

Farmakokinetika rivaroxabanu

Karel Urbánek

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Rivaroxaban je perorálně podávaný selektivní přímý inhibitor faktoru Xa. Vyznačuje se dobře predikovatelnou farmakodynamikou i farmakokinetikou. Je po perorálním podání velmi dobře vstřebáván, biologická dostupnost se pohybuje mezi 80 a 100 %. Váže se z 92–95 % na plazmatické proteiny, distribuční objem je průměrně 50 litrů. Hlavními degradaujícími systémy jsou cytochromy P450 3A4 a 2J2. Vylučován je převážně ledvinami, asi 1/3 podaného množství se vylučuje nezměněna převážně tubulární sekrecí. Zbylé dvě třetiny se vylučují ve formě inaktivních metabolitů zhruba stejným podílem do moči a do žluče. Střední terminální poločas eliminace při perorálním podání je 5 až 9 hodin u mladších osob a 11–13 hodin u starších. Jeho farmakokinetika je minimálně ovlivněna věkem či pohlavím léčeného pacienta a ani extrémně nízká nebo vysoká hmotnost nevedou k nutnosti upravovat dávkování, stejně jako mírná až středně závažná renální nebo jaterní insuficience.

Klíčová slova: rivaroxaban, antikoagulancia, farmakokinetika.

Rivaroxaban

Rivaroxaban is an oral selective, direct factor Xa inhibitor. It has well predictable pharmacodynamics and pharmacokinetics. After oral administration is well absorbed, bioavailability varies between 80 and 100 %. It is from 92 to 95 % bound to plasma proteins, an average volume of distribution is 50 liters. The main metabolizing systems are cytochromes P450 3A4 and 2J2. It is excreted mainly via kidneys, about one third of the administered activity being excreted unchanged, primarily by tubular secretion. The remaining two thirds are excreted as inactive metabolites via the urine and bile. Mean terminal half-life in younger individuals is 5 to 9 hours, and 11–13 hours in older individuals. Rivaroxaban pharmacokinetics is minimally affected by age or sex of the patient, and even extremely low or high weight does not cause the need of the dose adjustment, as well as mild-to-moderate renal or hepatic insufficiency.

Key words: rivaroxaban, anticoagulants, pharmacokinetics.

V uplynulých letech bylo do klinické praxe uvedeno několik nových antikoagulancií, které jsou podávány perorálně a jsou mnohdy účinnější nebo bezpečnější než warfarin a nízkomolekulární hepariny. Jako nejperspektivnější se jeví skupina přímých inhibitorů faktoru Xa, jejímž prvním zástupcem je rivaroxaban. V současné době je již běžně používán v ortopedii v profylaxi tromboembolické nemoci po elektivních náhradách kyčelních a kolenních kloubů. Na základě výsledků rozsáhlých klinických studií bylo schváleno jeho používání i v interních indikacích, což znamená, že se s tímto lékem budeme setkávat stále častěji.

Rivaroxaban je selektivní přímý inhibitor koagulačního faktoru Xa. Neblokuje existující trombinovou aktivitu, a tím umožňuje i nadále aktivaci endogenních antikoagulačních faktorů – proteinů C a S. Tento mechanismus účinku vede k relativně širokému terapeutickému rozmezí a zároveň k neexistenci rebound fenoménu (syndromu z vysazení). Jeho farmakodynamika je dobře predikovatelná díky přímé závislosti účinku na dávce. Z hlediska účinku nejsou významné rozdíly mezi skupinami pacientů různého pohlaví, mezi věkovými skupinami a ani při rozdílech v hmotnosti. Rivaroxaban ovlivňuje INR i aPTT s maximem 2 až 4 hodiny po podání, vzhledem k jeho farmakodynamickým a farmakokinetickým vlastnostem však laboratorní monitorování účinku není nutné (1, 2).

