

Apixaban: a legújabb orális antikoaguláns Magyarországon pitvarfibrillációban szenvedő betegek kezelésére

BORBÉLY Attila, ÉDES István



APIXABAN: THE NEWEST ORAL ANTICOAGULANT IN HUNGARY FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Az új orális antikoaguláns szerekkel (direkt Xa-faktor-gátlók, trombingátlók) kapcsolatban az elmúlt években számos közlemény látott napvilágot. Ezek az új gyógyszerek már Magyarországon is kezdenek a mindennapi gyakorlat részévé válni. Összességében elmondható, hogy az új orális antikoagulánsok klinikailag legalább olyan hatásosak a nonvalvularis pitvarfibrillációhoz társuló stroke és a szisztémás embolisatio megelőzése terén, mint a K-vitamin-antagonisták, alkalmazásuk biztonságos, orálisan fix dózisban adhatók, és tartós alkalmazás során sem igényelnek rendszeres laboratóriumi ellenőrzést. Jelen összefoglaló célja, hogy ismertesse a már Magyarországon is elérhető apixabannal, a legújabb direkt Xa-faktor-gátló szerrel kapcsolatos legfontosabb elméleti és gyakorlati tudnivalókat kardiológiai szempontból.

In the past few years a number of articles have been published on the new oral anticoagulants (Xa-factor inhibitors, thrombin inhibitors). These new agents are increasingly used in the daily clinical practice in Hungary. The new oral anticoagulants have been shown to be at least as effective in the prevention of stroke and systemic embolization related to non-valvular atrial fibrillation as K vitamin antagonists. Moreover, their use is safe, can be administered in a daily fixed dose and, even in case of long-term use, they do not require regular laboratory testing. This review aims to summarise the most important theoretical and practical information on the newest direct Xa-factor inhibitor agent apixaban from the perspective of a cardiologist.

**apixaban, pitvarfibrilláció,
stroke, megelőzés**

**apixaban, atrial fibrillation,
stroke, prevention**

dr. BORBÉLY Attila (levelező szerző/correspondent), prof. dr. ÉDES István: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Kardiológiai Intézet, Kardiológiai Klinika/University of Debrecen, Medical and Health Science Center, Institute of Cardiology, Department of Cardiology; H-4032 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22. E-mail: borbelya@med.unideb.hu

Érkezett: 2013. március 6.

Elfogadva: 2013. március 19.

A pitvarfibrilláció népegészségügyi jelentősége közismert. A ritmuszavar prevalenciája az átlagpopulációban 1–2% (1), a legújabb felmérések alapján Magyarországon 2–3% között van, ami hazánkban több mint kétszázezer beteget jelent (2). A pitvarfibrilláció prevalenciája és incidenciája az öregedő nyugati társadalmakban folyamatosan növekszik (3), a következő 50 évben az incidencia megkétszereződése várható (4). A pitvarfibrilláció jelenleg a sürgős kórházi felvételre kerülő betegek 3–6%-ában diagnosztizálható (5).

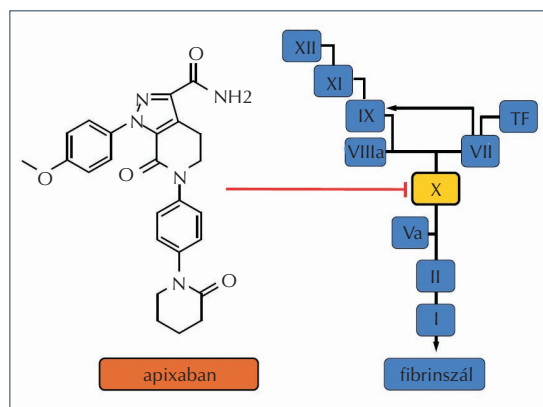
Ismert, hogy a pitvarfibrilláló betegek stroke-kockázata ötszörös (1), továbbá az is, hogy a paroxysmalis pitvarfibrilláció a stroke szempontjából a permanens és a perzisztens pitvarfibrillációhoz hasonló kockázatot jelent. A stroke-ok 15–20%-áért a pitvarfibrilláció felelős. A stroke – mint a rokkantság vezető oka – a második leggyakoribb haláloki tényező a világon. Mindezek alapján a pitvarfibrillációhoz társuló stroke következtében létrejövő halálozás és életminőségromlás kiemelt egészségügyi és társadalmi jelentőségű (6).

