

Nová antikoagulancia v léčbě kardiovaskulárních chorob

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.¹, prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.²

¹II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK Praha

²Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

Antitrombotika, tj. protidestičkové léky a antikoagulancia, jsou významnými farmakologickými skupinami, které pomáhají v boji s následky pandemie chorob na bázi aterosklerózy, tj. s atherotrombotickými příhodami, s onemocněními vznikajícími při krevní stáze a při trombofilních stavech. Protidestičkové léky, indikované převážně při postižení tepenného řečiště, byly přehledně probrány v první části sdělení (Interní Med. 2009; 11(4): 175–177). Tato druhá a navazující část je věnována antikoagulanciím, jejichž hlavní indikací je léčba a prevence trombotických příhod vycházejících z žilního systému a ze srdce.

Klíčová slova: antikoagulancia, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, idraparinux.

New anticoagulants in the treatment of cardiovascular diseases

Antithrombotics, i.e. antiplatelet drugs and anticoagulants are important pharmacologic groups, that are usefull for treatment of pandemy of diseases on the base of atherothrombosis and thrombophilia. First part of this revue was dedicated to antiplatelet drugs in previous issue (Interní Med 2009; 11(4): 174-177). The topics of this copy is inscribed to anticoagulants.

Key words: anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, idraparinux.

Interní Med. 2009; 11(6): 263–266

Proč nová antikoagulancia?

Ideální antikoagulans by mělo mít řadu vlastností, jako je možnost *perorální* i *parenterální* aplikace, *rychlého* a *spolehlivého* účinku bez nutnosti monitorování, *širokou terapeutickou* šíří zajišťující nízký výskyt krvácivých příhod, nízkou *variabilitu* interindividuální léčebné odpovědi, nízký *potenciál k lékovým interakcím*, možnost rychlého *ukončení účinku* podáním antidota a konečně příznivou charakteristiku *farmakoekonomickou*.

Příkladem nesplnění těchto ideálních charakteristik jsou velmi problematické vlastnosti stávajícího jediného *perorálně dostupného antikoagulancia* – warfarinu. Zmíňme úzké terapeutické okno, velkou interindividuální variabilitu léčebné odpovědi při polymorfizmu cílového enzymu – vitamin K reduktázy či při polymorfizmu biodegradace warfarinu izoenzymem CYP2C9, významné lékové interakce nebo závislost léčby na příjmu vitaminu K v potravě. Další nevýhodou je pomalý nástup účinku.

Obdobně u nefrakcionovaného heparinu, užívaného více než 80 let, máme problémy s nestandardními farmakokinetickými vlastnostmi, zejména s variabilní biodegradací, pro níž je nutné monitorování účinku. Posun k frakcionaci heparinu, tj. k nízkomolekulárním heparinům a k pentasacharidům, vedl ke spolehlivější terapeutické odpovědi, nicméně nevýhoda parenterální aplikace zůstala.

Nestandardní farmakokinetické vlastnosti vedou ke kolísání efektu a k možnosti vybočení z léčebného rozmezí. Nemocný je pak ohrožen buď trombotickou, či krvácivou komplikací. Z těchto důvodů netrpělivě očekáváme nová, lepší antikoagulancia.

Perspektivy v oblasti antikoagulační léčby

Úlohou hemokoagulace čili sekundární hemostázy je vytvoření stabilní fibrinové sítě. Konečným cílem je aktivace proteázy *trombinu* aktivující polymerizaci rozpustného fibrinogenu na nerozpustnou fibrinovou síť. V iniciálních stádiích je důležité uvolnění *tkáňového faktoru*, který iniciuje aktivaci malého množství trombinu. Trombin pak nastartuje vnitřní cestu koagulační kaskády. Rovnováha systému je hlídána účinným regulačním systémem: antitrombinem, který nadbytek trombinu inhibuje. Inhibice trombinu je cílovým krokem řady užívaných antikoagulancií (heparin, nízkomolekulární hepariny či hirudiny). Určitou nevýhodou trombinové inhibice je skutečnost, že trombin není pouze aktivátor hemostázy (vnitřní cesty, konverze fibrinogenu na polymer fibrinu a aktivace destiček), ale aktivací trombomodulinu kontroluje fibrinolýzu a spouští antikoagulační kaskádu proteinů C a S. Z těchto důvodů může inhibice trombinu vést k rebound fenoménu a ve srovnání např. s inhibitory faktoru Xa je