Základní farmakokinetické parametry Absorpce

Rivaroxaban je po perorálním podání velmi dobře vstřebáván, biologická dostupnost se pohybuje mezi 80 a 100 %. Maximálních plazmatických koncentrací dosahuje 2–4 hodiny po podání. Absorpce dávky menší než 15 mg není významně ovlivňována potravou. Ve vyšších dávkách se biologická dostupnost postupně snižuje a absorpce je nepřímo úměrná dávce. Tento efekt se více projevuje nalačno, proto je doporučováno užívat dávky nad 15 mg současně s jídlem. Při podání tablety s obsahem 20 mg

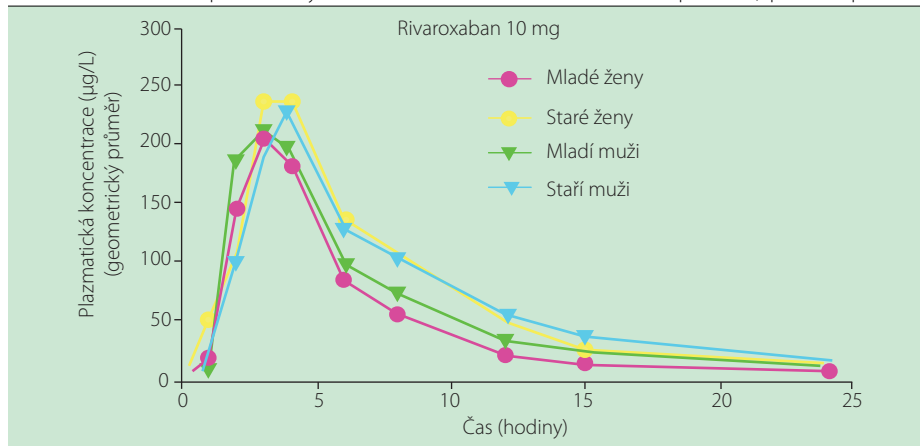
účinné látky současně s potravou se zvyšuje AUC průměrně o 39 %. Stropu je dosaženo při dávce 50 mg, větší dávka už vstřebána není. Současné podání ranitidinu, omeprazolu ani antacid s obsahem hydroxidů hliníku a hořčíku neovlivňuje absorpci rivaroxabanu (2, 3).

