

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmakologie a toxikologie

Pokroky v antitrombotické profylaxi a léčbě

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce:

Doc. MUDr. Ivan Tilšer, CSc.

Vedoucí katedry:

Prof. PharmDr. Ing. Milan Lázníček, CSc.

Hradec Králové, 2011

Bc. Iva Vykrutová

Poděkování:

Ráda bych poděkovala Doc. MUDr. Ivanu Tilšerovi, CSc. za odborné vedení, pomoc, podněty a čas, který mi věnoval při sestavování této práce.

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

Abstrakt:

Trombotické onemocnění a jeho následky jsou po celém světě jednou z hlavních příčin úmrtí. K léčbě a profylaxi těchto stavů jsou předepisována i antikoagulancia. V současné době je snaha nahradit momentálně předepisované léky – kumariny, nefrakcionované a frakcionované hepariny, které mají množství nežádoucích účinků.

Tato práce je zaměřena na ***shrnutí poznatků o dvou nových antikoagulačních látkách - přímých inhibitech f Xa (rivaroxaban) a trombinu (dabigatran)***, které v budoucnu mohou nahradit současná léčiva.

Tyto nové látky prošly několika klinickými studiemi, ve kterých byla prokázána jejich bezpečnost a účinnost, minimálně srovnatelná s klasickými antikoagulačními látkami. V současné době je jejich indikace povolena pro použití u pacientů po náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu.

Výhody rivaroxabanu a dabigatranu:

- perorální aplikace 1x denně
- předvídatelná farmakokinetika a léčebná odpověď
- nízký potenciál pro lékové interakce
- nevyžadují rutinní monitorování koagulace

Nevýhody rivaroxabanu a dabigatranu:

- zatím omezené zkušenosti
- značná finanční nákladnost
- neexistence antidota

Budoucnost ukáže, zda zmíněné výhody převáží nad nevýhodami užití těchto léčiv, což by umožnilo jejich širší použití v klinické praxi.

Thrombotic disease and its consequences are worldwide one of the leading causes of death. There are prescribed anticoagulants for treatment and prevention.

Currently these prescribed drugs – cumarins, unfractionated and fractioned heparins, which have many adverse effects are tried to be replaced.

This review is focused on summary informations about two new anticoagulants drug – direct inhibitor of Xa (rivaroxaban) and direct thrombin inhibitor (dabigatran), which could substitute currently used drugs in future.

These new substances were clinical tested, where proved safety and efficiency.

In these days their indication allow for patients after knee and hip joint replacement.

Advantages of rivaroxaban and dabigatran:

- per os application once a day
- predictable pharmacokinetics and therapeutic response
- low potential of drug interaction
- no needs of monitoring of coagulation

Disadvantages of rivaroxaban and dabigatran:

- limited experience yet
- significant financial cost
- unknown antidote

In the future these drug could be used for other indications.

Obsah	6
1. Cíl práce:.....	9
2. Úvod.....	10
3. Antitrombotická léčba.....	11
3.1. Arteriální trombus.....	12
3.1.1. Patofyziologie arteriálních trombů.....	12
3.1.2. Mechanismus vzniku trombu	13
3.1.3. Důsledky arteriálního trombu	13
3.1.3.1. Ischemická choroba srdeční (ICHS)	14
3.1.3.2. Cévní mozková příhoda (CMP).....	15
3.1.3.3. Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK)	16
3.2. Venózní trombus.....	17
3.2.1. Patofyziologie a příčiny venózního trombu	17
3.2.2. Důsledky venózního trombu	19
3.2.2.1. Tromboembolická nemoc (TEN).....	19
3.2.2.2. Žilní trombóza ekonomické třídy	21
3.3. Rizikové faktory	22
4. Současná antikoagulační léčba	24
4.1. Hepariny	26
4.1.1. Nefrakcionované hepariny.....	26
4.1.1.1. APTT (Aktivovaný parciální tromboplastinový test).....	29
4.1.1.2. ACT (Aktivovaný koagulační test).....	30
4.1.2. Nízkomolekulární hepariny	31
4.1.2.1. Monitorace Xa.....	33
4.2. Kumarinové přípravky	34
4.2.1. Tromboplastinový test.....	39
5. Nová antikoagulancia.....	41

5.1. Hlavní cíle nových antitrombotických léčiv.....	42
5.1.1. Faktor Xa – faktor Stuarda-Prowerové	42
5.1.2. Faktor II - Protrombin.....	43
6. Inhibitory faktoru Xa	46
6.1. Rivaroxaban	46
6.1.1. Chemické vlastnosti.....	47
6.1.2. Farmakodynamické vlastnosti	47
6.1.3. Farmakokinetické vlastnosti.....	49
6.1.3.1. Absorpce	49
6.1.3.2. Distribuce.....	49
6.1.3.3. Metabolismus.....	50
6.1.3.4. Eliminace	52
6.2. Lékové interakce	52
6.3. Klinické studie.....	54
6.3.1. I fáze studií	54
6.3.2. II fáze studií	54
6.3.3. III fáze studií	55
6.3.3.1. RECORD studie.....	55
6.3.3.2. EINSTEIN studie.....	57
6.3.3.3. ROCKET AF studie.....	58
6.3.4. Probíhající studie	58
7. Inhibitory trombinu.....	60
7.1. Dabigatran	60
7.1.1. Chemické vlastnosti.....	61
7.1.2. Farmakodynamické vlastnosti	62
7.1.3. Farmakokinetické vlastnosti.....	64
7.1.3.1. Absorpce	64

7.1.3.2. Distribuce.....	64
7.1.3.3. Metabolismus.....	64
7.1.3.4. Eliminace	66
7.2. Lékové interakce	66
7.3. Klinické studie.....	68
7.3.1. II fáze studií	68
7.3.2. III fáze studií	69
7.3.2.1. Studie RE-LY	71
8. Závěr.....	74
9. Zkratky	76
10. Literatura	77

1. Cíl práce:

Cílem této diplomové práce rešeršního typu je shrnout dostupné informace o některých novinkách antitrombotické profylaxe a léčby a srovnat je s klasickými antitrombotiky. Z důvodu největšího pokroku v oblasti antikoagulancií je práce zaměřena na zhodnocení dvou perspektivních antikoagulačních látek ze skupiny xabanů - přímých inhibitorů faktoru Xa (rivaroxaban) a gatránů - přímých inhibitorů trombinu (dabigatran).

Hlavním cílem bylo srovnání těchto nových léčiv a klasických antikoagulancií (převážně s warfarinem a hepariny), předložit přehledné informace o současných způsobech antikoagulační léčby a o perspektivách v této oblasti.

2. Úvod

Trombotické komplikace jsou jednou z nejčastějších příčin úmrtnosti a nemocnosti na celém světě. Antitrombotika jsou v dnešní době předepisována velkému množství pacientů, vzhledem ke změnám v životním stylu se tyto přípravky dostávají i ke stále mladším lidem.

Dosavadní léčivé látky však mají značné limity, i proto vědci předpokládají, že nové látky by mohly být přelomové v oblasti terapie a léčby.

V jednotlivých kapitolách práce je shrnut samotný mechanismus vzniku jednotlivých typů trombů i současně používaná léčiva k jejich prevenci a léčbě.

Nové látky jsou zaměřeny na klíčové složky koagulační kaskády, trombin a faktor X, proto jsou základní strukturní charakteristiky těchto významných součástí srážení popsány v samostatných kapitolách.

Základní popis obou nových léčivých látek je doplněn o jejich farmakodynamický a farmakokinetický profil.

Obě léčiva jsou v některých indikacích již povolena k užití, v mnohých jsou však ještě ve fázi klinických studií. Dostupné poznatky z největších studií jsou rovněž shrnuty v jednotlivých sekcích.

Je pravděpodobné, že s nástupem nových léčiv budou eliminovány komplikace, ke kterým docházelo při léčbě současnými léčivy a dojde tak k vytlačení klasických přípravků. Tyto látky bývají občas označovány jako antitrombotická léčiva nového tisíciletí.

3. **Antitrombotická léčba**

Antitrombotická léčba je zaměřena na profylaxi a případné rozpuštění trombu při jeho vzniku.

Jednotlivé látky lze rozdělit do 3 základních skupin.

- Preparáty zaměřené na snížení koagulace krve (**antikoagulancia**), jsou používány převážně k prevenci a léčbě venózního trombu
- Přípravky podávané při riziku arteriálního trombu zamezující dalšímu shlukování trombocytů (**protidestičkové preparáty**)
- Přípravky potencující rozpuštění již vzniklé fibrinové sítě v trombu (**fibrinolytika, trombolytika**) (Martínková, 2007)

U vzniku venózního i arteriálního trombu se uplatňuje porušení některé ze složek Virchowovy triády, která byla definována již roku 1856 Rudolfem Virchowem.

Virchowova triáda zahrnuje zpomalení krevního toku, poškození cévní stěny a změnu ve složení krve.

Jednotlivé typy přípravků jsou tedy podávány s ohledem na typ trombu, zda jde o trombus arteriální či trombus venózní.

Následky vzniku trombu jsou jedny z nejčastějších důvodů k hospitalizaci nebo zdrojem komplikací jiných nemocí. Pacienti jsou často i mladšího věku, což má vliv i na socioekonomickou stránku. Tyto faktory se podílejí na snaze zdokonalovat a vyvíjet nové látky, které by co nejefektivněji předcházely nebo léčily tyto trombotické stavy a jejich důsledky. (Pecka, 2004)

V současné době byl zaznamenán velký rozvoj hlavně v oblasti antikoagulancií. K nejčastějším **indikacím antikoagulační léčby** v ordinacích lékařů primární péče patří:

- fibrilace síní
- pooperační stavy
- stavy po žilní tromboembolii, chronická žilní insuficience, srdeční selhání a chlopenní vady (Hořejší, 2009 b)

3.1. Arteriální trombus

Onemocnění tepen dlouhotrvajícího rázu vede ke vzniku arteriálního trombu, v jehož průběhu postupně dochází ke ztluštění intimy fibrózními uloženinami a následně ke zúžení lumen. Současně mohou být tyto změny intimy zdrojem krvácení.

Arteriální endotel je schopen pomocí obranných mechanismů zabránit nebo omezit vznik trombu. K těmto mechanismům patří uvolňování prostacyklinu a vazodilatace, mimo tyto faktory se uplatňuje i trombomodulin a inhibitor tkáňového faktoru (TFPI). V důsledku ischemie se následně uvolňuje i tkáňový aktivátor plasminogenu (tPA). Chronická zátěž osmotickými, metabolickými změnami a zánětlivé stresy vedou k vyčerpání a dysfunkci endotelu. Z metabolických vlivů se značně uplatňuje dyslipidémie, hyperglykémie, hyperurikémie a homocysteinémie. (Kvasnička, 2003)

3.1.1. Patofyziologie arteriálních trombů

Nejčasnější známkou tohoto poškození bývají pruhy usazených tukových buněk, které mohou začít vznikat již v dětském věku. Tyto velké tukové buňky bývají označovány jako buňky pěnové. Později na tomto podkladě vznikají fibrózní plaky, které jsou označovány též jako ateromy a jsou považovány za příčinu klinické manifestace onemocnění. Ve fibrózních placích jsou identifikovány monocyty, makrofágy, T-lymfocyty, pojivové buňky a krystaly cholesterolu. Byla zjištěna častá infekce těchto plaků Chlamydií pneumonie, která by se mohla uplatňovat na poškození cévní stěny a následně tedy na vzniku plaku.

Patogeneze tvorby plaků není zcela objasněna, předpokládá se však uplatnění právě Chlamydie pneumonie při poškození cévního endotelu. Plaky vznikají nejčastěji v místech mechanického zatížení, jako jsou rozvětřující se oblasti. Nejčastěji se tedy pláty tvoří v oblastech břišní aorty, koronární tepny, vzestupné hrudní aorty, aa. carotis internae a circulus arteriosus cerebri.

Na vzniku se uplatňuje i vysoký krevní tlak, zvýšené vychytávání lipidů cévní stěnou a zvýšená adheze monocytů a trombocytů.

Předpokládá se, že monocyty přestupují do intimy a přeměňují se na makrofágy. Tyto makrofágy posléze uvolňují reaktivní kyslíkové radikály, převážně superoxidový radikál $\cdot\text{O}_2^-$, který velmi agresivně působí na endotel a blokuje účinnost endoteliemi tvořeného oxidu dusnatého NO. Dochází k reakci $\cdot\text{NO} + \cdot\text{O}_2^- \rightarrow \cdot\text{ONOO}^-$, čímž dochází

k inhibici účinku NO a omezení inhibice adheze trombocytů a monocytů. Rovněž dochází ke snížení antiproliferativního a vazodilatačního působení na hladkou svalovinu cév tímto oxidem.

Vlivem kyslíkových radikálů jsou modifikovány i vcestovalé molekuly LDL, které se podílejí na dalším poškození endotelu. Oxidované LDL částice indukují v endotelu expresi adhezivních molekul a potencují proliferaci cévní svaloviny.

Oxidativně změněné molekuly LDL nejsou navíc rozpoznávány běžnými receptory pro tyto částice ApoB 100, ale tzv. scavengerovými receptory, které jsou na makrofázích. Makrofágy, vychytávající tyto molekuly se následně mění na pěnové buňky. Současně dochází k aktivaci chemotaktických faktorů monocytů a trombocytů, které se uplatňují na migraci hladkých svalových buněk z medie do intimy, kde jsou pomocí PDGF (platelet-derived growth factor) a jiných růstových faktorů stimulovány k proliferaci.

Následkem vzniku trombů je tedy ztuhnutí cévní stěny (kalcifikace), vznik trombu, jenž může být zdrojem embolizace a krvácení do plaků. (Silbernagl, 2001)

3.1.2. Mechanismus vzniku trombu

V prvních fázích vzniku arteriálního trombu je vytvářen tzv. „bílý“ trombus, který je tvořen adherovanými krevními destičkami a leukocyty. Propojení mezi těmito složkami umožňují bílkovinné ligandy – fibrinogen a von Willebrandův faktor.

Červené krvinky jsou pod tlakem tryskající krve z místa trombózy odplavovány. Krevní proud odnáší i aktivované plazmatické koagulační faktory, proto koagulace a tvorba fibrinu není tak důležitá jako při vzniku žilního trombu.

Srážení plazmatických faktorů se uplatňuje při sekundární fázi, kdy destičkový trombus začne obturovat tepenné lumen, nebo při krvácení prasklého plátu.

Na vzniku arteriálního trombu se tedy nejvíce uplatňuje poškození cévní stěny a zvýšená agregabilita trombocytů. Proti těmto trombům jsou zaměřeny **přípravky antiagregačního typu**. (Kvasnička, 2003)

3.1.3. Důsledky arteriálního trombu

Důsledky vzniku arteriálního trombu se nejčastěji projevují jako ischemická choroba srdeční, cévní mozková příhoda nebo jako ischemická choroba dolních končetin. Všechny tyto nemoci negativně ovlivňují kvalitu života, případně jsou příčinou smrti.

3.1.3.1. Ischemická choroba srdeční (ICHS)

V průmyslově vyspělých zemích jsou kardiovaskulární onemocnění **hlavní příčinou mortality**. Nejčastější příčinou této mortality nejen v naší republice je ICHS, která bývá často navozena koronární aterosklerózou.

ISCH je onemocnění, které vzniká na podkladě **akutního nebo chronického omezení**, případně zastavení přítoku krve vlivem změň **ve věnčitých tepnách** do určité oblasti srdečního svalu, kde probíhá ischemie až nekrotizace tkáně.

Koronární krevní oběh zajišťuje zásobení myokardu metabolickými substráty (hlavně O₂) a odvádí metabolické zplodiny. Dostatečný koronární oběh je podmínkou zachování kontraktility a relaxace myokardu.

Příčinou ISCH je nejčastěji aterosklerotické postižení koronárních tepen, případně mohou být příčinou vzniku spazmy těchto tepen, hypertrofie myokardu či onemocnění malých cév.

Nejčastěji se na vzniku nemocí podílí kombinace jednotlivých složek – aterosklerotický plát, trombus a spasmus.

ISCH se může dělit **podle symptomů** na bolestivou formu (angina pectoris – námahová, stabilní, nestabilní; akutní koronární syndrom, infarkt myokardu a Prinzmetalovu angínu) a formu nebolestivou (němá ischemie, srdeční selhání, srdeční arytmie, náhlá smrt).

Podle klinické manifestace je ISCH dělena na akutní (nestabilní) a chronické (stabilní) formy. (Vlček, 2010)

Hlavním příznakem ICHS je bolest na hrudi, která je svíravá a palčivá. Pacienti si stěžují na dechovou nedostatečnost a tlak na hrudi. Bolest může být lokalizovaná za hrudní kostí nebo se může objevit v oblasti srdce, dolní čelisti, ramenech, horních končetinách a může vystřelovat až do konečků prstů. Bolest může trvat různou délkou od několika minut až do desítek minut. Spouštěcím mechanismem ICHS může být námaha, stres, jídlo.

Léčba je zaměřena na ovlivnění rizikových faktorů, snížení možnosti vzniku trombu, případně operativní zásah. (www.cpzp.cz)

3.1.3.2. Cévní mozková příhoda (CMP)

CMP patří rovněž k častým příčinám úmrtí po celém světě. Až 40 % zasažených CMP do jednoho roku umírá a až polovina z pacientů, kteří tuto příhodu přežijí, jsou následně invalidní.

CMP je charakterizována jako rychle se rozvíjející známky ložiskové ztráty mozkových funkcí, kde příznaky přetrvávají déle než 24 hodin nebo vedou ke smrti a není známa jiná než cévní příčina. V průběhu CMP tedy dochází k prasknutí nebo k uzávěru některé mozkové tepny, což má za následek poškození mozkové tkáně. Mozková tkáň je nejčastěji poškozena tlakem krve proudící z poškozené cévy nebo nedostatkem kyslíku a živin.

CMP jsou děleny podle příčiny na ischemické a hemoragické. Ischemická příčina se podílí až 80 % na vzniku všech CMP.

Ischemické cévní mozkové poruchy se dělí podle příčiny do 3 kategorií. Ischemické CMP vzniklé v důsledku infarktu na základě aterosklerózy velkých mozkových tepen. Další příčinou jsou mozkové infarkty způsobené onemocněním srdce, které častěji postihují mladší pacienty. Třetí typem jsou infarkty z postižených drobných tepének dlouhotrvajícím neléčeným vysokým tlakem.

Hemoragické příčiny vznikají v důsledku krvácení do mozkové tkáně nebo mezi mozkové pleny. Větší sklon ke krvácení do mozkové tkáně mají rovněž pacienti s vysokým krevním tlakem.

Mírným projevem mozkové ischemie jsou **transitorní ischemické ataky (TIAs)**.

Jde o několik minut trvající poruchu hybnosti některé končetiny (hemiparéza), poruchu řeči se zhoršením artikulace (dysartrie), ale i ztrátu rozumění mluvenému slovu či nemožnost produkovat správná slova (afázie). V průběhu ataky může dojít ke chvilkové ztrátě vidění na jedno oko (amaurosis fugax), ke dvojitému nebo rozmazanému vidění. Trvalejší projevy jsou známkou skutečné ischemické CMP, kde důsledkem může být hluboké bezvědomí až smrt mozku.

Příznaky mozkového krvácení jsou projevy zvýšeného tlaku uvnitř lebky (bolest hlavy, zvracení, různý stupeň poruchy vědomí) a poruchy, které jsou určeny místem krvácení. Jedním ze vzniklých příznaků může být i epileptický záchvat.

Při masivním krvácení mezi mozkové pleny dochází k náhle kruté bolesti hlavy, často se zvracením. Krvácení bývá provázeno poruchou vědomí různého stupně. Postupně také dochází z důvodu dráždění mozkových plen krví k tuhnutí šíje. (www.ordinace.cz)

Jedním ze způsobů léčby je rozpuštění trombu – **trombolýza**, který uzavírá cévu. Tento typ léčby však nejde podat u případů, kde příznaky přetrvávají déle než 3 hodiny, při velmi těžkém poškození, při předešlém závažnějším poškození mozku, při současném těžkém onemocnění srdce či dekompenzované hypertenzi.

Jiným způsobem léčby jsou **antikoagulační a antiagregační léčiva**, které zabraňují tvorbě krevních sraženin. Podstatná je i následná rehabilitační péče. (www.onhb.cz)

3.1.3.3. Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK)

Výskyt symptomatických ICHDK ve vyspělých zemích se odhaduje na 5 %, přičemž asymptomatických forem je pravděpodobně 2-3krát více. Počet onemocnění výrazně stoupá s věkem a je ovlivněn pohlavím, zasahuje ve větší míře muže.

ICHDK je označení pro nedostatečné prokrvení tkání dolních končetin.

Z 90 – 95 % je příčinou aterosklerotické zúžení tepen, ostatní příčiny jsou ojedinělé (embolie do tepny, trombangiitis obliterans, traumatické či zánětlivé poškození tepen).

Nejčastějším příznakem nemoci je bolest. Při částečném omezení průtoku se bolest objeví jen při námaze, kdy zúžená tepna není schopna zajistit potřebný přívod krve a následně dochází k ischemii svalu. Tyto námahové bolesti ve svalech jsou označovány jako intermitentní klaudikace. Při výrazném omezení průtoku vznikají bolesti i v klidu a při úplném uzavření tepny může vzniknout až ischemická nekróza.

Podle závažnosti je ICHDK dělena do 4 kategorií:

- stadium bezpříznakové
- stadium klaudikační
- stadium s klidovými ischemickými bolestmi
- stadium s trofickými defekty (Viček, 2010)

Při projevech bolesti na chodidle, jsou pravděpodobně poškozeny tepny bérce. U bolestí v lýtkové oblasti jsou zasaženy tepny v oblasti kolenní nebo stehenní. Stehenní bolesti signalizují poškození hluboké stehenní tepny. Při zasažení velké tepny v kyčelní oblasti se bolest projevuje v hýždích. (www.nemoci.vitalion.cz)

Léčba je zaměřena na zlepšení průtoku končetinou, odstranění projevů a zabránění ztrátě končetiny. Terapie je ovlivněna stádiem, ve kterém se nemocný nachází.

Ve všech stádiích je doporučována eliminace rizikových faktorů a zároveň i pohybová aktivita. Ve vyšších stupních poškození jsou podávána antiagregancia či vazoaktivní

látky. V těžkých případech, kdy nelze provést revaskularizaci se přistupuje i k amputaci končetiny.

Akutní uzávěr tepny, jenž nejčastěji vzniká embolizací, je léčen vytažením embolu pomocí Fogartyho katetru nebo podáním trombolitik a rozpuštění trombu. (Vlček, 2010)

3.2. Venózní trombus

Z poznatků klinické praxe vyplývá, že na vzniku žilní trombózy se podílí několik příčin a jejich účinek se násobí. V hlavní míře se na vzniku žilního trombu podílí krevní stáza a aktivace krevního srážení s tvorbou „červeného“ trombu. Pro léčbu tohoto typu trombu se používají převážně **přípravky antikoagulačního charakteru**.

