

# A rivaroxaban hatásmechanizmusáról

BODA Zoltán

Az antikoaguláns terápiaiban új korszak hajnalán vagyunk. Hetven év óta egyetlen új orális antikoaguláns készítmény sem került forgalomba. Jelenleg azonban az antikoagulánsok két nagy csoportja (anti-FXa-hatású és anti-FIIa-hatású molekulák) a klinikai kipróbálás előrehaladott fázisában tart. A közlemény összefoglalja az anti-FXa-hatású rivaroxaban hatásmechanizmusával kapcsolatos legfontosabb ismereteket. Kiemelten hangsúlyozza a „direkt” hatás és az anti-FXa-hatás lehetséges előnyeit. Ismerteti az új antikoaguláns legfontosabb gyógyszer-interakcióit is.

**rivaroxaban, anti-FXa,  
új direkt orális antikoagulánsok**

## ON RIVAROXABAN'S MECHANISM OF EFFECT

A new era of anticoagulant therapy is approaching. No new oral anticoagulants have been introduced for seventy years. However, two large groups of anticoagulants (molecules with anti-FXa and anti-FIIa activity) are currently at advanced stages of clinical trials. This publication summarises the most important information on the mechanism of effect of the anti-FXa drug rivaroxaban. The possible advantages of the “direct” effect and the anti-FXa effect are emphasized. The most significant drug interactions of the new anticoagulant are also presented.

**rivaroxaban, anti-FXa,  
new direct oral anticoagulants**

dr. BODA Zoltán (levelezési cím/correspondence): Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Haemostasis Tanszék/  
University of Debrecen Medical and Health Science Centre, 2nd Department of Internal Medicine,  
Division of Haemostasis;  
H-4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. E-mail: zboda@med.unideb.hu

Érkezett: 2010. november 18.

Elfogadva: 2010. november 30.

**N**apjaink szélesebb körben elterjedt antikoagulánsai a kis molekulatömegű heparinok (LMWH-k) és a K-vitamin-antagonisták (kumarinok). Az LMWH-k, illetve a kumarinok alkalmazásának azonban jól ismert korlátai vannak. A kis molekulatömegű heparinok injekciós készítmények, amelyeket leggyakrabban subcutan formában alkalmaznak. A K-vitamin-antagonista kumarinok orális készítmények ugyan, de tartós klinikai alkalmazásuk során rendszeres laboratóriumi ellenőrzést (INR-meghatározás) igényelnek, terápia tartományuk szűk és hatásukat számos gyógyszer, illetve étrendi szokás jelentősen befolyásolja.

A mindennapi klinikai gyakorlat már hosszú évek óta igényel olyan új típusú antikoagulánsokat, amelyek alkalmazása biztonságos, klinikailag effektívek, orálisan fix dózisban adhatók, s a tartós klinikai alkalmazás során nem igényelnek rendszeres laboratóriumi ellenőrzést.

Az új típusú, direkt hatású, orális antikoagulánsok közül a jelenlegi közlemény az anti-FXa-támadáspontú rivaroxabannal kíván foglalkozni. Az új típusú, direkt, orálisan alkalmazható, reverzibilis hatású antikoagulánsok, így a rivaroxaban is fix dózisban alkalmazható és ezért laboratóriumi ellenőrzést nem igényelnek.

Az új típusú orális antikoagulánsokról már több hazai közlemény, összefoglaló megjelent (1–7).

## Az antikoagulánsok osztályozása

A legfontosabb antikoagulánsokat célszerűen négy csoportba oszthatjuk (1. táblázat). Az első csoportba a heparinok sorolhatók. A heparinoknak három generációját különíthetjük el: 1. frakcionálatlan heparinok (UFH), 2. kis molekulatömegű heparinok (LMWH-k), 3. pentaszacharid (fondaparinux, Arixtra injekció). Napjaink heparinjai kétséget kizáróan az LMWH-k. Az antikoagulánsok második nagy csoportja a kumarinok. A kumarinok két leggyakrabban alkalmazott módosulata a hidroxikumarin=warfarin és az acenokumarin=Syncumar. Az antikoagulánsok harmadik csoportjába a hirudin és a heparin indukálta thrombocytopeniában alkalmazható antikoagulánsok sorolhatók (Refludan injekció, Angiomax injekció, Organan injekció, Argatroban injekció). Végül a negyedik csoportot az új, orális, direkt, fix dózisban alkalmazható, reverzibilis hatású antikoagulánsok alkotják. Idesorolható az anti-FXa tulajdonságú rivaroxaban vagy az anti-FIIa-hatású dabigatran.