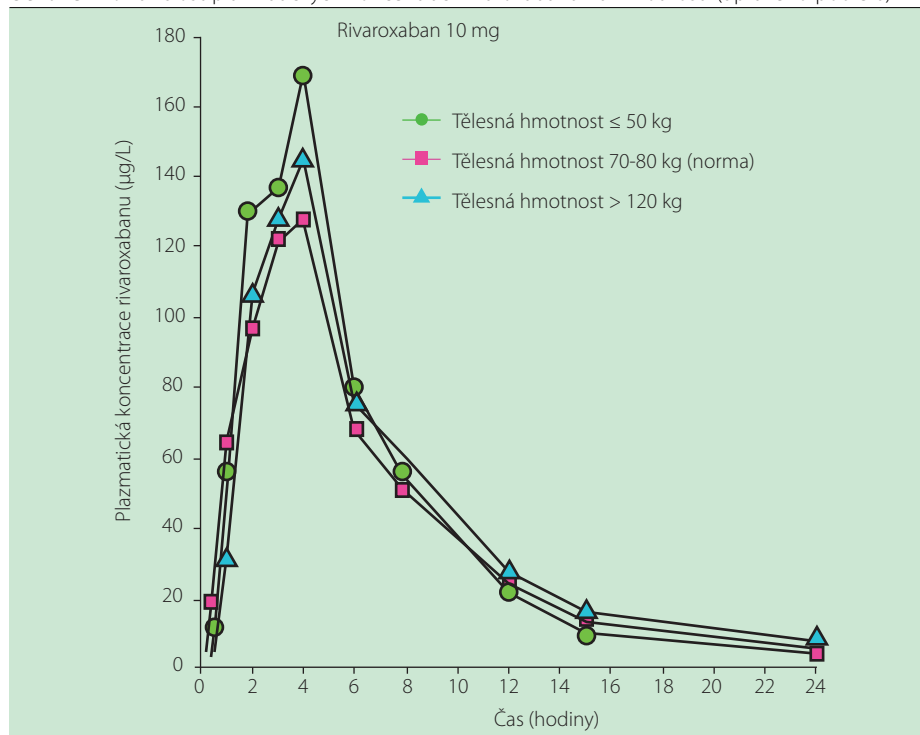
Distribuce

Průměrné maximální plazmatické koncentrace po jednorázovém perorálním podání dávky 10 mg v roztoku zdravým dobrovolníkům dosahovaly 266 µg/l (4), maximální koncentrace v ustáleném stavu při podávání 10 mg dvakrát denně byly průměrně 158 µg/l. Při dávce 20 mg

Klin Farmakol Farm 2012; 26(3): 135–138

Obrázek 1. Závislost plazmatických koncentrací rivaroxabanu na věku a pohlaví (upraveno podle 7)



Obrázek 2. Závislost plazmatických koncentrací rivaroxabanu na hmotnosti (upraveno podle 8)

1x denně při léčbě hluboké žilní trombózy dosahovaly maximální a minimální koncentrace 215 (22–535) a 32 (6–239) µg/l (5). Čas dosažení C_{max} se po perorálním podání pohybuje v rozmezí 2–4 hodin. Látka se váže z 92–95 % na plazmatické proteiny, především albumin. Distribuční objem v ustáleném stavu je průměrně 50 litrů.

Metabolizmus

V játrech jsou metabolizovány dvě třetiny podané dávky za vzniku neúčinných metabolitů, přičemž hlavními degradujícími systémy jsou cytochromy P450 3A4 a 2J2. Hlavními metabolickými cestami jsou oxidativní degradace morfolinonové části a hydrolyza amidových vazeb. Rivaroxaban je substrátem transportních proteinů – P-glykoproteinu a BCRP (breast cancer resistance protein) (6).

Exkrece

Vylučování se děje převážně ledvinami, asi 1/3 podaného množství se vylučuje nezměněna převážně tubulární sekrecí. Zbýlé dvě třetiny se vylučují ve formě inaktivních metabolitů zhruba stejným podílem do moči a do žluče. Po intravenózním podání dávky 1 mg je střední terminální poločas eliminace 4,5 hodiny. Po perorálním podání dávky 20 mg je to 5 až 9 hodin u mladších osob a 11–13 hodin u starších vzhledem k omezení eliminace absorpcí (2, 6). Při opakovaném podávání nedochází k významnější kumulaci účinné látky v organismu (5).

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Demografická specifika

Protože antikoagulační jsou podávána především starším pacientům, bylo nezbytné zjistit, jaký vliv má věk na farmakokinetiku a účinky nového léku, jakým je rivaroxaban. Současně byly hodnoceny i možné intersexuální rozdíly, protože v mladším věku převažují indikace pro antikoagulaci u mužů, zatímco ve vyšším věku je pravděpodobnější jejich použití u žen. Proto byla provedena placebem kontrolovaná, randomizovaná, jednoduše zaslepená farmakokinetická studie na 34 zdravých dobrovolníků, rozdělených do 4 skupin podle věku a pohlaví (muži a ženy mladší 45 let a muži a ženy starší 75 let). Zatímco pohlaví mělo zanedbatelný vliv na farmakokinetické parametry (C_{max} a AUC), věk neměl vliv na dosažené C_{max} , ale u osob starších 75 let byla zjištěna 1,41krát větší AUC (90 % CI 1,20–1,66). Pravděpodobně to však souvisí s faktem, že ve studiích II. fáze, ze kterých vycházíme, měli starší pacienti vyšší výskyt renální insuficience, častěji šlo o ženy a měli celkově nižší tělesnou hmotnost. Celková i renální clearance korelovaly pozitivně s clearancí kreatininu a negativně s věkem (7). Toto ovlivnění farmakokinetiky však mělo jen nevýznamný farmakodynamický korelát. Renální insuficience byla tak jedinou demografickou proměnnou se středně významným vlivem na farmakodynamiku vyjádřenou v hodnotě protrombinového času, ostatní proměnné, jako je věk a pohlaví, se do variability farmakodynamické odpovědi (vyjádřené jako hodnota protrombino-

