibítort (PPI) és ezzel a rivaroxabannak nincs interakciója. Fontos, hogy a rivaroxaban nem gátolja a trombocita-aggregációt, nincs kölcsönhatása aszpirinnel, clopidogrellel, digoxinnal; a legfontosabb kardiakumulációk és ACS-ben adandó gyógyszerekkel. Vérzést kiváltó mellékhatásának rizikója azonban azonos a csoportjába tartozó szerekkel. Előnye, hogy mind az artériás, mind a vénás tromboembolizációt azonos hatásmechanizmussal gátolja, tisztán csak az Xa gátlásával. Ennek következtében a régen várt alternatívája lehet az LMWH-nak és a kumarin-típusú antikoagulánsoknak. Az mindenesetre már ismert, hogy a rivaroxaban kedvezőbb a szűk terápiás ablakkal rendelkező, laboratóriumi ellenőrzést és élet/étel-fegyelmet követelő kumarinoknál, de a hosszú távú kezelési eredményeket meg kell várni. A gyógyszerrel történő kezelés árának ismerete nélkül, továbbá a költségminimalizálási, netán költséghatékonyági vizsgálatok eredménye nélkül még nem lehet gazdaságossági számításokat végezni: ezek birtokában lehet alkalmazhatóságának pontos határait megvonni.

IRODALOM

1. Blaskó Gy. A haemostaseologia gyógyszerterana (In: Thrombosis és vérzékenység ed. Boda Z) 2006. 369–405.
2. Escolar G, Villalta J, Casals F, et al. Rivaroxaban. *Drugs of the Future* 2006; 31: 484–493.
3. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, et al. Biochemical and pharmacologic properties of BAY 59-7939, an oral direct factor Xa inhibitor. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2004; 22 (Suppl 2): Abstr.P0079.
4. Kakkar P, Watson T, Lip GYH. Rivaroxaban. *Drugs of Today* 2007; 43: 129–136.
5. Kakkar AK. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double blind randomised, controlled trial. *The Lancet* 2008. June 28. published online
6. European Medicines Agency (EMA): CPMP/EWP, London: 2008. 707/98 15 Nov.