## 1. TÁBLÁZAT

### Az antikoagulánsok osztályozása

#### Heparinok:

- Frakcionálatlan heparin (UFH).
- Kis molekulatömegű heparin (LMWH).
- Pentaszacharid (fondaparinux, Arixtra injekció).

#### Kumarinok:

- Hidroxikumarin = warfarin.
- Acenokumarin (Syncumar).

*Hirudin* (lepirudin, Refludan injekció), (bivalirudin, Angiomax injekció).

Orgaran injekció, Argatroban injekció.

Új, orális, direkt, fix dózisban alkalmazható

#### antikoagulánsok:

- Anti-FXa (rivaroxaban, Xarelto tabletta).
- Anti-FIIa (dabigatran, Pradaxa tabletta).

## 2. TÁBLÁZAT

### Hagyományos antikoagulánsok – limitáló tényezők

#### Heparinok:

- Parenterális alkalmazási mód.
- Tartós alkalmazás esetén kedvezőtlen.
- HIT/HITT.
- UFH: nem specifikus reakciók, nem szintetikus (állati eredetű) termék.
- Laboratóriumi kontroll (thrombocytaszám és APTI) elengedhetetlen.
- LMWH: nem szintetikus, állati eredetű. Thrombocytaszám- és anti-FXa-meghatározás indokolt lehet.
- Új, súlyos szövődmény: OSCS=hipersulfatált kondroitinsulfát által kiváltott sokk (UFH alkalmazása során észlelték hemodializált betegek esetében).

#### Kumarinok:

- Szűk terápiás tartomány.
- Rendszeres rutin laboratóriumi ellenőrzés szükséges (INR-meghatározás).
- A gyógyszer indításakor hatása késleltetett (négy-hat nap szükséges a megfelelő INR eléréséhez).
- A betegek kumarinérzékenysége nagymértékben különböző.
- Interakció számos gyógyszerrel és étellel.

ez ideig eredménytelen maradt. Természetesen lehetséges az LMWH-injekciókat is hónapokon át alkalmazni [például thrombophiliás terhesek vagy malignus alapbetegségben szenvedők esetében a vénás thromboembolia (VTE) profilaxisa], ezek egy része azonban orális készítményekkel sokkal egyszerűbben megoldható lenne. A frakcionálatlan heparinok és az LMWH-k alkalmazásának egyik súlyos szövődménye a heparin indukálta thrombocytopenia (HIT). A HIT LMWH alkalmazása esetén negyvenszer ritkábban fordul elő, mint UFH alkalmazásakor. Az UFH nem szintetikus, állati eredetű termék (sertésbélmucosából állítják elő), hatása nem specifikus, alkalmazásakor laboratóriumi kontroll (APTI-meghatározás) elengedhetetlen. UFH alkalmazásakor 2008-ban újabb súlyos mellékhatást ismertettek, amelynek lényege allergiás reakció: arc-oedema, urticaria, hányinger, hányás, tachycardia, fulladás, hypotensio, befolyásolhatatlan sokk. A szindrómában 81 beteg halt meg az Amerikai Egyesült Államokban. Oka: a frakcionálatlan heparin nagyobb mennyiségben tartalmazott hipersulfatált kondroitinsulfátot, OSCS-t, amely a súlyos klinikai tüneteket okozta (8).

### Kumarincsoport

A kumarinok közismerten szűk terápiás tartományal rendelkeznek (az INR optimálisan 2,0–3,5 közötti). Kettő alatti INR esetén jelentősen megnő a thromboembolia, 3,5 feletti INR esetén pedig a vérzéses komplikációk száma. A rendszeres laboratóriumi ellenőrzés (INR-meghatározás) még jól beállított betegek esetében sem nélkülözhető. A kumarinterápia kezdetekor az antikoaguláns hatás késleltetett, általában négy-hat nap szükséges ahhoz, hogy elérjük a kívánatos INR-szintet. A betegek érzékenysége a kumarinhatásra nagymértékben különböző. A hatást számos, gyakran használt gyógyszer, illetve étel (K-vitamin-tartalom) is erőteljesen befolyásolja (2. táblázat).

