

Nová přímá perorální antikoagulancia – nové molekuly ve výzkumu

Anna Zatloukalová

Lékařská fakulta, Centrum epidemiologického výzkumu, Ostravská univerzita

Univerzita Palackého Olomouc, Fakulta zdravotnických věd, Univerzita Palackého Olomouc

Ústav zdravotnického managementu, Univerzita Palackého Olomouc

V současné době nová přímá perorální antikoagulancia (DOAC) postupně nahrazují dosavadní historicky nejčastěji užívaný warfarin. Jedná se o dvě skupiny léčiv přímo inhibující faktor Xa (Xarelto, Eliquis, Lixiana) a trombin (Pradaxa). Nabízí mnohá pozitiva, která ocení i samotní pacienti. Jedná se zejména o odpadnutí nutnosti pravidelné monitorace, minimum lékových a potravinových interakcí či příznivý bezpečnostní profil. Nicméně jako jednu z nevýhod lze vnímat nepřítomnost antidota při předávkování. Své specifické antidotum – Idarucizumab – má v současné době pouze Pradaxa. Ostatní jsou ve vývoji, stejně tak jako nové molekuly samotných antikoagulantů.

Klíčová slova: antikoagulancia, antidota, koagulační faktory, betrixaban, otamixaban.

New direct oral anticoagulants - new molecules in research

Currently, new direct oral anticoagulants (DOAC) are gradually replacing the historically most frequently used warfarin. These are two classes of drugs directly inhibiting factor Xa (Xarelto, Eliquis, Lixiana) and thrombin (Pradaxa). It offers many positives that patients themselves will appreciate. These include, in particular, no need for regular monitoring, minimal drug and food interactions, or unfavorable safety profile. However, one of the drawbacks is the absence of antidotes for overdose. Only Pradaxa currently has its specific antidote - Idarucizumab. Others are in development as well as new molecules of anticoagulants themselves.

Key words: anticoagulants, antidotes, coagulation factors, betrixaban, otamixaban.

Antikoagulační terapie byla v praxi několik desetiletí majoritně řešena zejména antagonisty vitamínu K. Konkrétně nejčastěji užívaný warfarin byl od svého zaregistrování jakožto humánního léčiva užíván od padesátých let minulého století. Léčba antagonisty vitamínu K ale s sebou nese mnohá negativa jako je například nutnost časté monitorace léčby, četné lékové a potravinové interakce a také častý výskyt nežádoucích účinků. Poté se na trhu postupně začala objevovat po dlouhé cestě klinického testování nová přímá perorální antikoagulancia (Direct Oral Anticoagulants – dále DOACs), která pro pacienty představují vhodnou alternativu s mnoha výhodami. U DOAC odpadá nutnost monitorace a navíc je velmi výhodný i jejich bezpečnostní

profil. DOAC lze rozdělit dle místa jejich účinku v koagulační kaskádě. Jedná se o přímé inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban – Xarelto, apixaban – Eliquis, edoxaban – Lixiana) a přímé inhibitory trombinu (dabigatran – Pradaxa) (1, 2, 3). Nová antikoagulancia měla do roku 2015 značnou nevýhodu, a to nedostupnost specifického antidota pro případ vzniku významného krvácení nebo nutnosti urgentního chirurgického výkonu. Od podzimu roku 2015 bylo schváleno antidotum pro dabigatran etexilát – idarucizumab, monoklonální protilátka k vyvázání a k inaktivaci léčiva. Přípravek je registrován a dostupný na farmaceutickém trhu. Také byl vyvinut modifikovaný aktivovaný lidský FXa protein (Andexanet alfa), který váže přímé inhibitory FXa v místě jejich ak-

tivity. Andexanet alfa byl v USA (United States of America) oficiálně schválen dne 3. května 2018 (4). K reverzi účinku xabanů je ve 3. fázi klinického hodnocení ciraparantag (Aripazine, PER977), který působí jako univerzální antagonist antikoagulačního účinku xabanů i heparinů (5). Současně se testují nové molekuly z této skupiny nových přímých antikoagulantů respektive inhibitory faktoru Xa, a to konkrétně betrixaban, darexaban (YM150) a otamixaban.

Nová antikoagulancia ve výzkumu

Mezi hlavní zástupce nových antikoagulantů ve výzkumu se řadí zejména betrixaban, darexaban a otamixaban. V tabulce 1 jsou uvedeny