



Výsledky z této studie naznačují, že darexaban je účinný jako profylaxe VTE u pacientů podstupujících velkou operaci břicha (11–19).

## Otamixaban

Jedná se o syntetický, silný, vysoce selektivní přímý inhibitor Xa faktoru k intravenóznímu (IV) podání s krátký poločas rozpadu (přibližně 30 min po podání) a rychlým nástupem účinku. Experimenty in vivo ukázaly, že otamixaban je účinný u hlodavců, psů a prasat. Hlavní cestou eliminace otamixabanu je moč. Redukční metabolismus se pravděpodobně vyskytuje v gastrointestinálním traktu.

Studie fáze I zaměřená na dávkování otamixabanu, které se účastnilo 80 zdravých dobrovolníků (otamixaban podáván 60 a zbývajícím 20 placebo) byla navrženo k posouzení bezpečnosti, farmakokinetických a specifických farmakodynamických markerů antikoagulace. Celkově byl otamixaban dobře snášen v průběhu 100-násobného dávkovacího režimu (od 1,7 do 183 mg/kg/h, 6-hodinová infuze). Předpokládaná cílová antitrombotická a terapeutická plazmatická koncentrace otamixabanu (100 ng/ml) byla dosažena po 6-hodinové infuzi po dávce 53 mg/kg/h. Při této dávce se aPTT i PT nezměnily výrazně, nicméně čas srážení se jeví jako citlivější marker, u něž došlo ke 2,7-násobnému zvýšení. U zdravých dobrovolníků mužského pohlaví nebyly pozorovány žádné významné lékové interakce na koagulaci nebo agregaci krevních destiček při současném podávání otamixabanu s tirofibanem nebo kyselinou acetylsalicylovou.

Další studie fáze I zkoumala farmakokinetiky, farmakodynamiky a snášenlivost přípravku Otamixaban u pacientů s mírným, středním a těžkým poškozením ledvin. Cílem bylo studovat účinek mírného, středně závažného a závažného poškození ledvin (RI) na farmakokinetiku otamixabanu

a posoudit PD účinky otamixabanu u těchto pacientů a se shodnými subjekty s normální funkcí ledvin. Mezi 4 skupinami nebyly pozorovány žádné rozdíly ve farmakodynamických parametrech (aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), protrombinový čas (PT) a mezinárodní normalizovaný poměr (INR). Parametry PD vzrostly bezprostředně po bolusové IV dávce a byly zvýšeny během 24hodinové infuze. Po ukončení IV infuze otamixabanu se parametry vrátily k základní hodnotě. Většina nežádoucích účinků byly krvácivé příhody. Nejčastěji uváděné bylo krvácení z místa vpichu. Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky. Těžké nežádoucí účinky pak zahrnovaly krvácivé příhody epistaxi, krvácení z dásní, pozitivní okultní krvácení a krvácení v místě punkce. Nežádoucí účinky mimo krvácení hlášené u více než 1 subjektu byly průjem, bolest hlavy a anémie. Nebyly zjištěny žádné klinicky významné abnormality u výsledků laboratorních hodnot nebo pro vitální funkce a EKG.

V randomizované, placebem kontrolované, dvojitě slepé multicentrické studii II fáze s cílem posoudit předběžnou bezpečnost, PK a PD otamixabanu u 119 pacientů se stabilním onemocněním koronárních arterií (CAD), vykazoval otamixaban rychlý nástup koagulace, s anti-FXa aktivitou a antikoagulačním účinkem. V této studii s eskalující dávkou byly údaje hodnoceny u 119 pacientů, kteří byli rozděleni na čtyři dávkové skupiny. Léčba jednotlivých skupin sestávala z bolusu otamixabanu 15, 30, 45 a 60 µg/kg intravenózně po dobu 1 minuty, následovanou kontinuální infuzí otamixabanu 50, 100, 125 a 150 µg/kg/hod po dobu 24 hodin. Plazmatické koncentrace otamixabanu se zvýšily více než úměrně dávce. Účinek byl měřitelný 3 minuty po zahájení podávání. Po ukončení léčby tyto účinky rychle poklesly a do 6 hodin po ukončení infuze se vrátily k výchozím hodnotám. Padesát procent pacientů mělo mírnou renální dysfunkci.