3.2.1. **Patofyziologie a příčiny venózního trombu**

V místech pomalého proudění krve v žilách dochází k tvorbě tzv. „červeného trombu“. Ke zpomalení toku krve v žilách dochází při venostáze, při dlouhém stání a sezení, při těžké srdeční nedostatečnosti, v srdečních síních při jejich fibrilaci.

Vznik „červeného“ trombu je možný až po aktivaci trombocytů. Po aktivačním impulzu krevní destičky začnou uvolňovat z α granulí fibrinogen a faktor V. Následně po vytvoření malého množství trombinu na destičkovém povrchu se aktivují další navázané koagulační faktory VIII, IX, X a protrombin, které pocházejí z krevní plazmy. Při zpomalení krevního proudu a uvolnění tkáňového faktoru (TF) je možný vznik „červeného“ trombu. Tento trombus vzniká zachycením červených krvinek ve fibrinové síti. (Kvasnička, 2003)

V zasažených místech v důsledku krevní stázy dochází ke zvýšení lokální koncentrace koagulačních plazmatických faktorů a leukocytů. Leukocyty uvolňují zánětlivé cytokiny, které společně s ischemií, k níž dochází vlivem stagnace neokysličené krve, přispívají k protrombotické aktivaci buněk žilní výstelky. Nejčastějším místem těchto procesů jsou cípy žilních chlopní dolních končetin.

K ojedinělým příčinám vzniku mechanické trombózy patří komprese žil důsledkem nádoru, cysty, hematomu nebo dilatovaného močového měchýře.

Mechanicky indukovaná trombóza může rovněž vzniknout manipulací s končetinou během ortopedických operací.

Dispozici ke vzniku žilního trombu při sníženém průtoku v dolních končetinách zvyšuje imobilizace, např. po operaci, při sádrových obvazech. Vysokému riziku žilní trombotizace jsou vystaveni interní pacienti, kteří jsou dlouhodobě upoutáni na lůžko, např. po mozkové mrtvici nebo při městnavé srdeční nedostatečnosti. (Kvasnička, 2003)

Žilní trombózy lokalizované v portálních, jaterních a mezenterických žilách mají často svůj původ ve změnách reologických poměrů. Ke změnám reologických poměrů dochází při relativním zvýšení hematokritu po dehydrataci nebo při absolutním zvýšení erytrocytární, leukocytární nebo trombocytární masy. Nárůst buněčné masy může být v důsledku vrozených, ale i získaných změn. Často k těmto změnám dochází při leukemické proliferaci, u akutních i chronických leukémií, myeloproliferativních chorob a polycytemie vera.

Na vzniku žilního trombu se podílí i hyperkoagulace. K hyperkoagulačnímu stavu dochází při zvýšené produkci koagulačních faktorů. Zvýšená tvorba může být podmíněna genetickou odchylkou, poté se tento typ označuje jako primární trombofilie. Případně je zvýšená tvorba koagulačních faktorů spojována s reakcí akutní fáze po traumatu, při infekcích, nádorovém bujení nebo v důsledku fyziologických procesů v těhotenství. (Pecka, 2004)

Hyperkoagulační stav může být podmíněn i autoimunitními chorobami. Jedním z typů autoimunitních chorob podílejících se na tomto stavu je antifosfolipidový syndrom, při kterém mohou vznikat protilátky zaměřené na destičkové, endoteliální a koagulační fosfolipidy. Jiným typem autoimunitního poškození je tromboticko-trombocytopenická purpura (TTP). U tohoto onemocnění se vyskytují autoprotiátky proti proteáze (ADAMTS 13), která štěpí multimery von Willebrandova faktoru. (Kvasnička, 2003)

Toto onemocnění může být vrozeného nebo získaného charakteru. Důsledkem dysfunkce ADAMTS 13 se do krevního oběhu dostávají z Weibel-Paladeho tělísek cévních endotelií nadměrně aktivní multimery von Willebrandova faktoru. Multimer o MW 176 kDa pravděpodobně aktivuje destičkové povrchové integriny GP IIb/IIIa, což má za následek vznik destičkových agregátů.

Trombofilie je spojena i s porušenou regulací hemokoagulace, ke které může docházet vlivem deficitu přirozených inhibitorů koagulace, afunkcí receptorů pro inhibitory, nebo rezistencí koagulačních faktorů proti inhibitorům koagulace. (Pecka, 2004)

Mechanismus přirozené antitrombotické ochrany se liší podle toho, kterým orgánem céva prochází. V plicním řečišti se nejvíce uplatňuje trombomodulin, zatímco v jaterních cévách tkáňový aktivátor plazminogenu.

V procesu se uplatňuje i dysfunkce některých orgánů nebo selhání fibrinolýzy, ke které může docházet vlivem nadbytku inhibitorů nebo nedostatku aktivátorů tohoto procesu. (Kvasnička, 2003)

3.2.2. Důsledky venózního trombu

Následky venózních trombů vznikají často náhle a jejich důsledky mohou být smrtelné. Mezi nejnebezpečnější důsledky venózních trombů patří tromboembolická nemoc.

3.2.2.1. Tromboembolická nemoc (TEN)

Tromboembolická nemoc je třetí nejčastější příčinou kardiovaskulárního úmrtí po infarktu myokardu a ischemické cévní mozkové příhodě. TEN bývá provázena pozdními komplikacemi – posttrombotický syndrom na dolních končetinách a chronická tromboembolická plicní hypertenze. (Kvasnička, 2010)

TEN vzniká na podkladě přítomnosti trombu v žilním řečišti, kde působí částečnou nebo úplnou obstrukci žilního toku, přičemž se může stav komplikovat následným uvolněním trombu s jeho embolizací vedoucí k obstrukci plicních tepen. **Pod tento pojem je zahrnuta hluboká žilní trombóza neboli flebotrombóza dolních končetin a plicní embolie.**

Flebotrombóza je onemocnění postihující některou z částí hlubokého žilního systému (nejčastěji žíly dolních končetin a pánevního řečiště), jehož podkladem je kompletní nebo částečný uzávěr žíly trombem. Tromby se tvoří většinou v hlubokých lýtkových žilách a následně se šíří do proximálních úseků, ze kterých je pro větší průměr vyšší pravděpodobnost embolizace.

Klinicky se flebotrombóza projevuje při uzavření žíly většího kalibru (pánevní nebo stehenní, případně podklíčkové nebo axilární vény). Trombóza v pánevní nebo v břišní žíle se nemusí projevit nebo se projeví až svými následky. Klasickými příznaky jsou otok, bolest a cyanóza končetiny, pocit napětí.

Flebotrombóza musí být odlišena od **povrchové tromboflebitidy (tromboflebitis superficialis)**, která postihuje povrchové žíly a jde o onemocnění často primárně

zánětlivé s možnou trombózou jako sekundární komplikací. Tyto dvě onemocnění se od sebe liší jak způsobem léčby, tak i prognózou.

Plicní embolie vzniká na podkladě odloučení trombu z žilního řečiště, s následnou obstrukcí plicních tepen. Naprostá většina trombů pochází z žilního řečiště dolních končetin a pánevního řečiště.

Trombus se po odtržení dostane do pravého srdce a následně do tepenného řečiště. V závislosti na velikosti trombu dochází k uvíznutí již ve větvích plicních tepen či v hlubších částech větvení plic.

Podle velikosti obstrukce plicní embolie se dělí:

- akutní masivní plicní embolie
- akutní submasivní plicní embolie
- akutní malá plicní embolie
- chronická tromboembolická plicní hypertenze

Plicní embolie se klinicky projeví náhle vzniklou klidovou dušností nebo výrazným zhoršením námahové dušnosti. Pacienti rovněž mohou pociťovat bolest na hrudi nebo může dojít k hemoptýze. Masivní plicní embolie se může projevit i synkopou nebo náhlou smrtí. (Karetová, 2009)

Tromboembolická událost může vzniknout i při trombu v levé srdeční síni, při nepravidelném tepu, při fibrilaci síní. (Sucharda, 2005)

Fibrilace síní (FS) představuje nejčastější setrvalou arytmii v dospělé populaci. Ztráta koordinované kontrakce srdečních síní vytváří předpoklad vzniku trombu v oušku levé síně, a tak zvyšuje riziko vzniku cévní mozkové příhody až na 5 % ročně. Výskyt fibrilace síní roste s věkem až k 10 % u osob starších 80 let, u nemocných se srdečním selháním se vyskytuje až u 40 % nemocných. Fibrilace síní je příčinou 15-20 % všech ischemických cévních mozkových příhod. (Lefflerová, 2010)

FS je jedním z několika druhů srdečních arytmií, jejímž podkladem je kroužení elektrických vzruchů v obou srdečních síních po měnících se okruzích.
(www.ikem-kardiologie.cz)

Spouštěcím faktorem je většinou fokální automatizace z oblasti vstupu plicních žil do levé síně. (www.Medicabaze.cz)

Současné se rozlišují tři hlavní klinické formy FS: paroxysmální (končí spontánně do 1 týdne), perzistující (nekončí spontánně a bývá ukončena až elektrickou či

farmakologickou kardioverzí) a permanentní (chronickou – ta je rezistentní i na elektrickou kardioverzi). (Bytešník, 2009)

FS má za následek ztrátu koordinovaného stahování síní, ztrátu jejich čerpací schopnosti s městnáním krve a obvykle i rychlý převod vzruchů na srdeční komory, což má za následek rychlou a nepravidelnou srdeční akci.

Fibrilace síní ve většině případů neohrožuje bezprostředně život pacienta, ale výrazně zasahuje do jeho kvality.

Jedním z hlavních projevů fibrilace síní bývá pocit rychlé srdeční akce - palpitace. Pacienti často vnímají výrazně nepravidelnost srdečního tepu, bušení srdce, nízkou výkonnost při tělesné zátěži (nevýkonnost, zadýchávání se, pocení atd.). Existují však i nemocní, kteří o arytmiu vůbec nevědí, a u kterých může být fibrilace síní buď náhodným nálezem na EKG nebo se na ni přijde při některé z komplikací jako je mozková příhoda. (www.ikem-kardiologie.cz)

TEN je stále nedostatečně diagnostikovanou nemocí, přičemž ani doporučovaná preventivní a profylaktické opatření nejsou dostatečně prováděna. V praxi je prováděna profylaxe mechanickými metodami nebo medikamentózní terapií, případně na jejich kombinaci. Předpokládaný efekt při podávání samotné kyseliny acetylsalicylové pro profylaxi žilní trombózy se prokázalo být neúčinné. (Hořejší, 2009)

Léčba tromboembolické nemoci se zahajuje pomocí heparinů a obvykle od dalšího dne je přidáván warfarin. Doba léčby warfarinem závisí na okolnostech vzniku TEN. Aplikovaná léčba by měla zabránit dalšímu narůstání trombu a navodit jeho následné rozpuštění, zároveň snížit riziko embolizace. (Vlček, 2010)

Po druhé a další příhodě se antikoagulační léčba prodlužuje, rozhoduje i přítomnost komplikující plicní embolizace, známý trombofilní stav či trvajícím rizikovým faktorem.

Katetrizační nebo chirurgické zákroky jsou určeny k urgentnímu zprůchodnění plicního řečiště při plicní embolii. (Karetová, 2009)

3.2.2.2. Žilní trombóza ekonomické třídy

Tento typ trombóz vzniká při dlouhodobém nehybném sezení na úzkém sedadle při letech na vzdálenosti delší než 5 000 km. V těchto podmínkách dochází ke snížení svalové kontrakce a k omezení čerpací funkce lýtky. Riziko vzniku tohoto typu trombózy narůstá u osob s insuficiencí žilních chlopní, starších osob nebo u osob s genetickou predispozicí k trombofilii. (Sucharda, 2005)

3.3. Rizikové faktory

U vzniku arteriální trombózy se uplatňují:

a) *Neovlivnitelné rizikové faktory*

- Věk (u mužů >45 let, u žen postmenopauzální věk)
- Mužské pohlaví
- Rodinná anamnéza předčasné ISCH, klinické manifestace aterosklerózy u příbuzných 1. stupně (tj. rodiče, sourozenci)

b) *Ovlivnitelné rizikové faktory*

- Kouření
- Dyslipidémie: zvýšený celkový cholesterol v plazmě (především LDL-cholesterol), zvýšené TAG, snížený HDL-cholesterol
- Hypertenze
- Diabetes mellitus
- Obezita, především abdominálního typu (Hradec, 2009)

Na vzniku venózní trombózy se podílí:

- Chirurgické zákroky
- Ortopedické operace
- Traumata
- Porodnické komplikace
- Seps
- Srdeční vady
- Malignity
- Perorální kontraceptiva a estrogeny
- Obecné rizikové faktory
- Specifické rizikové faktory

Obecné rizikové faktory venózní trombózy:

- Narůstající stáří
- Nadváha
- Varikozita
- Dlouhodobá imobilizace
- Srdeční insuficience
- Cévní onemocnění mozku
- Infekce tlustého střeva
- Fraktury pánve a DK
- Nefrotický syndrom

Specifické rizikové faktory venózní trombózy:

- Předchozí TEN
- Defekt antitrombinu
- Defekt systému proteinu C
- Defekt proteinu S
- Leidenská mutace faktoru V
- Variantní protrombin (PT 20210)
- Dysfibrinogenémie
- Antifosfolipidový syndrom
- Hyperhomocysteinemie
- Defekt PAI-1

Rovněž byly definovány signály, které předznamenávají dispozici ke vzniku trombózy:

- Trombóza v neobvyklé lokalizaci (mozkové splavy)
- Trombóza bez předcházející příčiny (imobilizace, traumatu)
- Trombóza v mladistvém věku (před 40. rokem)
- Trombóza v rodinné anamnéze
- Recidivující trombóza
- Trombóza při zavedené antikoagulační léčbě s nastavením terapeutického rozmezí (Penka, Gumulec, 2004)

4. **Současná antikoagulační léčba**

Antikoagulační léčba je umělé ovlivnění krevního srážení s cílem zabránit vzniku trombózy nebo zastavit progresi již vzniklého trombu.

Hlavní složkou v procesu koagulace jsou koagulační faktory, které se v krvi nacházejí v neaktivované formě. **K aktivaci faktorů může dojít dvěma cestami, podle kterých se rozlišuje tzv. vnitřní nebo vnější koagulační systém.** (Kessler, 2009)

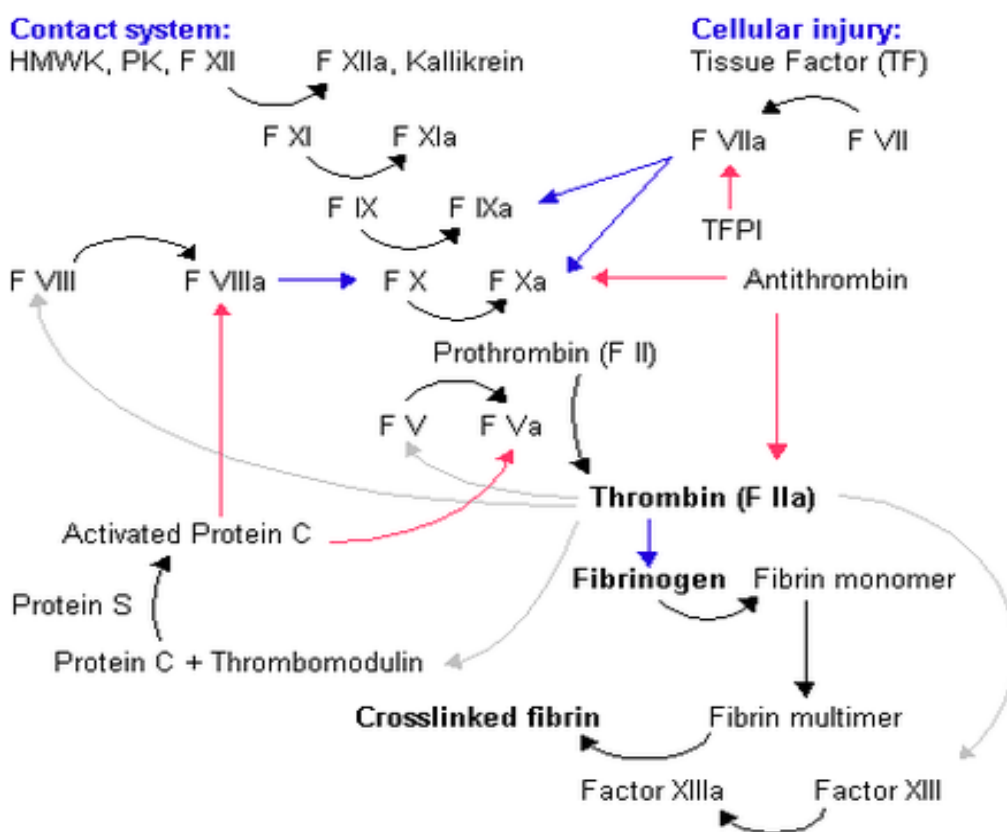
Při aktivaci faktorů přes **vnitřní cestu koagulace** dochází nejdříve k aktivaci faktoru XII a XI. Faktor XII po kontaktu se subendoteliální výstelkou mění konformaci a stává se přístupným k působení HMWK (high molecular weight kininogen) a kalikreinu ke štěpení a změně na aktivní formu. Tento faktor následně aktivuje faktory XI a IX, kdy v průběhu této kaskády dochází k amplifikaci vyvolávajícího podnětu a k aktivaci f V a VIII. Aktivované faktory IXa a VIIIa jsou hlavními složkami komplexu **tzv. vnitřní tenáza**, jenž mění neaktivní faktor X na jeho aktivní formu Xa.

U vnějšího systému aktivace nejprve dochází k vazbě volně cirkulujícího f VIIa na tkáňový faktor. Tento komplex společně s fosfolipidy a vápenatými ionty tvoří **tzv. vnější tenázu**, aktivuje rovněž f X na jeho aktivní formu. Následná cesta koagulace je pro oba systémy stejná. Faktor Xa společně s f Va, Ca^{2+} a fosfolipidy aktivuje protrombin (f II) na trombin (f IIa). Trombin aktivuje přeměnu fibrinogenu na fibrin. Vzniklé fibrinové monomery polymerizují a jsou stabilizovány f XIIIa, který je rovněž aktivován trombinem (obr. 1.). Trombin zároveň pozitivní zpětnou vazbou aktivuje f VIII a V, čímž urychluje svůj vlastní vznik.

Aktivace systému proteinu C a S trombinem je možná po vazbě trombin – trombomodulin. Protein C je serinovou proteázou se silným antikoagulačním efektem, který se zvyšuje v přítomnosti proteinu S. (Pecka, 2004)

V současné době se od jasného dělení hemokoagulace na vnější a vnitřní cestu koagulace upouští. F IX totiž může být aktivován mimo f XIa i v průběhu tzv. vnější cesty. (Kessler, 2009)

Obr.1.- Schéma hemokoagulace, (cs.wikipedia.org, 2010 (a))



Nejčastěji se současná antitrombotická léčba zaměřuje na blokádu účinku trombinu, klíčové proteázy ovlivňující hemostázu na více úrovních. Blokáda působení trombinu je možná pomocí působení inhibitorů trombinu (přímých i nepřímých) nebo působením inhibitorů f Xa. **Inhibitory trombinu zabrání jeho působení, nikoliv ale jeho další tvorbě, která je podmíněná f Xa.**

Inhibitory f Xa zamezí tvorbě trombinu, a tak je jejich efekt lépe predikovatelný. Druhým způsobem antikoagulačního efektu je podávání antagonistů syntézy koagulačních faktorů (antivitamínu K). **Antivitamíny K tlumí hepatální syntézu řady koagulačních faktorů (II, VII, IX, X), ale i antikoagulačních proteinů C a S, které mají krátkou dobu účinku.** Zahájení terapie antivitamíny K tak bývá často provázeno prokoagulačním stavem, v důsledku rozdílné rychlosti syntézy složek hemokoagulace. (Suchopár, 2009)

Podle mechanismu působení lze antikoagulancia dělit:

- nepřímé inhibitory trombinu a aktivovaného f Xa (tj. nefrakcionované hepariny, nízkomolekulární hepariny)
- nepřímé selektivní inhibitory aktivovaného faktoru Xa (fondaparinux)
- přímé selektivní inhibitory trombinu (tj. deriváty a analogy hirudinu, dabigatran)
- přímé selektivní inhibitory aktivovaného f Xa (tj. rivaroxaban, apixaban)
- antagonisty syntézy koagulačních faktorů (tj. warfarin) (Suchopár, 2009)

4.1. Hepariny

Hepariny patří mezi **nepřímé inhibitory trombinu a f Xa**. Ke svému účinku tedy potřebují jinou molekulu, která jim umožní připojení k molekule trombinu.

Heparin byl objeven Mc Leanem v roce 1916. (Pecka, 2004)

Jde o přirozený mukopolysacharid s výrazným obsahem síry a jako anionický polysacharid obsahuje zbytky kyseliny uronové. Dlouhý řetězec heparinové molekuly je sestaven střídavě z glukosaminů a hexuronových kyselin (z glukuronové kyseliny a jejího epimeru iduronové kyseliny). Variabilní je složení z hlediska substituce, podílu kyseliny iduronové a délky řetězce. S variabilitou struktury souvisí i variabilita biologické účinnosti jednotlivých heparinů. Na základní stavební jednotky jsou navázány zbytky kyseliny sírové a octové. Pro heparin je typická vazba sulfátu na dusík, čímž vznikají sulfamátové skupiny. V těle se vytváří hlavně v játrech, plicích a střevě.

Samotný heparin má malé antikoagulační účinky. Jeho působení je zprostředkováno pomocí antitrombinu a pomocí uvolnění TFPI (inhibitor tkáňového faktoru). Hladina antitrombinu velmi ovlivňuje účinek heparinu, komplex heparin-antitrombin inhibuje převážně f IIa a Xa. Rozlišují se 2 typy heparinů. (Lüllmann, 2004)

4.1.1. Nefrakcionované hepariny

Nefrakcionovaný heparin je označován UFH a molekulová hmotnost fragmentů se pohybuje mezi 3 až 40 tisíci Da. Jde o heterogenní směs mukopolysacharidů, která průměrně obsahuje 45 monosacharidových jednotek. Přibližně jedna třetina řetězců obsahuje pentasacharidovou sekvenci, která má schopnost vazby na antitrombin.