### Fejlesztés alatt álló orális, direkt FXa-inhibitorok

Jelenleg több gyógyszergyár is intenzív kutatást folytat, amelynek célja új típusú, orális, direkt anti-FXa tulajdonságú molekulák kifejlesztése. A molekulák közül a klinikai kutatások alapján (fázis I–III. vizsgálatok) jelenleg a legelőnyösebb helyzetben a Bayer cég rivaroxaban (Xarelto tabletta) nevű készítménye található, amely VTE profilaxisára ortopéd sebészeti indikációval (csípő- és térdprotézist követően) már hazánkban is törzskönyvezett, gyógyszerári forgalomban van (9). Az indikációk további bővülése várható krónikus pitvarfibrilláció és akut vénás thromboemboliák (akut mélyvénatrombózis és akut pulmonalis embolia) vonatkozásában. Hatását fix dózisban fejt ki. A 3. táblázatban a jelenleg klinikai kutatás fázisában lévő anti-

## Hagyományos antikoagulánsok – limitáló tényezők

### Heparincsoport

A heparincsoport valamennyi generációjának tagjai injekciós készítmények, amely alkalmazásukat (különösen tartós alkalmazásukat) megnehezíti. Hatásukhoz antitrombin-III (AT-III) elengedhetetlenül szükséges. Évek óta folynak farmakológiai vizsgálatok, amelyek célja az orális heparin megteremtése, ez azonban mind

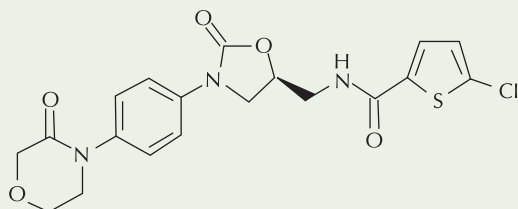
### 3. TÁBLÁZAT

Fejlesztés alatt álló orális, direkt FXa-inhibitorok

Rivaroxaban	Bayer Health Care
Apixaban	Pfizer
Edoxaban	Daiichi Sankyo
LY517717	Lilly
YM150	Astellas
813893	GlaxoSmithCline
PRT-054021	Portola

### 1. ÁBRA

A rivaroxaban molekula kémiai szerkezete



FXa tulajdonságú molekulákat és azok fejlesztőit foglaltuk össze.

## A rivaroxaban farmakológiai jellemzői

A rivaroxaban az új típusú antikoagulánsok közül az egyik legnagyobb reményekkel kecsegtető molekula. Orális, direkt, reverzibilis, anti-FXa-hatású, új antikoaguláns. A Bayer HealthCare Ag (Wuppertal, Németország) terméke, korábban BAY 59-7939 néven volt ismert. Kémiaileg tiofen-2-karboxamid-származék, molekulatömege 436 dalton (1. ábra).

A rivaroxaban gyorsan felszívódik, bevitelét követően három órával éri el a csúcskoncentrációt, tehát az első tabletta bevitelét követően három órával már teljes antikoaguláns hatással számolhatunk. A molekula fél életideje öt-kilenc óra, a szervezetben nem akkumulálódik, hatása 24 óra alatt megszűnik (normalizálódik a protrombinidő). Az orális rivaroxaban >80%-ban hasznosul („bioavailability”), kétharmada a vesén, egyharmada a májon keresztül az epével, változatlan formában ürül. Napi 30 mg rivaroxaban 68%-ban bénította az anti-FXa-t, 2,6-szeresére nyújtotta meg a protrombinidőt, 1,8-szeresére az aktivált parciális trombo-plasztinidőt és 2,8-szeresére a Heptestet (anti-FXa mérésére alkalmas módszer). A rivaroxaban az aladási idők mellett képes volt megnyújtani a trombin-generációs esszé eredményét, a vérlemezke indukálta trombingenerációs időt és a protrombináz indukálta aladási időt is. Hatását más, gyakran alkalmazott gyógyszerek (digoxin, acetilszalicilsav vagy naproxen) nem befolyásolták (10–13). A rivaroxaban fontosabb jellemzőit a 4. táblázatban foglaltuk össze.

