

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích

Přírodovědecká fakulta

## **Účinnost a bezpečnost léčby NOAC**

Bakalářská práce

**Hana Svobodová**

Školitel: MUDr. Pavel Hausdorf

České Budějovice 2017

## **Bakalářská práce**

Svobodová H, 2017: Účinnost a bezpečnost léčby NOAC. [Efficacy and safety of NOAC treatment. Bc. Thesis, in Czech.] - 36 p., Faculty of Science, University of South Bohemia, České Budějovice, Czech Republic.

### **Anotace**

Antikoagulační léčba se v posledních letech výrazně změnila díky příchodu nových molekul s odlišnými vlastnostmi oproti běžně používaným lékům. Masivnějšímu rozšíření těchto léků brání jejich vysoká cena a indikace zdravotních pojišťoven.

V úvodní části práce popisuje proces krevního srážení a jeho patologie, dále pak běžně používané léky jako heparin, warfarin a také nová antikoagulancia NOAC, jejich zástupce, vlastnosti, indikace a kontraindikace.

### **Annotation**

Anticoagulation treatment has dramatically changed in recent years with the arrival of new molecules with different properties compared to a commonly used drugs. The massive consumption of these drugs is prevented with high price and with an indication by insurance companies.

In the first part of this thesis is described the process of blood clotting and its pathology, commonly used drugs such as heparin and warfarin, and new anticoagulants NOAC, their agents, properties, indications and contraindications.

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci jsem vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích, 17. 4. 2017

.....

Hana Svobodová

## **Poděkování**

Děkuji MUDr. Pavlu Hausdorfovi za jeho čas věnovaný vedení mé bakalářské práce, materiály, rady a připomínky.

# Obsah

1.	Úvod .....	1
2.	Význam a funkce krve .....	2
3.	Hemostáza .....	3
3.1.	Primární hemostáza.....	5
3.2.	Koagulace - sekundární hemostáza.....	7
4.	Patologie srážení krve.....	13
4.1.	Krvácivé poruchy hemostázy (hemoragické diatézy).....	13
4.2.	Trombofilní (hyperkoagulační) stavy .....	13
5.	Antikoagulační léčba .....	15
5.1.	NOAC (Non-vitamin K Oral AntiCoagulants).....	15
5.1.1.	Dabigatran .....	19
5.1.2.	Apixaban .....	21
5.1.3.	Rivaroxaban .....	22
5.1.4.	Edoxaban.....	24
5.2.	Ostatní antikoagulancia.....	26
5.2.1.	Heparin.....	26
5.2.2.	Kumarinová antikoagulancia - warfarin .....	26
5.3.	Komplikace antikoagulační léčby.....	27
6.	Diskuze .....	29
7.	Závěr.....	31
8.	Seznam tabulek a obrázků .....	32
9.	Seznam použitých zdrojů.....	33

## **Seznam použitých zkratek**

**aPTT** - aktivovaný parciální trombinový čas

**ASA** - kyselina acetylsalicylová

**CMP** - cévní mozková příhoda

**DIC** - diseminovaná intravaskulární koagulace

**DVT** - hluboká žilní trombóza

**HIT** - heparinem indukovaná trombocytopenie

**INR** - international normalized ratio

**LMWH** - low-molecular-weight heparin

**NOAC** - Non-vitamin K Oral AntiCoagulants

**NVAF** - nevalvulární fibrilací síní

**NYHA** - New York Heart Association

**PE** - plicní embolie

**PT** - protrombinový test

**TEN** - trombembolická nemoc

**TFPI** - tissue factor pathway inhibitor

**TIA** - tranzitorní ischemická ataka

**UFH** - unfractionated heparin

# 1. Úvod

Hemostatický systém člověka zajišťuje za fyziologických podmínek tekutost krve a je schopen během několika sekund zamezit ztrátě krve vytvořením trombu v místech poškození cévní stěny (Fejfar, Přerovský, 2002). Za fyziologických podmínek existuje rovnováha mezi hypokoagulací a hyperkoagulací (Malý, Masopust, 2010). Při patologických stavech je tato rovnováha posunuta na jednu nebo na druhou stranu, a dochází tak ke zvýšené krvácivosti nebo ke zvýšené tvorbě trombů. Antitrombotická terapie je léčba, která má za cíl zamezit vzniku trombu nebo jeho dalšímu zvětšování - to je protidestičková neboli antiagregační a antikoagulační léčba, anebo je to léčba vedoucí k rozpuštění trombu již vzniklého - trombolytická léčba. Antikoagulační léčba zabraňuje vzniku trombinu a následné přeměně fibrinogenu na fibrin. Antikoagulační léčba se v posledních letech výrazně změnila především díky příchodu nových molekul s odlišnými vlastnostmi oproti původním lékům. NOAC, neboli nová perorální antikoagulancia působí cestou přímé inhibice trombinu - dabigatran, nebo přímé inhibice faktoru Xa - rivaroxaban, apixaban, edoxaban (Laňková, Malý, 2013).

Práce se věnuje popisu zástupců nových perorálních antikoagulancií, jejich vlastnostem, terapeutickým indikacím a kontraindikacím, ale i výskytu nežádoucích účinků při jejich užívání. Součástí teoretické práce je také porovnání vlastností, bezpečnosti a účinku NOAC a hlavních zástupců běžně používaných antikoagulancií (warfarin, heparin). Pro lepší pochopení účinku antikoagulancií je v úvodní části práce zmíněn proces fyziologického srážení krve a jeho patologie.