K vazbě na trombin dochází pomocí jiné sekvence. Inhibice trombinu a f Xa probíhá přibližně v poměru 1:1. (Pecka, 2004)

Tento typ heparinu má menší afinitu k antitrombinu než nízkomolekulární hepariny a tedy i nižší antikoagulační odpověď. (Malý, 2004)

Nefrakcionovaný heparin je podáván při prevenci i léčbě:

- všech forem trombóz a embolií
- při hyperkoagulačních fázích diseminované intravaskulární koagulopatie
- při prevenci srážení krve v průběhu hemodialýzy
- při přípravě nesrážlivé krve pro laboratorní a transfuzní účely

Po nitrožilní aplikaci působí heparin téměř okamžitě, jeho biologický poločas je přibližně 1-2 hodiny, proto je jeho aplikace vhodnější kontinuální infuzí. Po podkožní aplikaci nastupuje účinek do 30 minut, biologický poločas činí 2-3 hodiny. Resorpce heparinu při tomto způsobu aplikace bývá nespolehlivá, a proto není pro praxi doporučována. Nitrosvalová aplikace heparinů je nevhodná, kvůli riziku hematomů.

Tento typ heparinu **není vhodné podávat** pacientům s přecitlivělostí na heparin, závažnou trombocytopenií, HIT (heparinem indukovaná trombocytopenie), nitrolebním a jiným krvácením, stavy se zvýšeným rizikem krvácení, těžkou poruchou ledvin, jater nebo pankreatu a u žen v graviditě.

Nevhodné je i současné podání nefrakcionovaného heparinu s jinými antikoagulancii, protidestičkovými léky či fibrinolytiky a ostatními léky zvyšujícími riziko krvácení. Při terapii solemi draslíku hrozí riziko vzniku hyperkalémie. (Suchopár, 2009)

Tento druh heparinu má mnohé nedostatky. Dlouhé molekuly se nepředvídatelně váží na proteiny plazmy, destičky, buňky endotelu a makrofágy, čímž rychleji klesá jeho hladina v cirkulaci. V důsledku těchto interakcí se vyskytuje výrazná variabilita účinku s nutností častého monitorování a úprav dávkování.

Jedním z proteinů inhibujících účinek heparinu je i PF 4 (destičkový faktor 4), který je uvolňován z aktivovaných trombocytů. Aterosklerotický plát s aktivovanými trombocyty tedy může být rezistentní k účinku heparinu. (Pecka, 2004).

Značnou nevýhodou těchto inhibitorů trombinu je **tzv. rebound fenomén**, což následně vede ke značně vyšším hladinám trombinu po vysazení, než jakých bylo dosahováno v průběhu nebo před zahájením léčby. Tato přehnaná aktivace může být příčinou rychlého nárůstu trombu a následně ischemických příhod. Navíc tyto léčiva nejsou schopny inaktivovat trombin vázaný na fibrin. Tento nežádoucí účinek může být způsoben deplecí přirozeného inhibitoru tkáňového faktoru (TFPI). Nízkomolekulární

hepariny i UFH stimulují uvolňování TFPI, který přispívá k účinku obou léků. Dlouhodobé užívání těchto léčiv však vede k vyčerpání inhibitoru tkáňového faktoru. Dalším možným faktorem ovlivňující rozvoj rebound fenoménu při užívání heparinů mohou být nízké hladiny proteinu C. (Turpie, 2007)

Hlavním rizikem užívání nefrakcionovaného heparinu **je možnost krvácení**. Zvýšená tendence ke krvácení při standardní léčbě tímto heparinem byla pozorována u starších osob, alkoholiků, žen a pacientů se zvýšením močoviny.

Mezi další nežádoucí účinky je řazen pokles antitrombinu, ke kterému dochází jeho spotřebou, a heparinem indukované trombocytopenie. (Marek, 2005)

K minimalizaci rizika vzniku HIT by měla být aplikace nefrakcionovaného heparinu co nejkratší (ne delší než 14 dní). HIT I. typu je neimunitního charakteru, trvá většinou přechodnou dobu a obvykle nevyžaduje přerušování léčby. Tento typ HIT se nejčastěji projevuje za 48-72 hodin po zahájení léčby a počet trombocytů obvykle neklesá pod $150\ 000/\text{mm}^3$.

Heparinem indukovaná trombocytopenie II. typu je imunitního rázu. U tohoto druhu trombocytopenie jsou vytvářeny protilátky proti komplexu heparin – PF 4. HIT II vzniká za 5-20 dní po aplikaci heparinu a obvykle dochází k poklesu destiček pod $100\ 000/\text{mm}^3$ s klinickými projevy. Při výskytu tohoto typu je nutné, aby léčba heparinem byla okamžitě zastavena. (Suchopár, 2009)

Při dlouhodobém podávání může docházet k projevům **osteoporózy**. Komplikace je většinou závislá na velikosti podávané dávky. Mechanismus resorpce kostní hmoty není přesně znám, předpokládá se uvolňování kalcia k neutralizaci heparinu, inhibice proliferace kostních buněk či ovlivnění sekrece parathormonu.

Léčba heparinem bývá provázena zvýšením hladiny volných mastných kyselin v důsledku uvolněním triglyceridové a lipoproteinové lipázy z jater v průběhu léčby.

Přibližně u 7 % pacientů je registrována hyperkalémie a hypoaldosteronismus, které jsou důsledkem inhibičního působení na receptory pro angiotenzin II v zona glomerulosa s následnou hyperkalémií a nátriurézou. (Marek, 2005)

Tento typ heparinu se **podává** v iniciálním bolusu 5 000 jednotek i.v. a následně 32 000 jednotek za 24 hodin v trvalé infuzi. Pro dávkování se používají nomogramy, které využívají dvou dávkovacích schémat.

Jedním z principů je tzv. fixované dávkování, které je bez vztahu k výpočtu dávky dle hmotnosti. Po bolusu se fixní dávka pohybuje po celou dobu léčby mezi 1 280

jednotkami (pro soby s vyšším rizikem možného krvácení) a 1 680 jednotkami za hodinu v infuzi při kontrole koagulace.

Druhý způsob dávkování bere v úvahu hmotnost pacienta. Po úvodním bolusu heparinu i.v. v dávce 50-80 jednotek na kilogram hmotnosti se pokračuje v léčbě podáváním 13-18 jednotek na kilogram za hodinu v trvalé infuzi.

V obou případech je **nutné léčbu kontrolovat pomocí aPTT** (aktivovaný parciální tromboplastinový čas) nejméně čtyřikrát denně po šesti hodinách, hematokrit a počet trombocytů jedenkrát denně. (Kvasnička, 2003)

Výhodou intravenózního podávání v infuzi nebo pomocí dávkovače oproti podání s.c. je možnost okamžité snížení dávek v případě krvácení. Při masivním krvácení lze jeho účinnost vyvážit pomocí protamin sulfátu.

Protamin sulfát je polypeptid s vysokým kationtovým nábojem. Protamin má nejen schopnost inhibovat adhezi destiček k vWF (von Willebrandův faktor), a tak vazbu destičkového GP Ib a vWF, ale i adhezi destiček ke kolagenu. (Pecka, 2004)

Nefrakcionovaný heparin dále ovlivňuje:

- inhibici hyperplazie vaskulárních svalových vláken
- aktivaci lipoproteinové lipázy
- snižování sekrece aldosteronu
- indukci destičkové agregace (Malý, 2004)

4.1.1.1. APTT (Aktivovaný parciální tromboplastinový test)

Kontrola hladin UFH je poměrně složitá, jednou z příčin je rozdílné chování tohoto typu heparinu in vitro a in vivo. Při dávkování nízkých hladin heparinu lze použít k monitoraci APTT.

O vývoj tohoto skupinového testu se zasloužili lékaři Proctor a Rapaport.

Pomocí APTT je **monitorována vnitřní cesta aktivace hemokoagulace**. Testu se účastní faktory – II, V, VIII, IX, X, XI, XII, fibrinogen, prekalikrein a HMWK. (Pecka, 2004)

Tento test je nejrozšířenějším koagulačním testem k monitorování heparinizace. APTT je oblíbeným pro svou nenáročnost, dostupnost a ekonomickou nenákladnost. (Vojáček, 2003)

Substrát reakce tvoří vyšetřovaná plazma, fosfolipid a aktivátor. Důležitou charakteristikou aktivátoru je negativně nabitý povrch. Nejčastěji používanými aktivátory jsou kaolin, kyselina elagová, polyfenol či sulfatid v kombinaci s kaolinem.

Do reakce vstupuje směs fosfolipidů, která má vhodné množství fosfatidylserinu. Do těchto směsí výrobci dodávají syntetické fosfolipidy, rostlinné či zvířecí fosfolipidy. Pro samotné spuštění reakce je nezbytné dodání chloridu vápenatého, jehož molarita v roztoku může ovlivnit průběh reakce.

K laboratornímu použití jsou vyráběny reakční složky se zvýšenou citlivostí k faktorům, lupus antikoagulans či heparinu. Test lze aplikovat i pro odlišení nedostatku faktoru a přítomnosti lupus antikoagulans. (Pecka, 2004)

Test je hodnocen nejčastěji podle dosaženého času, který byl nutný k vytvoření koagula. Časové hodnoty se obvykle pohybují mezi 25 a 40 sekundami v závislosti na použitých reagentech.

Vyhodnocení testu lze i na základě poměru mezi časem pacienta a kontrolního materiálu. (<http://www.imalab.cz>)

Zkrácenými časy se projevují trombotické stavy. Menší hodnoty jsou u nemocných se sníženou hladinou antitrombinu. Při poklesu antitrombinu pod 50 % může docházet k tzv. heparinové rezistenci.

Sekundární heparinovou rezistencí je popisován stav, kdy došlo k nárůstu hladiny f VIII a fibrinogenu v důsledku akutního zánětu. (Pecka, 2006)

Prodloužené časy APTT jsou u pacientů s vrozenou nebo získanou nedostatečností faktoru VIII, IX, XI, při terapii UFH, hirudinem nebo aprotininem, u nemocných s dysfibrinogenémií nebo afibrinogenémií. (Pecka, 2004)

4.1.1.2. ACT (Aktivovaný koagulační test)

ACT test slouží k monitoraci vysokých dávek nefrakcionovaného heparinu, nejčastěji u pacientů napojených na mimotělní oběh.

Princip testu je obdobný jako u APTT. Měření se však provádí s krví. Speciální přístroje jsou vybaveny „cartridges“, ve kterých jsou kontaktní aktivátory (kaolin, celit, silica), bez dodatku fosfolipidů. K měření se používají optické nebo mechanické přístroje. **Hodnoty kontrolní plazmy by se měly pohybovat v rozmezí 120-180 s a časy pacienta mezi 300-600 s.**

Hodnoty testu jsou úměrné množství podaného heparinu. Odchýlení hodnot může být způsobeno lýzou destiček, hypotermií či hemodilucí. (Pecka, 2006)

4.1.2. Nízkomolekulární hepariny

Po prokázání důležitosti inhibice f Xa a schopnosti jeho inhibice pomocí heparinů o nízké molekulové hmotnosti, byla zavedena fragmentace heparinu.

Nízkomolekulární heparin má označení LMWH a průměrná hmotnost fragmentů se pohybuje mezi 4,5 a 6 tisíc Da. Cílem fragmentace heparinu bylo zajistit i co největší efekt a eliminovat nevýhodné biologické a farmakologické vlastnosti UFH. (www.zdravacentra.sk)

Ke štěpení na kratší fragmenty se využívá enzymatické nebo chemické depolymerizace. K enzymatické depolymerizaci se využívá působení heparinázy. K chemickému štěpení dochází u peroxidativní, isoamynitrilové depolymerizace či působením kyseliny dusičné. Molekuly LMWH se izolují gelovou filtrací, ultrafiltrací nebo extrakcí s etanolem. (Malý, 2004)

V průběhu depolymerizace dochází k modifikaci monosacharidových jednotek v místech štěpení a k tvorbě nových koncových skupin, což má za následek různou biologickou aktivitu fragmentů. Tyto změny se projeví ve schopnosti vázat trombin, uvolňovat TFPI, vázat heparinový kofaktor II, uvolňovat PAI-1. (Pecka, 2004)

Jednotlivé LMWH se liší ve svých farmakodynamických i farmakokinetických vlastnostech. Důvodem jsou rozdíly v poměru inaktivace f Xa k inaktivaci trombinu (poměr anti-Xa/anti-IIa) (tab.1.). (www.zdravacentra.sk)

Tabulka 1.: Vlastnosti nízkomolekulárních heparinů v porovnání s UFH – molekulová hmotnost, poměr aktivity proti Xa a IIa a plazmatický poločas eliminace (Roztočil, 2010)

	Střední molekulová hmotnost	anti-Xa/anti-IIa	Poločas eliminace ($t_{1/2}$)
Dalteparin	6 000 Da	2,7	3,5–4
Enoxaparin	4 500 Da	3,8	4–5
Nadroparin	4 500 Da	3,6	4–6
Reviparin	4 000 Da	3,5	4–5
Bemiparin	3 600 Da	8,0	5–6
Heparin	12 000–15 000 Da	1,0	0,5–1

Vazbou pentasacharidové sekvence LMWH na antitrombin dojde ke změně konformace a usnadnění vazby na f Xa. **Kratší heparinové řetězce, které mají méně než 18 monosacharidových jednotek, kterých je ve směsi 70 % nejsou schopné vázat antitrombin a trombin současně, a proto trombin neinhibují.** To je důvodem 4krát menší inhibice trombinu než faktoru Xa. Větší afinitou k f Xa je zajištěn lepší antitrombotický efekt a nižší riziko výskytu krvácení. (Pecka, 2004)

LMWH vytvářejí antikoagulační prostředí i jinými mechanismy – zvyšují fibrinolýzu, snižují inhibitor aktivátoru plazminogenu (PAI) a zvyšují inhibitor tkáňového faktoru, který inhibuje tkáňový faktor v zevní cestě koagulace. (Malý, 2004)

Nízkomolekulární hepariny jsou podávány pacientům s hlubokou žilní trombózou s plicní embolií nebo bez ní, jako prevence trombotických komplikací u pacientů s akutním infarktem myokardu, u nemocných s nestabilní anginou pectoris. LMWH jsou indikovány i jako prevence pooperační tromboembolické nemoci, prevence tromboembolické nemoci u pacientů upoutaných na lůžko v důsledku akutního onemocnění, kteří mají současně alespoň jeden další rizikový faktor pro vznik TEN – nádory, TEN v anamnéze, srdeční nedostatečnost, chronickou respirační nedostatečnost. LMWH jsou též používány jako prevence srážení krve v průběhu hemodialýzy.

Nízkomolekulárních heparinů by se měli vyvarovat pacienti při přecitlivělosti na hepariny, nitrolebním či jiným krvácením, děti, ženy v graviditě či v průběhu laktace.

Obdobně jako u nefrakcionovaného heparinu není vhodné podávat LMWH současně s antikoagulancii, protidestičkovými léky či fibrinolytiky. (Suchopár, 2009)

Dávky LMWH závisí na hmotnosti pacienta a typu přípravku. „Plazmatický poločas“ není závislý na dávce jako u UFH, ale na renální clearance. (Malý, 2004)

Délka léčby se obvykle pohybuje od 5-10 dní, kdy většinou od 3. dne je zahájen přechod na dlouhodobou perorální léčbu kumariny. V průběhu změny léků se stav pacienta kontroluje protrombinovým časem, po dosažení hodnot INR 2-3 následně 2krát za sebou lze LMWH vysadit. (Krčmová, 2007)

Nejčastěji jsou předepisovány léky – **dalteparin, enoxaparin, nadroparin a reviparin.** (Vojáček, 2003)

Značnou výhodou tohoto typu heparinu je:

- snadná aplikace, pacient si ho po zacvičení může aplikovat sám
- dávka heparinu je lépe předvídatelná a jejich relativně dlouhodobý účinek umožňuje aplikaci v jedné či dvou dávkách za den
- dávkování fixní podle hmotnosti
- léčbu není ve většině případů nutné kontrolovat
- snížená vazba na plazmatické bílkoviny zajišťuje dobrou biologickou dostupnost, předvídatelnou odpověď na dávku
- ve srovnání s nefrakcionovaným heparinem mají LMWH mnohem menší afinitu k PF 4, a tak nevyvolávají imunitní trombocytopenii tak často
- zásluhou malé molekulové hmotnosti je dobrá absorpce po s.c. aplikaci
- menší negativní vliv na trombocyty se projeví snížením rizika vzniku krvácení či rozsáhlých trombóz
- zásluhou výrazně nižšímu výskytu nežádoucích účinků, hlavně krvácivých komplikací a trombocytopenie, i možnosti podkožní aplikace je lze používat delší dobu
- LMWH lze aplikovat hned při podezření na žilní tromboembolismus, tedy již v přednemocniční fázi. Touto aplikací se zvýší efektivita léčby a sníží se rekurence žilní trombózy, která je závislá i na včasnosti zahájení léčby.

Nevýhodou tohoto typu heparinu je:

- obdobně jako nefrakcionovaný heparin, ale nemá schopnost ovlivnit trombin vázaný fibrinem
- neznalost antidota, a tak nemožnost rychle ukončit léčbu

Ke zjištění hladiny léku se využívá měření zbytkového množství Xa, kdy se využívá metod chromogenních nebo koagulačních. (www.sukl.cz)

4.1.2.1. Monitorace Xa

Jednou z možností sledování účinnosti nefrakcionovaných heparinu je měření zbytkové aktivity faktoru Xa. LMWH společně s antitrombinem vytváří dimerní strukturu (LMWH-Antitrombin), která je schopna vyvázat známé nadbytečné množství

čistého f Xa. Zbytkové množství f Xa lze následně určit pomocí koagulačních nebo chromogenních metod, kdy pokles f Xa je nepřímo úměrný koncentraci LMWH. (Pecka, 2006)

Chromogenní testy se vyznačují jednoduchým a přesným provedením. K měření lze použít i větší ředění vzorku, a tím eliminovat interferující látky.

K chromogenním metodám jsou používány peptidy o délce 2 až 4 aminokyselin, na který je v koncové části navázán chromofor. Chromoforem je obvykle p-nitroanilin. Sekvence aminokyselin v použitém peptidu je obdobná jako sekvence v reálném substrátu. Nejčastěji je substrát štěpen v místě argininu v proteinovém řetězci.

Testem se zjišťuje intenzita zbarvení – absorbance, kterou způsobí odštěpený peptid po proteolytické reakci. Měření se provádí fotometrem, kdy změna absorbance je přímo úměrná aktivitě enzymu. Chromogenní metody zjistí schopnost katalytického místa serinové proteázy štěpit známý substrát, ale nikoliv strukturální uspořádání koagulačně aktivních komplexů. (Pecka, 2004)

Hodnoty anti Xa by se měly pohybovat od 0,3 do 0,7 U/ml.

Test není navíc ovlivněn fibrin degradačními produkty (FDP) ani zvýšenou hladinou f VIII. (Pecka, 2006)

4.2. Kumarinové přípravky

Druhým rozšířeným typem antikoagulancií jsou přípravky kumarinového charakteru. Kumarinová antikoagulancia jsou předepisována převážně při nutnosti dlouhotrvající léčby.

Hlavními představiteli této skupiny jsou syntetické deriváty kumarinu a indanonu.

Tyto léky působí jako antagonisté vitamínu K, který je nezbytný k syntéze funkčních faktorů II, VII, IX, X a proteinu C a S.

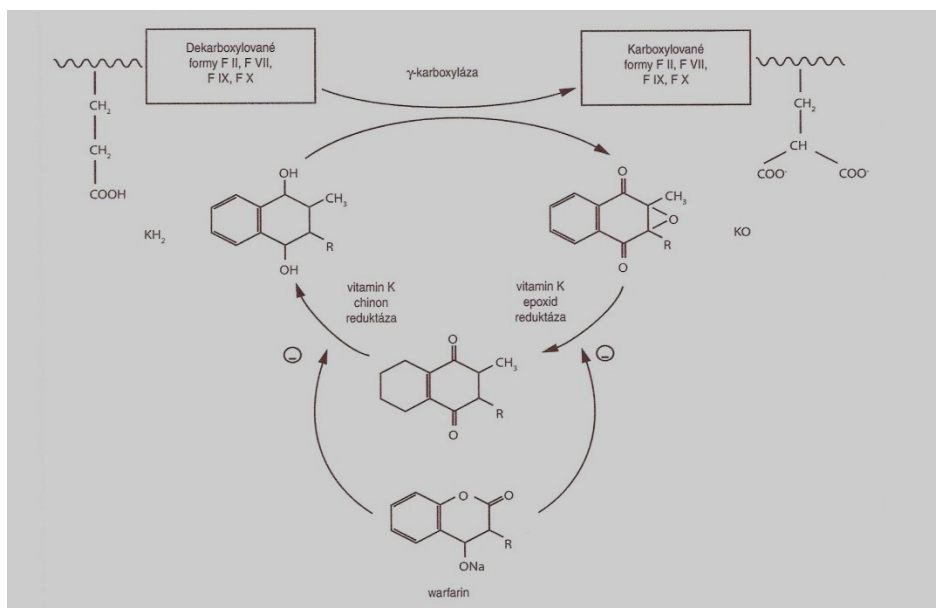
Preparáty omezují účinek vitamínu K při gama-karboxylaci glutámové části koagulačních faktorů, což vede k tvorbě nefunkčních faktorů, tzv. PIVKA faktorů (protein induced by vitamin K absence). Gama-karboxylace umožňuje navázání faktorů pomocí Ca^{2+} můstků s fosfolipidy destiček nebo s tkáňovým faktorem, případně mezi sebou. (Pecka, 2004)

Pro karboxylaci zbytků kyseliny glutámové je jako kofaktor nezbytná redukovaná (hydrochinonová) forma vitamínu K. Tato forma vzniká z přirozeně se vyskytující chinonové formy působením vitamín K – chinonreduktázy. Při karboxylační reakci se

hydrochinonová forma mění na epoxidovou formu. Epoxidová struktura je působením vitamín K epoxidreduktázy redukována zpět na chinonovou formu.

Kumarinová antikoagulantia **inhibují reverzibilně** vitamín K epoxidreduktázu. (Kessler, 2007)

Obr.2. – Schéma účinku warfarinu (Lefflerová, 2008)



Nejrozšířenějším léčivem a po dlouhou dobu jediným perorálním antikoagulanciem z této skupiny byl warfarin a jeho analoga. Warfarin je v ČR předepisován 200 – 250 000 osob ročně. (Hořejší, 2009)

Warfarin je směsí izomerů S a R. S forma je charakteristická kratším poločasem 33 hodin a je až 5 krát účinnější než R forma s poločasem 45 hodin. Schopnost biotransformace jednotlivých izomerů se různí podle genetické dispozice.