Tromboprofilaktikus kezeléssel csökkenthető a pitvarfibrilláló betegek stroke-kockázata. Nagyszámú beteget vizsgáló, véletlen besorolásos klinikai tanulmányok metaanalízise alapján a klinikai gyakorlatban széles körben alkalmazott K-vitamin-antagonista warfarin a placebohoz képest 62%-kal csökkenti a stroke előfordulását (7). Ugyanakkor európai és amerikai felmérések adatai szerint a pitvarfibrilláló betegeknek csupán az 55%-a részesül warfarinkezelésben, ez az arány az idős betegek körében – akik esetében a kezelés kiemelt fontosságú lenne – még kisebb (8). A warfarin nem megfelelő arányú alkalmazása mellett a szer használata szuboptimális; a warfarin szedése alatt a betegek csupán 58%-a van terápiás tartományban (az INR-érték 2–3 között), illetve a terápia elindítását követően egy év múlva az idős betegek 28%-a abbahagyja a gyógyszer szedését (9–12). Ennek okai a K-vitamin-antagonista terápiával járó számos ismert korlátozó tényezőben keresendők: szűk a terápiás tartomány, számos tényező (genetika, táplálkozás, gyógyszerek, alkoholfogyasztás) befolyásolja az antikoaguláns hatást, illetve túlada-goláskor súlyos vérzések alakulhatnak ki. A potenciálisan fatális intracranialis vérzés miatti félelem a további oka annak, hogy a betegek, akiknek szükségük lenne az antikoaguláns terápiára, nem kapnak K-vitamin-antagonistát. Nagy kockázatú betegek esetén a major vérzések előfordulása egy év alatt rendkívül magas, közel 20% volt (13). Mindezek alapján reális igényként fogalmazódott meg olyan új orális antikoaguláns gyógyszerek kifejlesztése, melyek kellő hatásosságuk mellett biztonságosak, hatásuk kiszámítható, mert az étkezés és gyógyszerek szedése nem, vagy csak kismértékben befolyásolja azt, és nem igényelnek rendszeres laboratóriumi ellenőrzést (14).

A stroke-ok 15–20%-áért a pitvarfibrilláció felelős.

Az apixaban farmakológiai és farmakokinetikai jellemzői, gyógyszer-interakciók

Az apixaban (Eliquis®) orálisan alkalmazható, direkt Xa-faktor-gátló hatású új antikoaguláns szer, a Bristol-Myers Squibb és a Pfizer cég fejlesztése. Kémiai szerkezet alapján új fejlesztésű, neutrális biciklikus pirazol (1. ábra). Az apixaban felszívódása gyors, bevitelét követően három-négy óra múlva éri el csúcskoncentrációját a plazmában. Biohasznosulása körülbelül 50%, a molekula fél élettideje körülbelül 12 óra, a szervezetben nem akkumulálódik, hatása 24 óra alatt megszűnik. Az apixaban 87%-a kötődik plazmafehérjéhez, nincs aktív keringő metabolitja. Az



1. ábra. Az új, direkt Xa-faktor-gátló apixaban molekulaszervezete és hatásmechanizmusa

apixaban – a többi Xa-faktor-gátlóhoz hasonlóan – egyetlen X-es faktor molekula bénításával körülbelül 1000 molekula trombin képződését képes megakadályozni, hatásához nem szükséges kofaktor (AT-III), ezért hatékony egyaránt a keringésben, a sejtfelületeken és magában a thrombusban is. A szer hatása nagymértékben specifikus, a Xa-faktor bénításán kívül nem befolyásolja más biológiai rendszerek működését (1. ábra). A Xa-faktor-gátlás dózis-hatás görbéje kevésbé meredek, mint a trombiné, ezért az apixaban terápiás tartománya szélesebb, mint az trombingátlóké vagy a kumarinoké. Az apixaban csupán 27%-a ürül ki a vesén keresztül, nagyobb hányada a májon [CYP3A4, P-glikoprotein (P-GP) enzimek] keresztül az epével, valamint direkt intestinalis excretióval, változatlan formában eliminálódik. Az életkor, a nem, az étkezés, valamint a kis és közepes mértékben károsodott májfunkció nem befolyásolja a klinikailag hatékony dózisban adott apixaban farmakokinetikáját.