## 2. Význam a funkce krve

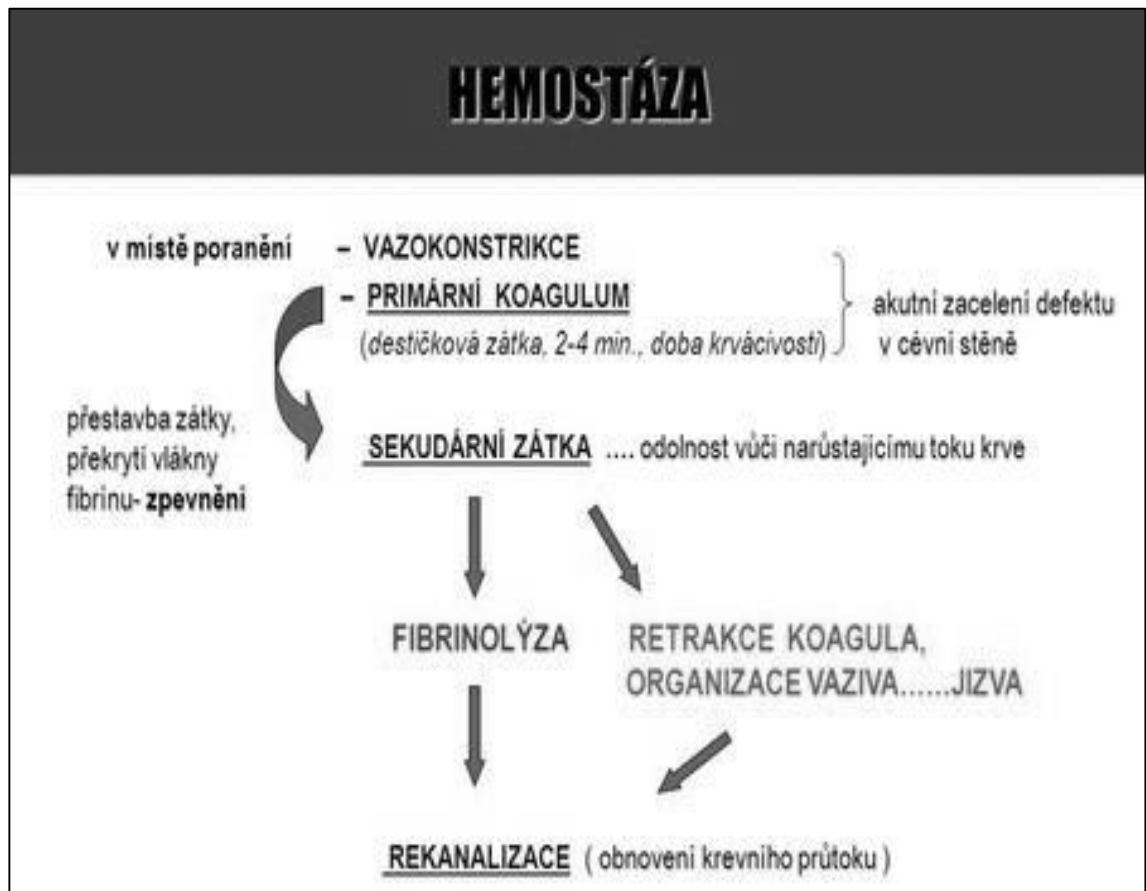
Krev je tekutina proudící v cévách, které jsou součástí kardiovaskulárního systému. Krev představuje asi 8 % tělesné hmotnosti. Objem krve dospělého muže činí asi 5-6 litrů, u ženy jen 4-5 litrů. Krev přenáší téměř vše potřebné z místa na místo uvnitř našeho těla. Krev kromě respiračních plynů a živin přenáší také hormony ze žláz s vnitřní sekrecí k cílovým orgánům a buňky obranného imunitního systému do míst jejich boje s infekcí apod. Krev pomáhá také při regulaci tělesné teploty, větší nebo menší prokrvení kůže reguluje množství tělesného tepla vydávaného do okolí (Marieb, Mallatt, 2005). Krev má tedy **funkci transportní**, podílí se na **regulaci tělesné teploty** (ochlazování, oteplování) a k jejím úkolům patří také **pufrování a obrana** proti cizorodým látkám a mikroorganismům. Tekutou složku krve tvoří **krvní plazma**, ve které jsou rozptýleny **krvní buňky** (erytrocyty, leukocyty, trombocyty) a rozpuštěny elektrolyty, živiny, produkty metabolismu, vitamíny, plyny a také bílkoviny. Řada plazmatických bílkovin se podílí na srážení krve a na fibrinolýze. Když se krev srazí, spotřebuje se plazmatický fibrinogen a z plazmy vzniká **krvní sérum** (Silbernagl, 2004). Trombocyty neboli krevní destičky nejsou buňky v pravém slova smyslu, jsou to diskovité, plazmatickou membránou ohraničené kousky cytoplazmy obsahující sekreční granula (Marieb, Mallatt, 2005) s řadou velmi důležitých látek (Penka, Tesařová a kol., 2011). Trombocyty vznikají v kostní dřeni z obrovských buněk - megakaryocytů (Marieb, Mallatt, 2005). Destičky nejsou schopny se dělit (neobsahují jádro) a žijí pouhých 7-10 dní, odstraňovány jsou ve slezině (Penka, Tesařová a kol., 2011). Účastní se procesů hojení malých trhlin v cévách a srážení krve (Marieb, Mallatt, 2005). K dostatečnému zajištění primární hemostázy nestačí jen normální počet trombocytů, ani jejich normální funkce, ale musí obsahovat především granula s důležitými látkami (Penka, Tesařová a kol., 2011).



### 3. Hemostáza

**Hemostáza** je schopnost organismu zastavit krvácení a současně udržet tekutost krve v neporušeném cévním řečišti. Jedná se o složitý mechanismus spojený s řadou pozitivních i negativních zpětných vazeb, který udržuje rovnováhu mezi sklonem ke krvácení (hypokoagulaci) a ke zvýšenému srážení (trombóze - hyperkoagulaci). Stručně se hemostatický systém skládá z tekuté fáze (koagulace a fibrinolýza) a buněčné fáze (převážně krevní destičky společně s endoteliálními buňkami v součinnosti s makrofágy) a systému receptorů a vázaných proteinů, který umožňuje tvorbu trombu v místě, kde je potřeba (Malý, Masopust, 2010).

Hemostáza má tři stádia: **primární hemostázu**, **sekundární hemostázu (koagulaci)** a **(sekundární) fibrinolýzu**. Primární hemostázu charakterizuje tvorba destičkové zátky (do 5 minut po poškození cévy). Sekundární hemostáza označovaná také jako koagulace, představuje tvorbu fibrinu. Fibrinová síť zpevňuje křehkou destičkovou zátku (časově představuje hodiny). Fibrinolýza rozpouští sraženinu po nápravě defektu (Thorborg, 2008).



Obrázek 1: Stádia hemostázy (Matoušek)

Situace, které mohou vést k zahájení procesu hemostázy a tvorbě trombu jsou vyjádřeny ve Virchowově triádě z poloviny minulého století:

- poškození endotelu cévní stěny
- zvýšená srážlivost krve - lokalizované nebo systémové hyperkoagulace, případně defekt fibrinolýzy
- zpomalení, resp. stáza krve (Kašák, Koblížek, 2009).

Za hlavní *trombogenní faktory* se dnes považuje poškození endotelových buněk, odloupení endotelových buněk a obnažení subendotelu, aktivace destiček a jejich interakce se subendotelovým kolagenem nebo cirkulujícími agonisty, aktivace koagulace, inhibice fibrinolýzy, reologické změny krve, změny smykového napětí (stáza) a jejich kombinace. Za fyziologického stavu jsou trombogenní faktory blokovány ochrannými mechanizmy antitrombotických proteinů. Trombus vznikne až tehdy, když je tato rovnováha porušena.

Hlavní *protektivní mechanizmy*, které brání vzniku trombu je neporušený endotel, neutralizace aktivních koagulačních faktorů na endotel navázanými faktory (heparansulfát a trombomodulin), neutralizace aktivovaných faktorů přirozeně se vyskytujícími inhibitory proteáz, zředění aktivovaných koagulačních faktorů a rozbití destičkových shluků krevním proudem, clearance aktivovaných koagulačních faktorů játry a rozpuštění fibrinového trombu fibrinolytickým systémem.

Za patologických stavů může trombóza vzniknout prakticky ve všech částech krevního oběhu: v tepnách, žilách, v kapilárách i v srdci. Trombus může cévu jen zúžit, nebo ji uzavřít, může se uvolnit z místa vzniku a embolizovat. Tepenné tromby vznikají při vysokém průtoku a skládají se většinou ze shluků destiček propojených fibrinovými vlákny. Žilní tromby vznikají v místech stázy a jsou složeny z červených krvinek, velkého množství fibrinu a z leukocytů, s relativně malým obsahem destiček (Fejfar, Přerovský, 2002).

V případě poškození stěny cévy nebo porušení cévy (např. ruptury), je zahájena hemostáza několika mechanizmy: dochází k vazokonstrikci (stažení - spazmu cévy), v místě se shlukují krevní destičky a tvoří se krevní sraženina (Guyton, Hall, 2000).

### 3.1. Primární hemostáza

#### Vazokonstrikce

Bezprostředně po porušení stěny cévy trauma vyvolá kontrakci cévy, která sníží ztráty krve z cévy vytvořeným otvorem v její stěně. U nejmenších cév jsou za jejich vazokonstrikci zodpovědné hlavně krevní destičky, resp. vazokonstrikční substance thromboxane A<sub>2</sub>, kterou uvolňují. Čím větší je trauma, tím větší vyvolá spazmus cévy.

Lokální spazmus cévy může trvat řadu minut nebo dokonce hodin, během té doby začínají probíhat procesy tvorby zátky z destiček a krevní koagulace (Guyton, Hall, 2000).