Vzhledem k dlouhému biologickému poločasu warfarinu je lék **podáván jednou denně** a dávka v jednotlivých dnech nemusí být stejná. Maximální přípustný rozdíl mezi dávkami byl určen na 2,5 mg. Zapomene-li pacient užít příslušnou dávku, může si lék vzít později, nejdéle však druhý den s dávkou následující. Aktivita již vytvořených koagulačních faktorů není warfarinem ovlivněna. Poločas vylučování warfarinu je zhruba 36 hodin, jeho účinek ale přetrvává 2-5 dnů. Tento efekt je dán rozdílným poločasem jednotlivých faktorů. (Kessler, 2007)

Reakce na léčbu kumarinovými přípravky je značně interindividuálně variabilní. Stejná dávka podaná různým pacientům tedy vyvolá různou reakci. Optimální dávka warfarinu může být přibližně určena s přihlédnutím k některým faktorům pomocí webové adresy www.warfarindosing.org. (Bultas, 2009)

Warfarin je podáván nemocným s hlubokou žilní trombózou s plicní embolií nebo bez ní a jako prevence její recidivy. Warfarin slouží k prevenci trombotických komplikací, u pacientů po překonaném infarktu myokardu, s fibrilací síní, onemocněním srdečních chlopní nebo jejich náhradou, u pacientů po překonané cévní mozkové příhodě nebo tranzitorní ischemické atace. (Suchopár, 2009)

Warfarin by neměl být podáván pacientům s přecitlivělostí na warfarin, nitrolebním nebo jiným krvácením, těžkou poruchou jater nebo ledvin, u žen v graviditě. Zvýšená opatrnost se doporučuje i u pacientů s tyreopatií, srdeční nedostatečností a u malabsorpce nebo deficitu vitamínu K.

Za výhodu při používání warfarinu je označována možnost:

- podávání jednou denně
- podávání během kojení
- možnost jednoduché antagonizace vitamínem K
- snadná monitorování účinku (Urbánek, 2008)

Hlavními nedostatky warfarinu je úzké terapeutické okno, velká interindividuální variabilita odpovědi.

Z farmakogenetického hlediska je warfarin jedním z nejvíce problematických léků. Problémem je polymorfismus nejen na úrovni metabolického systému – CYP2C9, ale i u cílové struktury – reduktázy vitamínu K. Tento enzym je značně polymorfní. (Bultas, 2009)

V současné době je předmětem zájmu právě gen VKORC 1 (Vitamin K Epoxide Reductase Komplex) kódující podjednotku 1 transmembránového proteinu – vitamin K epoxid reduktázového komplexu, jenž je hlavní součástí VKORC. Komplex VKORC recykluje vitamin K 2,3-epoxid na vitamin K hydrochinon, který je nezbytným kofaktorem karboxylace daných koagulačních faktorů. (www.nemstbk.cz/olm)

V populaci se vyskytuje mnoho osob s rozličnými mutacemi snižující nebo zvyšující citlivost enzymu. V obyvatelstvu se zhruba pohybuje čtvrtina osob, které jsou k účinku warfarinu relativně rezistentní, polovina je středně citlivá a další čtvrtina je velmi citlivá.

Izoenzym CYP2C9 je rozhodující oxidázou, která inaktivuje klinicky významný stereoizomer S-warfarin. Tento enzym je výrazně polymorfní (rychlí, střední a pomalí metabolizátoři) a je i velmi náchylný k inhibici interakcí s řadou léčiv.

U pacienta „senzitivního“ typu k warfarinu s pomalým metabolismem se bude účinná dávka pohybovat mezi 1 a 2 mg warfarinu denně. Na druhé straně, u pacienta s „rezistentní“ fenotypem a rychlým metabolismem bude dávka až o řád vyšší.

Ve studiích se prokázalo, že pacienti s rychlým metabolismem nebo s rezistencí k reduktáze vitamínu K, obtížněji dosahují účinných hodnot antikoagulace. Tito pacienti jsou i citlivější k lékovým interakcím a jsou více ohroženi výskytem trombózy.

U osob s pomalým metabolismem nebo citlivostí k reduktáze se s vyšší pravděpodobností vyskytují krvácivé komplikace.

V současné době, ale již existují laboratorní testy, které tyto polymorfismy mohou detekovat. (Bultas, 2009)

Ovlivnění účinnosti warfarinu pomocí jiných léků je značné, má velký sklon k lékovým interakcím, čímž roste riziko vzniku nežádoucích účinků. (Suchopár, 2009)

Lékové interakce probíhají na několika úrovních. Již proces absorpce může být ovlivněn (pryskyřice, sukralfát), je možné vytěsnění z vazby na albumin (kys. acetylsalicylová, fenylobutazon), indukce izoenzymu CYP2C9 (rifampicin, carbamazepin, barbituráty, výtažky s třezalky tečkované) nebo inhibicí izoenzymu CYP2C9.

Ovlivnění působení warfarinu jsou schopny přípravky užívané v:

- kardiologii – inhibitory amiodaron, fenofibrát, diltiazem
- antiinfekční látky – azithromycin, erythromycin, fluconazol, isoniazid
- gastroenterologii – anabolika, cimetidin, omeprazol
- neurologii a revmatologii – řada antidepressiv typu SSRI, nesteroidní antirevmatika (piroxicam, tramadol, coxiby)

Při současné aplikaci warfarinu a antirevmatických látek nemocnému ve stabilizovaném terapeutickém rozmezí INR může dojít ke zvýšení hodnoty až o jednotku. Obdobně při vysazení může dojít ke snížení hodnoty INR.

Účinek léčby může být i ovlivněn příjmem vitamínu K potravou. Přirozený antagonist vitamínu K je přítomen v zelenině a ovoci. Zdrojem vitamínu K₁ (fylochinonu) jsou zelené části rostlin, vitamín K₂ (menachinon) je produkován střevními bakteriemi. Udává se, že dlouhodobý vyšší obsah vitamínu K dietou než 250-500 µg za den může

ovlivnit efekt kumarinů. Jednorázový i excesivní příjem potravin s vitamínem K úroveň antikoagulace neovlivní. Pacienti by se měli vyvarovat dlouhodobějšímu výskytu potravin s vysokým obsahem vitamínu K. Cílem u nemocných léčených warfarinem není vyloučit z potravy zeleninu a ovoce, ale dodržovat stabilní zdravou životosprávu.

- Potraviny s nízkým obsahem vitamínu K (< 10 µg/100mg):
 - Mléčné produkty, cereálie, pečivo, rýže, maso, vejce, sladkosti, nápoje, rajčata, cibule, máslo
- Potraviny se středním obsahem vitamínu K (10-40 µg/100mg):
 - Zeleninová šťáva, fazole, zelí, mrkev, olivový olej, majonéza
- Potraviny s vysokým obsahem vitamínu K (> 40 µg/100mg):
 - Brokolice, kapusta, špenát, salát, zelený čaj, avokádo (Lefflerová, 2008)

Tyto vlastnosti mají za následek:

- účinnost warfarinu nepřímo úměrnou příjmu vitamínu K
- účinnost s latencí – po spotřebování vitamínu K a zmetabolizování účinných koagulačních faktorů
- latenci obnovy normální krevní srážlivosti po vysazení warfarinu za několik dnů
- latenci obnovy normální krevní srážlivosti po aplikaci vitamínu K za několik hodin (Kessler, 2007)

Nefarmakologickými vlivy může docházet rovněž k ovlivnění účinku kumarinových derivátů. Mezi vlivy zvyšující účinnost je řazena horečka, alkoholový exces, průjem, hypalbuminémie, jaterní insuficience či tyreotoxikóza. (Laňková, 2009)

Největším nebezpečím při předávkování kumarinových derivátů je nadměrná inhibice krevní srážlivosti a následné krvácení do všech dutých orgánů (žaludek, střevo, vývodné močové cesty), podkožní krvácení a krvácení z ran.

Krvácení bývá spojeno s příliš hlubokým poklesem hladiny protrombinu. Předávkování se dá urychleně antagonistovat přívodem vysokých dávek vitamínu K₁. Pro okamžitou kompenzaci protrombinu a krevních faktorů lze použít jen koncentráty koagulačních faktorů. Při pokusu o zrušení kumarinového účinku vitamínem K vzniká na základě rozdílné rychlosti syntézy antikoagulačních a prokoagulačních plazmatických bílkovin přechodné nebezpečí hyperkoagulace.

Vzácně se při začátku terapie zahájené vysokými dávkami kumarinových derivátů objeví hemoragické kožní nekrózy, které nejčastěji vznikají 3. až 5. den po zahájení

terapie. Tyto kožní nekrózy bývají spojeny s tvorbou trombů v malých žilách. Předpokládá se, že za vznik trombů je odpovědný nedostatek proteinu C inhibující srážení.

Zpomalené hojení kostních zlomenin, pozorované v průběhu terapie je pravděpodobně dáno rozsáhlejšími hematomy ve fraktuře nebo sníženou tvorbou kostních proteinů nutných pro hojení a závislých na vitamínu K.

Kumarinové deriváty jsou schopny působit i teratogenně. Tyto látky při podávání v prvním trimestru gravidity vyvolávají s incidencí 5 % tzv. fetální warfarinový syndrom, Conradiho-Hünemannův syndrom s hypoplazií nosu, s jinými deformacemi kostry, s obstrukcí horních cest dýchacích na základě nedokonalého vývoje chrupavek, s kalcifikací epifýz. Přidružené defekty centrálního nervstva se vysvětlují nitrolebním krvácením a následnou tvorbou jizev. (Lüllmann, 2004)

4.2.1. Tromboplastinový test

Variabilita při užívání kumarinových derivátů je důvodem k individuální predikci dávky podle farmakodynamického principu – stanovením tromboplastinového času, který byl odvozen od Quickova testu. (Laňková, 2009)

Tromboplastinový čas určuje pokles tří ze čtyř faktorů citlivých na kumariny (faktorů II, VII a X) a zároveň fibrinogen a faktor V z vnější cesty aktivace koagulace. (Martínková, 2007)

Tímto testem se měří čas, za který se ve vzorku plazmy po přidání reagensů vytvoří koagulum. Tento čas se následně přepočítává na protrombinový poměr (poměr času pacienta a kontrolního času) a na mezinárodní normalizovaný poměr (**INR**) (obr.3.).

Protrombinový test se většinou provádí s krevní plazmou. Žilní krev se odebere do zkumavky s citrátem v poměru 1:9. Tento poměr by měl být dodržován, k zajištění co nejpřesnějších výsledků měření. Následně je vzorek v laboratoři zpracován a plazma použita k samostatnému měření. (Pecka, 2004)

Vzorek je analyzován v automatickém analyzátoru, který odebere přesné množství plazmy do plastové kyvety, vytemperované na 37 °C a následně je k ní přidáno přesné množství tromboplastinové reagensie. Tato reagensie je složena z tkáňového faktoru a vápenatých iontů v množství, jež eliminuje vliv citrátu. Čas je měřen od okamžiku přidání reagensie až do vzniku koagula, který analyzátor zaregistruje opticky (změnou

rozptylu světla procházející kyvetou) nebo mechanicky (zastavením kovové kuličky v magnetickém poli v důsledku vzniku koagula).

Z důvodů rozdílů mezi jednotlivými šaržemi tkáňového faktoru, které způsobovaly rozdíly v hodnotách vzorků pacientů měřených v různých laboratořích byla zavedena hodnota INR ke standardizaci měření.

Každý výrobce určuje ke tkáňovému faktoru současně i hodnotu **ISI (mezinárodní index citlivosti)**, která informuje o srovnatelnosti daného tkáňového faktoru s mezinárodně standardizovaným vzorkem. Hodnota ISI se nejčastěji pohybuje od 1,0 do 1,4.

Fyziologické hodnoty tromboplastinového času by se měly pohybovat mezi 12 a 15 sekundami. Hodnoty INR u zdravých jedinců se udávají okolo 0,8 až 1,2; **u léčených pacientů by se hodnoty měly pohybovat od 2,0 do 3,0.** V některých indikacích (např. u nemocných s umělou srdeční chlopní) se doporučená hodnota může pohybovat výše. Po stabilizaci léčby by měla být měřena hodnota INR jednou měsíčně. (www.wikipedia.cz (b))

V současné době se rozšiřuje i v této oblasti trend POCT přístrojů (point of care testing), využitelných přímo u nemocných doma nebo v ordinacích lékařů. K měření se využívá menší stolní přístroj, kdy po vpichu automatickou lancetou do prstu se kapka krve umístí na testovací proužek, který je následně vložen do přístroje. Tento přístroj tedy pracuje na obdobném principu jako glukometry diabetiků.

Výsledky z tohoto měření však nelze zcela zaměnit za laboratorní sledování. U pacientů s vysokými hodnotami INR spolehlivost výsledků klesá. Standardizace a kontrola těchto měření v současné době nedosahuje úrovně laboratorních stanovení.

V současné době jsou však tyto přístroje používány ve větší míře jen v zahraničí. (Malý, 2005)

Obr.3.- Výpočet INR, (www.wikipedia.cz, 2010 (b))

$$INR = \left(\frac{PT_{\text{pacient}}}{PT_{\text{kontrola}}} \right)^{ISI}$$

5. Nová antikoagulancia

V současné době se výzkumné farmaceutické týmy zaměřují na nová antitrombotika typu pentasacharidů, přímých inhibitorů faktoru Xa (tzv. **xabany**) a orálně účinných přímých inhibitorů trombinu (tzv. **gatrany**). Indikací těchto přípravků je v současné době profylaxe tromboembolické nemoci u plánovaných ortopedických výkonů dospělých pacientů – TEP kyčelního a kolenního kloubu. Oba typy látek jsou současně testovány na možnost použití i v jiných chirurgických či ortopedických indikacích. (Kratochvílová, 2010)

Tyto léky by neměly působit nežádoucí účinky, ke kterým docházelo při léčbě hepariny nebo kumariny.

Nové léky by měly mít stabilní a předvídatelný farmakologický účinek a měly by být užívány bez nutnosti laboratorního monitorování. Současným problémem je nalezení vhodného antidota. Vědci předpokládají, že tímto účinným antidotem by mohl být rekombinantní faktor VIIa. (Novotný, 2007)

Důležitými kroky při vývoji nových antitrombotických léků bylo objasnění struktury aktivního místa srážecích enzymů a následně navrhnutí struktury potencionálního léku, který by působil právě na toto aktivní místo. Dalším problémem při vývoji byl způsob ochrany léčivé látky proti inaktivaci při absorpci z GITu. Nezanedbatelnou překážkou bylo i navržení efektivních a bezpečných hladin léku.

Tyto nové léky pravděpodobně budou nejvíce užívány jako prevence kardioembolismů u pacientů se síňovými fibrilacemi nebo protetickými srdečními chlopněmi. První studie však začínají s pacienty s venózní žilní trombózou, jelikož počet účastníků je nižší a doba vyhodnocení prvních výsledků je kratší. (Karthikeyan, 2009)

Ideální antitrombotický lék by měl mít:

- rychlý nástup účinku
- přímý zásah do koagulační kaskády, nejlépe na jednom místě
- možnost podávání v těhotenství
- nízkou vazebnost na plazmatické bílkoviny
- dostupnost antidota
- málo časté dávkování

- působit preferenčně v místě trombu
- předvídatelné farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti
- možnost p.o. podání
- nízkou cenu
- minimální účinek na jiné metabolické pochody, než krevní srážení
- nízké riziko heparinem indukované trombocytopenie (HIT), osteopenie a jiných nežádoucích účinků (Buliková, 2006)

5.1. Hlavní cíle nových antitrombotických léčiv

Nové látky se nejčastěji zaměřují na ovlivnění působení faktoru Xa a trombinu, klíčových složek v procesu krevního srážení.

5.1.1. Faktor Xa – faktor Stuarda-Prowerové

Faktor Xa má podstatnou úlohu, jak v tzv. vnější tak i vnitřní cestě aktivace koagulace. Faktor byl pojmenován podle muže a ženy, u kterých byla poprvé zjištěna porucha této složky koagulační kaskády.

Koncentrace tohoto faktoru v plazmě činí 6-10 mg/l a jeho biologický poločas je 32 hodin. V enzymové klasifikaci má označení EC 3.4.21.6. Gen pro faktor X je lokalizován na delším raménku 13. chromozomu (13q34). (www.wikipedie.cz (c))

Strukturálně má tento faktor v plazmě podobu dvouřetězcového glykoproteinu, který vzniká v játrech za účasti vitamínu K. Lehký řetězec vzniká rozštěpením těžkého řetězce v průběhu nebo po uvolnění do cirkulace. Sekvence f X je značně homologní s ostatními na vitamínu K závislými proteiny koagulační kaskády – f VII, IX, protein C. Lehký řetězec zymogenní formy f X obsahuje tři domény, z nichž každá je zodpovědná za rozdílné funkční vlastnosti. (Venkateswarlu, 2002)

Lehký řetězec obsahuje Gla doménu a 2 domény homologní s růstovým faktorem EGF. V oblasti EGF domény probíhá interakce mezi faktory.

Gla oblast faktoru obsahuje 11 skupin γ karboxyglutámové kyseliny. Faktor je řazen tedy mezi endopeptidázy s gla oblastí. Na těžkém řetězci je aktivní místo enzymu – serinová triáda (Ser-His-Asp). (Pecka, 2004)

Samotné aktivní místo je dále rozděleno do 4 podjednotek (S1, S2, S3 a S4). Podjednotka S1 je pravděpodobně zodpovědná za schopnost selektivity a vazebnosti faktoru. Malá S2 struktura splývá s S4 podjednotkou a zatím se jí nepřisuzuje velký význam. Podjednotka S3 se nachází na okraji podjednotky S1. Složka S4 disponuje třemi vazebnými místy. (www.pharmaxchange.com)

U faktoru Xa byla identifikována forma α a β . Po odstranění malého peptidu z karboxylového konce těžkého řetězce se mění α forma v β formu. Mezi těmito formami však nebyly nalezeny funkční rozdíly. (Venkateswarlu, 2002)

Faktor Xa je inaktivován proteinem Z-dependentním proteázovým inhibitorem. Tento protein patří do skupiny inhibitorů serinových proteáz – serpinů. Afinity tohoto inhibitoru k faktoru Xa se přibližně 1000 - krát zvýší za přítomnosti Z proteinu. Defekty v proteinu Z mají za následek zvýšenou aktivitu Xa a sklon k trombóze.(www.wikipedie.cz (c))

Aktivace faktoru X probíhá účinkem **vnitřní tenázy [VIIIa.IXa.PI.Ca²⁺]** nebo v přítomnosti **vnějšího komplexu [VIIa.TF.PI.Ca²⁺]**. V průběhu aktivace dochází ke štěpení těžkého řetězce faktoru v místě Arg⁵²-Ile⁵³ za současného uvolnění aktivačního glykopeptidu. K zástavě krvácení je nutná minimálně 20 % koagulační aktivita faktoru. (Pecka, 2004)

Působení f Xa je vázáno výhradně na tvorbu krevní sraženiny a tento enzym nemá na rozdíl od trombinu řadu dalších funkcí, které by mohly být antitrombotickou léčbou ovlivněny. (Buliková, 2006)

Tento faktor je součástí protrombinového komplexu, který vytváří společně s fosfolipidy, vápenatými ionty a faktorem Va. Takto uspořádaný komplex následně přeměňuje protrombin na trombin a je limitující složkou rychlosti tvorby trombinu.

5.1.2. Faktor II - Protrombin

Molekula protrombinu je složena z 532 aminokyselin. Koncentrace protrombinu v plazmě činí přibližně 200 mg/l a biologickou aktivitu vykazuje po dobu 48 hodin. Obdobně jako faktor X patří i protrombin do skupiny serinových proteáz. V EC klasifikaci je veden pod kódem 3.4.21.5. Gen protrombinu se nachází na 11. chromozomu (11p11-q12), má 14 exonů a délku 21 kb. (<http://cs.wikipedia.org> (d))

Tento faktor vzniká v játrech za přítomnosti vitamínu K. Účinkem protrombinázy se mění na trombin – faktor IIa. **Přeměna na trombin je umožněna faktorem Xa,**

který štěpí protrombin v místě Arg³²⁰, čímž vzniká meizotrombin. Následně dochází ještě ke štěpení faktorem Xa v místě Arg²⁷¹, dochází k uvolnění fragmentu F1 a F2. Takto vzniklý trombin je označován jako α trombin. Dalším štěpením řetězce autoproteolýzou nebo trypsinem vzniká β trombin a γ trombin. (Pecka, 2004)

Trombin je složen z 308 aminokyselin a po rozštěpení f Xa se stává dvouřetězcovým aktivním enzymem, na kterém se rozlišuje A řetězec se 49 zbytky a B řetězec s 259 zbytkovými skupinami. Jakmile vznikne aktivní místo, stane se substrátem jeho vlastní A řetězec. Stabilní forma α trombinu má z těchto důvodů A řetězec složen jen z 36 aminokyselin. Obdobně jako pro jiné serinové proteazy jsou i pro trombin typické disulfidické vazby. (Becker, 1998)

Disulfidické vazby se uplatňují při vazbě mezi zbytky Cys²⁹³ a Cys⁴³⁹ (očíslováno v sekvenci protrombinu).

Aktivní místo trombinu tvoří Ser¹⁹⁵, His⁵⁷ a Asp¹⁸⁹, které jsou důležité pro neutrofilní atak peptidové vazby. V molekule trombinu jsou nacházeny elektropozitivní povrchové oblasti I a II, které jsou označovány i jako exosite I a II. Tyto struktury specificky reagují se záporně nabitými částmi substrátů a kofaktorů. Pomocí oblasti I se váže trombomodulin, fibrinogen a faktor V. Oblast II je důležitá pro vazbu heparinu, fibrinogenu a GPIIb.

Důležitým místem na molekule trombinu je vazebné místo pro Na⁺. Na⁺ ionty jsou alosterickým modulátorem trombinu, při obsazení tohoto vazebného místa upřednostňuje trombin jako substrát fibrinogen, f V, f VIII nebo protein PAR1. V nepřítomnosti Na⁺ iontů ve vazebném místě váže trombin výrazně protein C. Podstatnými místy v molekule trombinu je i γ smyčka a 60 smyčka. 60 smyčka je složena převážně z prolinových zbytků a pomocí hydrofobních interakcí podporuje vazbu substrátu v jeho N-koncové oblasti. γ smyčka je naopak hydrofilní a kooperuje s C-koncovými částmi substrátu. (Kotlín, 2008)

Trombin působí jak koagulačně, tak i antikoagulačně. Hlavní funkcí trombinu je štěpení fibrinogenu na fibrin. Pomocí limitované proteolýzy aktivuje trombin faktory V a VIII, aktivuje faktor IX a XIII. Trombin je i významným aktivátorem destiček, ovlivňuje receptory PARs 1, 3 a 4.

Po svém navázání na trombomodulin se podílí na aktivaci proteinu C a TAFI. Faktor IIa ovlivňuje i procesy zánětu a hojení.