Fontos azonban tudni, hogy néhány, a kardiológiai gyakorlatban is alkalmazott gyógyszer befolyásolja az apixaban hatását. Az említett, a szer eliminációjában részt vevő enzimrendszereket kismértékben gátló gyógyszerek (amiodaron, diltiazem, verapamil, naproxen) növelik az apixaban hatását, ezáltal fokozhatják a vérzésvesztést. A nem szteroid gyulladáscsökkentők (például acetilszalicilsav) együttdása esetén szintén fokozott óvatosság szükséges. Ugyanakkor a CYP3A4/P-GP aktivitását nagymértékben növelő gyógyszerek (például rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital) csökkentik az apixaban plazmakoncentrációját. A CYP3A4 és P-GP enzimeket egyidejűleg erősen gátló gombaellenes szerek (például ketokonazol, itraconazol stb.), a HIV-proteáz-gátlók (például ritonavir), a nagymértékben megnövekvő vérzés-

veszély miatt pedig a thrombolyticus szerek, a GPIIb/IIIa-receptor-blokkolók, a tienopiridinek (például clopidogrel), a dipiridamol, a dextran és a szulfipirazonok együttes alkalmazása apixabannal kontraindikált. Mindezek ellenére fontos kiemelni, hogy az apixaban alkalmazásakor jóval kevesebb gyógyszerkölcsonhatással kell számolni, mint a K-vitamin-antagonisták esetén. Az apixaban fontosabb jellemzőit az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Apixaban nonvalvularis pitvarfibrillációban

Az ARISTOTLE vizsgálat

Az apixabannal végzett többcentrumos, véletlen besorolásos, aktív kontrolllos, kettős vak ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) klinikai vizsgálatban 39 ország 1034 centrumában 18 201, nonvalvularis pitvarfibrillációban szenvedő beteget soroltak be véletlenszerűen (15). A betegek esetében a pitvarfibrilláció mellett legalább még egy kockázati tényező jelen volt az alábbiak közül: korábbi stroke vagy TIA, életkor ≥ 75 év, gyógyszeres kezelést igénylő hypertonia, diabetes mellitus, tünetekkel járó szívelégtelenség vagy bal kamrai ejekciós frakció $\leq 40\%$. A betegek napi 2×5 mg apixaban- (9120 beteg), vagy korrigált dózisu warfarinterápiában részesültek (9081 beteg, cél-INR: 2–3). A 80 évesnél idősebb, 60 kg-nál kisebb testsúlyú és a beszűkült vesefunkciójú (szérumkreatinin ≥ 133 $\mu\text{mol/l}$) betegek napi $2 \times 2,5$ mg apixabant kaptak. A két betegcsoport klinikai jellemzői (életkor, nem, vérnyomás, testsúly stb.) a vizsgálat kezdetekor hasonlóak voltak.

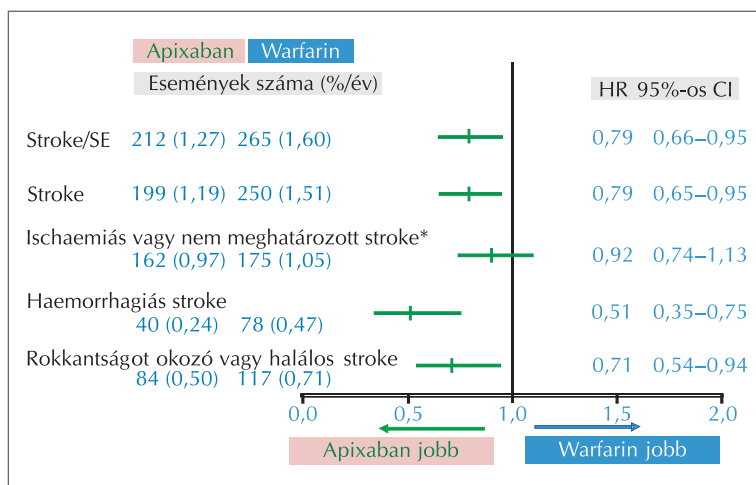
A vizsgálat elsődleges célja annak meghatározása volt, hogy az apixaban legalább annyira hatásos-e a stroke (ischaemiás és haemorrhagiás) és a szisztémás embolisatio csökkentésében, mint a K-vitamin-antagonista warfarin („non-inferiority” vizsgálat). A primer hatásossági végpont teljesülése esetén további két végpontot vizsgáltak: 1. major vérzéses események előfordulása (primer biztonságossági végpont), 2. bármely okból bekövetkező halálozás (másodlagos végpont). A betegeket átlagosan 1,8 évig követték. A warfarinterápiában részesülő betegek átlagosan a vizsgálati időszak 62,2%-ában voltak terápiás tartományban. A követési időszak alatt az apixabancsoportban kevesebb beteg hagyta abba a gyógyszer szedését, mint a warfarincsoportban (25,3% vs. 27,5%, $p < 0,001$), ami az apixaban el-