#### Krevní destičky - trombocyty

Trombocyty mají zásadní roli v patogenezi arteriální a žilní trombózy. Krevní destičky se účastní hemostatických procesů tím, že zprostředkují řadu reakcí mezi krví a cévní stěnou v rámci tzv. **primární hemostázy**. Primární hemostáza je proces tvorby primární hemostatické zátky zastavující krvácení. Na tomto procesu se účastní hlavně krevní destička a cévní stěna. Cirkulující krevní destičky reagují na změnu prostředí, nejběžněji rozeznávané reakce jsou **adheze, změna tvaru a agregace**. Adheze je přilnutí krevních destiček na jakýkoliv povrch s výjimkou dalšího trombocytu. Agregace je vzájemné spojení krevních destiček mezi sebou s cílem vytvořit trombus. Při aktivaci destičky ztrácejí diskoidní tvar a tvoří pseudopodia (Malý, Masopust, 2010). Další významnou vlastností destiček je retraktibilita, tj. schopnost stažení nebo smrštění destičkové zátky, která je dána přítomností kontraktibilních bílkovin v jejich membráně (Penka, Tesařová a kol., 2011).

Adheze vyžaduje přítomnost Von Willebrandova faktoru, který spojí příslušný receptor cévní stěny a glykoprotein I destiček. Agregace destiček probíhá pomocí komplexu závislého na Ca<sup>2+</sup>, glykoproteinu IIb/IIIa a fibrinogenu. Primární agregační agens je adenosindifosfát. Dalšími induktory agregace je tromboxan A<sub>2</sub>, kolagen, faktor aktivující destičky a destičkové lipidy. Úlohu v primární hemostáze hrají také adhezivní molekuly a serotonin. Posledním krokem primární hemostázy je **retrakce**, tj. smrštění vytvořené krevní zátky, převážně za účasti glykoproteinu IIb/IIIa (Malý, Masopust, 2010).

Po poškození cévní stěny začíná proces primární hemostázy adhezí krevních destiček k receptorům kolagenních vláken bazální membrány cévní stěny. Tato reakce je

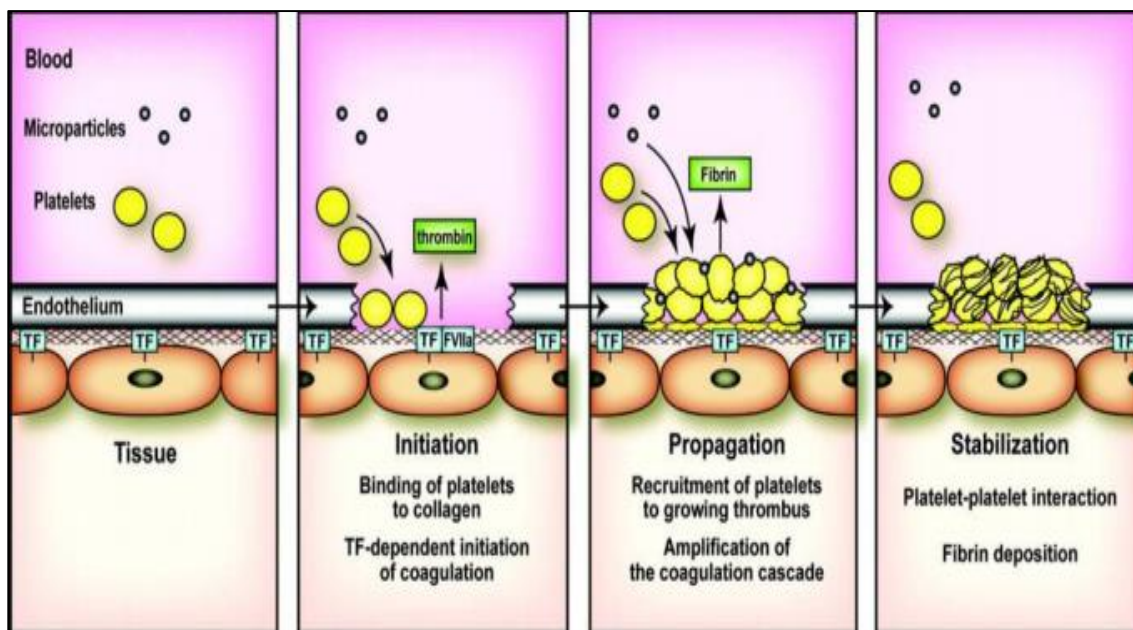
umožněna interakcí mezi receptorem kolagenního vlákna a receptorem membrány krevní destičky - glykoproteinem Ib prostřednictvím Von Willebrandova faktoru. Dalším a asi nejvýznamnějším krokem je agregace destiček, která je umožněna reakcí destičkového membránového receptoru glykoproteinu IIb/IIIa s fibrinogenem a s Von Willebrandovým faktorem. Zatímco je adheze vyvolána malým množstvím adenosindifosfátu, který pochází z okolní perivaskulární tkáně, agregace je navozena velkým množstvím endogenního adenosindifosfátu pocházejícího z granul trombocytů. Agregaci ale vyvolává i trombin, adrenalin, kolagen, kyselina arachidonová a celá řada dalších látek. Agregace je záležitostí i dalších změn, které jsou spojeny se změnou tvaru destiček a jejich povrchových vlastností, hlavně jejich „lepivosti“ (Penka, Tesařová a kol., 2011). Agregace trombocytů zprostředkovaná fibrinogenem, který se váže na jejich receptor glykoprotein IIb/IIIa, není stabilní, trombocyty se můžou z této vazby uvolnit, jedná se proto o **primární - reverzibilní agregaci**. Trombospondin, který se uvolňuje z granul trombocytů, stabilizuje vazbu mezi fibrinogenem a trombocytem a dochází tak k **sekundární - ireverzibilní agregaci**. Výsledkem primární hemostázy je bílý (destičkový) trombus (Kubisz, Dobrotová, 2006).

Velmi malá poškození a otvory v cévách, kterých vznikají tisíce denně, řeší spíše krevní destičky než krevní sraženina (Guyton, Hall, 2000).

Primární destičková zátka slouží tedy k akutnímu uzavření defektu ve stěně cévy. Jakákoliv porucha na úrovni krevních destiček vede k pozměněné schopnosti nebo ztrátě schopnosti krvácení zastavit (Penka, Tesařová a kol., 2011).

Primární hemostáza tedy vrcholí vytvořením destičkového agregátu, který podléhá smrštění a odplavení, pokud není zpevněn a fixován fibrinovou sítí vytvořenou v procesu krevního srážení - koagulace. Primární hemostáza a plazmatická koagulace jsou ve vzájemné souhře. Tzv. prokoagulační schopnost destiček představuje schopnost trombocytů účastnit se procesu krevního srážení. Ta je dána destičkovým faktorem 3. Jsou to fosfolipidy membrány destiček, které poskytují povrch pro vzájemný kontakt faktorů plazmatického systému srážení krve. Primární hemostáza je naopak zase významně aktivována klíčovým enzymem plazmatické koagulace - trombinem. Tvorba destičkového agregátu trvá řádově minuty a k zástavě krvácení by mělo dojít do pěti minut (Penka, Tesařová a kol., 2011).

Pod pojem **primární hemostáza** se zahrnuje cévní stěna a trombocyty, jako **hemokoagulace** se označuje působení koagulačních faktorů (Kubisz, Dobrotová, 2006).



Obrázek 2: Tvorba zátky při narušení cévní stěny (Mackman et al., 2007)

### 3.2. Koagulace - sekundární hemostáza

Cílem koagulace je vytvoření fibrinového vlákna. Toho je dosaženo postupnou koordinovanou a regulovanou koagulační kaskádou enzymatických reakcí. Při této reakci jsou faktory, které jsou přítomny v krvi v neaktivní formě (proenzymy), štěpeny předcházejícím enzymem na aktivní formu (Malý, Masopust, 2010). Koagulační faktory jsou plazmatické polypeptidy a glykoproteiny, některé z nich fungují jako kofaktory a některé vykazují enzymatickou aktivitu. Vzniklý fibrin stabilizuje destičkový trombus a společně s krevními buňkami tvoří **červený (definitivní) trombus** (Kubisz, Dobrotová, 2006).