Trombin ztrácí své prokoagulační schopnosti v komplexu s trombomodulinem.

Aktivita trombinu je značně regulována i serpiny - antitrombinem a heparinovým kofaktorem II. Účinek těchto inhibitorů se výrazně zvyšuje v přítomnosti kyselých glykosaminoglykanů, typu heparinu. (Pecka, 2004)

6. *Inhibitory faktoru Xa*

Aktivita faktoru Xa může být omezena pomocí přímých nebo nepřímých inhibitorů.

Přímé inhibitory f Xa díky značně malé molekule jsou schopny inhibovat faktor Xa již upoutaný do protrombinového komplexu. Inhibice molekuly Xa může zabránit aktivaci až 1 000 molekul trombinu. Přímá inhibice faktoru Xa však umožní vznik malého množství trombinu, které vede k aktivaci proteinu C, inhibitoru koagulace.

Inhibitory f Xa nevykazují nežádoucí účinky jako současné inhibitory trombinu (UFH, LMWH).

Za značnou výhodu přímých inhibitorů f Xa se udává schopnost inhibice nezávisle na další molekule. Léčiva inaktivující f Xa pomocí molekuly antitrombinu nejsou totiž schopna inaktivace f Xa v protrombinovém komplexu, což má následně vliv na přeměnu protrombinu na trombin.

Přímé inhibitory f Xa nevykazují žádné interakce s destičkovým faktorem 4 (PF 4) na rozdíl od nepřímých inhibitorů. V důsledku těchto interakcí může docházet k rozvoji heparinem indukované trombocytopenii a ke zvýšení rizika trombózy. Nevýhodou přímých inhibitorů f Xa je však momentální neznalost antidota. (Turpie, 2007)

6.1. Rivaroxaban

Rivaroxaban je pravděpodobně jedním z léků nové generace antitrombotických léčiv. Tato sloučenina je vedena i pod označením BAY 59-7939.

Lék je podáván perorálně a patří do skupiny tzv. **xabanů, tedy látek inhibujících přímo faktor Xa.**

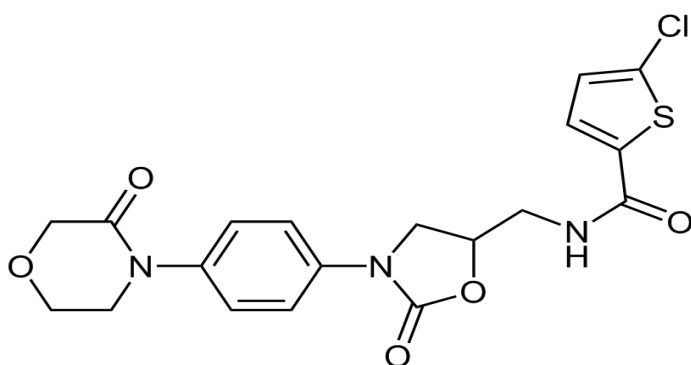
Jeho farmakodynamické i farmakokinetické vlastnosti jsou dobře predikovatelné. V současné době je indikován převážně pacientům po elektivní náhradě kolenního a kyčelního kloubu k prevenci hluboké žilní trombózy v dávce 10 mg po dobu trvání rizika tromboembolické nemoci. Toto riziko po elektivní náhradě kloubu je 5 týdnů.

6.1.1. Chemické vlastnosti

Chemický název je 5-chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinyl)fenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiofenkarboxamid. Sumárním vzorcem lze rivaroxaban popsat jako C₁₉ H₁₈ClN₃O₅S s molekulovou hmotností 435, 882 g/mol.

1,3-oxazolidinový kruh má v poloze 5 chirální uhlíkový atom (obr.4.). Eutomer, biologický aktivní isomer má konfiguraci *S*, který byl určen s využitím rentgen – strukturní analýzy. Rivaroxaban je málo rozpustný v organických rozpouštědlech a téměř nerozpustný ve vodě a vodných roztocích s pH 1-9. Rozdělovací koeficient (oktanol/voda) má hodnotu log P = 1,5. Rivaroxaban krystalizuje ve třech polymorfních strukturách. Polymorf I je termodynamicky stabilní a byl použit pro přípravu tablet ke klinickému užití. Chemická struktura rivaroxabanu je obdobná jako chemická struktura antibiotika linezolidonu. Rivaroxaban a ani jeho metabolity však nevykazují žádnou antimikrobiální aktivitu. (Urbánek, 2009)

Obr. 4. – Rivaroxaban, (<http://commons.wikimedia.org/wiki>, 2010)

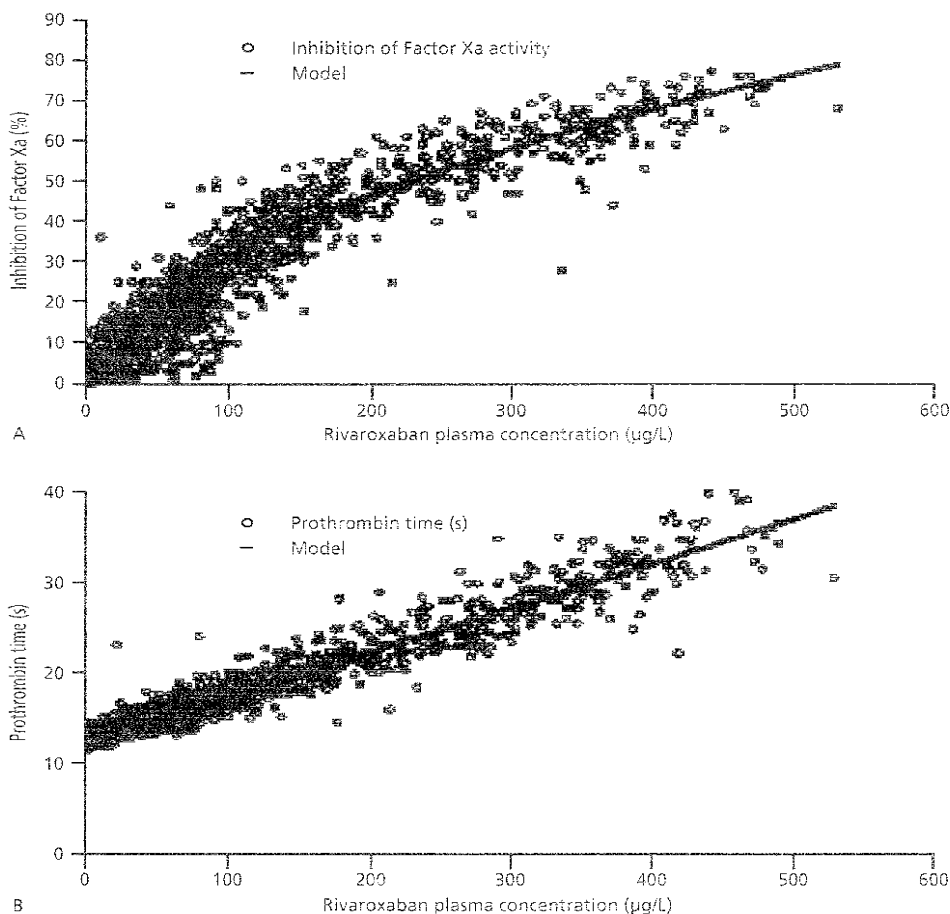


6.1.2. Farmakodynamické vlastnosti

Inhibice faktoru Xa je výsledkem interakce mezi centrálním oxazolidinovým centrem a chlorothiopenovou a morfolinovou doménou. Inhibiční koncentrace (IC₅₀) odpovídá 21 nM. Kompletní inhibice byla popsána při hodnotě 80 nM. V důsledku centrálního postavení f Xa ve vnitřní i vnější cestě koagulace, lze účinek rivaroxabanu monitorovat pomocí PT testu (protrombinový čas) i APTT (aktivovaného parciálního času). Prodloužení PT testu odpovídá míře inhibice f Xa a úzce koreluje s plazmatickou

koncentrací rivaroxabanu (obr.5). INR (mezinárodní normalizovaný poměr) u tohoto přípravku nelze použít, jelikož je validován a kalibrován jen při používání kumarinů. Dalším možným testem ke zjištění hodnoty omezení aktivity je **test inhibice f Xa**.

Obr. 5. – Vztah plazmatické koncentrace rivaroxabanu a aktivity faktoru Xa a protrombinového času u zdravých jedinců, (Chaplin, 2008)



Maximální inhibice aktivity f Xa navozená rivaroxabanem se pohybuje v rozmezí 22-68 % a přetrvává až 12 hodin při podání dávky vyšší než 5 mg. Intenzita inhibice se ve studiích výrazně nelišila ve srovnání s 1. dnem léčby a při dosažení ustáleného stavu. Rivaroxaban neovlivňuje aktivitu trombinu indukovaného ekarinem, přímo tedy neovlivňuje trombin. Jeho tvorba je však inhibována v závislosti na velikosti dávky, a to po dobu 24 hodin. (Malý, 2009)

6.1.3. Farmakokinetické vlastnosti

6.1.3.1 Absorpce

Rivaroxaban ve studiích vykazoval lineární farmakokinetické vlastnosti do dávky 15 mg při perorálním podání. Při podání vyšších dávek docházelo ke snížení absorpce a biologické dostupnosti. Některé práce předpokládají, že za nekompletní vstřebání vyšších dávek je zodpovědná omezená rozpustnost léku, o čemž svědčí nižší množství vylučovaného rivaroxabanu v nezměněné podobě. Biologická dostupnost rivaroxabanu je 80 až 100 % s terminálním poločasem 7-11 hodin. (Nunokawa, 2009)

U jednorázového perorálního podání 5 mg rivaroxabanu byla střední doba pro dosažení maximální plazmatické koncentrace určena 112. minuta a pro 80 mg 120. minuta. U dávek vyšších než 5 mg byla pozorována určitá míra inhibice f Xa i za 24 hodin po podání. (Perzborn, 2007)

Absorpce rivaroxabanu se mírně zvýšila při podávání s potravou. V průběhu výzkumu nebyla zjištěna souvislost mezi mírou zvýšení absorpce a typem potravy. Podávání společně s potravou snižuje variabilitu mezi pacienty, čímž roste předvídatelnost rivaroxabanu. (Nunokawa, 2009)

6.1.3.2. Distribuce

V mnoha klinických studiích byla prokázána značná vazba rivaroxabanu na proteiny, zvláště albumin, a to až z 92 – 95 %. Vzhledem k vlastnosti rivaroxabanu vázat se silně na plazmatické bílkoviny je eliminována možnost odstranění přípravku pomocí dialýzy. (Xalerto, 2008)

Distribuční objeme rivaroxabanu je 50 litrů. Maximální koncentrace (C_{max}) přípravku byla dosažena mezi 2 až 4 hodinami po podání. Velikost plochy pod křivkou (AUC) odpovídala množství podané látky, přitom však nedocházelo ke kumulaci léčiva v těle. (Nunokawa, 2009)

6.1.3.3. Metabolismus

Rivaroxaban je převážně metabolizován pomocí cytochromu P450, v hlavní míře CYP3A4 a CYP2J2. Lék je rovněž substrátem pro P-glykoprotein. (Nunokawa, 2009) V in vitro studii analyzovanou metodou HPLC-¹⁴C-MS/(MS) byl zjištěn metabolismus rivaroxabanu (obr.6.). Tato studie pracovala s jaterními mikrosomy a hepatocyty krysího, psího a lidského původu.

Metabolismus rivaroxabanu probíhal převážně pomocí hydroxylace morfolinové části (M-2, M-3 a M-8) a v menší míře oxidací oxazolidinové části (M-9). Hlavní metabolit M-2 pomocí oxidace a otevření morfolinového kruhu vedl ke vzniku M-1 nebo k otevření a redukci kruhu za minoritního vzniku M-5. M-9 byl touto metodou identifikován jako hydroxylační metabolit oxazolidinové části.

Ve studii byly nalezeny dvě nezávislé hydrolyzující reakce. Hydrolyzací amidové části na morfolinovém úseku molekuly vznikl metabolit M-7. Hydrolyzací amidové částí na chlorothiofenovém úseku však vedl ke vzniku metabolitu M-13.

M-13 byl v hepatocytech konjugován s glycinem, což následně vedlo ke vzniku M-4 (obr.7).

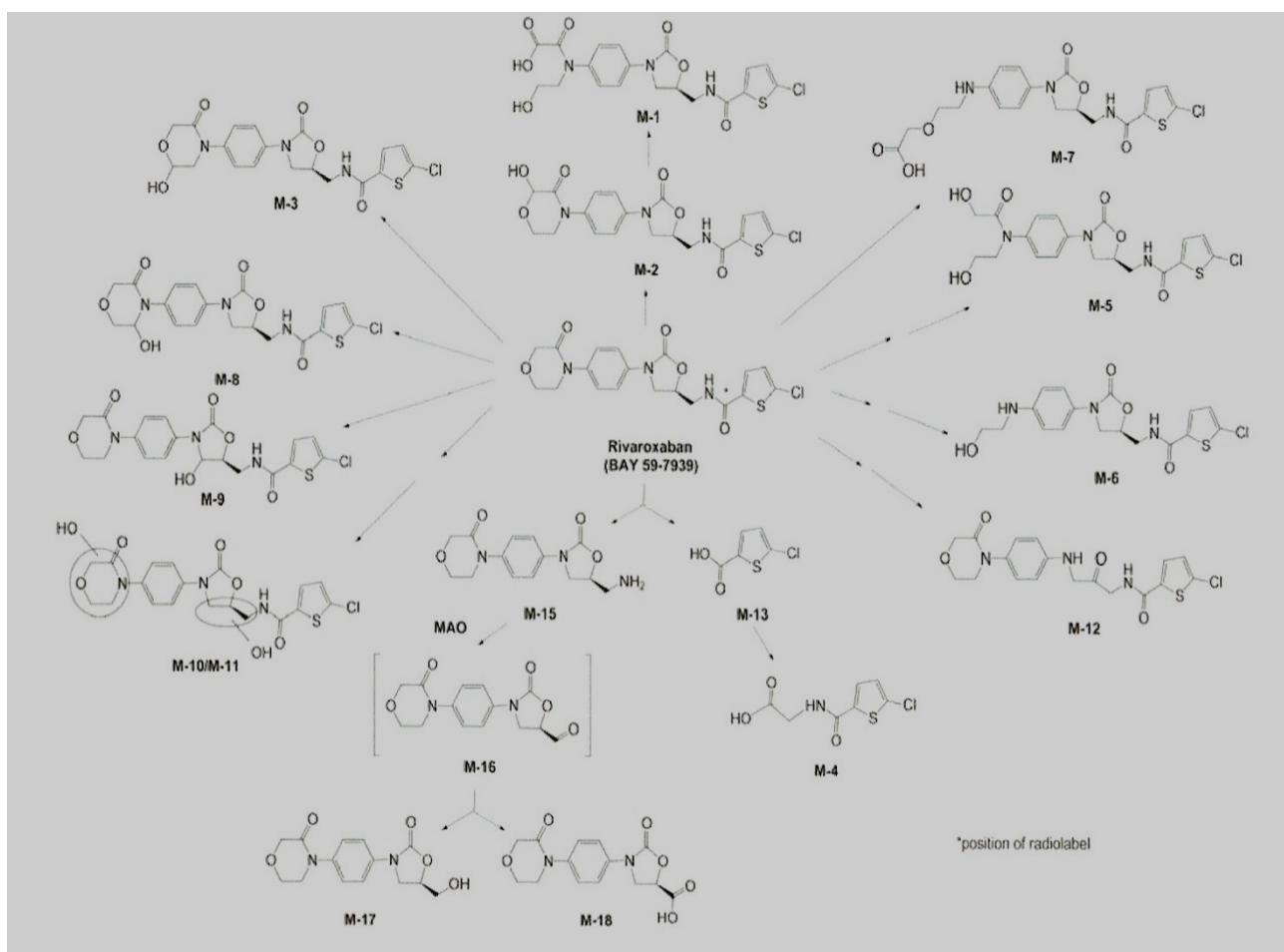
Byly identifikovány dvě hlavní cesty metabolismu. Hydrolytická změna (NADPH nezávislá), která zahrnuje hydrolýzu amidové vazby za vzniku M-15 a M-13. Enzym katalyzující následnou NADPH nezávislou oxidaci M-15 na M-16 byl identifikován jako MAO. V průběhu studie byly identifikovány i pravděpodobné konečné produkty metabolismu. Jedním z těchto metabolitů byl alkohol M-17 a druhým karboxylová kyselina M-18.

Druhá cesta přeměny léku zahrnuje oxidativní změnu (NADPH závislou) N-dealkylaci za vzniku M-16 a M-14, které jsou následně hydrolyzovány za vzniku M-13. U lidských hepatocytů byly identifikovány a potvrzeny touto metodou dva hlavní enzymy zodpovědné za oxidativní metabolismus – CYP3A4 a CYP2J2.

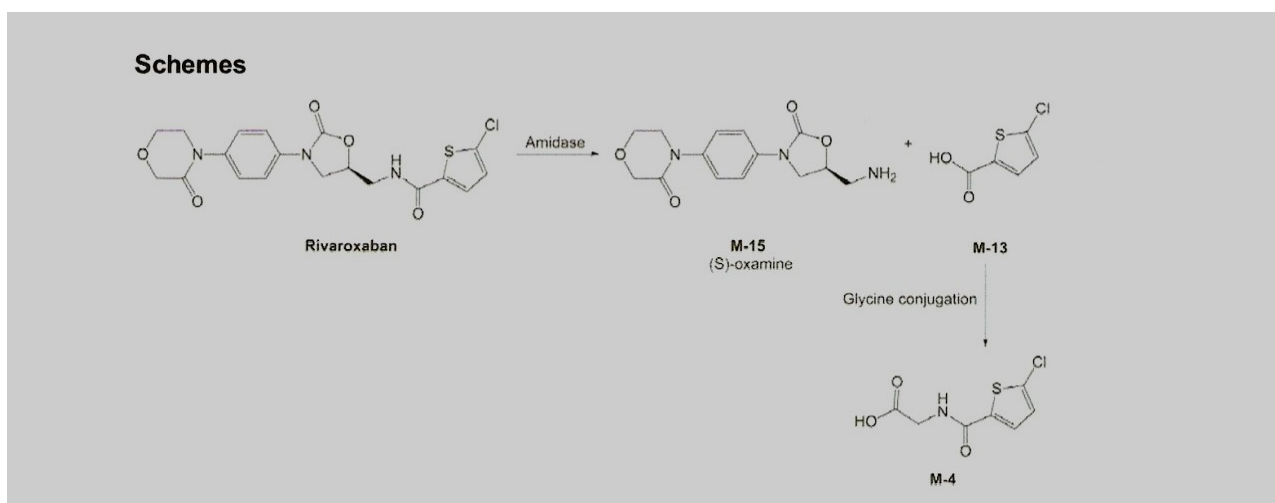
V mechanismu metabolismu rivaroxabanu nebyly nalezeny žádné metabolity s výraznou farmakologickou aktivitou.

Metabolismus pomocí oxidativních a hydrolytických mechanismů s využitím různých druhů enzymů značně snižuje možnost lékových interakcí. (Lang, 2009)

Obr. 6.. - Schéma biotransformace rivaroxabanu při in vitro studii, (Lang, 2009)



Obr.7.- Hydrolytické štěpení rivaroxabanu, (Lang, 2009)



6.1.3.4. Eliminace

Udává se, že z podané dávky je vylučováno ledvinami přibližně 66 %, 28 % je vylučováno ve stolici a žluči, část léčiva odchází v nezměněné podobě. V moči bylo nalezeno přibližně 30-40 % léčiva v nezměněné podobě, které je vylučováno glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Zbylou část v moči tvořily jednotlivé metabolity léku. Z těchto důvodů je zvýšené nebezpečí pro pacienty s poruchou ledvin. (Nunokawa, 2009)

Při poklesu funkce ledvin tak dochází ke zvýšené expozici rivaroxabanu. U osob **s lehkou ledvinovou nedostatečností** (clearance kreatininu 50-80 ml/min) byly zjištěny zvýšené plazmatické koncentrace léku (AUC) 1,4 krát. **Při těžkém postižení ledvin** (15-29 ml/min) činilo navýšení 1,6 násobek. Toto navýšení mělo následně vliv na farmakodynamické účinky a míru prodloužení testu PT.

Při jaterním poškození mírného typu byly nalezeny jen nepatrné změny ve farmakokinetice, v průměru k 1,2 nárůstu AUC rivaroxabanu. U pacientů se středním jaterním poškozením střední hodnota AUC významně stoupla o 2,3 násobek ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Tito pacienti byli na rivaroxaban citlivější a vztah mezi koncentrací a PT měl strmější průběh. U jaterních onemocnění, kde dochází ke koagulopatiím je velké riziko vzniku krvácivých komplikací, proto by se indikace rivaroxabanu u těchto nemocných měla zvažovat.

Farmakokinetické ani farmakodynamické vlastnosti přípravku nebyly v průběhu studií ovlivněny pohlavím. Samostatné studie prokázaly jen minimální ovlivnění farmakokinetických vlastností extrémní vahou účastníků (>120 nebo < 50 kg), které ale nevyžadovaly úpravy dávky. (Xalerto, 2008)

6.2. Lékové interakce

Pro všechny perorálně užívané antikoagulanty je důležité, aby vykazovaly minimální lékové interakce a jejich užívání nebylo potřeba monitorovat. Omezení lékových interakcí je značnou výhodou pro pacienty, kteří musí užívat více léčiv současně.

Rivaroxaban ve specializovaných studiích vykazoval malou tendenci k lékovým interakcím ve srovnání s warfarinem. V důsledku metabolismu CYP3A4

a P-glykoproteinem je však možnost ovlivnění hladin rivaroxabanu účinkem jiných léků působících na tyto struktury.

Zvýšená pozornost musí být věnována při současném užívání **inhibitorů CYP3A4**. Mezi tyto inhibitory patří ketokonazol, itraconazol nebo vorikonazol a proteázové inhibitory (ritonavir). Rovněž může dojít k ovlivnění účinku působením inhibitorů P-glykoproteinu klaritromycinu nebo chinidinu. (Nunokawa, 2009)

Současné podání rivaroxabanu s ketokonazolem (400 mg denně) nebo s ritonavirem (600 mg dvakrát denně) mohou vést k 2,5 násobnému zvýšení střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6 násobnému zvýšení střední hodnoty C_{max}. Při těchto kombinacích může rovněž docházet k zesílení farmakodynamických účinků, čímž se zvýší riziko krvácení.