1. táblázat. Az apixaban legfontosabb tulajdonságai

Tudatosan tervezett, strukturálisan új és semleges biciklikus pirazol
Specifikus célpontja a Xa véralvadási faktor
Nem prodrug
Orális biohasznosulás: $\sim 50\%$
T_{max} : 3–4 h
$T_{1/2}$: ~ 12 h
$\sim 87\%$ -a kötődik plazmafehérjékhez
Nincsenek aktív, keringő metabolitok
A kezelés abbahagyásakor nincs ismert rebound hatás
Többféle eliminációs/excretiós útvonal:
$\sim 27\%$ -a renálisan választódik ki

T_{max} : a maximális plazmakoncentráció eléréséhez szükséges idő,
 $T_{1/2}$: eliminációs felezési idő

fogadható mellékhatásprofiljára utal. A vizsgálat legfőbb eredménye az volt, hogy az apixabannal kezelt csoportban szignifikánsan, 21%-kal nagyobb mértékben csökkent a stroke és a szisztémás embolisatio előfordulása, mint a warfarinnal kezelt csoportban ($p < 0,001$ noninferioritás esetén). A primer hatásossági végpont teljesülését követően azt is megvizsgálták, hogy az apixaban hatásosabb-e a stroke és szisztémás embolisatio megelőzésében, mint a warfarin. Ez a statisztikai elemzés is kedvező eredményt hozott ($p = 0,01$ szuperioritás esetén), melynek alapján elmondható, hogy az apixaban ebben a hatásossági végpontban nemcsak legalább olyan jó, hanem jobb (szuperior) a warfarinnál (2. ábra). Az ischaemiás vagy a bizonytalan eredetű stroke, valamint



2. ábra. ARISTOTLE vizsgálat – az apixaban hatásossága a stroke típusa szerint. Rokkantsághoz vezető vagy fatális stroke szignifikánsan kevesebb betegnél fordult elő az apixabancsoportban (0,5% évente), mint a warfarincsoportban (0,71% évente) (15)

CI: konfidenciaintervallum, HR: relatív hazard, SE: szisztémás embolisatio

*Az apixaban
nagyon
szelektív
Xa-faktor-
gátló,
melynek
kiválasztó-
dása kevésbé
függ a vese-
funkciótól.*

a myocardialis infarktus aránya is kisebb volt az apixabancsoportban, mint a warfarincsoportban, de a különbség egyik esemény tekintetében sem volt statisztikailag szignifikáns. A Nemzetközi Thrombosis és Haemostasis Társaság (ISTH) kritériumrendszere alapján definiált major vérzéses szövődmények aránya 31%-kal, a haemorrhagiás stroke aránya pedig 49%-kal volt kisebb az apixabancsoportban, mint a warfarincsoportban. Tekintet nélkül a vérzés alkalmazott definíciójára (GUSTO-, illetve TIMI-definíciók), a vérzés aránya szignifikánsan csökkent az apixabancsoportban. A gastrointestinalis vérzések száma hasonló volt az apixaban- és a warfarincsoportban. A vizsgálat ugyancsak nagyon fontos eredménye, hogy a bármilyen (nem csak cardiovascularis) okból bekövetkező halálozás jelentősen, 11%-kal alacsonyabb volt az apixabancsoportban a warfarincsoportéhoz képest ($p=0,047$). Az apixaban az 1,8 éves követési időszak alatt 1000 betegre vonatkoztatva további hat stroke-ot, 15 major vérzést és nyolc halált előzött meg a warfarinhoz képest.

Összefoglalva, az ARISTOTLE vizsgálat egyértelműen igazolta, hogy az apixaban hatásosabb a pitvarfibrilláló betegek stroke-profilaxisában, mint a warfarin. A szer alkalmazása emellett kisebb vérzésveszélyt is jelent: az apixabannal kezelt pitvarfibrilláló betegek körében kevesebb vérzéses szövődmény, főként kevesebb koponyaűri vérzés lépett fel. Ezek az eredmények életkortól, nemtől, kockázati tényezőktől, földrajzi régiótól, a korábbi warfarinhasználattól függetlenül minden alcsoportban konzisztensek voltak. Mindezek alapján az apixaban ajánlott a stroke és a szisztémás embolisatio megelőzésére egy vagy több kockázati tényező [korábbi stroke vagy TIA, 75 év vagy idősebb életkor, hypertonia, diabetes mellitus, valamint tünetekkel járó szív-élgtelenség (NYHA-stádium $\geq$ II)] fennállása mellett nonvalvularis pitvarfibrillációban szenvedő felnőtt betegek esetében.