terapeutické spektrum relativně užší. Tyto nevýhody vedly k inhibici koagulace o etáž výše, tj. na úrovni aktivovaného X faktoru. Účinnými inhibitory f. Xa jsou *nízkomolekulární hepariny* (LMWH) a *pentasacharidy*, například *fondaparinux*. Jejich nevýhodou však je, stejně jako u dosud užívaných inhibitorů trombinu, nutnost parenterálního podávání. Vývoj proto směřuje k perorálně účinným přímým (tj. nezávislým na antitrombinu) inhibitorům trombinu či faktoru Xa.

Inhibitory trombinu

Klíčovým místem koagulační kaskády je *trombin*. Ten je klasicky možno inhibovat aktivací přirozeně se vyskytujícího antitrombinu heparinem a jeho deriváty. Nevýhodou této nepřímé inhibice je to, že nedocílíme inaktivace trombinu vázaného na trombin, proto se po uvolnění z této vazby koagulační kaskáda opět rozbíhá. Z těchto důvodů jsou *perspektivnější přímé trombinové inhibitory*, které jsou schopné inaktivovat i trombin již navázaný na fibrin. Společnou nevýhodou přímých inhibitorů f. IIa i f. Xa je *neznalost antidota*.

Jediným již dostupným perorálním *přímým reverzibilním inhibitorem trombinu* je *dabigatran* (Pradaxa), který je v současné době ve fázi stanovování úhrady a v tomto roce má být uveden na trh. Perorálně dostupné proléčivo (prodrug) dabigatran etexilát je metabolizován na aktivní

Tabulka 1. Srovnání účinku nejvýznamnějších nových antikoagulancií

Lék	Mechanismus působení	Způsob podání	Renální exkrece	Poločas účinku	Nástup účinku	Biologická dostupnost
dabigatran	antagonista trombinu	perorálně	80%	12–17 hod.	2–3 hod.	6%
idraparinux biotinylovaný	antagonista faktoru Xa	parenterálně – subkutánně	100%	130–200 hod.	1–2 hod.	100% při s.c. aplik.
rivaroxaban	antagonista faktoru Xa	perorálně	66%	5–9 hod.	3 hod.	80%
apixaban	antagonista faktoru Xa	perorálně	25%	9–14 hod.	3 hod.	>50

substanci s rychlým nástupem účinku (maximální efekt do 2–3 hodin) a s dlouhou dobou působení (plazmatický poločas 12–17 hod), která umožňuje podat lék v jedné či dvou denních dávkách (1x 220 mg či 2x 150 mg). V řadě studií RE-MODEL, RE-NOVATE a RE-MOBILIZE byl porovnáván dabigatran s enoxaparinem v indikaci profylaxe tromboembolických komplikací u ortopedických operací velkých kloubů. Metaanalýza ukázala, že dabigatran v jedné denní dávce 220 mg se v žádném ze sledovaných ukazatelů účinnosti či bezpečnosti nelišil od efektu referenčního enoxaparínu. V této indikaci byl již dabigatran schválen formou centrální registrace v Evropské unii. V současné době je dabigatran porovnáván s warfarinem u nemocných s fibrilací síní (studie RE-LY). Výsledky studie PETRO ukázaly srovnatelný antitrombotický i krvácivý potenciál ve srovnání s warfarinem při hodnocení nepřímých parametrů. Potenciál dabigatranu je možno vidět zejména jako alternativu heparinů a pentasacharidů v krátkodobé profylaxi a léčbě (perioperační období, flebotrombóza apod.), kdy bude výhodou možnost perorální aplikace. V profylaxi dlouhodobé (zejm. při fibrilaci síní a po chlopenních náhradách) by naopak odpadlo složité monitorování INR a je reálný předpoklad větší bezpečnosti dabigatranu.

Obdobný efekt jako dabigatran má trombinový inhibitor s kódovým označením AZD 0837, tedy zřejmě nástupce ximelagatranu, prvního představitele své skupiny. Vytvořila se nám tak nová léková skupina označovaná jako „gatran“.