Léčiva silně inhibující jen CYP3A4 nebo P-glykoprotein zvyšují plazmatické koncentrace rivaroxabanu v menší míře. **Klaritromycin** v dávce 500 mg dvakrát denně, který silně inhibuje CYP3A4 a středně tlumí aktivitu P-glykoproteinu vede k 1,5 násobnému vzrůstu středních hodnot AUC rivaroxabanu a 1,4 násobnému zvýšení C_{max}. Tyto hodnoty nárůstu, ale nejsou brány za klinický podstatné. (Xalerto, 2008)

Zvýšená opatrnost musí být věnována i při současném užívání **induktorů CYP3A4**, čímž následně dochází ke snížení inhibice faktoru Xa. Mezi induktory CYP3A4 je řazen například rifampicin, fenobarbital, karbamazepin či přípravky s výtažky třezalky tečkované.

Při současném podání rivaroxabanu a rifampicinu, který je brán za silný induktor CYP3A4, docházelo až k 50 % poklesu střední hodnoty AUC rivaroxabanu.

Ve studiích zaměřených na zjištění interakce mezi rivaroxabanem a nesteroidními antiflogistiky nebyly zjištěny žádné významné souvislosti v míře krvácení. Obdobně i při zjišťování možnosti ovlivnění účinku léku při současném užívání aspirinu nebylo pozorováno ovlivnění antiagregačního účinku aspirinu, ani alternace účinku rivaroxabanu na faktor Xa. Studie byly zaměřeny i na srovnání interakcí mezi rivaroxabanem a glykosidem digoxinem, který je substrátem P-glykoproteinu. Žádné významné interakce nebyly však prokázány. Velkou část potencionálních pacientů užívajících rivaroxaban tvoří starší lidé, kteří jsou léčeni právě látkami tohoto typu, pro které jsou tyto vlastnosti rivaroxabanu velkou výhodou. (Nunokawa, 2009)

U kombinace enoxaparinu (40 mg) a 10 mg rivaroxabanu byl zjištěn aditivní vztah na inhibici f Xa, bez ovlivnění výsledků testů srážení krve – PT a APTT. Schopnost enoxaparinu ovlivnit farmakokinetiku rivaroxabanu nebyla zjištěna. Při podávání

antikoagulancí je vzhledem k možnosti vzniku krvácivých komplikací nutné dbát zvýšené opatrnosti. (Xalerto, 2008)

6.3. Klinické studie

Obdobně jako ostatní léčiva i rivaroxaban prošel přes několik klinických studií zaměřených jak na prokázání jeho vlastností, tak i na srovnání se současnými léky.

6.3.1. I fáze studií

V první fázi klinických studií byly potvrzeny předpokládané účinky rivaroxabanu a prokázáno, že pohlaví či hmotnost neovlivňují farmakodynamické nebo farmakokinetické účinky. Z konečných výsledků vyplynulo, že vstřebávání léčiva bylo zvýšeno (nárůst C_{max} a AUC) při současném podání s potravou. Zjištění minimální interakce s léky typu aspirinu, naproxenu a digoxinu rovněž přispělo k zahájení dalších fází testování. (Turpie, 2007)

6.3.2. II fáze studií

Studie II fáze byly provedeny k nalezení vhodné dávky a dávkovacího schématu. Studie **ODIXa-HIP** (548 pacientů) a **ODIXa-OD-HIP** (618 pacientů) byly uspořádány ke sledování ochranného účinku před vznikem ŽTE u pacientů po úplné náhradě kyčelního kloubu. Srovnávací léčbou byl enoxaparin 40 mg s.c. každých 24 hodin s preoperačním startem. Podávání rivaroxabanu bylo zahájeno 6-8 h po výkonu. Všichni pacienti podstoupili bilaterální venografii kontrastní látkou po 5-9 dnech léčby. Hlavní rozdíl ve studiích byl v podání dávky 2krát denně v případě první studie a jednou denně ve druhé studii, použitá dávka byla v rozmezí 2,5 – 40 mg rivaroxabanu. Hodnotícím ukazatelem, kterým byla asymptomatická a symptomatická trombóza a celková mortalita odpovídala 7-18 % po rivaroxabanu a 17 % po enoxaparinu ve studii podávání 2krát denně a 6-14 % proti 25 % při podávání jednou denně.

Velké krvácení bylo zaznamenáno v 0,8 – 5,4 % po rivaroxabanu proti 1,5 % po enoxaparinu a v 0,7- 5,1 % proti 1,9 %. Nebyl tak zaznamenán zásadní rozdíl mezi podáváním 2krát a jednou denně.

ODIX-KNEE (366 pacientů) byla studie prevence ŽTE po náhradě kolenního kloubu. Rivaroxaban byl podáván 2krát denně p.o. ve stejných dávkách jako v předchozích studiích a enoxaparin také 2krát denně v dávce 30 mg s.c. Výsledek byl 23-40 % po rivaroxabanu a 44 % po enoxaparinu. Velké krvácení v 0-7,5 % proti 1,9 %.

Byla provedena sdružená analýza (pooled analysis) výsledků těchto studií a stanoveno, že vhodná celková denní dávka rivaroxabanu je v rozsahu 5-20 mg, pro další studie byla použita dávka 10 mg jednou denně. (Mayer, 2010)

Studie ODIXa-DVT (Oral Direct inhibitor f Xa) byla zaměřena na použití k indikaci rivaroxabanu u flebotrombóz. ODIXa-DVT zahrnovala 613 pacientů, kterým byl podáván rivaroxaban dvakrát denně v dávkách 10, 20 nebo 30 mg ve srovnání s dávkou 40 mg enoxaparinu a antagonistů vitamínu K. Ultrasonografií byl zjištěn stejný vliv na velikost trombu rivaroxabanu jako standardních léčiv. (Karetová, 2009)

6.3.3. III fáze studií

6.3.3.1. RECORD studie

Cílem 4 provedených RECORD studií (REgulation of Coagulation in major Orthopaedic surgery reducing the Risk of DVT and PE) bylo ověření účinnosti a snášenlivosti rivaroxabanu v uvedených indikacích. Studie RECORD 1 a RECORD 2 byla provedena u nemocných po náhradě kyčelního kloubu, studie RECORD 3 a 4 po náhradě kolenního kloubu.

Ve studiích 1-3 bylo použito srovnání s enoxaparinem v dávce 40 mg jednou denně s.c., ve čtvrté studii byla pro porovnání použita dávka enoxaparinu 30 mg 2krát denně. Dávka rivaroxabanu byla vždy 10 mg jednou denně.

RECORD 1 prokázala výhodnost rivaroxabanu nad enoxaparinem, když léčba trvala v obou léčebných ramenech 31-39 dnů. Základní sledovaný ukazatel hluboká žilní trombóza, embolie plicnice a smrt se dostavil po rivaroxabanu u 18 pacientů z 1595 (1,1 %) a po enoxaparinu u 58 pacientů z 1558 (3,7 %), což odpovídá redukci relativního rizika 70 %. Větší účinek nebyl provázen častějším velkým krvácením.

RECORD 2 ověřovala klinickou výhodu prodlouženého podávání rivaroxabanu 31-39 dní oproti krátkodobému podávání enoxaparinu jen 10-14 dnů po výkonu. Hodnotící kritéria byla shodná jako u studie RECORD 1. Primární endpoint se vyskytl u 17 z 864 (2 %) pacientů ve skupině rivaroxabanu a v počtu 81 z 869 (9,3 %) ve

skupině enoxaparinu. Další endpoint (proximální trombóza, nefatální plicní embolie a smrt ze souvislosti s tromboembolizmem) byl zaznamenán u 0,6 % léčených rivaroxabanem a 5,1 % léčených enoxaparinem. Velké krvácení se objevilo u jednoho pacienta v obou skupinách. Klinicky významné malé krvácení bylo zaznamenáno v 6,5 % po rivaroxabanu a v 5,5 % po enoxaparinu.

RECORD 3 byla studie s trváním léčby 10-14 dnů sledovaná venografií u pacientů po náhradě kolenního kloubu. Celková frekvence HŽT, plicní embolie a smrti ze všech příčin odpovídala 9,6 % po rivaroxabanu a 18,9 % po enoxaparinu.

V RECORD 4 byl podáván rivaroxaban jednou denně 10 mg ve srovnání s enoxaparinem (30 mg 2krát denně s.c.). Byl zaznamenán -2,7 % rozdíl absolutního rizika ve prospěch rivaroxabanu. (Mayer, 2010)

Ve všech studiích RECORD byl rivaroxaban při operacích kloubů účinnější, jak ukázaly incidence flebotrombóz, plicních embolizací a celkových mortalit. Ukazatele proximálních trombóz a úmrtí následkem tromboembolizace byly rovněž ve prospěch rivaroxabanu. Výskyt tromboembolických příhod u operací kolenních kloubů klesl o 49 %, při operacích kyčelního kloubu až o 70 %.(obr.8.,9.)(Karetová, 2009)

Obr.8. – Výsledky studie RECORD (Kratochvílová, 2010)

RECORD 1: 70% snížení celkového rizika TEN a 88% redukce rizika významné tromboembolické příhody
RECORD 2: 79% snížení celkového rizika TEN a 88% redukce rizika významné tromboembolické příhody
RECORD 3: 49% snížení celkového rizika TEN a 62% redukce rizika významné tromboembolické příhody a 66% redukce rizika symptomatické příhody
RECORD 4 – 31% snížení rizika tromboembolické příhody i přesto, že dávky LMWH podávané v USA jsou ve srovnání s evropskými doporučeními vyšší

Obr.9. – RECORD studie, (Mayer 2010)

Tabulka 1. Studie, ve kterých byl srovnáván tromboprofylaktický účinek rivaroxabanu v jedné orální dávce 1x10 mg s enoxaparinem po náhradě kyčelního (kyč. kl.) nebo kolenního kloubu (kol. kl.).
*p < 0,001, x p = 0,03

Studie	Dávkování	Počet pacientů s hlubokou žilní trombózou	Počet velkých krvácení
RECORD 1 kyč. kl. rivaroxaban 35 dnů enoxaparin 35 dnů	1x 10 mg p. o. 1x 40 mg s. c.	18/1595 (1,1%) 58/1558 (3,7%) *	6 (0,3%) 2 (0,1%)
RECORD 2 kyč. kl. rivaroxaban 35 dnů enoxaparin 10–14 dnů	1x 10 mg p. o. 1x 40 mg s. c.	17/864 (2%) 81/869 (9,3%) *	1 (0,1%) 1 (0,1%)
RECORD 3 kol. kl. rivaroxaban 10–14 dnů enoxaparin 10–14 dnů	1x 10 mg p. o. 1x 40 mg s. c.	79/824 (9,6%) 166/878 (18,9%) *	7 (0,6%) 6 (0,5%)
RECORD 4 kol. kl. rivaroxaban 10–14 dnů enoxaparin 10–14 dnů	1x 10 mg p. o. 2x 30 mg s. c.	58/864 (6,7%) 82/878 (9,3%) x	10 (0,7%) 4 (0,3%)

6.3.3.2. EINSTEIN studie

Účinnost rivaroxabanu v léčbě žilní trombózy byla testována v programu **EINSTEIN**, který zahrnoval tři studie III. fáze – EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE A EINSTEIN EXT.

Do studie EINSTEIN DVT byli zařazeni pacienti s akutní symptomatickou hlubokou žilní trombózou bez symptomatické plicní embolie. Celkem 3 400 pacientů bylo randomizováno k podání rivaroxabanu (15 mg 2krát denně po dobu 21 dní, poté 20 mg jednou denně 3, 6 nebo 12 měsíců), nebo terapeutické dávky enoxaparinu 1 mg/kg hmotnosti 2krát denně po dobu 5 dní a poté warfarinu do cílového INR= 2,5. (Kvasnička, 2008)

Studie prokázala, že rivaroxaban vykazuje ve srovnání s terapií enoxaparinem a antagonisty vitamínu K velmi dobrou antikoagulační účinnost a bezpečnost.

Primární složený ukazatel (recidiva hluboké žilní trombózy a nefatální či fatální plicní embolie) byl zaznamenán u 2,1 % pacientů užívajících rivaroxaban a u 3 % nemocných léčených standardní terapií. EINSTEIN – DVT studie prokázala srovnatelný výskyt těžkých a klinicky relevantních krvácivých komplikací (8,1 % v obou skupinách). (Hořejší, 2010)

EINSTEIN-Extension studie porovnávala účinnost rivaroxabanu ve srovnání při podání placebo u sekundární prevence rekurentních symptomatických žilních trombóz a možnost rozšíření prevence u již proběhlé 6 až 12 měsíční terapie.

Rivaroxaban prokázal až 82 % snížení relativního rizika opakování VTE ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo. Studie prokázala výrazné snížení rizika opakujících příhod VTE. (<http://insciences.org>)

6.3.3.3. ROCKET AF studie

Studie **ROCKET AF** (Rivaroxaban Once daily oral direct FXa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) byla zaměřena na prokázání profylaktické účinnosti rivaroxabanu vůči tromboembolizaci při fibrilaci síní u 14 000 dobrovolníků. Ve studii byl použit pro srovnání warfarin při prevenci iktu u pacientů s arteriální fibrilací. Rivaroxaban byl podáván perorálně ve 20 mg denních dávkách, u pacientů s renálními obtížemi byla podávána dávka 15 mg jednou denně. Hladina warfarinu byla titrována na hodnotu 2,5 INR. Průměrná doba aplikace léků byla 18 měsíců, s minimální léčebnou aplikací 12 měsíců. Hlavním hodnotícím ukazatelem bylo množství iktů a systematických embolismů mimo CNS. (Bayer HealthCare, 2010)

V bezpečnosti obou léků přitom nebyl zaznamenán žádný rozdíl. Výskyt všech hemoragických komplikací byl stejný, hemoragických cévních mozkových příhod bylo při rivaroxabanu významně méně. Do studie ROCKET-AF přitom byli vybíráni velmi rizikovní pacienti – průměrný věk 73 let. Nemocní měli ve vysokém procentu závažné komorbidity a 55 % jich mělo v anamnéze prodělanou ischemickou CMP. (Hradec, 2010)

6.3.4. Probíhající studie

MAGELLAN (Multicenter, randomized, parallel Group Efficacy and safety study for the prevention of VTE in hospitalized medically ill patients comparing rivaroxaban with enoxaparin) je studie zaměřena na porovnání účinnosti rivaroxabanu a enoxaparinu u hospitalizovaných pacientů. Do studie bude zahrnuto přibližně 8 000 dobrovolníků, kterým bude aplikován rivaroxaban v dávce 10 mg jednou denně, po dobu 35 dnů. Enoxaparin bude aplikován s.c. v dávce 40 mg jednou denně po dobu 10 dnů.

Hodnocen bude výskyt asymptomatické proximální hluboké žilní trombózy, která bude detekována pomocí bilaterálního ultrazvuku. Následně bude hodnocena hluboká žilní trombóza, non-fatální následky plicní embolie a smrtelné příhody způsobené žilní trombózou. Konec této studie je předběžně plánován na konec roku 2011.

ATLAS ACS TIMI – 46 (Anti – Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to aspirin with/without thienopyridine therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrom) je studií zaměřenou na pacienty s akutním koronárním syndromem.

Do studie byli vybráni pacienti léčení aspirinem nebo kombinací aspirinu a thienopyridinových přípravků. Počet účastníků bude 3 000 a pravděpodobné ukončení studie je plánováno na rok 2012. Rivaroxaban bude podáván v 5, 10, 15 a 20 mg dávkách jednou nebo dvakrát denně.

Plánovaná doba léčby bude 6 měsíců. V první fázi studie budou hodnoceny výsledky laboratorních testů, elektrokardiogramu, krvácivé příhody. Ve druhé fázi bude hodnocen počet úmrtí, infarktů, mrtvic nebo ischemií. (Bayer HealthCare, 2010)

7. *Inhibitory trombinu*

K omezení aktivity trombinu jsou momentálně dostupné dvě hlavní skupiny látek. Jednou z možností je aplikace přímých inhibitorů – pentasacharidů nebo použití nepřímých inhibitorů.

Klasická cesta nepřímé inhibice trombinu probíhá pomocí aktivace antitrombinu III, přičemž hlavním nedostatkem této inhibice je neschopnost suprese trombinu vázaného v trombu. Po uvolnění trombinu z této vazby se tak koagulační kaskáda opětně rozbíhá. (Suchopár, 2009)

Jedním ze zástupců přímých inhibitorů je hirudin, který je produkován pijavicemi (*Hirudo medicinalis*). Deriváty ani analogy hirudinu nevyžadují součinnost s kofaktory a neovlivňují jiné koagulační faktory. Rekombinantní formou této látky vyrobenou DNA technologií je desirudin. Syntetický analog hirudinu je označován jako bivalirudin. Tyto látky jsou schopny blokace trombinu ve dvou místech – v místě vazby se substrátem a v aktivním serinovém místě molekuly proteázy trombinu.

Hirudin a jeho analoga mají značnou nevýhodu v parenterální aplikaci. Velké naděje jsou proto vkládány do dabigatranu etexilátu, který na rozdíl od svého předchůdce ximelagatranu nezpůsobuje hepatotoxicitu.

Nové inhibující molekuly jsou schopny inhibice jen v jednom místě trombinu.

Inovující látky jsou schopny vázat se na trombin volný i na formu, jenž je součástí trombu.

Účinek přímých inhibitorů trombinu je univerzálnější než nepřímých inhibitorů, ale jejich dosavadní nevýhodou je neznalost vhodného antidota. (Marek, 2005)

7.1. Dabigatran

Dabigatran je jedním z nových slibných perorálních **přímých inhibitorů volného i vázaného trombinu**. Dabigatran patří tedy mezi tzv. **gatran**y, jak jsou označováni i jiní zástupci přímých inhibitorů trombinu.

Pacientům je podáváno proléčivo dabigatran etexilát, které je následně metabolizováno na účinný dabigatran. **Za velkou přednost této látky se považuje bezpečnostní profil, nepřítomnost jakýchkoliv známek hepatotoxicity či lékových interakcí.**

Dabigatran rozšiřuje terapeutické možnosti při prevenci žilního tromboembolismu po elektivních náhradách kolenního a kyčelního kloubu, které jsou spojeny s vysokým rizikem výskytu venózního tromboembolismu včetně fatální plicní embolie. (Malý, 2008)

7.1.1. Chemické vlastnosti

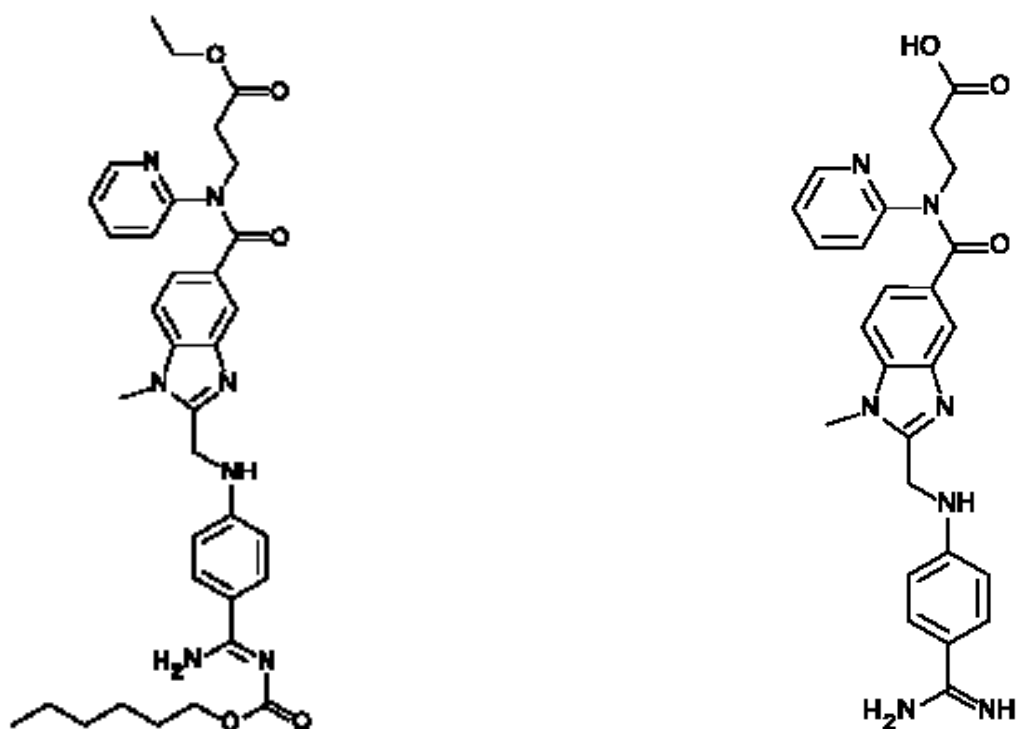
Chemický název pro dabigatran etexilát je Ethyl3-[[[2-[[[4-(N'-(hexyloxy)carbonyl] carbamimidoyl]phenyl)amino]methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]karbonyl](2-pyridinyl)amino}propanoat. Samotný dabigatran byl pojmenován jako N-[[[2-[[[4-(aminoiminomethyl)phenyl]amino]methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]karbonyl]-N-2-pyridinyl-β-alanin. Sumárním vzorcem je sloučenina dabigatranu etexilátu popsána jako C₃₄H₄₁N₇O₅ s molekulovou hmotností 627.734 g/mol. (www.wikipedia.com (e))
Při studiu chemických vlastností nebyly zjištěny žádné chirální centra a tedy ani žádné enantiomery.

Hodnota rozdělovacího koeficientu v neutrálním prostředí byla určena log P = 3,8. Rozpustnost je silně závislá na pH, sloučenina vykazuje zvýšenou rozpustnost v kyselém prostředí. Dabigatran etexilát je nejlépe rozpustný v metanolu a téměř nerozpustný v etylacetátu. (Pradaxa, 2008)

Samotná forma dabigatranu díky své značné polaritě není pro perorální podání příliš vhodná, proto je látka podávána ve formě dabigatranu etexilátu, která má usnadnit vstřebávání v gastrointestinálním traktu. Dabigatran etexilát byl vytvořen přidáním ethylové skupiny na karboxylovou část a přidáním hexyloxykarbonylového postranního řetězce na amidovou skupinu (obr. 10.). (Stangier, 2009)

Dabigatran etexilát je schopen polymorfismu ve dvou formách. Forma I je bezvodou strukturou, zatímco forma II je charakterizována jako hemihydrát. (Pradaxa p.i., 2008)

Obr. 10.- Dabigatran etexilát a dabigatran, (www.wikipedia.com, 2010 (e))



7.1.2. Farmakodynamické vlastnosti

Proléčivo dabigatran etexilát je v těle rychle enzymaticky přeměněno na účinnou formu dabigatranu, přímý inhibitor trombinu. Dabigatran je schopen reversibilní inhibice volné i vázané formy trombinu a následně způsobené agregace trombocytů. Inhibiční koncentrací (IC₅₀) byla stanovena koncentrace 10 nmol/l. Dabigatran má schopnost v závislosti na své koncentraci i inhibice tkáňového faktoru. Tato schopnost naznačuje možné použití látky při prevenci venózních i arteriálních trombóz, která je více závislá na agregaci trombocytů.