Az AVERROES vizsgálat

Az apixabannal végzett, az ARISTOTLE vizsgálathoz hasonló felépítésű másik nagy klinikai tanulmány az AVERROES (Apixaban versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K-antagonist Treatment) vizsgálat volt (16). Ebbe 5599 olyan pitvarfibrilláló beteg került, akik esetében 1. a korábban alkalmazott K-vitamin-antagonista szedése abba maradt, és/vagy annak (további) szedését nem vállalta a beteg; 2. az INR nem volt terápiás tar-

tományon belül tartható; 3. az orvos úgy ítélte meg, hogy az INR-mérések nem, vagy valószínűleg nem lennének elvégezhetőek a szükséges időközönként; 4. az orvos szerint a stroke csak mérsékelt kockázata miatt K-vitamin-antagonista adása túl nagy vérzéses kockázattal jár. A betegek naponta 2×5 mg apixaban- vagy napi 81–324 mg acetilszalicilsav (ASA) -kezelésben részesültek. A vizsgálatban az ASA-hoz képest az apixaban szignifikánsan, 55%-kal csökkentette a stroke és a szisztémás embolisatio kockázatát, 54%-kal a stroke- és 63%-kal az ischaemiás stroke kockázatát. Az apixaban az ASA-hoz képest nem növelte a vérzések előfordulását. Ez a kedvező hatás minden vizsgált alcsoportban észlelhető volt, különösen akkor, ha a beteg korábban stroke/TIA-t szenvedett el vagy a CHADS₂-pontszáma ≥ 2 , vagyis akik esetében a legnagyobb a kezelés előtti kockázat. Az AVERROES eredménye megerősítette, hogy minden veszélyeztetett pitvarfibrilláló beteg esetében az orális antikoagulálás kell legyen a preferált terápia. Az Európai Kardiológus Társaság ezek alapján azt javasolja, hogy a thrombocytaaggregációgátló kezelést csak akkor kell mérlegelni, amikor a beteg visszautasít mindenfajta orális antikoagulánst, vagy az antikoagulálás a vérzésen kívüli okok miatt nem tolerálható.

Az Európai Kardiológus Társaság 2012-es ajánlása

Az új orális antikoagulánsokkal végzett klinikai vizsgálatok [ARISTOTLE (apixaban), ROCKET-AF (rivaroxaban) és RE-LY (dabigatran)] kedvező eredményei indokoltá tették az Európai Kardiológus Társaság (ESC) korábbi (2010), a pitvarfibrilláció kezelésére vonatkozó irányelvének megújítását. Az új, 2012-ben megjelent ajánlás warfarin mellett (helyett) az új orális antikoagulánsokat is javasolja a nonvalvularis pitvarfibrillációban szenvedő betegek többségének antithromboticus terápiájára (I/A ajánlás) (17), tekintettel arra, hogy ezek a szerek mindegyike legalább olyan hatásosnak bizonyult, mint a warfarin. Az új orális antikoagulánsok emellett biztonságosak is voltak, alkalmazásuk során ezekben a vizsgálatokban a warfarinhoz képest jelentősen kevesebb intracranialis vérzés lépett fel. Az új ajánlás szerint egy adott betegnél az antithromboticus terápia szükségességének eldöntéséhez a stroke/thromboembolia, valamint a vérzés abszolút kockázatát kell figyelembe venni. A stroke-kockázat kiszámítására a társaság a kibővített, napjainkban már széles körben elfogadott CHA₂DS₂-VASC-pontszám használatát

javasolja, mely az alábbi tényezőket veszi figyelembe: congestív szívelégtelenség/bal kamrai diszfunkció, hipertónia, életkor ≥ 75 év (2 pont), diabetes mellitus, stroke (2 pont) – perifériás ér-betegség, életkor 65–74 év között, női nem. A vérzés esélyének felmérésére pedig a HAS-BLED-pontszám [hypertónia, kóros vese- vagy májfunkció, stroke, vérzés az anamnézisben, labilis INR, idős életkor (>65 év), gyógyszer- vagy alkoholfogyasztás] használható. Három vagy a feletti HAS-BLED-pontszám esetén fokozott óvatosság, egyúttal a potenciális vérzés-veszély korrigálható okainak feltárása szükséges. A magas HAS-BLED-pontszám azonban önmagában nem képezheti az antikoaguláns kezelés teljes felfüggesztését.