Jiné molekuly testované ve skupině inhibitorů trombinu jsou teprve v časných fázích klinického hodnocení, řada z nich má však mechanismus účinku odlišný. Příkladem je např. *odiparcil*, β -D-xylosid, který uvolňuje přirozené heparinoidy dermatan sulfát a chondroitin. Ty aktivují heparinový kofaktor II, který blokuje efekt trombinu vazbou na jiný exocyt, než se váže antitrombin. Efekt na systémovou koagulaci i riziko krvácení je – při srovnání s heparinem –

výrazně nižší. Novinkou jsou též syntetická analogá heparinu – *hexadecasacharidy* inhibující jak trombin, tak ve vyšších dávkách i faktor Xa. Prvý oligosacharid s kódovým názvem SR123781A úspěšně ukončil druhou fázi klinického hodnocení (studie DRIVE).

Inhibitory faktoru Xa

Rovněž ve skupině *inhibitorů faktoru Xa* je řada novinek. Recentně byl schválen k použití přímý inhibitor faktoru Xa – rivaroxaban (Xarelto) a v registračním řízení formou centrální evropské registrace je apixaban. Tuto novou skupinu léčiv označujeme jako „xabany“. Výhodou této skupiny je možnost perorální aplikace, stejně však jako ve skupině přímých inhibitorů trombinu není známo antidotum. Inovace je též v oblasti parenterálně podávaných pentasacharidů, *biotinylovaný idraparinux* je prvním z nových antikoagulancií s možností jeho inaktivace antidotem.

Faktor Xa má výsadní postavení v katalýze konverze protrombinu na trombin. Aktivace faktoru X je společným uzlem „vnitřní“ i „vnější“ cesty koagulační kaskády. Na rozdíl od trombinu faktor Xa není zapojen do antitrombotického systému směřujícího k aktivaci proteinu C a S. Na základě studií in vitro i in vivo, porovnávajících neselektivní (heparin a nízkomolekulární hepariny) a selektivní inhibitory f. Xa (pentasacharidy), se ukázalo, že selektivita inhibice f. Xa je výhodná, je přítomen větší antikoagulační potenciál, je dosaženo širšího terapeutického okna a není přítomen rebound fenomén.

Novějším pentasacharidem (mimo fondaparinuxu) je *idraparinux*. Pentasacharidy jsou odvozeny od heparinu, rovněž aktivují antitrombin, ale vzniklý komplex působí specificky pouze na faktor Xa. Užití idraparinuxu bylo limitováno jeho velmi dlouhým účinkem (plazmatický $t_{1/2}$ je 130 až 200 hod). Proto je ve fázi klinického hodnocení *biotinylovaný idraparinux* – pentasacharid se stejně dlouhou dobou účinku. Jeho užití umožňuje dostupnost antidota. Do molekuly idraparinuxu je inkorporován biotin. Vazba biotinu s antidotem – tetramerem avidinem vede

k inaktivaci celé komplexní molekuly a ztrátě efektu. Biotinylovaný idraparinux je v pokročilých fázích klinického hodnocení v profylaxi i léčbě tromboembolických komplikací (studie EQUINOX, CASSIOPEA). Možnost podávat 1x týdně obchází nevýhodu parenterální aplikace.

Významné pokroky lze pozorovat ve vývoji *přímých inhibitorů faktoru Xa* neboli „xabanů“. Přímé inhibitory faktoru Xa, na rozdíl od nepřímých, nevyžadují ke svému působení „zprostředkovatelskou“ molekulu a díky výrazně menší molekule nic nebrání inhibici faktoru Xa již zavzatého do protrombinázového komplexu. Výhodou je spolehlivost účinku bez nutnosti monitorování efektu a zejména možnost perorální aplikace. Společnou nevýhodou přímých inhibitorů je neznalost antidota. Vzhledem k velmi výhodným farmakologickým vlastnostem je tato skupina silně zastoupena: *rivaroxaban* i *apixaban* úspěšně dokončily III. fázi klinického hodnocení v indikaci profylaxe perioperačních tromboembolických příhod a v léčbě flebotrombózy, preregistrační studie v indikaci profylaxe trombotických komplikací u fibrilace síní probíhají. Další řada molekul (např. betrixaban, eribaxaban či molekuly jen s kódovým označením – DU 176b, LY 517717 či YM 150) vstoupily do hodnocení fáze II.