## Koagulační faktory

Tabulka 1: Koagulační faktory (Kubisz, Dobrotová, 2006)

Koagulační faktor	Zkratka	Funkce	Místo syntézy
fibrinogen	FI	kofaktor	játra
protrombin	FII	proteáza	játra (K)
tkáňový faktor	FIII	kofaktor	buňky tkání
Ca <sup>2+</sup>	FIV	kofaktor	iont
proakcelerin	FV	kofaktor	játra
destičkový faktor 3	FVI	kofaktor	megakaryocyty
destičkový faktor 4		kofaktor	megakaryocyty
prokonvertin	FVII	serinová proteáza	játra (K)
antihemofilický faktor A	FVIII	serinová proteáza	játra
Von Willebrandův faktor	vWF	kofaktor	endotelové buňky, megakaryocyty
Antihemofilický faktor B (Christmas faktor)	FIX	serinová proteáza	játra (K)
Stuartův-Prowerův faktor	FX	serinová proteáza	játra (K)
Rosenthalův faktor	FXI	serinová proteáza	játra
Hagemanův faktor	FXII	serinová proteáza	játra
prekalikrein		serinová proteáza	játra
HMWK (high-molecular-weight kininogen)		kofaktor	játra
Faktor stabilizující fibrin	FXIII	transglutamidáza	játra

(K) = vitamin K dependentní faktory

Faktor VII také označován jako SPCA (serum prothrombin conversion accelerator)

Faktor IX je označován také jako PTC (plasma thromboplastin component)

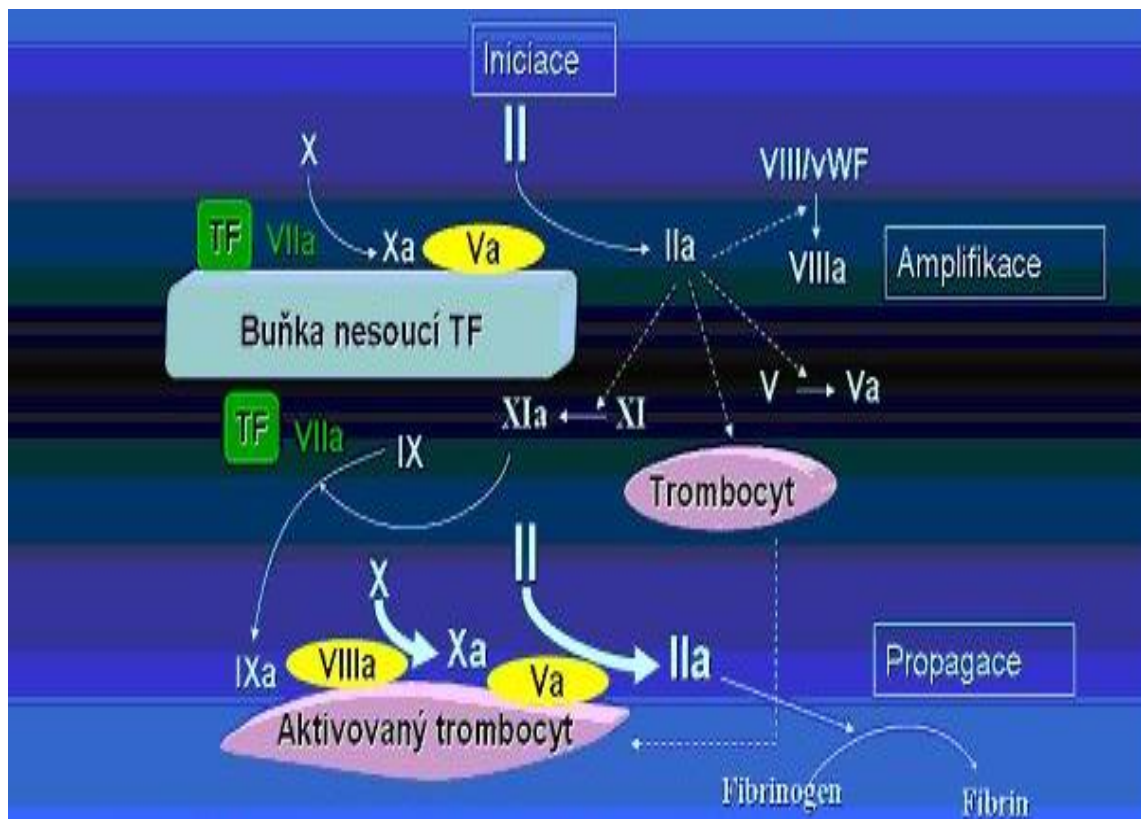
Faktor XI je označován také PTA (plasma thromboplastin antecedent)

Prekalikrein také uváděn jako Fletcherův faktor

HMVK je označován jako Fitzgeraldův faktor

## Model „buněčné“ hemostázy

Podle nového konceptu je koagulace dělena na fáze **iniciace**, **amplifikace** a **propagace**. Ve fázi iniciace dochází po podnětu nejprve k uvolnění tkáňového faktoru, který aktivuje faktory VII, IX a X, a tím dojde k primární tvorbě trombinu z protrombinu. Ve fázi amplifikace aktivní proteolytický enzym trombin působí aktivaci faktorů VII, V a XI, zároveň s aktivací krevní destičky. Ve fázi propagace dochází účinkem trombinu na povrchu aktivované destičky k aktivaci faktoru V, VIII, X a XI a současně dochází ke štěpení fibrinogenu až na fibrin (Malý, Masopust, 2010). Této fáze se účastní také faktory II a IX. K přeměně protrombinu na trombin dohází na povrchu buněk, které po poranění cévy „nabízejí“ odkrytý tkáňový faktor (např. fibroblasty). Amplifikační fáze probíhá na povrchu adheroovaných aktivovaných destiček. Propagační fáze probíhá na povrchu aktivovaných destiček a dalších buněk v okolí (např. monocytů). Proto se tento model také označuje jako model „buněčné“ hemostázy. Nahrazuje nyní dřívější teorii tzv. koagulační kaskády (Kvasnička, Kvasnička jr., 2003).

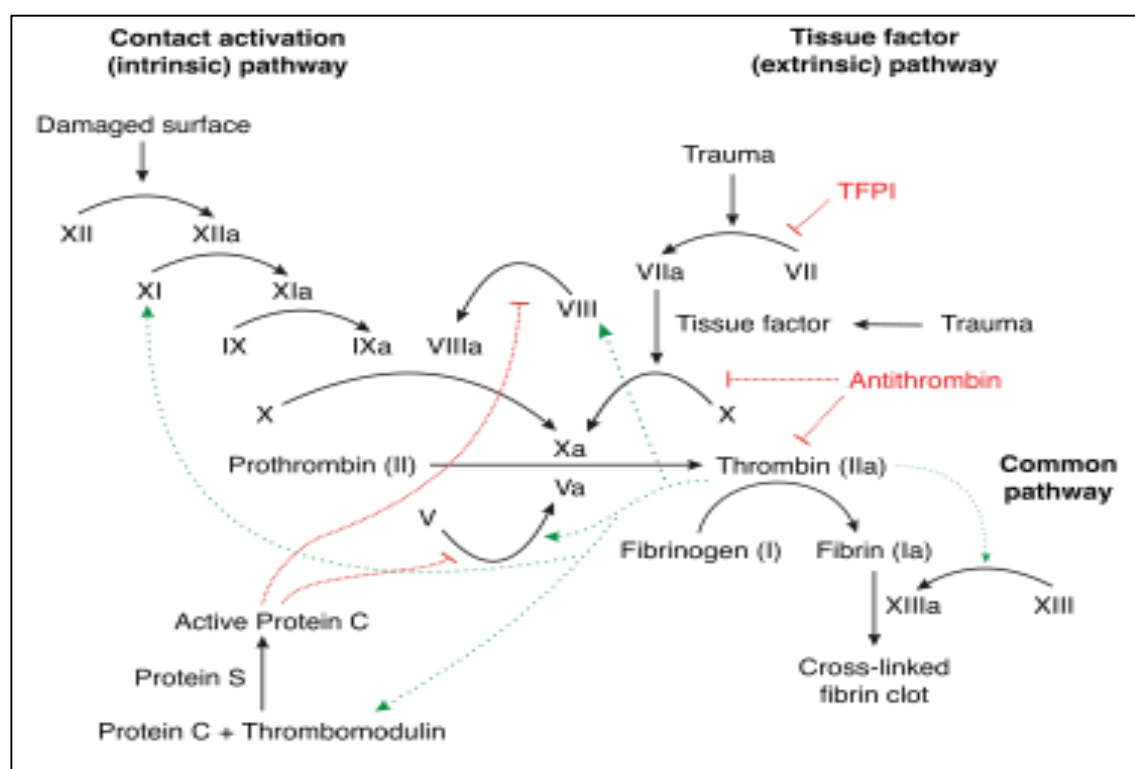


Obrázek 3: Proces hemostázy (Hoffman et al, 1998)

## Koagulační kaskáda

Plazmatický koagulační systém se skládá ze série na sebe navazujících enzymatických reakcí, proto byl nazván koagulační kaskádou (Kubisz, Dobrotová, 2006).