A korábbi irányelvhez képest a pontrendszerben a kockázati tényezők számának növekedése mellett fontos változás, hogy az új ajánlás már azokra a betegekre fókuszál, akiknek nem szükséges orális antikoaguláns terápia. Az új irányelv alapján nem szükséges antithromboticus terápia, ha a $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC}$ -pontszám 0 [életkor 65 év alatt, „lone” pitvarfibrilláció, kis kockázat (női nem esetén is)]. Ugyanakkor kontraindikáció hiányában már 1 vagy annál nagyobb $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC}$ -pontszám esetén is (a beteg kérését is figyelembe véve) új orális antikoaguláns szer vagy warfarin (INR 2–3 között) használata javasolt (korábban csak ≥ 2 pontszám felett). A kezelési küszöb csökkenésének hátterében az új orális antikoagulánsok nagyobb biztonságossága áll. Abban az esetben, ha a pitvarfibrilláló beteg a K-vitamin-antagonistákat mellékhatások miatt nem tolerálja, az INR-ellenőrzés nem kivitelezhető, vagy az INR nem tartható stabilan a terápiás tartományban, szintén új típusú antikoaguláns ajánlott (I/B ajánlás). Fontos megjegyezni, hogy klinikai vizsgálati bizonyítékok alapján $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC}=1$ pontszám esetén az apixaban (2×5 mg), valamint a dabigatran mindkét dózisa (2×110 mg és 2×150 mg), míg 2 vagy annál magasabb $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC}$ -pontszám esetén mindhárom új antikoaguláns szer hatásosabb volt a warfarinnál. A bizonyított terápiás előnyök – nettó klinikai haszon – alapján a nonvalvularis pitvarfibrillációban szenvedő betegek nagy részében új típusú szer választandó (IIa/A ajánlás) (17).

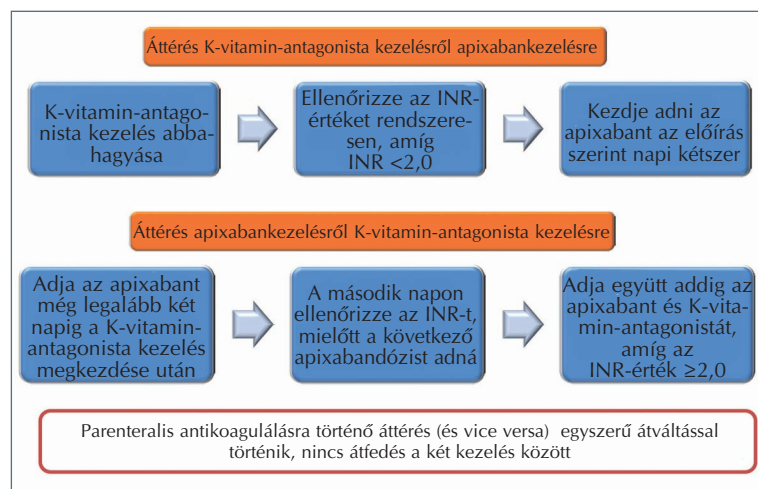
Az ajánlás ugyanakkor felhívja a figyelmet arra, hogy hosszú távú tapasztalatok hiányában az új orális antikoagulánsokat szigorúan a velük történt vizsgálatoknak megfelelő indikációk szerint és az azokban használt dózisokban alkalmazzuk. Fontos megjegyezni, hogy direkt összehasonlító vizsgálat hiányában nem rendelkezünk adatokkal azzal kapcsolatban, hogy az új szerek

közül melyik a leghatásosabb és legbiztonságosabb. Indirekt összehasonlító elemzések szerint nincs lényeges különbség az új szerek hatásossága között, a major vérzések száma azonban kisebbnek tűnik apixaban (2×5 mg) és dabigatran (2×110 mg) alkalmazása esetén (18). A gyógyszerválasztás során a betegek klinikai jellemzői, a gyógyszerek mellékhatásprofilja és ára szintén fontos tényező, különösképpen idős, számos társbetegségben szenvedő, többfajta gyógyszert szedő betegek esetében. Tekintettel arra, hogy a pitvarfibrilláló betegek körében gyakoribb a vese-funkció károsodása (19–20), esetükben ajánlott az új antikoagulánsok alkalmazása előtt és az alatt a vese-funkció rendszeres ellenőrzése. Fontos megemlíteni, hogy az új antikoaguláns gyógyszerek közül az apixaban vesén keresztüli eliminációja a legalacsonyabb (27%). Ennek következtében a napi dózis csökkentése csak nagymértékben beszűkült vese-funkció esetén (GFR 15–29 ml/min) szükséges ($2 \times 2,5$ mg). Veseelégtelenség (GFR <15 ml/min) esetén az apixaban használata is kontraindikált.