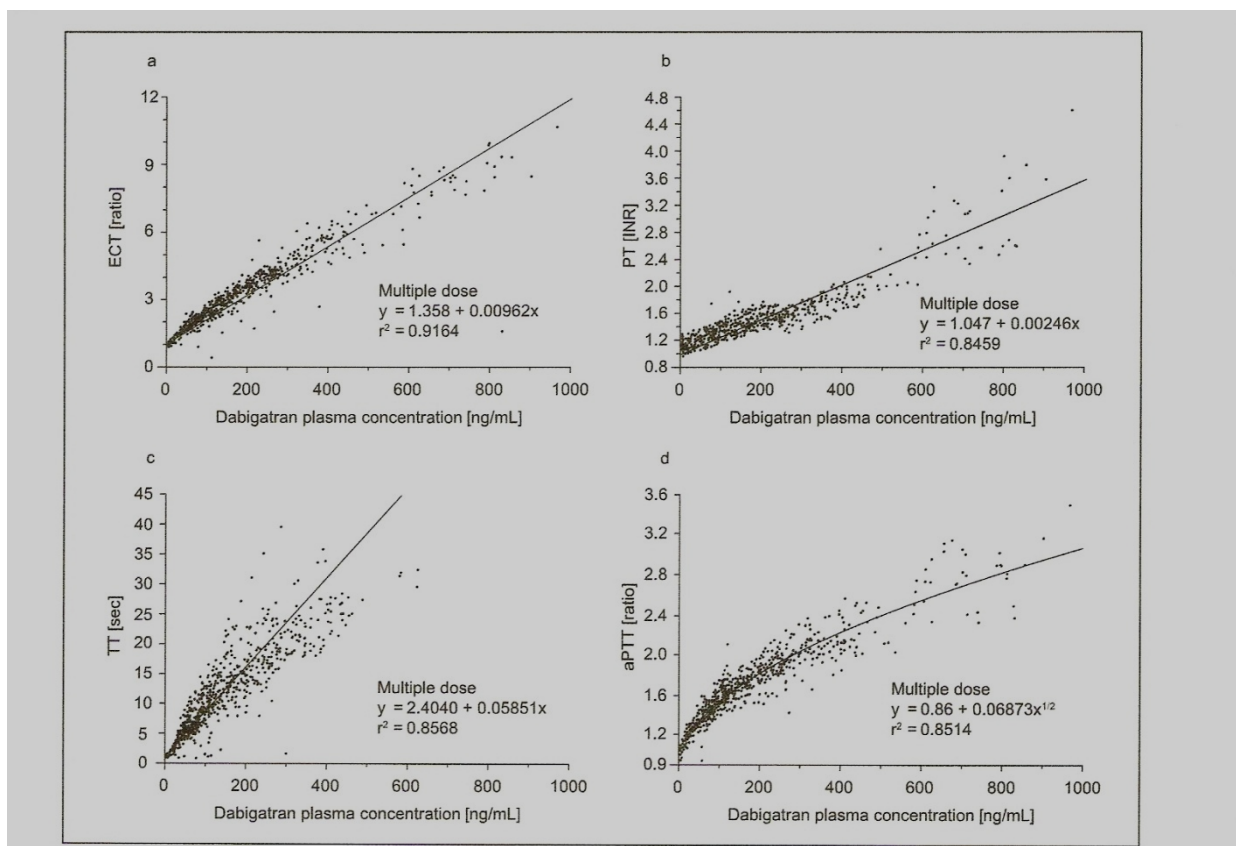
Přípravek však není schopen inhibice agregace krevních destiček po stimulaci arachidonovou kyselinou, kolagenem či adenosindifosfátem. (Sanford, 2008)

Inhibice trombinu je závislá na interakci jen s jednou ze tří domén trombinu, a to výhradně s aktivní doménou. V průběhu inhibice dochází k interakci mezi Asp¹⁸⁹ trombinu a bazickou funkční skupinou inhibitoru. Schopnost reverzibilní vazby umožňuje bezpečnější a předvídatelnější účinek. (Squizzato, 2009)

Po perorálním podání dabigatranu etexilátu bylo dosaženo maximální koncentrace za 2 hodiny, s poločasem účinnosti 9 hodin při podání 150 mg látky. (Blech, 2008)

K přesnému stanovení hladiny není vhodné použití aktivovaného parciálního tromboplastinového testu ani protrombinového času. Metodiku trombinového testu lze použít při průkazu menších koncentrací dabigatranu než 600 ng/l, při kterých je dosaženo maximálního měřitelného času koagulometrem. Značnou nevýhodou tohoto testu jsou nestandardizované reagensie k tomuto měření mezi laboratořemi. Momentálně nejlepším testem k popisu hladiny dabigatranu je ecarinový test, který charakterizuje přípravek lineárně a v neomezeném rozsahu koncentrací. Tento typ testu není však běžně v laboratořích prováděn a ani standardizován (obr.11). V současné době tedy není žádný oficiálně doporučený test, kterým by bylo možno měřit hladinu dabigatranu. (Pradaxa, 2008)

Obr. 11 – Vztah mezi prodloužením jednotlivých testů a velikosti dávky dabigatranu, (Ryn, 2010)



7.1.3. Farmakokinetické vlastnosti

7.1.3.1. Absorpce

K usnadnění absorpce dabigatranu etexilátu, který je podáván ve formě tablet, tvoří jádro těchto tablet kyselina vinná. Tato kyselina má zajistit kyselé prostředí v gastrointestinálním traktu, zlepšit rozpustnost a absorpci látky.

Celková biologická dostupnost dabigatranu etexilátu tvoří přibližně 6,5 %, která nezávisí na dávce a není ovlivněna ani současným příjmem potravy.

V průběhu studií bylo u zdravých dobrovolníků dosaženo maximální koncentrace (C_{max}) a antikoagulačního efektu zhruba 0,5 – 3 hodiny od podání. U pacientů po operaci bylo těchto hodnot dosaženo v průměru za 6 hodin. Prodloužení doby nástupu je důsledkem anestezie, snížení motility gastrointestinálního traktu po operaci a charakteru chirurgického zásahu. Toto prodloužení je však pozorováno jen první den po operaci.

Při současném podávání dabigatranu etexilátu a inhibitoru protonové pumpy bylo zaznamenáno snížení C_{max} o 20 až 25 %. (Stangier, 2009)

7.1.3.2. Distribuce

V průběhu studií byla zjištěna jen mírná vazba dabigatranu na plazmatické bílkoviny a to přibližně 35 %, jenž byla nezávislá na koncentraci.

Distribuční objem dabigatranu byl určen na 60 - 70 l, což převyšuje celkový objem tělesné vody. Tato charakteristika značí mírnou tkáňovou distribuci látky. Biologický poločas dabigatranu se pohybuje mezi 12 až 17 hodinami. (Pradaxa,p.i., 2009)

7.1.3.3. Metabolismus

Dabigatran etexilát je v organismu po podání metabolizován na účinnější formu, dabigatran. První biotransformace probíhá již ve střevní stěně deesterifikací na dabigatran. (Bultas, 2009),

Na metabolismu se v hlavní míře podílejí mikrosomální karboxylesterasy, jejichž působením vznikají intermediáty s označením BIBR 1087 SE a BIBR 951 CL.

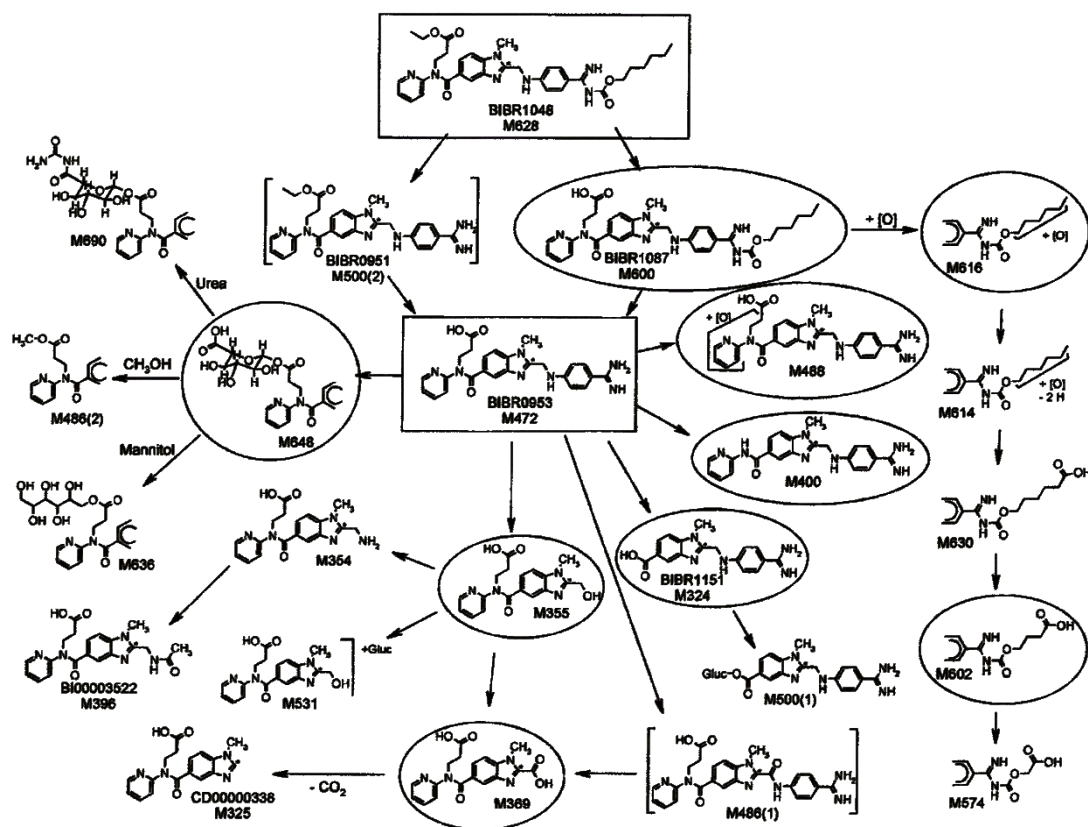
Celá přeměna má charakter hydrolyzační reakce. Při studii in vivo metabolismu dabigatranu bylo zjištěno, že meziproduct BIBR 951 CL byl zcela přeměněn na

dabigatran. Intermediát s označením BIBR 1087 SE však nebyl zcela konvertován a částečně byl vylučován stolicí (obr.12).

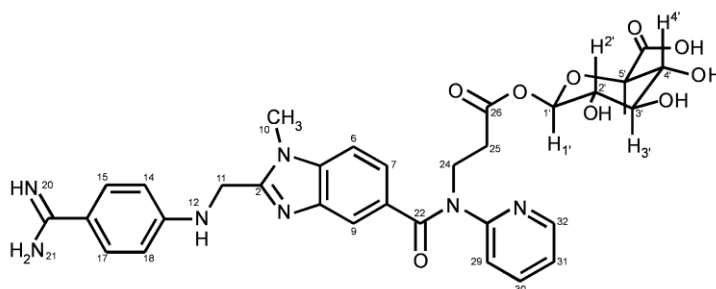
Dabigatran je metabolizován v hlavní míře přes tvorbu 1-O-acylglukuronidu (obr.13.), který je vytvářen neenzymatickým přesunem acylové skupiny. V průběhu studií byly objeveny další 3 polohové izomery tohoto acylglukuronidu. Známky jiných metabolitů byly zjištěny jen v minimálním množství a jen velmi citlivými metodami. Acylglukuronidy pravděpodobně přispívají k celkovému efektu léčiva, jelikož v průběhu zkoušení prodloužily aktivovaný parciální tromboplastinový test (aPTT) obdobně jako dabigatran. (Blech, 2008)

Ve studiích nebyl prokázán induktivní nebo represivní vliv na jaterní cytochromy CYP, nebyl prokázán ani významný metabolismus dabigatranu těmito enzymy. **V důsledku minimálního ovlivnění enzymů CYP dochází i k minimálním interakcím s léčivem, které jsou právě těmito enzymy metabolizovány nebo ovlivňují jejich činnost.** (Sanford, 2008)

Obr. 12. – Metabolismus dabigatranu etexilátu a dabigatranu, (Blech, 2008)



Obr.13.- Chemická struktura dabigatranu β -1-O-acylglucuronid, (Ebner, 2010)



7.1.3.4. Eliminace

Dabigatran je až z 80 % vylučován močí v nezměněné podobě zhruba rychlostí glomerulární filtrace. Acylglukuronidy jsou převážně vylučovány žlučí a jen minimální množství bylo detekováno v moči.

Vzhledem k vylučovací cestě je dabigatran kontraindikován u pacientů s renální insuficiencí. (Stangier, 2009)

7.2. Lékové interakce

Dabigatran etexilát svou vlastností minimálního ovlivnění cytochromu P450 vykazuje jen ojedinělé lékové interakce.

Podání tohoto léčiva by však mělo být zvažováno při současném podání některých jiných antikoagulancií a antiagregancií. Komplikace mohou nastat při současném podání dabigatranu etexilátu a např. nefrakcionovaného heparinu a jeho derivátů, nízkomolekulárních heparinů, trombolytik, antagonistů receptoru GPIIb/IIIa, klopidoogrelu či antagonistů vitamínu K. Výjimkou je podání nefrakcionovaného heparinu v dávkách, jenž jsou nutné k udržení průchodnosti centrálních žilních nebo arteriálních katetrů. V těchto případech je však nutno pacienta pečlivě sledovat.

Zvýšená pozornost k pacientům je rovněž doporučována v případě současného podání nesteroidních antirevmatik s eliminačním poločasem > 12 hodin.

V průběhu studií byly sledovány interakce mezi některými inhibitory efluxního přenašeče glykoproteinu P (amiodaron, verapamil, klarithromycin) a dabigatranem etexilátem, který je jeho substrátem.

Při podání jednorázové dávky **amiodaronu** v 600 mg bylo zjištěno navýšení plochy pod křivkou (AUC) dabigatranu o 60 % a maximální koncentrace (C_{max}) se zvýšila o 50 %. Mechanismus tohoto ovlivnění však nebyl doposud vysvětlen. Tato interakce vzhledem k dlouhému poločasu amiodaronu se může vyskytovat i po několika týdnech od vysazení amiodaronu.

Míra vzájemného ovlivnění **verapamilu** a dabigatranu v průběhu testování závisela na načasování podání a formě verapamilu. Největší zvýšení charakteristik dabigatranu bylo sledováno při podání první dávky verapamilu ve formě s okamžitým uvolňováním, podaného jednu hodinu před podáním dabigatranu etexilátu. Hodnota plochy pod křivkou (AUC) se zvýšila o 150 % a maximální koncentrace (C_{max}) se navýšila o 180 %. Menší ovlivnění bylo pozorováno při podání forem verapamilu s prodlouženým uvolňováním nebo po podání opakovaných dávek.

Pozorování pacienta je v těchto případech doporučeno k zaznamenání případného krvácení či anémie. Při současném podání obou léčiv u nemocných s normální renální funkcí je doporučena úprava dávky dabigatranu etexilátu.

Minimální navýšení charakteristik dabigatranu etexilátu bylo zaznamenáno při podání verapamilu za 2 hodiny od podání dabigatranu etexilátu. Minimální ovlivnění je přisuzováno úplné absorpci dabigatranu.

Při současném podání s **klarithromycinem** došlo k navýšení jednotlivých parametrů o méně jak 20 %.

Zvýšené riziko interakcí bylo zaznamenáno při podání silných inhibitorů glykoproteinu P. Podání **chinidinu** je kontraindikováno.

Induktory glykoproteinu P (např. třezalka tečkovaná, morfin, rifampicin) rovněž mohou ovlivnit míru expozice dabigatranu.

Účinnost dabigatranu může být změněna při podávání léku ovlivňujících žaludeční pH. Při současném podání s pantoprazolem bylo pozorováno snížení plochy pod křivkou plazmatické koncentrace dabigatranu přibližně o 30 % v závislosti na čase. (Pradaxa p.i., 2009)

7.3. Klinické studie

Dabigatran obdobně jako ostatní léčiva musel projít několika klinickými studiemi a některé stále probíhají. Hlavní pozornost byla zaměřena na výsledky zkoušení ve srovnání dabigatranu a současných léčivých přípravků.

7.3.1. II fáze studií

V rámci II fáze studií byly významné čtyři samostatné studie – **BISTRO I**, **BISTRO II**, **PETRO** a **PETRO-EX** (obr.14). V těchto studiích bylo cílem zjistit optimální dávkování dabigatranu a jeho bezpečnost.

Ve studiích BISTRO (Boehringer Ingelheim Study in Thrombosis) byl dabigatran porovnáván s enoxaparinem u nemocných podstupujících celkovou náhradu kolenního nebo kyčelního kloubu jako prevence VTE.

Z výsledku studie BISTRO II, v jejíž průběhu byl dabigatran podáván 1 - 4 hodiny po operaci po dobu 6 - 10 dní, byla stanovena optimální dávka dabigatranu v rozmezí 100 - 300 mg. U dávek 300 mg a 450 mg byla prokázána větší účinnost, ale podávání bylo spojeno s větším výskytem závažných krvácení ve srovnání s enoxaparinem, který byl podáván v dávce 40 mg jednou denně.

V průběhu studií PETRO (Prevention of Embolic and ThROmbotic Events) byl dabigatran srovnáván s warfarinem u pacientů s fibrilací síní jako prevence tromboembolie. Ve studiích PETRO byl dabigatran podáván v dávce 150 mg dvakrát denně a byla prokázána stejná účinnost jako měl warfarin.

(Malý, 2008)

Obr.14.-Klinické fáze studií dabigatranu, (Malý, 2008)

	BISTRO I	BISTRO II	PETRO	PETRO-EX
indikace podání	THR	THR/TKR	fibrilace síní	fibrilace síní
počet nemocných	314	200	502	353
testované dávky	25–600 mg	100–450 mg	100–600 mg	300 mg
komparátor		enoxaparin 40 mg/den	warfarin (INR 2,0–3,0)	
sledovaný cíl	účinnost/ bezpečnost	účinnost/ bezpečnost	účinnost/ bezpečnost	účinnost/ bezpečnost

THR – náhrada kyčelního kloubu; TKR – náhrada kolenního kloubu

7.3.2. III fáze studií

V rámci III fáze studií byl zahájen velký program **RE-VOLUTION** (obr.15), ve kterém byla sledována účinnost a bezpečnost dabigatranu v pěti hlavních léčebných oblastech.

Tři oblasti byly zaměřeny na použití dabigatranu u nemocných jako primární prevence, léčba a sekundární prevence VTE. Jeden úsek je zaměřen na zjištění účinnosti prevence mozkové příhody u fibrilace síní. V dalším z těchto úseků bude sledována úspěšnost sekundární prevence srdečních příhod u nemocných s akutním koronárním syndromem.

Tab. 6 KLINICKÉ STUDIE S DABIGATRANEM V RÁMCI PROGRAMU RE-VOLUTION

RE-VOLUTION klinické studie	indikace (sledování)	hodnocení
RE-MODEL	primární prevence VTE po TKR (Evropská unie, Jižní Afrika, Austrálie)	dabigatran byl stejně účinný a bezpečný jako enoxaparin (40 mg) v prevenci VTE a při snižování celkové mortality [12]
RE-NOVATE	primární prevence VTE po THR	dabigatran byl stejně účinný a bezpečný jako enoxaparin (40 mg) v prevenci VTE a při snižování celkové mortality [13]
RE-MOBILIZE	primární prevence VTE po TKR (Severní Amerika)	primární cíl: dabigatran vs. enoxaparin (60 mg) v prevenci VTE a celkové mortality selhal (rozdílly byly převážně ve výskytu asymptomatických distálních DVT, ale výskyt významných VTE byl u všech léčebných skupin podobný při nízké frekvenci krvácení) [14]
RE-COVER	léčba akutního VTE	nábor probíhá (v plánu cca 2550 pacientů)
RE-MEDY	sekundární prevence VTE	nábor probíhá (v plánu cca 2000 pacientů)
RE-SONATE	sekundární prevence VTE	nábor probíhá
RE-LY	prevence mozkové příhody při fibrilaci síní	nábor je ukončen
RE-DEEM	sekundární prevence srdečních příhod u akutního koronárního syndromu	fáze II klinického zkoušení, nábor probíhá

VTE – venózní tromboembolismus, THR – náhrada kyčelního kloubu, TKR – náhrada kolenního kloubu

Velká pozornost byla zaměřena na úsek **RE-COVER**, který měl charakter randomizované celosvětové a dvojitě zaslepené studie. V tomto úseku byl dabigatran etexilát podáván ve 150 mg dvakrát denně. Cílem této studie bylo porovnat účinnost a bezpečnost ve srovnání s warfarinem. Primárně sledovaným cílem bylo sledování rekurentní symptomatické akutní žilní tromboembolie a úmrtí s tímto spojené. Sekundárním cílem účinnosti bylo zaznamenání výskytu rekurentní symptomatické akutní žilní tromboembolie a všech úmrtí, symptomatické hluboké žilní trombózy, symptomatické plicní embolie, úmrtí související s akutní žilní tromboembolií a všechna úmrtí. Bezpečnost látky byla posuzována na základě výskytu krvácení, nežádoucích účinků, výsledků laboratorních vyšetření a výskytu akutního koronárního syndromu.

Z výsledků studie vyplynula stejná účinnost obou látek. U skupin užívajících dabigatran etexilát bylo zaznamenáno snížení rizika závažných nebo klinicky významných krvácení o 37 %. (Hořejší, 2009)

Studiemi **RE-MODEL** (totální náhrada kolenního kloubu), **RE-NOVATE** (elektivní náhrada kyčelního kloubu) a **RE-MOBILIZE** (totální náhrada kolenního kloubu) byla potvrzena obdobná účinnost dabigatranu ve srovnání s enoxaparinem (obr.16).

Obr.16.– Studie RE-MODEL, RE-NOVATE, RE-MOBILIZE, (Penka, 2009)

	RE-MODEL	RE-NOVATE	RE-MOBILIZE
Počet pacientů	2101	3494	2615
Lokalizace	Evropa, Austrálie, Jižní Afrika	Evropa, Austrálie, Jižní Afrika	Severní Amerika
Cílová populace	TKR	THR	TKR
Testovaná dávka	Pradaxa® 150 a 220 mg 1x/d	Pradaxa® 150 a 220 mg 1x/d	Pradaxa® 150 a 220 mg 1x/d
První dávka	1–4 h post-op	1–4 h post-op	6–12 h post-op
Referenční terapie	enoxaparin 40 mg 1x/d post-op	enoxaparin 40 mg 1x/d post-op	enoxaparin 30 mg 2x/d (60 mg) post-op
Délka terapie	6–10 dní	28–35 dní	12–15 dní

TKR – total knee replacement, THR – total hip replacement, post-op – postoperačně

Studie **RE-MEDY** posuzuje účinnost léčby dabigatranem u sekundární prevence žilního tromboembolismu, která zahrnuje pacienty s akutní symptomatickou žilní tromboembolickou příhodou léčenou 3-6 měsíců.

