



aktivita při dávkách 15 a 40 mg, které byly dobře tolerovány, což umožnilo uskutečnění další studie. U 561 pacientů s nevalvulární fibrilací síní vykazovaly dávky 40, 60 a 80 mg betrixabanu v rámci studie zaměřené na prevenci mrtvice EXPLORE-Xa nejnižší výskyt případných krvácivých příhod ve srovnání s warfarinem. Ve třetí fázi klinického výzkumu (studie APEX) se testovala bezpečnost a účinnost dlouhodobého užívání betrixabanu u akutně nemocných pacientů s vysokým rizikem žilní tromboembolie (VTE). Díky minimální renální clearance, kterou betrixaban disponuje, mohli být poprvé do výzkumu zařazeni také pacienti s těžkým poškozením ledvin. Celkově studie APEX neprokázala lepší účinky betrixabanu ve srovnání s enoxaparinem při redukci kompozitu VTE v profylaxi VTE s prodlouženou dobou trvání u vysoce rizikové populace se zvýšenými D-dimery. Nicméně díky betrixabanu došlo u některých pacientů ke snížení příhod VTE bez zvýšení krvácení ve srovnání s enoxaparinem. Studie APEX tedy prokázala, že dlouhodobé užívání betrixabanu snižuje VTE bez významného zvýšení krvácení ve srovnání se standardní léčbou enoxaparinem. Betrixaban je jediným antikoagulačním činidlem, které významně snižuje riziko vzniku venózních tromboembolických příhod bez zvýšení významného krvácení dle uvedených studií. Pro optimalizaci účinnosti a bezpečnosti rozšířené profylaxe betrixabanem u akutně nemocných pacientů bude rozhodující vývoj vhodných kritérií pro identifikaci pacientů. Betrixaban má potenciál stát se významným DOAC v klinické praxi, zejména díky jedinečným vlastnostem jako je dlouhý poločas rozpadu kolem 37 hodin, nedostatek hlavních interakcí CYP3A4 nebo biliární clearance (6, 7, 8, 9, 10).

Darexaban (YM150) je perorální inhibitor faktoru Xa vyvinutý pro profylaxi venózní a arteriální tromboembolie. Darexaban se rychle vstřebává a je extenzivně metabolizován na darexaban glukuronid (YM-222714),

který je hlavním aktivním metabolitem darexabanu, převážně určujícím jeho antitrombotický účinek.

Studie zkoumající antikoagulační účinky darexabanu in vitro u myši a v lidské plazmě, naznačily, že darexaban má potenciál být perorálním antikoagulantem s lepším bezpečnostním profilem než warfarin díky jeho specifické farmakokinetice a farmakodynamice. Současně naznačují, že darexaban má širší terapeutické účinky a nižší riziko krvácení než warfarin, což ho činí slibným perorálním antikoagulantem pro profylaxi a léčbu tromboembolických onemocnění.

V první fázi klinických studií se testovalo léčivo na zdravých osobách. Cílem této studie bylo zhodnotit klinickou farmakokinetiku (PK), farmako-

Tab. 1. Základní charakteristiky nových molekul ve výzkumu

	betrixaban	darexaban	otamixaban
cíl inhibice	F Xa	F Xa	F Xa
biologická dostupnost	34 %		100 %
vazba na plazmatické proteiny	60 %	73,9–84,3 %*	<25 %
T_{max} (h)	3–4	0,75–1,5	0,5
metabolismus přes CYP450	< 1 %	0	
renální exkrece (%)	6–13 %	46,40 %	<25 %
T1/2 (h)	37	14–18	2–3

Legenda: T_{max} – maximální koncentrace, T1/2 – poločas rozpadu, *záleží na dávce