Az apixaban hatásosabb a pitvarfibrilláló betegek stroke-profilaxisában, mint a warfarin.

Hasznos gyakorlati tanácsok az alkalmazáshoz

A K-vitamin-antagonista kezelésről apixabanra, valamint apixabanról K-vitamin-antagonistára történő terápiaátállítás folyamatát a 3. ábra szemlélteti. Amikor a K-vitamin-antagonista kezelésről apixabanra áttéréskor a K-vitamin-antagonista abbahagyását követően az INR 2 alá csökken, akkor az apixaban adása elkezdhető. Az apixaban tartós alkalmazás során sem igényel rendszeres laboratóriumi ellenőrzést. Apixabankezelésről K-vitamin-antagonistára áttérés-



3. ábra. Áttérés apixabanra, illetve apixabanról az alkalmazási előírásban foglaltak szerint

kor a két gyógyszert legalább két napig együtt kell adni mindaddig, amíg az INR el nem éri, vagy meg nem haladja a 2-t (21).

Az apixaban alkalmazása során fontos a szer meghatározott időközönkénti (12 óra) szedése, melynek pontos betartása folyamatos védelmet biztosít a beteg számára. Abban az esetben, ha a beteg elfelejti bevenni a soron következő tablettát, akkor annak mihamarabbi pótlása, majd a soron következő apixabandózis késleltetés nélküli bevétele javasolt (21).

A többi új orális antikoagulánshoz hasonlóan az apixabannak jelenleg nincs még a klinikai gyakorlat számára elérhető specifikus antidótuma. 2012 decemberében sikeres fázis 1. vizsgálatot követően fázis 2. klinikai vizsgálat elindítását jelentették be az apixaban hatását felfüggesztő új rekombináns fehérje, a PRT4445 hatásosságának és biztonságosságának megítélésére (Portola Pharmaceuticals, Inc.), a vizsgálat jelenleg is folyamatban van. Az antidótum hiányának ellenére az apixaban mellett jelentkező (különösen intracranialis) vérzések ritkábbak és kevésbé súlyosak, mint warfarin mellett. Tekintettel a gyógyszer viszonylag rövid felezési idejére (12 óra), a kezelés mellett fellépő vérzések ellátása nagyrészt szupportív. Minor vérzések esetén elegendő a következő dózis késleltetése vagy a terápia átmeneti felfüggesztése. Közepesen súlyos vagy súlyos vérzés esetén tüneti/támogató kezelés (a vérzés helyének mechanikus kompressziója, folyadékpótlás, transzfúzió) ajánlott. Nagyon súlyos esetben protrombinkomplex-koncentrátum vagy aktivált rekombináns VII-es faktor adása mérlegelendő. Az apixaban keringésből történő eltávolítására dialízis nem javasolt (17).

Az új orális antikoagulánsok, köztük az apixaban perioperatív alkalmazásával kapcsolatban is a sebészi körökben érthető bizonytalanság alakult ki. A tervezett, kis vérzéses kockázattal járó sebészi műtétek és invazív beavatkozások előtt az apixabant 24 órával, közepes vagy nagy vérzésveszéllyel kísért beavatkozások előtt pedig 48 órával el kell hagyni. Sürgős beavatkozás esetén a sürgősség és a vérzéses kockázat gondos mérlegelése szükséges. A sebészi beavatkozásokat követően az apixaban a haemostasis rendeződését követően visszaadható, hatása a bevételt követően néhány órával már kifejlődik. Az apixaban tervezett kardioverzió előtti és utáni alkalmazásával kapcsolatban jelenleg még nem rendelkezünk adatokkal. A pitvarfibrilláció miatt

apixabankezelésben részesülő betegek esetében bekövetkező myocardialis infarktus miatt elvégzett percutan coronariaintervenció (PCI) után adott hármás (orális antikoaguláns és kettős thrombocytaaggregációgátló) kezelés ajánlott időtartamával és biztonságosságával kapcsolatban szintén kevés információ érhető el, ezért bizonyítékok hiányában ezeknek a szereknek az együttadása jelenleg kerülendő (21).