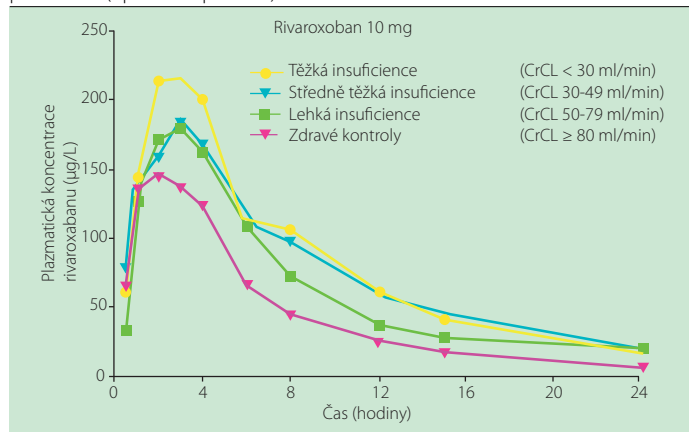
vého času) nepromítly. V klinických studiích fáze II a III tedy nebyly upravovány dávky na základě věku či pohlaví a ani jejich výsledky neukázaly nutnost takové adjustace dávkování.

Farmakokinetikou rivaroxabanu u osob s extrémní hmotností se zabývala jednoduše zaslepená, randomizovaná a placebem kontrolovaná studie publikovaná v roce 2007 (8). Zařazeno bylo 48 zdravých dobrovolníků, rozdělených do tří skupin podle hmotnosti. Maximální plazmatické koncentrace a plochy pod křivkou rivaroxabanu nebyly změněny u subjektů s hmotností nad 120 kg, ale byly zvýšeny o 24 % u osob vážících méně než 50 kg, což vedlo k nevýznamnému (15 %) prodloužení protrombinového času. Vliv hmotnosti není považován za klinicky významný a dávkování rivaroxabanu se neupravuje ani u osob extrémně obézních, ani u pacientů pod 50 kg tělesné hmotnosti.

Renální insuficience

Vliv renální insuficience na farmakokinetiku, farmakodynamiku a bezpečnost rivaroxabanu byl hodnocen ve studii publikované v roce 2010 (9). Testovaný lék byl podán v dávce 10 mg jednorázově 32 jedincům s lehkým (50–79 ml/min), středně těžkým (30–49 ml/min) a těžkým poškozením renálních funkcí (< 30 ml/min), nebo kontrolním subjektům s clearancí kreatininu ≤ 80 ml/min. Průměrné AUC byly zvýšené 1,44krát (90 % CI 1,1–1,9), 1,52krát (90 % CI 1,2–2,0) a 1,64 krát (90 % CI 1,2–2,2) u jednotlivých stupňů renální insuficience ve srovnání s kontrolní skupinou. Ovlivnění farmakokinetiky i farmakodynamiky renální insuficiencí bylo hodnoceno jako mírné a předvídatelné.