Jak již bylo řečeno, recentně byl registrován *rivaroxaban*. Jeho předností je velká selektivita, prediktabilní efekt, účinek při perorální aplikaci a dlouhé působení (plazmatický $t_{1/2}$ je kolem 5–9 hod), což umožňuje aplikaci jedenkrát či dvakrát denně. Výsledky II. fáze hodnocení dokládají antitrombotický efekt srovnatelný se standardní léčbou (enoxaparin + antivitamin K). V rozmezí dávky 5–20 mg denně byl jeho terapeutický i krvácivý potenciál v profylaxi tromboembolie u ortopedických operací srovnatelný s enoxaparinem (studie RECORD 1–4). V indikaci léčby flebotrombózy byla dokumentována stejně velká regrese trombu i stejná incidence tromboembolizace jako u enoxaparínu v kombinaci s antivitaminem K (studie ODIXa-DVT). V běhu jsou rozsáhlé studie v léčbě plicní embolie (EINSTEIN), v profylaxi tromboembolizace při fibrilaci síní (ROCKET AF) či v léčbě akutních koronárních příhod (ACS ATLAS – TIMI 46). V současné době je rivaroxaban ve fázi stanovování úhrady.

Méně výsledků o efektu máme zatím u jiného přímého inhibitoru f.Xa – *apixabanu*. Podobně jako u rivaroxabanu je perorálně účinný a je dokumentována selektivita k faktoru Xa. Výhodou je dlouhá doba působení (plazmatický $t_{1/2}$ je 9–14 hod), proto je podáván 1 až 2x denně. Nástup účinku je stejný

PRADAXA® – VYVÁŽENÁ ÚČINNOST A BEZPEČNOST

ÚČINNOST



BEZPEČNOST

U pacientů v prevenci tromboembolické nemoci po totálních náhradách kyčelního a kolenního kloubu.^{1,2,3}

- Možnost volby dvou dávek podle skutečných potřeb pacienta³
- Nízké riziko lékových interakcí⁴

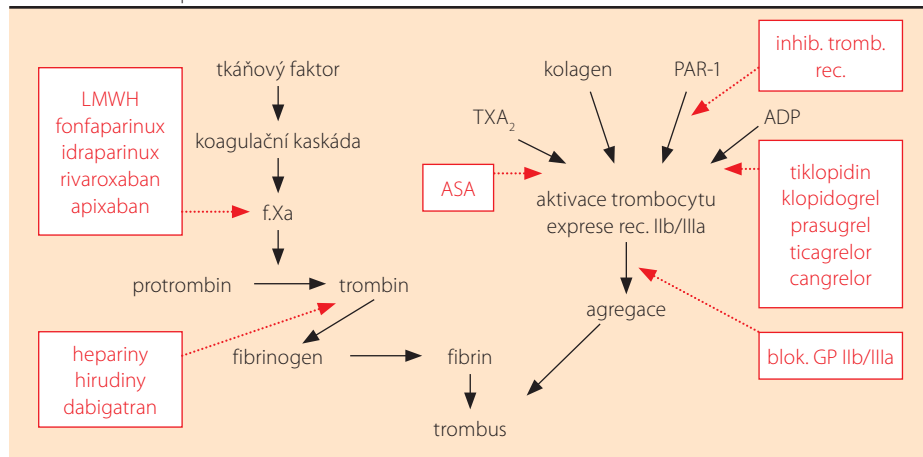
Zkrácená informace o přípravku PRADAXA®:

Složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 75/110 mg dabigatranum etexilatam báze **Indikace:** Primární prevence žilních tromboembolií u dospělých pacientů, po elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu. **Dávkování a způsob podání:** Prevence žilní tromboembolie u pacientů po elektivní náhradě kolenního kloubu: doporučená dávka přípravku Pradaxa je 220 mg jednou denně. Perorální léčbu je třeba zahájit během 1–4 hodin po ukončení operace podáním jedné tobolky po 110 mg, poté je nutno pokračovat 2 tobolkami jednou denně po celkovou dobu 10 dní. Prevence žilní tromboembolie u pacientů po elektivní náhradě kyčelního kloubu: doporučená dávka přípravku Pradaxa je 220 mg jednou denně. Perorální léčbu je třeba zahájit během 1–4 hodin po ukončení operace podáním jedné tobolky po 110 mg, poté je nutno pokračovat 2 tobolkami jednou denně po celkovou dobu 28–35 dní. Snížená dávka 1x75 mg během 1–4 hodin a dále 2x75 mg po dobu 10 dní po náhradě kolenního kloubu a po dobu 28–35 dní po náhradě kyčelního kloubu by měla být podána pacientům: ve věku nad 75 let, se středním stupněm renální insuficience (clearance kreatininu 30–50 ml/min), užívajícím amiodaron. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo na pomocnou látku přípravku, pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min), klinicky významné krvácení, organická léze s rizikem krvácení, porucha hemostázy, porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění ovlivňující přežití, současná léčba chinidinem. **Interakce:** nedoporučuje se současně podávat: nefrakcionovaný heparin a deriváty heparinu, nízkomolekulární heparin, fondaparinux, desirudin, trombololytika, antagonisty receptoru GP1Ib/IIIa, klopidogrel, tiklopidin, dextran, sulfi nprazon a antagonisty vitamínu K. Dabigatran etexilát a dabigatran nejsou metabolizovány v systému cytochromu P450, proto nejsou u da-bigatranu předpokládány související lékové

interakce. **Zvláštní upozornění:** Pradaxa se nedoporučuje podávat pacientům s dvojnásobným zvýšením hodnot jaterních testů nad horní hranici normy. Doporučuje se pečlivý klinický dohled v těchto situacích: pacienti s poruchou srážení krve, trombocytopenie, funkční defekty krevních destiček, aktivní vředová choroba, nedávná biopsie nebo poranění, nedávné intrakraniální krvácení nebo neurochirurgický výkon a bakteriální endokarditida. Nedoporučuje se podávat přípravek Pradaxa u pacientů podstupujících anestezii s pooperačním ponecháním epidurálně zavedeného katetru. Je nutná opatrnost při podávání silných inhibitorů glykoproteinu P, jako je amiodaron, verapamil, klarithromycin a další. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je krvácení (krvácení z rány, gastrointestinální krvácení, anemie, kožní krvácení, hematurie). **Datum poslední revize textu:** 03/2009. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Německo **Registrační číslo:** EU/1/08/442/005-8 **Uchovávání:** Blistr: uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Lahev: uchovávejte lahev dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úhrada nebyla dosud stanovena. Před podáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.

Reference:

1. Eriksson BI et al. J Thromb Haemost 2007; 5: 2178–2185.
2. Eriksson BI et al. Lancet 2007; 370:949–956.
3. Pradaxa® (dabigatran etexilát). Souhrn údajů o přípravku
4. Blech S et al. Drug Metab Dispos 2008; 36:386–399.

Obrázek 1. Místa působení antitrombotik

jako u rivaroxabanu, tj. 3 hodiny. Hodnocení v indikaci léčby flebotrombózy v prevenci plicní embolizace u onkologických nemocných, v prevenci tromboembolizace u fibrilace síní či v léčbě akutních koronárních příhod probíhá (kolekce studií ADOPT, BOTTICELLI, ARISTOTLE či AVERROES).

K parenterálně účinným přímým inhibitorům f.Xa patří *otamixaban*. Jeho efekt je rychlý, ale krátkodobý (plazmatický $t_{1/2}$ je 2–3 hod), proto je podáván ve formě iniciální dávky (bolus) a je pokračováno infuzemi. Jeho léčebný potenciál u akutních koronárních příhod a při koronárních intervencích je prověřován.

Z farmakologického hlediska i z dostupných výsledků klinického hodnocení je pravděpodobné, že skupina „gatanů“ – přímých perorálních inhibitorů trombinu i „xabanů“ – přímých perorálně účinných inhibitorů f.Xa bude velmi perspektivní. Mají ambice nahradit problematický „zlatý standard“ warfarin. Výhodou by mělo být jasné a bezpečné dávkovací schéma, efekt bez nutnosti monitorování a možnost perorální aplikace.