Az apixaban és más új orális antikoaguláns alkalmazása esetén is lényeges szempont a kezelés közvetlen költsége, ugyanakkor a modern kezelés következményeként elkerülhetők egészségügyi kiadások. Habár egy innovatív gyógyszer ára mindig magasabb, mint a régi, generikussá vált K-vitamin-antagonista kezelése, fontos kiemelni, hogy az apixabankezelés stroke- és major vérzéses események elkerülése révén költségmegtakarító hatású. Az esetleges rokkantsághoz társuló egészségügyi kiadások, továbbá munka- és keresetkiesés szintén elmarad. Szintén kiemelendő a beteg (és a beteget ellátó orvos) számára a fix dózisú gyógyszer által nyújtott kényelem, valamint a rendszeres laboratóriumi ellenőrzésekhez kapcsolódó járulékos (utazási) költségek csökkenése.

Összefoglalás

A klinikai gyakorlatban jelenleg széles körben alkalmazott K-vitamin-antagonista warfarin hatékonyan csökkenti a pitvarfibrillációhoz társuló stroke előfordulását, ugyanakkor a gyógyszer alkalmazásának hátrányai jól ismertek mind a beteg, mind az orvos számára. Emiatt sokan nem részesülnek megfelelő antikoaguláns terápiaiban. Az új orális antikoaguláns szerek közül a Magyarországon legújabban elérhető Xa-faktorgátló szer, az apixaban a warfarinnál hatásosabb a stroke és a szisztémás embolisatio megelőzésében, kevesebb vérzést okoz és kisebb halálozási arányt eredményez. Az apixaban olyan új innovatív gyógyszer, amely egyszerűen alkalmazható, hatékony és biztonságos kezelési alternatívát kínál. Reményeink szerint a jövőben az apixaban első vonalbeli szerként lesz használható a nonvalvularis pitvarfibrillációban szenvedő betegek számára.

A közlemény megjelenését a Bristol-Myers Squibb és a Pfizer támogatta.

432HU13NP02343-01

Az apixaban-kezelés stroke- és major vérzéses események elkerülése révén költségmegtakarító hatása.

Irodalom

1. Lip GY, Brechin CM, Lane DA. The global burden of atrial fibrillation and stroke: a systematic review of the epidemiology of atrial fibrillation in regions outside North America and Europe. *Chest* 2012;142:1489-98.
2. Tomcsányi J, Bózsik B, Rokszin Gy, Abonyi-Tóth Zs, Katona L. A pitvarfibrilláció prevalenciája Magyarországon. *Orvosi Hetilap* 2012;153:339-42.
3. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114:119-25.
4. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-5.
5. Lip GY, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. *Lancet* 2012; 379:648-61.
6. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heartdisease and stroke statistics – 2011 update: are port from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:e18-e209.
7. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146: 857-67.
8. Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby JV, Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med* 1999;131:927-34.
9. Nieuwlaar R, Capucci A, Lip GY, Olsson SB, Prins MH, Nieman FH, et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart Journal* 2006;27: 3018-26.
10. Waldo AL, Becker RC, Tapson VF, Colgan KJ. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke aren't being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1729-36.
11. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2010;123:638-45.e4.
12. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007;115:2689-96.
13. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:84-91.
14. Weitz JL. Meeting the unmet needs in anticoagulant therapy. *Eur J Haematol* 2010;85:1-28.
15. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
16. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17.
17. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
18. Lip GYH, Larsen TB, Skjoth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:738-46.
19. Kooiman J, van de Peppel WR, van der Meer FJ, Huisman MV. Incidence of chronic kidney disease in patients with atrial fibrillation and its relevance for prescribing new oral antithrombotic drugs. *J Thromb Haemost* 2011;9: 1652-3.
20. Jönsson KM, Wieloch M, Sterner G, Nyman U, Elmståhl S, Engström G, et al. Glomerular filtration rate in patients with atrial fibrillation on warfarin treatment: a subgroup analysis from the AURICULA registry in Sweden. *Thromb Res* 2011;128:341-5.
21. ELIQUIS® (apixaban) alkalmazási előírás 2012.



Az Ideggyógyászati Szemle impaktfaktora
2010-ben 0,236, 2011-ben már 0,488!