Ve studiích III. fáze v ortopedii a v léčbě žilního tromboembolismu nebyla dávka upravována v závislosti na renálních funkcích a v analýze podskupiny pacientů s renální insuficiencí nebyl patrný rozdíl v účinnosti a bezpečnosti ve srovnání s komparátorem. Na podkladě farmakokinetického modelu bylo později pro studii ROCKET AF rozhodnuto o redukci dávky na 15 mg při clearance kreatininu pod 50 ml/min. Po redukci dávky u této skupiny pacientů jsou farmakokinetické parametry srovnatelné se skupinou pacientů s normální renální funkcí a dávkou 20 mg. Na základě těchto dat i výsledků studií fáze III klinického hodnocení lze považovat podávání rivaroxabanu za bezpečné u pacientů s clearancí kreatininu nad 30 ml/min. Podávání pacientům s renální clearancí 15–30 ml/min je na podkladě omezených dat povoleno, doporučuje se však opatrnost, zvláště v kombinaci s jinými faktory, které ovlivňují za jiných okolností farmakokinetické parametry

Obrázek 3. Závislost plazmatických koncentrací rivaroxabanu na ledvinovém poškození (upraveno podle 9)

pouze nevýznamně, jako je například velmi nízká tělesná hmotnost nebo interakce se středně silnými inhibitory CYP 3A4, jako je klaritromycin nebo telitromycin. Přitom při dávkách do 15 mg denně není třeba dávkování redukovat, u vyšších dávek je redukce doporučena při clearance pod 50 ml/min.

Jaterní insuficience

Hepatická clearance je sekundární cestou eliminace rivaroxabanu v rozsahu asi 28 %. Vliv jaterní insuficience na jeho farmakokinetiku a farmakodynamiku byl zjišťován podáním dávky 10 mg per os po desetihodinovém lačnění pacientům s cirhózou stupně A nebo B dle Child-Pughovy klasifikace ($n = 8$ pro každou skupinu, 16 zdravých kontrol). Lehká jaterní insuficience neměla žádný vliv na farmakokinetické parametry ani na farmakodynamiku, u stupně B byla zjištěna mírně snížená celková clearance s nevýznamným zvětšením AUC a zvýšením C_{max} (10). Rivaroxaban lze tedy podávat u lehké hepatopatie, za kontraindikovaný se považuje u středně těžkých a těžkých jaterních insuficiencí spojených s koagulopatií.

Dávkování

Ortopedické indikace

Doporučená dávka pro ortopedické indikace je 10 mg jednou denně per os. První dávka se podává 6 až 10 hodin po operaci a dále se pokračuje co 24 hodin po dobu 2 týdnů u náhrady kolenního kloubu a 5 týdnů po náhradě kloubu kyčelního. Toto dávkování je shodné pro všechny pacienty nezávisle na věku, hmotnosti či pohlaví. U renálních poruch je možno rivaroxaban použít u pacientů s renální clearancí nad 15 ml/min bez nutnosti úpravy dávky, u závažnějších poruch se jeho podávání nedoporučuje. Možné je jeho podání i u osob se středně závažnou jaterní insuficiencí až do stupně B dle Child-Pughovy klasifikace, pokud není spojena s koagulopatií.

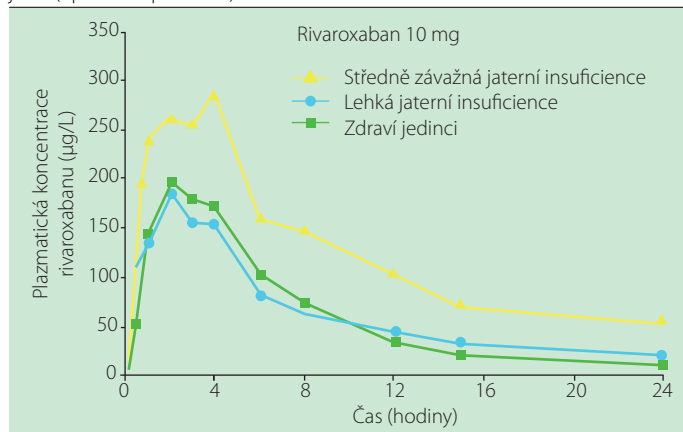
Interní indikace

Doporučená dávka pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní je 20 mg jednou denně. Předpokládá se trvalé podávání, pokud přínos prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace převáží riziko krvácení. Dávkování u pacientů se středně závažnou (clearance kreatininu 30–49 ml/min) nebo závažnou (clearance kreatininu 15–29 ml/min) renální insuficiencí je 15 mg jednou denně.