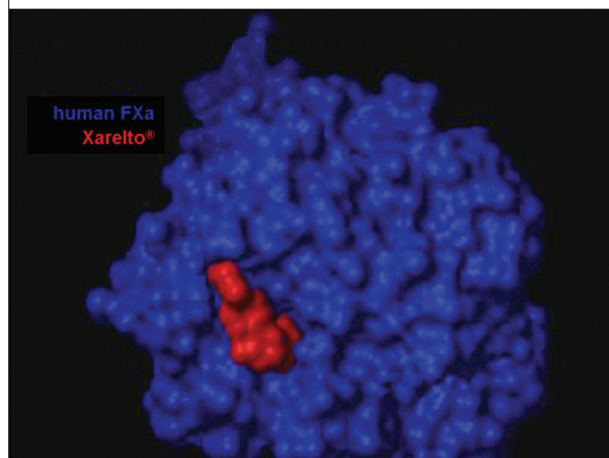
### 4. TÁBLÁZAT

A rivaroxaban fontosabb jellemzői

- Szintetikus készítmény, az FXa direkt inhibitora.
- Orális készítmény.
- Hatása szelektív (FXa) és reverzibilis.
- Gátolja a trombin képződését, de a már aktív trombin hatását nem befolyásolja.
- Fix dózisban alkalmazható.
- Kis molekula, molekulatömege 435 dalton.
- Felszívódása gyors, a csúcskoncentráció három órával a bevitel után érhető el.
- Fél élettartama kilenc óra.
- Jó biológiai hasznosulás (80%).
- A rivaroxabant változatlan formában a vese (kétharmad részben) és a máj (egyharmad részben) üríti.
- Hatását nem befolyásolják a gyakran alkalmazott gyógyszerek, az étkezés.
- Nem igényel laboratóriumi ellenőrzést.
- Vénás és artériás thromboemboliákban egyaránt hatásos.
- Specifikus antidótum nem áll rendelkezésre.

### 2. ÁBRA

A rivaroxaban specifikusan kötődik és ezzel gátolja a X-es faktor aktív centrumát (röntgenkristallográfiás felvétel, a Bayer HealthCare Ag ábrája)



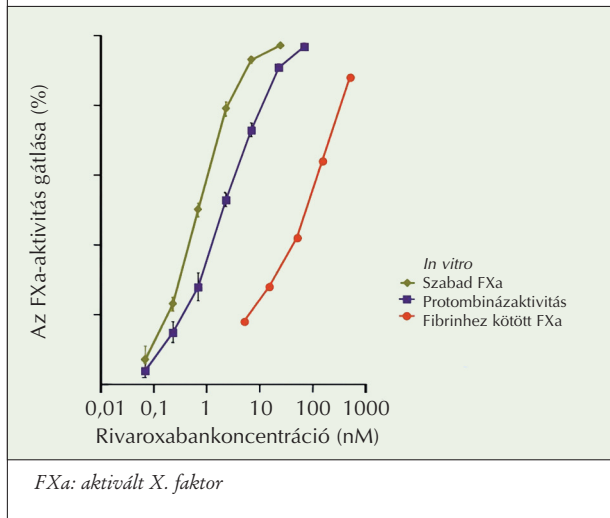
Az anti-FXa-hatású új antikoagulánsok, így a rivaroxaban is képes reverzibilisen bénítani a X-es faktor aktív centrumát, s ezzel antikoaguláns hatást biztosítani. A hatás nagyfokban specifikus (2. ábra).

## A „direkt” hatás pontos értelmezése

Az új típusú antikoagulánsok, így a rivaroxaban is „direkt” antikoaguláns. Szűkebb értelemben ez azt jelenti, hogy a rivaroxaban hatásának kifejtéséhez nincs szükség AT-III jelenlétére (szemben a frakcionálatlan heparinokkal, az LMWH-kal vagy a pentaszachariddal). A heparinsoport antikoagulánsai döntően szintén a FXa bénításával hatnak, a hatásához azonban az AT-III jelenléte elengedhetetlen. Sokan ezért azt hangsúlyozzák, hogy a rivaroxaban AT-III-deficitben is jól alkal-

3. ÁBRA

A rivaroxaban nemcsak a szabadon keringő, hanem a fibrinhez kötött (thrombusban levő) FXa aktivitását és a protrombináz FXa aktivitását (thrombocytafelület) is képes gátolni (11) (Engedéllyel közölve)



mazható, ami önmagában igaz és előnyös tulajdonság. Emellett azonban a rivaroxaban „direkt” hatása sokkal nagyobb előnyöket is magában foglal: a kis molekula-tömegű rivaroxaban nemcsak a keringésben képes kö-zömbösíteni a FXa-t, hanem a sejtek felületén (min-denekelőtt a thrombocyták felületén képződő „pro-trombinázkomplexet”, sőt, magába a thrombusba be-hatolva is képes az antikoaguláns hatás kifejtésére) (3. ábra). Minderre a heparincsoport gyógyszerei azért nem képesek, mert az AT-III óriásmolekula (molekula-tömege 58 000 dalton), és az AT-III-heparin komplex méreténél fogva nem képes az antikoaguláns hatás kifejtésére sem sejtfelületeken, sem a thrombusban. A rivaroxaban alkalmas mind a vénás, mind az artériás thrombosisok megelőzésére és kezelésére.