Schéma systému koagulace má tzv. vnitřní (intrinsický) a vnější (extrinsický) systém koagulace (Fejfar, Přerovský, 2002). Vnitřní systém je aktivován kontaktem krve s kolagenem poškozené cévní stěny (Guyton, Hall, 2000) a na počátku vnějšího systému je uvolnění tkáňového tromboplastinu (Fejfar, Přerovský, 2002). Vnitřní a vnější systém koagulace se spojí ve společnou cestu. Po zahájení koagulace probíhají obě cesty současně. Vnější cesta může probíhat explozivně, jakmile se zahájí, je její rychlost limitována jen množstvím tkáňového faktoru uvolněného z poškozené tkáně a množstvím faktorů X, VII a V v krvi. Při vážném poškození tkání koagulace nastane během 15 sekund. Vnitřní cesta probíhá mnohem pomaleji, většinou je potřeba 1-6 minut (Guyton, Hall, 2000).



Obrázek 4: Schéma koagulační kaskády (Slovenská Spoločnosť pre Hemostázu a Trombózu, 2006-2017)

*Intrinsic pathway* - vnitřní cesta, *extrinsic pathway* - vnější cesta, *common pathway* - společná cesta, *damaged surface* - poškozený povrch, *tissue factor* - tkáňový faktor, *TFPI* (*tissue factor pathway inhibitor*) - inhibitor cesty tkáňového faktoru.



Hagemanův faktor F XII, který byl dříve podle testů srážení krevní plazmy prováděných in vitro označován za iniciátora aktivace tzv. vnitřního systému, nemá dle dnešních poznatků pro aktivaci koagulace větší význam. Jeho nedostatek je spojen spíše s trombofilií než s krvácením. Přestavuje ale důležitou spojku mezi systémem krevní koagulace a fibrinolýzy (Kvasnička, Kvasnička jr., 2003).

Trombin je klíčovým enzymem hemostatických reakcí, je jediným koagulačním enzymem, který je schopen štěpit fibrinogen na fibrin. Fibrin zpevní primární destičkové koagulum a vzniká pevná krevní sraženina (Malý, Masopust, 2010).

Koagulace a trombolýza u zdravých jedinců probíhá stále, její aktivace je u nich nízká, ale u trombóz je zvýšená stejně jako u nemocných s hereditárními deficiencemi (Fejfar, Přerovský, 2002).

### **Inhibitory koagulačního procesu**

Aby nedocházelo k neúčelné aktivaci koagulačního systému, je proces srážení regulován, většinou zpětnými vazbami, tzv. inhibitory koagulace. K nim patří především plazmatické proteiny - antitrombin (antitrombin III), protein C, protein S, protein annexin V (pokrývá vrstvu membránových fosfolipidů), inhibitory působící na povrchu endotelu - inhibitor cesty tkáňového faktoru (TFPI-tissue factor pathway inhibitor) a trombomodulin (Kvasnička, Kvasnička jr., 2003) a další.

**Antitrombin** patří mezi serpiny, tj. inhibitory serinové proteinázy (Kvasnička, Kvasnička jr., 2003). Inaktivuje trombin a aktivované formy řady koagulačních faktorů. Klinický význam má hlavně inaktivace trombinu a faktoru Xa. Trombin vytvoří pevný komplex s antitrombinem III. Tento pochod se výrazně zrychlí heparinem a heparansulfátem, což je substance podobná heparinu, která se nachází na povrchu endotelu (Fejfar, Přerovský, 2002). Antitrombin působí jako kofaktor pro heparin (Kvasnička, Kvasnička jr., 2003).

**Protein C** je proenzym, který je tvořen v játrech a v endotelu (Fejfar, Přerovský, 2002). Jeho aktivita je závislá na vitamínu K. Hlavním aktivátorem proteinu C je trombin vázaný na trombomodulin. Aktivovaný protein C zpětně inhibuje aktivovaný koagulační faktor Va a aktivovaný faktor VIIIa a zastavuje tak hemokoagulaci (Kvasnička, Kvasnička jr., 2003).

**Protein S** je také inhibitor závislý na vitamínu K (Kvasnička, Kvasnička jr., 2003). Je kofaktorem proteinu C, umožňuje vazbu aktivovaného proteinu C na membránové fosfolipidy (Fejfar, Přerovský, 2002).

**Annexin V** je protein nazývaný také lipokortin nebo endonexin. Brání aktivaci koagulačních faktorů X s IXa a VIIIa, aktivaci faktoru X s tkáňovým faktorem a faktorem VIIa, aktivaci faktoru IX s tkáňovým faktorem a faktorem VIIa a aktivaci protrombinu s faktorem Xa a faktorem V.

**Inhibitor cesty tkáňového faktoru** je produkován stresovaným endotelem. Zvýšení jeho produkce indukuje také heparin. TFPI brání vazbě faktoru X na komplex faktoru VIIa a tkáňového faktoru.

**Trombomodulin** je proteoglykan vázaný na endotel. Inhibuje zde trombin, se kterým vytváří inaktivní komplex, a tak blokuje jeho účinek. Komplex trombomodulin - trombin pak aktivuje protein C (Kvasnička, Kvasnička jr., 2003).

### **Fibrinolytický systém**

Tento systém vytváří protiváhu hemokoagulace. Odpovídá za enzymatické štěpení vytvořeného fibrinu a podílí se na rekanalizaci cévního systému po uzávěru fibrinovým trombem. Za normálních okolností jsou oba systémy, systém krevního srážení a fibrinolytický systém, v dynamické rovnováze. Pokud převládne hyperkoagulace, která není regulována zvýšenou fibrinolýzou, dochází k trombotizaci. Naopak při nadbytečně aktivované fibrinolýze dochází ke krvácení (Kvasnička, Kvasnička jr., 2003). Hlavní úlohu v tomto systému hraje plazmin, který vzniká z neaktivního prekursoru plazminogenu (Fejfar, Přerovský, 2002) působením tzv. aktivátorů plazminogenu, sem patří především tkáňový aktivátor plazminogenu v cévním řečišti a urokináza extravaskulárně. Méně významná je cesta aktivace přes faktor XII, vysokomolekulární kininogen a prekalikrein. Plazmin degraduje fibrin na malé fragmenty - fibrin degradační produkty (Fejfar, Přerovský, 2002). Nejdůležitějšími inhibitory fibrinolýzy jsou inhibitory aktivátorů plazminogenu a alfa<sub>2</sub> - antiplazmin (Penka, Tesařová a kol., 2011).

## **4. Patologie srážení krve**

Poruchy srážení krve je možné rozdělit na **krvácivé stavy** a **stavy vedoucí k patologické tvorbě trombů**. Oba typy poruch mohou být vrozené a získané (Nečas et al., 2009).

### **4.1. Krvácivé poruchy hemostázy (hemoragické diatézy)**

Tyto poruchy jsou charakterizovány nadměrným krvácením, které je neúměrné vyvolávajícímu podnětu. Můžou vznikat v důsledku poruchy některého z hemostatických mechanismů, jako je porucha funkce cévní stěny (vaskulární hemoragické diatézy), porucha funkce krevních destiček, porucha funkce plazmatické fáze koagulačního systému, porucha fibrinolytického systému a kombinace dvou nebo více uvedených mechanismů.