V léčbě hluboké žilní trombózy, prevenci recidivující HŽT a plicní embolie je doporučená úvodní dávka 15 mg dvakrát denně po dobu prvních tří týdnů a dále 20 mg jednou denně jako udržovací léčba. Pacienti se středně závažnou nebo závažnou renální insuficiencí by měli být léčeni dávkou 15 mg dvakrát denně po dobu prvních 3 týdnů. Potom je doporučená dávka 15 mg jednou denně. V interních indikacích se nedoporučuje podávání u pacientů s clearance kreatininu menší než 15 ml/min.

Často diskutovanou otázkou je zejména bezpečnost, ale i účinnost přípravku při podávání jednou denně. Režim dávkování byl testován ve studiích II. fáze při léčbě hluboké žilní trombózy. Studie ODIXa-DVT (11) a EINSTEIN DVT (12) byly randomizované dvojité zaslepené studie II. fáze, které hodnotily bezpečnost a účinnost různých dávek a režimů rivaroxabanu u akutní hluboké žilní trombózy. Celkem bylo do obou studií zařazeno 1 156 pacientů. Ve studiích ODIXa-DVT pacienti dostávali 10, 20 nebo 30 mg 2x denně, a 40 mg jednou denně. Ve studii EINSTEIN DVT byly testovány dávky 20, 30 nebo 40 mg jednou denně ve srovnání se standardní léčbou. Trvání studie bylo 12 týdnů. AUC rivaroxabanu narůstalo v závislosti na dávce a při stejné denní dávce se nelišilo mezi podáváním 1x denně a 2x denně.

Při porovnání obou dávkovacích režimů bylo C_{max} při dávkování 1x denně pouze o ~20% vyšší,

Obrázek 4. Závislost plazmatických koncentrací rivaroxabanu na poškození jater (upraveno podle 10)

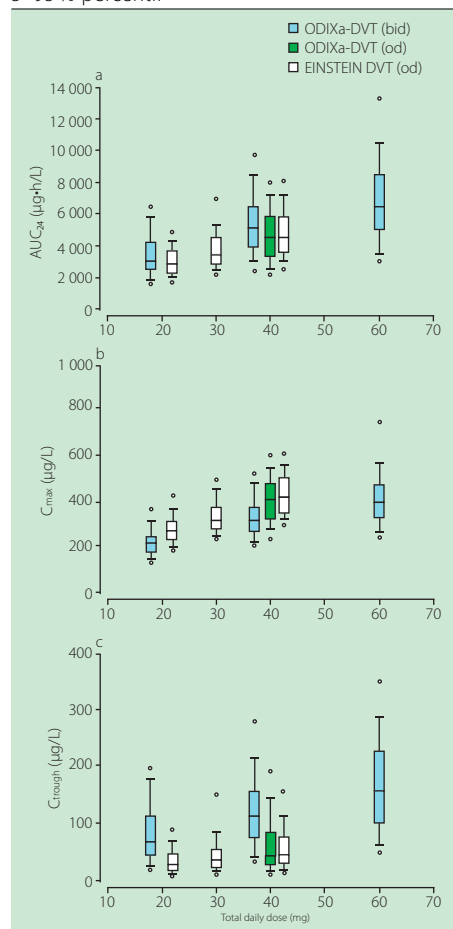
což není považováno za klinicky významné. Právě významné zvýšení C_{max} , které se v tomto případě nepotvrdilo, by mohlo být varovným signálem horší bezpečnosti. Minimální koncentrace byla asi o ~60% nižší při dávkování jednou denně. Nicméně i přesto se 5.–95. percentil hodnot při dávkování 1x nebo 2x denně z větší části překrývaly (obrázek 5) (13). Tato data naznačují, že dávkování jednou denně neznamena pro pacienty větší riziko při porovnání s dávkováním 2x denně, podobně se ve studiích II. fáze neprokázal významný rozdíl mezi velikostí trombu. Rozhodující jsou ovšem důkazy účinnosti a bezpečnosti, které mám k dispozici z rozsáhlých studií III. fáze. Naopak, v minulosti bylo opakovaně prokázáno, že adherence pacientů k léčbě se významně zvyšuje při menším počtu denních dávek (14).