### Miért ésszerű az FXa gátlása?

A vérárvadás X-es faktora központi szerepet játszik a koagulációs kaskádban. Egyetlen X-es faktor molekula bénításával körülbelül 1000 molekula trombin képződését tudjuk megakadályozni. Fontos szempont lehet az is, hogy az FXa-gátlás dózis-hatás görbéje kevés-

bé meredek, mint a trombiné. Ezért az FXa-t gátló sze-rek terápiás tartománya szélesebb, mint a FIIa (trombin)gátlóké vagy a kumarinoké. Az előzőekben már is-mertetett módon a rivaroxaban hatásához nem szüksé-ges kofaktor (AT-III), ezért hatékony egyaránt a kerin-gésben, a sejtfelületeken és magában a thrombusban is. A rivaroxaban az FXa bénításán kívül nem befolyásol-ja más biológiai rendszerek működését, hatása nagy-mértékben specifikus.

### Gyógyszer-interakciók rivaroxabannal

Néhány, ritkán alkalmazott gyógyszer képes befolyá-solni a rivaroxaban hatását. Két enzimet befolyásoló gyógyszer-csoportot érdemes megemlíteni. A két en-zim: a CYP3A4, illetve a vena portae falában is megta-lálható P-glikoprotein (P-GP). A két enzimet bénító gyógyszerek növelik a rivaroxaban hatását, tehát fo-kozzák a vérzésveszélyt. Ezek a gyógyszerek a kö-vetkezők: ketakonazol (Nizoral, Terzolin, Ketozol), retinavir (Mepha).

A gyógyszerek másik csoportja fokozza a CYP3A4 aktivitását, s ezzel csökkenti a rivaroxaban plazmakon-centrációját. Az idesorolható fontosabb gyógyszerek: rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital.

### Összefoglalás

Az antikoaguláns terápiában 70 éve nem jelent meg új orális gyógyszer. Jelenleg teljesen új antikoaguláns kor-szak küszöbén állunk. A horizonton két nagy gyógy-szercsoport vetélkedése figyelhető meg, ezek az anti-FXa- és az anti-FIIa-hatású gyógyszerek.

Az anti-FXa-hatású gyógyszerek közül a klinikai vizsgálatok eddigi eredményei alapján a rivaroxaban áll az első helyen.

Ortopédiai nagy műtétek eseteiben a VTE meg-előzésére 17 európai országban, így hazánkban is már törzskönyvezett, forgalomban levő új antikoaguláns hatású gyógyszer a Xarelto tablettá.

A rivaroxaban még szélesebb indikációját (akut mélyvénás thrombosis/pulmonalis embolia, krónikus pitvarfibrilláció) a további klinikai vizsgálatok (fázis III tanulmányok) eredményei biztosíthatják.

### IRODALOM

- Boda Z. Új stratégiák az antikoaguláns terápiában. *Orv Hetil* 2004;145:2467-74.
- Boda Z. Új stratégiák az antikoaguláns terápiában. In: *Thrombosis és vérékenység.* (Szerk.: Boda Z.) Budapest: Medicina Könyvkiadó; 2006. p. 535-44.
- Boda Z. Xarelto tablettá: innováció a tromboziszprofilaxisban. *Gyógyszerész Továbbképzés* 2009;3:23-4.
- Boda Z. Új stratégiák az antikoaguláns terápiában. In: *Vénás thromboembóliák – antikoaguláns terápia* (Boda Z.). Budapest: Medicina Könyvkiadó; 2010. p. 283-300.
- Blaskó Gy. Rivaroxaban: új, hatékony, az aktivált X faktort közvetlenül gátló antikoaguláns. *LAM* 2009;19:29-36.
- Blaskó Gy. Xarelto (rivaroxaban): egy új antikoaguláns bemutatása. *Metabolizmus* 2010;3:147-50.
- Losonczy H. Az antikoaguláció új korszaka. *LAM* 2010;20:569-77.
- Kishimoto TK, Viswanathan K, Ganguly T, et al. Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. *N Engl J Med* 2008;358:2457-67.
- Alkalmazási előírás (Xarelto 10 mg filmtablettá).
- Kubitzka D, Haas S. Novel factor Xa inhibitors for prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15:843-55.
- Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2005;3:514-21.
- Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:234S-256S.
- Gross PL, Weitz JI. New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:380-86.