RE-SONATE studie pracuje s pacienty se symptomatickou VTE léčenou antivitamíny K 6-18 měsíců před podáváním dabigatranu. Výsledky těchto studií však nejsou v současné době zveřejněny. (Penka, 2009)

7.3.2.1. Studie RE-LY

Jednou ze studií, ve které byl použit pro srovnání dabigatranu warfarin byla i velká studie **RE-LY** (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy). Tato studie je součástí velkého programu RE-VOLUTION.

RE-LY studie byla zaměřena na zjištění možností využití dabigatranu u nemocných s fibrilací síní. Studie RE-LY je dosud největší studií zabývajících se možnostmi antikoagulační léčby u tohoto typu nemocných. (Vojáček, 2009)

V této studii bylo zahrnuto přes 18 000 pacientů ze 44 zemí. Do studie byli zařazeni pacienti s non-valvulární fibrilací síní a nejméně s jedním rizikovým faktorem pro mozkovou příhodu (předchozí cévní mozková příhoda, transitorní ischemická ataka, systémová embolizace, dysfunkce levé komory srdeční, věk 75 let, věk 65 let spolu s diabetem mellitus či koronární chorobou srdeční).

Primárním cílem studie bylo zaznamenání cévní mozkové příhody a systémové embolizace. (Wildová, 2009)

Pacienti byli sledováni v pravidelných tříměsíčních intervalech. Během studie byla pravidelně vyšetřována hladina hodnoty INR u skupiny pacientů s warfarinem a u všech testovaných osob byly zjišťovány hodnoty jaterních markerů. Nemocní ve studii RE-LY byli sledováni průměrně 2 roky.

Po úspěšných studiích II. fáze byly určeny dávky dabigatranu pro studii RE-LY – 150 mg a 110 mg dvakrát denně, bez nutnosti monitorace. (Vojáček, 2009)

Dávky dabigatranu ve 150 mg prokázaly větší účinnost v redukci výskytu cévních mozkových příhod a systémového embolismu v porovnání s warfarinem při stejné frekvenci velkých krvácení. U pacientů, kterým byla podávána dávka 110 mg dabigatranu v porovnání s warfarinem, byl zaznamenán obdobný výskyt mozkových příhod a systémových embolizací. U této skupiny pacientů byl však počet velkých krvácivých komplikací nižší. Obě dávky dabigatranu prokázaly vyšší účinnost u výskytu intrakraniálního krvácení.

Vědci z těchto výsledků předpokládají, že dávky 150 mg dabigatranu budou lepší pro pacienty v nižším riziku krvácení pro protektivitu před systémovou embolizací. U pacientů s vyšším rizikem by měla být naopak podána dávka 110 mg dabigatranu, kvůli lepšímu bezpečnostnímu profilu dabigatranu a současné embolické protekci.

(Jaklová, 2010)

Studie prokázala výrazné snížení rizika cévní mozkové příhody a systémové embolizace o 34 % u nemocných s fibrilací síní ve srovnání s nastavenou léčbou warfarinem a bez zvýšeného rizika závažného krvácení. V klinické praxi je warfarin zásluhou svých omezení vhodný pouze u 51 % nemocných s diagnózou fibrilace síní a s rizikem cévní mozkové příhody. Z tohoto počtu méně jak polovina pacientů má správně nastavenou a kontrolovanou léčbu. Pro tyto pacienty bude možnost léčby dabigatranem etexilátem pravděpodobně mnohem bezpečnější a lepší alternativou než doposud užívaný warfarin. (Wildová, 2009)

Studie RE-LY mimo jiné prokázala lehké navýšení množství infarktů u nemocných léčených dabigatranem (u 110 mg dávek 0,72 % a u 150 mg dávek 0,74 %) oproti 0,53 % u pacientů s warfarinem, i vyšší počet dyspepsií a nutnosti přerušit léčbu u pacientů s dabigatranem. (Vojáček, 2009)

V rámci klinického hodnocení RE-LY studie byly zveřejněny pozitivní výsledky analýzy podskupiny pacientů. Z hodnocení vyplývá, že pacienti s atriální fibrilací po předchozí cévní mozkové příhodě nebo transitorní ischemické atace mohou značně profitovat z léčby dabigatranem etexilátem. Dílčí analýza výsledků studie RE-LY zahrnovala 3 623 pacientů s atriální fibrilací, kteří před zařazením do studie prodělali cévní mozkovou příhodu nebo transitorní ischemickou ataku. Výsledky analýzy byly v souladu s výsledky studie týkajícími se hlavních cílů – účinnosti a bezpečnosti. (MedTrib, 2010)

Dosavadní pokusy nahradit warfarin u nemocných s fibrilací síní ukázaly, že léčba kyselinou acetylsalicylovou je u těchto pacientů neúčinná. Kombinace kyseliny acetylsalicylové a clopidogrelu prokázala sice větší účinnost v prevenci embolizace u nemocných s fibrilací síní než samotná acetylsalicylová kyselina, ale výrazně menší účinnost než warfarin. Dabigatran by se tak mohl stát vhodnou alternativou. (Vojáček, 2010)

8. Závěr:

Vzhledem k nárůstu trombotických a tromboembolických onemocnění je užívání antikoagulancií v populaci značně rozšířeno. Antikoagulační léčiva jsou nepostradatelným prvkem v prevenci a léčbě tromboembolických onemocnění.

Tento druh léčiv je v současné době podáván pacientům pro léčbu akutního tromboembolického stavu či pro ovlivnění dlouhodobějšího stavu koagulace.

V minulosti byla tradiční antikoagulační léčba založena na podávání kumarinů, nefrakcionovaného a frakcionovaného heparinu. Tyto látky ale mají značné limity. Léčiva kumarinového typu jsou pro pacienty rizikové především z důvodů velké variability v antikoagulačním účinku, lékových a potravinových interakcí a nutnosti monitorace hladiny léčiva.

Obdobně i aplikace heparinů má svá negativa - účinek heparinů je závislý na další molekule (antitrombinu), neschopnost ovlivnit již vázaný trombin, riziko vzniku trombocytopenie, osteoporózy. Obě tyto velké skupiny léčiv navíc ovlivňují několik faktorů zároveň.

V současné době se vývoj antikoagulancií zaměřuje na vývoj nových látek selektivně zaměřených pouze na jednu složku v koagulační kaskádě. Značný pokrok byl zaznamenán ve skupině přímých inhibitorů f Xa (tzv. xabanů). Faktor Xa je součástí tzv. vnější i vnitřní cesty krevního srážení, takže jeho inhibice je značně účinná. Jednou z látek zaměřených na f Xa je rivaroxaban, který je v současné době schválen pro podávání u pacientů podstupující náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. Rivaroxaban v průběhu studií prokázal svou bezpečnost i účinnost ve srovnání se stávajícími léčivy.

Druhou nadějnou skupinou látek jsou tzv. gatrany, zaměřené na přímou inhibici trombinu. Trombin přeměňuje fibrinogen na fibrinové monomery, což vede za přispění f XIIIa ke vzniku nerozpustného fibrinu. Zamezení koagulace na úrovni působení trombinu je schopen dabigatran. Dabigatran stejně jako rivaroxaban v klinických studiích potvrdil svou účinnost i bezpečnost u indikací náhrad kolenního a kyčelního kloubu. V rámci klinických studií byl navíc účinek dabigatranu zkoumán v prevenci mozkových příhod při fibrilaci síní (RE-LY studie), zde prokázal značné snížení rizika výskytu cévní příhody ve srovnání s warfarinovou léčbou.

Vzhledem k pozitivnímu profilu obě tyto nové látky pravděpodobně rozšíří dosavadní antikoagulační léčbu. V budoucnu lze očekávat, že jejich aplikace bude povolena i v dalších indikacích.

9. Zkratky:

ADAMTS 13 – depolymeráza von Willenbrandova faktoru

APTT – aktivovaný parciální tromboplastinový test

AUC – plocha pod křivkou

CMP – cévní mozková příhoda

EKG – elektrokardiogram

FS – fibrilace síní

HIT – heparinem indukovaná trombocytopenie

ICHDK – ischemická choroba dolních končetin

ICHS – ischemická choroba srdeční

INR – international normalization ratio, vyjádření hodnoty tromboplastinového testu

ISI – mezinárodní index citlivosti

LDL – lipoprotein o nízké hustotě

LMWH – nízkomolekulární heparin

MAO – monoamin oxidáza

NADH - Nikotinamid adenin dinukleotid

NADPH - Nikotinamid adenin dinukleotid fosfát

PAI -1 - inhibitor aktivátoru plasminogenu typu 1

PARs – receptory aktivované proteázami

PF 4 – destičkový faktor 4

PIVKA – protein induced by vitamin K absence, nefunkční koagulační faktory

POCT – point of care testing, přístroje k měření hodnot samotným pacientem

PT – protrombinový test

TEP – totální endoprotéza

TEN – tromboembolická nemoc

TF – tkáňový faktor

TFPI - inhibitor tkáňového faktoru

TIAs – transitorní ischemická ataka

tPA – tkáňový aktivátor plasminogenu

UFH – nefrakcionovaný heparin

VKOR – enzym vitamín K epoxid reduktáza

vWF – von Willenbrandův faktor

10. Literatura:

Bayer HealthCare. *About rivaroxaban clinical studies*, publikováno 11.1.2010 (cit.:9.3.2010), dostupné z:
www.xarelto.com/html/press/pdf/About_Rivaroxaban_Clinical_Studies.pdf.

Becker, C.R., Thrombin: Structure, Biochemistry, Measurement, and Status in Clinical Medicine, *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 1998; 5:215–229

Blech S., The Metabolism and Disposition of the Oral Direct Thrombin Inhibitor, Dabigatran, in Humans, *Drug Metabolism and Disposition* 2008; 3: 386-399

Buliková, A., Penka M., *Inhibitory faktorů Xa*, publikováno: 2006 (cit. 12.1.2010), převzato z: http://www.kardiologickeforum.cz/pdf/kf_06_01_07.pdf

Bultas, J., Význam lékových interakcí a farmakogenetických faktorů v léčbě trombotických stavů – fakta a mýty, *Medicína po promoci*, 2009; 10:(SUPPL č.2.): 36-44

Bytešník, J., Novinky ve farmakologické léčbě fibrilace síní, *Lékařské listy*, 2009, č.20., str.16-18
dostupné z: <http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xbcr/zc/practicus-2009-05.pdf>

Ebner T., Dabigatran acylglucuronide, the major human metabolite of dabigatran: in vitro formation, stability and pharmacological activity, *Department of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2010; 38:1567-1575

Francis, W, *New Issues in Oral Anticoagulants*, publikováno 2008 (cit.13.1.2010), dostupné z:
<http://asheducationbook.hematologylibrary.org/cgi/content/full/2008/1/259>

Hořejší, J., Další studie s dabigatranem potvrzuje jeho perspektivnost, *Medical Tribune*, 2009, r.5., č. 36.,A7

Hořejší, J., Antikoagulační léčba v ordinaci praktického lékaře, *Medical Tribune*, 2009(b), r.5., č. 34.,B2

Hradec, J., Býma, S., *Ischemická choroba srdeční*, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2009, str.2-3, ISBN 978-80-86998-36-7

Hradec, J., Kardiologickému Chicagu dominovala fibrilace síní, *Medical Tribune*, 2010, r.6, č. 28,B1

http://194.213.51.6/olm/soubsys/mutacecyp450_VKORC1.pdf (cit. 7.11.2009)

<http://cs.wikipedia.org/wiki/Hemokoagulace> , 28.6.2010 (cit.9.7.2010) (a)

http://cs.wikipedia.org/wiki/Protrombinov%C3%BD_%C4%8Das#Mezin.C3.A1rodn.C3.AD_normalizovan.C3.BD_pom.C4.9Br_.28INR.29 , 12.9.2010, (cit. 14.11.2010) (b)

http://cs.wikipedia.org/wiki/Faktor_X ,28.6.2010, (cit. 9.7.2010)(c)

<http://cs.wikipedia.org/wiki/Protrombin>, 28.6.2010, (cit. 9.7.2010) (d)

<http://en.wikipedia.org/wiki/Dabigatran>, 13.9.2010, (cit. 15.10.2010) (e)

http://medicabaze.cz/index.php?sec=term_detail&tname=Fibrilace+s%C3%ADn%C3%AD&termId=419&h=fibrilace+s%C3%ADn%C3%AD#jump, 2007 (cit. 13.11.2010)

<http://pharmaxchange.info/presentations/Direct%20FXa%20Inhibitors.html>, 2007, (cit.12.11.2010)

<http://www.cpzp.cz/clanek/1631-0-Ischemicka-choroba-srdecni-ICHS.html> (cit. 12.11.2010)

<http://www.ikem-kardiologie.cz/pro-pacienty/co-u-nas-lecime/fibrilace-sini.html>,
2009 (cit. 12.11.2010)

<http://www.imalab.cz/clanek/186-aptt-aktivovany-parcialni-tromboplastinovy-cas.aspx> (cit. 30.11.2010)

http://www.medicina.cz/odborne/clanek.dss?s_id=8130&s_ts=40070,6725 (cit.
9.1.2011)

<http://www.nemoci.vitalion.cz> , 2007 (cit. 12.11.2010)

<http://www.onhb.cz/article.asp?nArticleID=187&nLanguageID=1>, 2011, (cit.
13.1.2011)

<http://www.sukl.cz/archiv-fi-2004-2006>, 2007 (cit.21.10.2010)

http://www.zdravcentra.sk/cps/rde/xbcr/zcsk/07-08_2005.pdf, 2005, (cit.
20.10.2010)

Chaplin, S, Rivaroxaban: a new orally active direct inhibitor of Factor Xa, *Future Prescriber*, 2008; 9:11-19

Jaklová, I., Studie RE-LY: končí půlstoletí warfarinu?, *Medical Tribune*, 2010, r. 6., č. 21., C5

Karetová, D., Bultas, J., *Farmakoterapie tromboembolických stavů*, vydání 1., Praha: Maxdorf Jessenius, 2009, str. 10-29, 40-88, ISBN 978-80-7345-184-4

Karetová, D., Nová antikoagulancia v léčbě kardiovaskulárních chorob, *Interni Med.*, 2009; 11: 263–266

Karthikeyan, G., *New oral anticoagulants: not quite there yet*, publikováno 30.11.2009 (cit. 10.1.2010), dostupné z: <http://tip.org.pl/pamw/issue/article/269.html>

Kessler, P., Antikoagulační léčba warfarinem, 2007, dostupné z: <https://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xbcr/zc/Warfarin.pdf> , cit. 21.10.2010

Kessler, P., *Léčba orálními antikoagulancii*, Praha:Orion, 2009, str.1-30, ISBN 80-247-0603

Kotlín R., Tvorba fibrinu a jeho degradace, *Chem. Listy* 2008; 102: 314–318

Kratochvílová R., Nové možnosti prevence tromboembolismu u plánovaných výkonů v ortopedii, *Lékařské listy*,2010, č.2, str. 7-12

Krčmová, V., Nízkomolekulární hepariny v ambulantní praxi při léčbě hluboké žilní trombózy, *Med ProPraxi*, 2007, č. 3., str. 102-104

Kvasnička T., Prevence a léčba žilní tromboembolické nemoci, *Medicína po promoci*, 2010; 11:65-69

Kvasnička, J., *Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi*, 1.vydání,Praha: Grada Publishing, 2003, str. 33-58, 78-81, 97-117, ISBN 80-7169-993-4

Kvasnička, J., Slíva, J., Rivaroxaban, *Farmakoterapie*, 2008:381-385

Lang D., In vitro metabolism of rivaroxaban – on oral, direkt Factor Xa inhibitor in liver microsomes and hepatocytes of rat, dog, and men, *Drug metabolism & disposition*, 2009; 37:1046-1055

Laňková J., *Nové kompetence PL v prevenci VTE*, publikováno 29.2.2009 (cit. 11.7.2010)

Lefferová, K., Úskalí antikoagulační léčby warfarinem u nemocných s fibrilací síní – lékové a potravinové interakce, *Intervenční a akutní kardiologie*, 2008; 7:220-224

Lüllmann H., *Farmakologie a toxikologie*,vydání 2., Praha: Grada Publishing a.s., 2004, str.220-227, ISBN 80-247-0836-1

Malý, R., Dabigatran, *Remedia*, 2008; 18: 331-336

Malý, J., Matyšková, M., *Antikoagulační léčba*, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2005, str.1-5, ISBN 80-903573-6-9

Malý, J., Přímý inhibitor faktoru Xa rivaroxaban v profylaxi tromboembolismu po náhradách velkých kloubů v ortopedii, *Farmakoterapie*, 2009; 5: 71-74

Malý, J., Nízkomolekulární hepariny, *Interní medicína pro praxi*, 2004:442-449

Marek J., *Farmakoterapie vnitřních nemocí*, vydání 4., Praha:Grada Publishing a.s., 2005, str. 293-306, ISBN 978-80-247-2639-7

Martínková J., *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*, vydání 1., Praha: Grada Publishing a.s., 2007, str. 260-265, ISBN 978-80-247-1356-4

Mayer, O., Rivaroxaban (XARELTO) – orálně podávané antitrombotikum, *Interní Medicína*, 2010; 12:44-46

Novotný, J., Nové antitrombotické léky, *Ambulantná terapie*, 2007; 5: 18–20

Nunokawa N., Rivaroxaban: A direct factor Xa inhibitor for VTE prophylaxis in patients undergoing total knee or hip replacement, *Formulary*. 2009; 44: 226–236.

Pecka ,M., *Laboratorní hematologie v přehledu – fyziologie a patologie hemostázy*, 1.vydání, Český Těšín:FINIDR s.r.o., 2004, str.191-230 ISBN 80-86682-03-X

Pecka, M.,Laboratorní monitorování antikoagulační léčby, *Vnitřní lékařství*, 2006; 52: 26-30

Penka M., Nová antitrombotika, *Postgraduální medicína*,2009:124-133

Penka, M., Buliková, A., *Antitrombotická léčba v klasickém pojetí*, publikováno: 2006(cit.12.1.2010), dostupné z : http://www.kardiologickeforum.cz/pdf/kf_06_01_06.pdf

Penka, M., Gumulec J., *Principy antitrombotické léčby*, publikováno 6.12.2004 (cit.12.1.2010), dostupné z: www.kardiologicckarevue.cz/pdf/kr_04_04_05.pdf

Perzborn E., Rivaroxaban: A novel, oral, direct factor Xa inhibitor in clinical development for the prevention and treatment of thromboembolic disorders, *Hämostaseologie*, 2007; 27: 282–289

Phase III EINSTEIN-Extension Study of Bayer's Rivaroxaban Shows Significant Benefit in the Prevention of Secondary Symptomatic VTE, 2009, dostupné z: http://insciences.org/article.php?article_id=7840 (cit. 15.11.2010)

Pradaxa, publikováno 8.4.2009 (cit. 11.6.2010), dostupné z: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pradaxa/H-829-en6.pdf>

Pradaxa, publikováno 8.4.2009 (cit 12.6.2010) ,dostupné z: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pradaxa/H-829-cs1.pdf>

Redakce Medical Tribune, Analýza RE-LY potvrzuje účinnost dabigatranu, *Medical Tribune*, 2010, r.6., č.27, A7

Roztočil, K., Nízkomolekulární hepariny 1x denně v léčbě akutní žilní trombózy, *Farmakoterapie*, 2010:462-463

Ryn J., Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity, *Thrombosis and Haemostasis*, 2010; 104:1116-1127

Sanford M., Dabigatran Etexilate, *Drugs*, 2008; 68:1699-1709

Silbernagl , S., Lang, F., *Atlas patofyziologie člověka*,1.vydání Praha:Grada Publishing, 2001, str. 236-240, ISBN 80-7169-968-3

Squizzato A., New direct thrombin inhibitors, *Internal and Emergency Medicine*,2009; 4: 479- 484

Stangier J., Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dabigatran Etexilate, an Oral Direct Thrombin Inhibitor, Are Not Affected by Moderate Hepatic Impairment , *Journal of Clinical Pharmacology*, 2008, 48: 1411-1419

Sucharda, P.,*Tromboembolická nemoc*, publikováno 25.6.2005 (cit. 11.4.2010), dostupné z : <http://www.ordinace.cz/clanek/tromboembolicka-nemoc-ten/>

Suchopár, J. – Bultas,J., Léčiva používaná k terapii nemocí kardiovaskulárního systému, *Remedia compendium*, 4. vydání, Praha: Panax Co, 2009, kap. 2., str.115-126, ISBN 978-80-902806-4-9

Summary Basis of Decision (SBD) for PrXARELTO®, publikováno 15.9.2008 (cit. 22.1.2010), dostupné z: <http://www.hc-sc.gc.ca/>

Turpie ,G.,G., Oral, Direct Factor Xa Inhibitors in Development for the Prevention and Treatment of Thromboembolic Diseases, *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 2007; 27:1238-1247

Urbánek K. a kol., Informovanost, percepce rizik a compliance pacientů užívajících warfarin, *Klinická farmakologie a farmacie*, 2008; 22:6-10

Urbánek, K., Rivaroxaban v prevenci tromboembolismu po velkých ortopedických operacích, *Praktické lékařství*, 2009; 5: 263-265

Venkateswarlu, D., Structure and Dynamics of Zymogen Human Blood Coagulation Factor X, *Biophysical Journal*, 2002; 82:1190–1206

Vlček, J., Fialová, D., *Klinická farmacie I*, vydání 1., Praha: Grada Publishing a.s., 2010, str. 108-153, ISBN 978-247-3169-8

Vojáček, J., Malý, M., *Arteriální a žilní trombóza v klinické praxi*, 1. vydání, Praha: Grada Publishing, 2004, str. 33-43, 69-84, 203-264, ISBN 80-247-0501-X

Vojáček, J., Nové možnosti prevence embolismu u fibrilace síní – studie RE-LY, *Lékařské listy*, 2010, č. 8., str. 5-7

Vojáček, J., Výsledky studie RE-LY slibují účinnější, bezpečnější a jednodušší prevenci embolických komplikací u nemocných s nevalvulární fibrilací síní, *Vnitřní lékařství*, 2009:1085-1088

Wildová, O., *Studie RE-LY® - nový přímý inhibitor trombinu dabigatran etexilát*, publikováno 14.9.2009 (cit. 5.7.2010), dostupné z:
http://www.medicina.cz/odborne/clanek.dss?s_id=8130&s_ts=40070,6725

