



Poškození ledvin však neovlivnilo systémovou clearance otamixabanu. Nebylo pozorováno žádné závažné nebo menší krvácení.

SEPIA-PCI byla dvojitě slepá, dvojitě slepá studie fáze II s paralelními skupinami, která porovnávala pět různých režimů dávkování otamixabanu vztažených k tělesné hmotnosti. Otamixaban snížil fragmenty protrombinu významně více než UFH v režimu s nejvyššími dávkami, mezi skupinami s otamixabanem a UFH nebyl pozorován signifikantní rozdíl ve výskytu krvácení TIMI.

Studie SEPIA-ACS1 TIMI 42 byla dvojitě slepá studie fáze IIb provedená u 3241 pacientů s akutním koronárním syndromem bez ST elevací (NSTEMI-ACS), který srovnával pět dávek otamixabanu plus eptifibatid. Skupina s nejnižší dávkou byla brzy ukončena v důsledku zvýšených trombotických příhod. Na základě výsledků studie autoři navrhli, že pro další testování ve fázi III mohou být vhodné dávky otamixabanu 0,105 a nebo 0,140 mg/kg/hod.

Otamixaban byl testován ve studii fáze III TAO - Léčba akutních koronárních syndromů Otamixabanem u pacientů s NSTEMI-ACS, kteří podstoupili plánovanou časnou invazivní strategii. Cílem bylo porovnat klinickou účinnost a bezpečnost otamixabanu, nového intravenózního inhibitoru faktoru Xa, s nefrakcionovaným heparinem plus eptifibatidem. Primárním výsledkem účinnosti byl souhrn úmrtí ze všech příčin nebo nový infarkt myokardu do 7. dne. Výsledek primární účinnosti byl 5,5 % randomizovaných k podávání otamixabanu a 5,7 % randomizovaných k podávání nefrakcionovaného heparinu plus eptifibatidu. Primární bezpečnostní výsledek trombózy u infarktu myokardu nebo menšího krvácení do 7. dne byl zvýšen otamixabanem. Otamixaban nesnížil rychlost výskytu ischemie ve srovnání s nefrakcionovaným heparinem plus eptifibatidem, ale zvýšil krvácení. Tyto nálezy nepodporují použití otamixabanu u pacientů

s NSTEMI-ACS, kteří podstoupili plánovanou časnou perkutánní koronární intervenci. U pacientů s vysoce rizikovým non-ST-segment-elevačním infarktem myokardu, kteří podstoupili koronární angiografii během prvních 12 hodin (na rozdíl od 12 a 24 nebo  $\geq 24$  hodin po přijetí), bylo nižší riziko ischemických příhod po 180 dnech bez zvýšení rizika krvácení (20–26).

### Nová antidota

Přímá perorální antikoagulancia jsou spojena s výskytem závažného krvácení, které není zanedbatelné, i když jeho pravděpodobnost je nižší než u antagonistů vitamínu K. Proto byl vyvinut modifikovaný aktivovaný lidský FXa protein, andexanet alfa (Andexxa), který váže přímé inhibitory FXa a v místě jejich aktivity tak zvrátí antikoagulační účinek. Bylo prokázáno, že andexanet alfa zvrátil antikoagulační aktivitu inhibitorů FXa jak u zvířecích modelů, tak u zdravých dobrovolníků a pacientů s akutním závažným krvácením. Andexanet alfa byl oficiálně schválen dne 3. května 2018 v USA pro použití u dospělých léčených rivaroxabanem a apixabanem ke zvrácení antikoagulačních účinků z důvodu život ohrožujícího nebo nekontrolovaného krvácení. Další nadějným léčivem se jeví Ciraparantag.

### Andexanet alfa (Andexa)

Andexanet alfa je rekombinantní modifikovaná forma faktoru Xa (FXa), která má navázat a zvrátit antikoagulační aktivitu inhibitorů FXa. Byl vyvinut společností Portola Pharmaceuticals jako univerzální antidotum pro reverzní antikoagulační účinky přímých nebo nepřímých inhibitorů faktoru Xa. Intravenózní andexanet alfa podléhá regulačnímu přezkumu v EU a prochází klinickým vývojem v Japonsku.