Příčinou krvácivých stavů při poruše funkce plazmatické fáze koagulačního systému je snížená koncentrace nebo aktivita jednoho či více koagulačních faktorů.

Získaný klinickopatologický syndrom, při kterém vzniká intravaskulární srážení, které se projevuje tvorbou intravaskulárních mikrotrombů a krvácivými projevy, se nazývá diseminovaná intravaskulární koagulace - DIC (Kubisz, Dobrotová, 2006).

### **4.2. Trombofilní (hyperkoagulační) stavy**

Představují poruchu hemostatického systému, kdy je jeho rovnováha posunuta na stranu trombózy (Malý, Masopust, 2010). Trombózou se rozumí vytváření krevních sraženin uvnitř cirkulačního systému, které jsou přichycené ke stěně cévy nebo k endokardu. Hyperkoagulačním stavem se rozumí zvýšená náchylnost ke vzniku trombů (Nečas et al., 2009). Trombofilní stavy jsou výsledkem interakce faktorů genetických s faktory zevního prostředí. Pokud je v popředí etiopatogeneze u pacienta genetická dispozice, pak se hovoří o dědičné trombofilii. Jestliže ale převažuje vliv zevních faktorů, pak se hodnotí stav jako převážně získaný. Obecně může dojít k hyperkoagulační příhodě vždy, je-li přítomno alespoň jedno z pravidel Virchowovy triády - stáza krve, zvýšená srážlivost krve, poškození cévní stěny.

Z klinického pohledu jsou trombofilní stavy charakterizovány žilními trombózami před 45. rokem věku (včetně trombóz u novorozence), opakovanými (hlavně spontánními) žilními trombózami, trombózami po triviální provokaci (např. cestování,

těhotenství, estrogenní terapie) a tepennými trombózami před 35. rokem věku bez známek arteriální choroby. Trombofilní stavy jsou dále typické jasnou rodinnou anamnézou tromboembolizmu, trombózou v nezvyklé lokalizaci (trombóza porty, dolní duté žíly, mezenterické a slezinné žíly), opakovaně předčasně ukončenou graviditou s vyloučením jiných příčin, opakovanými povrchovými flebitidami (více než 5 příhod), vzácně kumarinovou nekrózou kůže a novorozeneckou purpurou fulminans (Malý, Masopust, 2010)

Trombofilie při zvýšené koncentraci koagulačních faktorů a inhibitorů fibrinolýzy v periferní krvi se dělí podle primární (genetické) nebo sekundární příčiny vzniku. Primární (genetické) příčiny představuje zvýšení protrombinu, zvýšení faktoru VIII, zvýšení faktoru IX, zvýšení faktoru XI, zvýšení fibrinogenu, zvýšení inhibitoru tkáňového aktivátoru plazminogenu 1. Sekundárními příčinami je těhotenství, zánět, maligní nádorové bujení. Trombofilie při porušené regulaci hemokoagulace se vyskytuje při nedostatku inhibitorů (deficit antitrombinu, deficit proteinu C, deficit proteinu S, deficit inhibitoru cesty tkáňového faktoru, deficit trombomodulinu), při rezistenci koagulačních faktorů vůči účinku aktivovaného inhibitoru koagulace - rezistence k aktivovanému proteinu C (mutace faktoru V-Leiden, výskyt u 6 % populace), při dysfunkci receptoru pro inhibitor koagulace - dysfunkce receptoru pro protein C (endoteliální receptor pro protein C). Trombofilie při dysfunkci nebo nedostatku některých koagulačních faktorů se vyskytuje při dysfibrinogenemii, při nedostatku faktoru XIII a při nedostatku faktoru XII (Hagemanův faktor). Trombofilie při selhání aktivace fibrinolýzy souvisí s tkáňovým aktivátorem plazminogenu. Trombofilie při metabolických poruchách vzniká při hyperhomocysteinemii a při zvýšené koncentraci lipoproteinu (a). Autoimunitní trombofilie v žilním systému představuje antifosfolipidový syndrom (Kvasnička, Kvasnička jr., 2003).

## 5. Antikoagulační léčba

Antikoagulační léčba je léčebnou metodou a někdy také prevencí tromboembolických komplikací. Ovlivňuje načasování a průběh operačního výkonu. **Antikoagulancia** jsou látky, které snižují srážlivost krve. Používají se především k prevenci a léčbě žilní, nitrosrdeční a vzácněji tepenné trombózy a při pooperační prevenci vzniku trombů. Již vytvořený trombus antikoagulancia neovlivní, protože nemají vlastní fibrinolytickou aktivitu. Antikoagulancia se tradičně dělí na přímá a nepřímá. **Přímá antikoagulancia** vedou k inhibici koagulačních enzymů aktivací antitrombinu III, proto jejich účinek nastává ihned po styku s krví a jejich použití je vhodné u urgentních případů. Hlavním představitelem je heparin. **Nepřímá antikoagulancia (perorální antikoagulancia)** vedou k inhibici syntézy koagulačních faktorů závislých na přítomnosti vitamínu K v játrech, dochází ke vzniku nefunkčních koagulačních faktorů. Antitrombotický účinek léku se projeví s prodlevou několika dnů, což je způsobeno dozníváním účinnosti koagulačních proenzymů vzniklých před podáním léku. Jejich antagonistou je vitamín K. Představitelem těchto antikoagulancií jsou tzv. kumarinová antikoagulancia (Chlumský et al., 2005). Cestou nepřímé inhibice faktoru Xa působí např. fondaparinux (Laňková, Malý, 2013).

Účinná léčba antikoagulačními látkami přináší vždy nebezpečí krvácení, je proto nutné provádět monitorování krevního srážení. Při terapii heparinem se provádí aPTT test - aktivovaný parciální trombinový čas, při terapii perorálními kumarinovými antikoagulancii se měří protrombinový čas - PT test, Quickův test (Chlumský et al., 2005).

### 5.1. NOAC (Non-vitamin K Oral AntiCoagulants)

Antagonisté vitamínu K, založené na kumarinu, a heparin byly více než polovinu století pilířem prevence a léčby trombózy. Snaha zlepšit jejich bezpečnost, účinek a především jejich farmakologická omezení vedla k hledání a vývoji některých dalších látek (Marder et al., 2013). Požadavky na nová antikoagulancia jsou minimálně stejná antikoagulační účinnost jako má warfarin, ale bez jeho negativních vlastností, předvídatelná farmakokinetika a farmakodynamika, krátký biologický poločas s rychlým nástupem a taky odezněním účinku látky, stabilní dávkování bez nutných pravidelných laboratorních kontrol, pokud možno žádné nebo jen minimální lékové a potravinové interakce (Švarcová et al., 2014).

Vývoj vysoce specifických inhibitorů trombinu vedl k objevu prvního syntetického orálně použitelného inhibitoru trombinu - melagatranu. Ten ale bohužel vykazoval jaterní toxicitu. Jeho nástupce **dabigatran** byl úspěšně podáván pacientům s fibrilací síní a prokázal, že redukce ischemické mozkové mrtvice je možné dosáhnout současně s redukcí intrakraniálního krvácení. Dále byly vyvinuty nové malé molekuly antikoagulancií, které se vážou na faktor Xa, jako jsou **rivaroxaban, apixaban, a edoxaban** (Marder et al., 2013).

Zkratka NOAC původně znamenala „New Oral AntiCoagulants“, v překladu „Nové orální antikoagulancia“, avšak s postupem času se začalo od části „Nové“ upouštět, jelikož už byly na trhu několik let, a tak nynější význam této zkratky je „Non- vitamin K Oral AntiCoagulants“.

NOAC lze rozdělit do dvou skupin:

- přímé inhibitory trombinu - gatran - zástupcem je dabigatran
- přímé inhibitory faktoru Xa-xabany - zástupci jsou rivaroxaban, apixaban, edoxaban (Marder et al., 2013).