Zvláštní situace

Často diskutovanou je otázka účinnosti perorálních antikoagulantů při výskytu pooperačního zvracení. Z průběhu plazmatických koncentrací ve farmakokinetických studiích (4, 5) usuzujeme, že dojde-li ke zvracení později než za 2 hodiny po podání, není třeba dávkování upravovat. Při zvracení mezi 1. až 2. hodinou po podání by bylo vhodné podat následující dávku dříve (cca po 12 hodinách) a pouze při zvracení během první hodiny po podání je třeba dle stavu pacienta dávku opakovat nebo zvolit parenterální tromboprophylaxi. Ověřená data k tomuto problému však zatím nebyla publikována.

Postup při vynechání dávky závisí na tom, v jakém dávkovacím režimu je rivaroxaban užíván. Pokud je rivaroxaban užíván jednou denně, měl by pacient užít další tabletu co nejdříve a pokračovat s užíváním jednou denně následující den podle doporučení. Dávka by neměla být ve stejný den pro nahrazení vynechané dávky zdvojnásobena. Pokud dojde

Obrázek 5. AUC, maximální a minimální koncentrace v závislosti na velikosti a počtu denních dávek (data ze studií II. fáze ODIXa-DVT (11) a EINSTEIN DVT (12) (upraveno podle citace 13) Středová čára je medián, silnější pole je 25–75 % percentil a úsečka 5–95 % percentil



k vynechání dávky během té fáze léčby, kdy je přípravek podáván ve dvou denních dávkách, měl by pacient užít další tabletu co nejdříve a měl by pokračovat obvyklým dávkováním následující den.

Lékové interakce

Z hlediska případných lékových interakcí je nejvýznamnější poznatek, že silné inhibitory CYP3A4 a současně P-glykoproteinu (azolová antimykotika, jako ketokonazol a inhibitory proteáz, např. ritonavir) významně ovlivňují farmakokinetiku rivaroxabanu, což může vést k jeho kumulaci. Současné podání s těmito léky není doporučeno. Slabší inhibitory obou systémů a látky inhibující pouze CYP3A4 tak silný vliv na jeho farmakokinetiku nemají a interakce zřejmě obvykle nebudou významné. Silné induktory CYP3A4 (jako rifampicin, karbamazepin nebo barbituráty) mohou naopak účinek rivaroxabanu snížit. Studovány byly i možné interak-

ce s amiodaronem a verapamilem na úrovni P-glykoproteinu. Bylo zjištěno, že amiodaron i verapamil ovlivňují transport rivaroxabanu P-glykoproteinem pouze v supratherapeutických, velmi vysokých koncentracích, které nejsou při běžném dávkování u lidí dosahovány. Lze tedy předpokládat, že tyto interakce nebudou klinicky významné (15). Při současném podání NSA (naproxenu) nebylo zjištěno klinicky významné ovlivnění farmakokinetiky ani prodloužení doby krvácení, přesto však je v kombinaci s NSA na místě opatrnost (16). Z farmakodynamických interakcí má význam zvýšení rizika krvácení jinými antikoagulačními nebo antiagregačními léky, i když např. současné podávání aspirinu nemělo žádný vliv na farmakokinetiku ani antikoagulační účinky rivaroxabanu (17). Při současném podání s těmito léky se doporučuje opatrnost.