Mluvíme-li o warfarinu, nutno zmínit, že též ve skupině antivitaminů K je vyvíjen nový antivitamin – kódové označení je ATI-5923 – který nemá významné lékové interakce a měl by mít lepší farmakokinetické vlastnosti, než má warfarin.

V ostatních skupinách antikoagulancií je vývoj výrazně méně pokročilý. Perspektivní by mohla být skupina *inhibitorů tkáňového faktoru*. Efekt analog přirozeného inhibitoru tkáňového

faktoru (TFPI) je testován u nestabilní anginy (ANTHEM/TIMI32), výsledky však zatím nebyly zveřejněny. Jsou však i slepé cesty. Velké úsilí bylo vynaloženo na vývoji *inhibitorů faktoru XIII*. Tato polymeráza propojuje vlákna fibrinu do sítě. Bohužel inhibice tohoto faktoru sice zabránila vývoji stabilního trombu, na druhé straně vedla k poruše vývoje vazivové jizvy. Tato vlastnost v experimentu měla tendenci k vývoji aneurysmatu v oblasti infarktu a vývoj byl zastaven.

Kdy lze nástup nových antikoagulancií očekávat?

Jak bylo uvedeno, dabigatran a rivaroxaban jsou již v indikaci profylaxe tromboembolických komplikací v rámci operací velkých kloubů schváleny a lze očekávat, že budou po stanovení úhrady rychle zaváděny do praxe. Podobně, tj. ve stejné indikaci úspěšně proběhlo klinické hodnocení u apixabanu, jeho schválení se očekává v nejbližší době. Všechny tři molekuly mají doklady o účinku v krátko- a střednědobé profylaxi tromboembolických příhod u ortopedických nemocných.

Poněkud jiná je situace v dlouhodobějším užití přímých inhibitorů trombinu a f.Xa. Tak např. u akutních koronárních příhod či v profylaxi tromboembolických příhod u nemocných s fibrilací síní klinické studie probíhají a zavedení do praxe můžeme očekávat až za několik málo let.

Shrňme-li, pak před námi stojí řada velmi perspektivních přípravků, které by mohly nahradit problematický warfarin. Především možnost

perorálního podání při predikovatelném a spolehlivém efektu, s vyšší bezpečností a rychlým nástupem účinku by mohly být jejich hlavní přednosti.

Literatura

1. DeCaterina R, et al. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. *Eur Heart J*. 2007; 28 (7): 880–913.
2. Mueck W, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor in patients undergoing major orthopaedic surgery. *Clin Pharmacokinet*. 2008; 47 (3): 203–216.
3. Angiolillo DJ, et al. Clinical overview of promising non-thienopyridine antiplatelet agents. *Am Heart J*. 2008; 156 (2 Suppl): S23–28.
4. Chintala M, et al. Basic and translational research on proteinase-activated receptors: antagonism of the proteinase-activated receptor 1 for thrombin, a novel approach to antiplatelet therapy for atherothrombotic disease. *J Pharmacol Sci*. 2008; 108 (4): 433–438.
5. Ezekowitz MD, et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol*. 2007; 100 (9): 1419–1426.
6. Wolowacz SE, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2009; 101 (1): 77–85.
7. Eikelbom JE, Weitz JI. Dabigatran etexilate for prevention of venous thromboembolism. *Tromb Haemost* 2009; 101 (1): 2–4.
8. Francis CW. New issues in oral anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008; 2008: 259–265.
9. Baetz BE, Spinler SA. Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases. *Pharmacotherapy* 2008; 28 (11): 1354–1373.
10. Usman MH, Notato LA, Patel H, et al. New developments in anticoagulation for atrial fibrillation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2008; 10 (5): 388–397.
11. Sanford M, Ploskem GL. Dabigatran etexilate. *Drugs* 2008; 68 (12): 1699–1709.
12. The RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2765–2774.
13. RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2776–2786.
14. Larsen MR, Davidsen BL, Gallus A, et al. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *J Tromb Haemost*. 2007; 5: 2368–2375.

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

II. interní klinika kardiologie
a angiologie, 1. LF UK
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
dkare@lf1.cuni.cz