V České republice jsou NOAC registrována od roku 2008 (Kvasnička, 2012)

V současnosti jsou v ČR používána tato nová perorální antikoagulancia:

- dabigatran-etexilát (obchodní název PRADAXA)
- apixaban (obchodní název ELIQUIS)
- rivaroxaban (obchodní název XARELTO) (Kvasnička et al., 2015)
- edoxaban (obchodní název LIXIANA) - není dle databáze Státního ústavu pro kontrolu léčiv na našem trhu zatím dostupný, čeká na schválení a poté bude na trh uveden. (Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2017).

Tabulka 2: Srovnání nových antikoagulancií (Švarcová et al., 2014)

Léčivo	Mechanismus působení	Způsob podání	Renální eliminace (%)	t <sub>1/2</sub> (h)	Nástup účinku (h)	Biologická dostupnost (%)
dabigatran	antagonista trombinu	perorální	80	XII.17	01.III	6
rivaroxaban	antagonista faktoru Xa	perorální	66	05.XI	02.IV	80
apixaban	antagonista faktoru Xa	perorální	25	IX.14	02.IV	>50

t<sub>1/2</sub> - poločas přípravku v krvi (hodiny)

Tabulka 3: Nová perorální antikoagulancia, základní údaje (Kvasnička et al., 2015)

Třída	Jméno	t <sub>1/2</sub>	Dávkování	Vylučování
Inhibitor trombinu	dabigatran (Pradaxa®)	XII.14	2 x denně	80 % ledviny, 20 % játra
Inhibitory F Xa	apixaban (Eliquis®)	VIII.15	2 x denně	27 % ledviny, 73 % játra
	rivaroxaban (Xarelto®)	09.XII	1 x denně, v úvodu léčby TEN 21 dnů 2 x denně	33 % ledviny, 66 % játra
	edoxaban (Lixiana®)	X.14	1 x denně	50 % ledviny, 50 % játra

Tabulka 4: Podmínky úhrady NOAC

	ELIQUIS	PRADAXA	XARELTO
V sekundární prevenci	Po cévní mozkové příhodě, tranzitorní ischemické atace nebo systémové embolii		
V primární prevenci	Za předpokladu přítomnosti jednoho nebo více z následujících rizikových faktorů:	Za předpokladu přítomnosti jednoho nebo více z následujících rizikových faktorů:	Za předpokladu přítomnosti dvou nebo více z následujících rizikových faktorů:
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Věk nad 75 let</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Věk nad 75 let</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Věk nad 75 let</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertenze</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Věk mezi 65 a 74 lety, pokud pacient trpí</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertenze</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Diabetem mellitem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatické srdeční selhání (třída NYHA <math>\geq</math> II)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ischemickou chorobou srdeční</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Městnavé srdeční selhání</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hypertenzí</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatické srdeční selhání třídy 2 či vyšší podle klasifikace NYHA</li> </ul>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ejekční frakce levé komory &lt; 40 %</li> </ul>		



### **5.1.1. Dabigatran**

#### **Mechanismus účinku**

Dabigatran je silným kompetitivním, reverzibilním a přímým inhibitorem trombinu. Specificky a cíleně inhibuje volný i vázaný trombin. Protože trombin umožňuje přeměnu fibrinogenu na fibrin, jeho inhibice brání vzniku trombu. Dabigatran inhibuje také trombinem navozenou agregaci krevních destiček (Švarcová et al., 2014).

#### **Terapeutické indikace**

Primární prevence žilních tromboembolických příhod u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní totální náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu (Souhrn údajů o přípravku Pradaxa, 2017).

#### **Farmakologie**

Dabigatran etexilát je proléčivo o malé molekule, které se štěpením pomocí esterázy mění na aktivní dabigatran. Biologická přeměna na dabigatran začíná ve střevě, pokračuje v plazmě a játrech. Dabigatran je vylučován hlavně ledvinami - 80 %, a to v nezměněné formě. Biliárním systémem je vylučováno 20 % léčiva. Biologická dostupnost dabigatranu je po perorálním podání pouze 3-7 %, proto k dosažení potřebných plazmatických koncentrací léčiva je nutno podávat relativně vysoké dávky. Jídlo neovlivňuje biologickou dostupnost dabigatran etexilátu, jen zpožďuje čas dosažení maximální plazmatické koncentrace o 2 hodiny, což může mít význam jen při řešení emergentních situací. Vazba dabigatranu na plazmatické bílkoviny je nízká (34-35 %), nezávislá na koncentraci, proto je dabigatran dobře dialyzovatelný, což může mít význam při nutnosti rychlého ukončení jeho antikoagulačního působení. Dabigatran má rychlý nástup účinku (maximální plazmatické koncentrace jsou dosaženy přibližně do 2 hodin po podání u zdravých dobrovolníků), poločas účinku je asi 8 hodin po jednorázovém podání a zvyšuje se na 12-24 hodin při opakovaném podávání. Proto je možné podávat v některých indikacích dabigatran jen jednou denně. Úprava dávky dabigatranu v závislosti na hmotnosti není nutná, ale doporučuje se důsledná klinická kontrola především u pacientů s hmotností pod 50 kg, pro něž jsou k dispozici omezené klinické údaje. Ve vyšším věku dochází ke změnám farmakokinetiky dabigatranu, maximální plazmatická koncentrace narůstá o více než 25 % (Švarcová et al., 2014).

## **Kontraindikace**

Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min.). Klinicky významné aktivní krvácení. Organické stavy nebo léze, jestliže jsou považovány za významné rizikové faktory závažného krvácení, např. nedávné intrakraniální krvácení, nedávné poranění mozku nebo páteře, nedávný chirurgický výkon v oblasti mozku, páteře nebo oka, současné nebo nedávné gastrointestinální ulcerace aj. Souběžná léčba jinými antikoagulancii, kromě zvláštních situací, kdy dochází ke změně léčby nebo je nefrakcionovaný heparin podáván k udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru. Porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění s očekávaným dopadem na přežití. Souběžná léčba systémově podávaným ketokonazolem, cyklosporinem, itraconazolem a dronedaronem, umělé srdeční chlopně vyžadující antikoagulační léčbu (Souhrn údajů o přípravku Pradaxa, 2017).

Ženy ve fertilním věku se během užívání musí vyhnout otěhotnění. Přípravek nesmí být podáván během těhotenství, pokud není jeho podávání zcela nezbytné (Souhrn údajů o přípravku Pradaxa, 2017).

## **Lékové interakce**

Současné podávání inhibitorů P-glykoproteinu vede ke zvýšení plazmatické koncentrace dabigatranu (viz. kontraindikace, ale také antibiotikum klaritromycin, verapamil, amiodaron aj.). Naopak snížení plazmatické koncentrace dabigatranu způsobuje současné podávání např. s fenobarbitalem, rifampicinem, fenytoinem, třezalkou tečkovanou, inhibitory HIV proteáz aj. (Švarcová et al., 2014).

## **Nežádoucí účinky**

Mezi časté nežádoucí účinky patří snížení koncentrace hemoglobinu a abnormální jaterní funkce - abnormální hodnoty funkčních jaterních testů (Souhrn údajů o přípravku Pradaxa, 2017). Výskyt hepatopatií je srovnatelný s warfarinem. Nejčastějším nežádoucím účinkem léčby je krvácení, které se vyskytuje u 16,5 % pacientů s fibrilací síní, kteří byli léčeni v prevenci cévní mozkové příhody a plicní embolie. Dyspeptické potíže při léčbě se zmírňují nebo mizí při užívání léku s jídlem (Švarcová et al., 2014).

Při léčbě dabigatranem je třeba neustále mít na paměti významný podíl jeho vylučování ledvinami (Švarcová et al., 2014). Antikoagulační účinek dabigatranu není nutné monitorovat, výjimkou jsou specifické situace jako např. indikace k akutní operaci, výskyt závažného krvácení, podezření na předávkování (Laňková, Malý, 2013).

