



appreciate. These include, in particular, no need for regular monitoring, minimal drug and food interactions, or a favorable safety profile. However, one of the drawbacks is the absence of antidotes for overdose. Only Pradaxa currently has its specific antidote - Idarucizumab. Others are in development as well as new molecules of anticoagulants themselves.

Key words: anticoagulants, antidotes, coagulation factors, betrixaban, otamixaban.

Antikoagulační terapie byla v praxi několik desetiletí majoritně řešena zejména antagonisty vitamínu K. Konkrétně nejčastěji užívaný warfarin byl od svého zaregistrování jakožto humánního léčiva užíván od padesátých let minulého století. Léčba antagonisty vitamínu K ale s sebou nese mnohá negativa jako je například nutnost časté monitorace léčby, četné lékové a potravinové interakce a také častý výskyt nežádoucích účinků. Poté se na trhu postupně začala objevovat po dlouhé cestě klinického testování nová přímá perorální antikoagulancia (Direct Oral Anticoagulants – dále DOACs), která pro pacienty představují vhodnou alternativu s mnoha výhodami. U DOAC odpadá nutnost monitorace a navíc je velmi výhodný i jejich bezpečnostní profil. DOAC lze rozdělit dle místa jejich účinku v koagulační kaskádě. Jedná se o přímé inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban – Xarelto, apixaban - Eliquis, edoxaban - Lixiana) a přímé inhibitory trombinu (dabigatran - Pradaxa) (1, 2, 3). Nová antikoagulancia měla do roku 2015 značnou nevýhodu, a to nedostupnost specifického antidota pro případ vzniku významného krvácení nebo nutnosti urgentního chirurgického výkonu. Od podzimu roku 2015 bylo schváleno antidotum pro dabigatran etexilát – idarucizumab, monoklonální protilátka k vyvázání a k inaktivaci léčiva. Přípravek je registrován a dostupný na farmaceutickém trhu. Také byl vyvinut modifikovaný aktivovaný lidský FXa protein (Andexanet alfa), který váže přímé inhibitory FXa v místě jejich aktivity. Andexanet alfa byl v USA (United States of America) oficiálně schválen dne 3. května 2018 (4).

K reverzi účinku xabanů je ve 3. fázi klinického hodnocení ciraparantag (Aripazine, PER977), který působí jako univerzální antagonist antikoagulačního účinku xabanů i heparinů (5). Současně se testují nové molekuly z této skupiny nových přímých antikoagulancií respektive inhibitory faktoru Xa, a to konkrétně betrixaban, darexaban (YM150) a otamixaban.

Nová antikoagulancia ve výzkumu

Mezi hlavní zástupce nových antikoagulancií ve výzkumu se řadí zejména betrixaban, darexaban a otamixaban. V tabulce 1 jsou uvedeny k srovnání základní charakteristiky dostupné z klinických studií.

Betrixaban

Betrixaban je mimořádně účinný inhibitor faktoru Xa. Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) ho zatím jako jediný schválil pro dlouhodobou profylaxi žilní tromboembolie (VTE) u akutně nemocných pacientů. Ve studiích in vitro byla zjištěna cílová koncentrace betrixabanu inhibující tvorbu trombinu 5–25 ng/ml.

V první fázi klinických studií byl proto na zdravých dobrovolnících testován perorálně podávaný betrixaban v dávkách 30 – 80 mg, tyto dávky byly organismem dobře tolerovány. Ve druhé fázi výzkumu ve studii EXPERT u 214 pacientů s náhradou kolenního kloubu nebyla prokázána lepší účinnost oproti enoxaparinu, avšak byla prokázána účinná antitrombotická