Závěr

Rivaroxaban se vyznačuje stabilní a predikovatelnou farmakokinetikou. Saturovatelná absorpce zajišťuje malé riziko předávkování, duální eliminace velmi malé riziko kumulace při ledvinových či jaterních onemocněních. Jeho farmakokinetika je minimálně ovlivněna věkem či pohlavím léčeného pacienta a ani extrémně nízká nebo vysoká hmotnost nevedou k nutnosti upravovat dávkování. Jediným případem, kdy je třeba redukce dávek, je středně závažná až závažná renální insuficience při dávkách nad 15 mg denně. Také riziko farmakokinetických lékových interakcí je velmi malé, závažná interakce s kontraindikací podání rivaroxabanu nastává pouze v případě, že je současně podané léčivo zároveň silným inhibitorem CYP 3A4 a PGP, což jsou systémová antimykotika a inhibitory HIV proteáz, slabší inhibitory takový vliv na farmakologické vlastnosti rivaroxabanu nemají. Tyto vlastnosti jsou pro perorální antikoagulans velmi výhodné a umožňují jeho rozšíření do běžné klinické praxe pro široké spektrum pacientů.

Literatura

1. Piccini JP, Patel MR, Mahaffey KW, et al. Rivaroxaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17: 925–937.
2. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitz D, Mueck W, Laux V. Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30(3): 376–381.
3. Gulseth MP, Michaud J, Nutescu EA. Rivaroxaban: an oral direct inhibitor of factor Xa. *Am J Health Syst Pharm*. 2008; 65(16): 1520–1529.
4. Kubitz D, Becka M, Voith B, Zuehlendorf M, Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59–7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78(4): 412–421.

5. Kubitz D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlendorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59–7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor – after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005; 61(12): 873–880.
6. Weinz C, Schwarz T, Kubitz D, Mueck W, Lang D. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor, in rats, dogs and humans. *Drug Metab Dispos*. 2009; 37: 1056–1064.
7. Kubitz D, Becka M, Mueck W, Zuehlendorf M. The effect of extreme age, and gender, on the pharmacology and tolerability of rivaroxaban – an oral direct Factor Xa inhibitor. *Blood* 2006; 108(11): 905.
8. Kubitz D, Becka M, Zuehlendorf M, Mueck W. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59–7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2007; 47(2): 218–226.
9. Kubitz D, Becka M, Mueck W, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 70(5): 703–712.
10. Halabi A, Kubitz D, Zuehlendorf M, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of rivaroxaban – an oral, direct Factor Xa inhibitor. Abstract P-M-635. Poster presentation at the XX1st Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Geneva, 6–12 July 2007.
11. Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ, et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct Factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59–7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59–7939 in Patients with Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study. *Circulation* 2007; 116(2): 180–187.
12. Buller HR, Lensing AW, Prins MH, et al. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the Factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the EINSTEIN-DVT dose-ranging study. *Blood* 2008; 112(6): 2242–2247.
13. Mueck W, Lensing AWA, Agnelli G, Decousus G, Prandoni P, Misselwitz F. Rivaroxaban Population Pharmacokinetic Analyses in Patients Treated for Acute Deep-Vein Thrombosis and Exposure Simulations in Patients with Atrial Fibrillation Treated for Stroke Prevention. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50(10): 675–686.
14. Coleman CI, Roberts MS, Sobieraj DM, Lee S, Kaur R. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 1–12.
15. Gnoth MJ, Buethorn U, Muenster U, Schwarz T, Sandmann S. In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011; 338(1): 372–380.
16. Kwong LM, Tong LM. Drug interactions with rivaroxaban following total joint replacement surgery. *Ann Pharmacother*. 2012; 46(9): 1232–1238.
17. Kubitz D, Becka M, Mueck W, et al. Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor – are not affected by aspirin. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 981–990.

Článek přijat redakcí: 26. 7. 2012

Článek přijat k publikaci: 27. 8. 2012

doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
urbanek@fnol.cz