### **5.1.2. Apixaban**

#### **Mechanismus účinku**

V důsledku přímé inhibice faktoru Xa dochází k zachování přímého antikoagulačního efektu i při získané nebo vrozené deficienci antitrombinu. Antikoagulační účinek apixabanu je přímo úměrný jeho hladině v plazmě a trvá pouze po tuto dobu (Švarcová et al., 2014).

#### **Terapeutické indikace**

Prevence tromboembolických příhod u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. Prevence cévní mozkové příhody (CMP), systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní a s jedním nebo více rizikovými faktory, jako jsou předchozí CMP nebo tranzitorní ischemická ataka, věk  $\geq 75$  let, hypertenze, diabetes mellitus, symptomatické srdeční selhání (třída NYHA  $\geq$  II). Léčba hluboké žilní trombózy a plicní embolie a prevence jejich opakovaného výskytu u dospělých pacientů (Souhrn údajů o přípravku Eliquis, 2017).

#### **Farmakologie**

Absolutní biologická dostupnost je přibližně 50 % pro dávku do 10 mg. Apixaban lze užívat s jídlem i bez jídla. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo 3-4 hodiny po podání, účinek nastupuje většinou za 30-60 minut. Rezorbuje se v trávicím traktu, 87 % je vázáno na plazmatické proteiny (Švarcová et al., 2014).

#### **Kontraindikace**

Aktivní klinicky významné krvácení. Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení. Léze nebo stav považovaný za významný rizikový faktor závažného krvácení, souběžná léčba jakýmkoli jinými antikoagulancii vyjma specifických případů viz. dabigatran.

U pacientů s clearance kreatininu  $< 15$  ml/min nebo u hemodialyzovaných pacientů se použití nedoporučuje kvůli chybějícím klinickým zkušenostem. Nedoporučuje se také užívání během těhotenství a kojení (kvůli nedostatku údajů) a u pacientů s umělou srdeční chlopní a s atriální fibrilací nebo bez ní (bezpečnost nebyla studována). Přípravek obsahuje laktózu (Souhrn údajů o přípravku Eliquis, 2017).

## **Lékové interakce**

Nedoporučuje se současné systémové užívání azolových antimykotik (např. ketokonazol, itraconazol) a inhibitorů HIV proteázy (např. ritonavir) kvůli zvýšení plazmatické koncentrace apixabanu a zvýšení rizika krvácení. Snižovat plazmatické koncentrace apixabanu může např. současné podávání fenytoinu, fenobarbitalu, karbamazepinu, třezalky tečkované.

## **Nežádoucí účinky**

Často se vyskytuje krvácení, epistaxe a hematom; při některých indikacích také anémie, gastrointestinální krvácení, oční hemoragie, nevolnost, hematurie, krvácení z rekta, z dásní.

Léčba apixabanem nevyžaduje rutinní monitorování expozice, ale v případě potřeby je možné použít kalibrovaný kvantitativní test anti-Faktor Xa aktivity (Souhrn údajů o přípravku Eliquis, 2017).

Jiné testy nejsou vhodné (Švarcová et al., 2014).

### **5.1.3. Rivaroxaban**

Rivaroxaban byl první NOAC uvedený na trh.

#### **Mechanismus účinku**

viz. apixaban.

#### **Terapeutické indikace**

viz apixaban, navíc ale přípravek podávaný společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou, nebo s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin, je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů po akutním koronárním syndromu se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů (Souhrn údajů o přípravku Xarelto, 2017).

## **Farmakologie**

Biologická dostupnost po podání je 60-100 %, maximální plazmatická koncentrace je dosažena za 2-4 hodiny po užití tablet. Vazba na plazmatické bílkoviny je vysoká, 92-95 %. Dvě třetiny rivaroxabanu se v játrech mění na neúčinné metabolity (z nich se jedna polovina vyloučí ledvinami a druhá žlučí) a zbývající jedna třetina se v nezměněné formě vyloučí žlučí. Při opakovaném podávání rivaroxabanu nedochází k významnější kumulaci účinné látky v organismu. Eliminace se prodlužuje u pacientů s renálním selháním, jaterní cirhózou, u starších pacientů a u osob s nízkou hmotností (Švarcová et al., 2014).

## **Kontraindikace**

Stejně jako apixaban, navíc ještě souběžná léčba akutního koronárního syndromu protideštičkovou léčbou u pacientů s CMP nebo tranzitorní ischemické ataky a těhotenství a kojení.

Přípravek Xarelto obsahuje laktózu (Souhrn údajů o přípravku Xarelto, 2017).

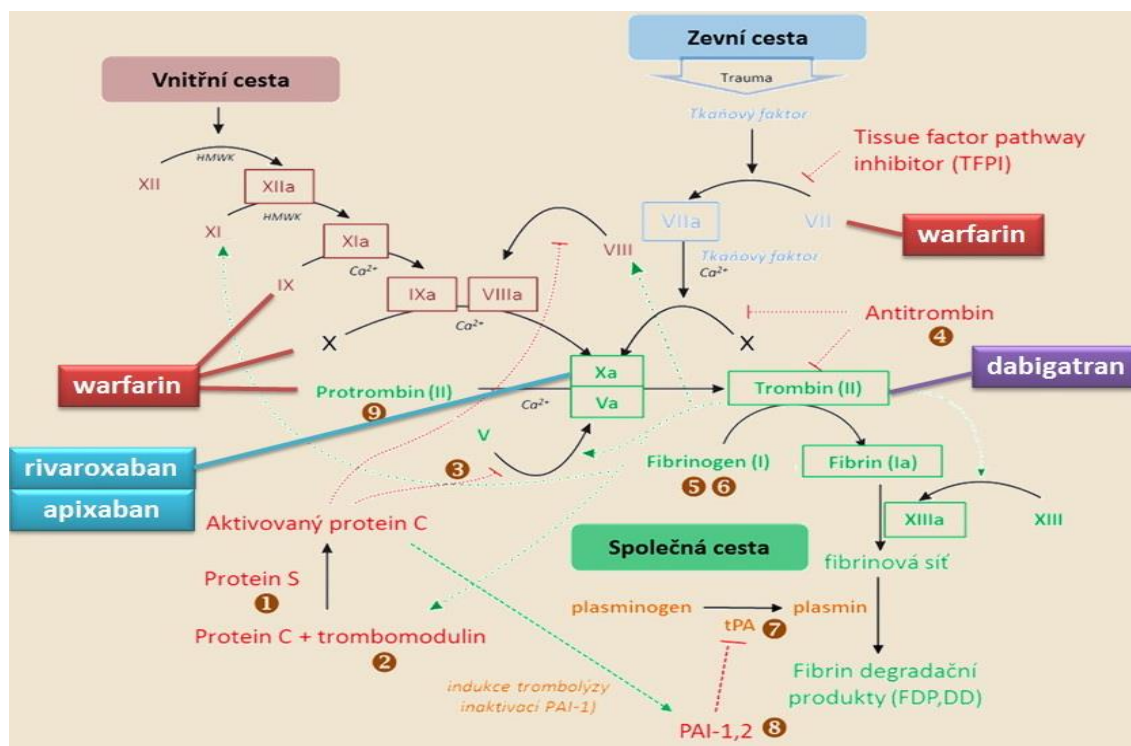
## **Lékové interakce**

Jsou obdobou těch vyskytujících se u apixabanu (Švarcová et al., 2014).

## **Nežádoucí účinky**

Časté jsou anémie, závratě, bolesti hlavy, oční krvácení, hypotenze, hematom, epistaxe, hemoptýza, gastrointestinální poruchy (krvácení, bolest břicha, dyspepsie, nauzea, zácpa, průjem, zvracení), pruritus, vyrážka, kožní a podkožní krvácení, urogenitální krvácení, porucha funkce ledvin, horečka, pokles celkové síly a energie, pooperační krvácení, bolest v končetinách, periferní edém (některé z příznaků jsou přítomné jen v některých indikacích).

Monitoring parametrů koagulace není v běžné praxi nutný, v případě potřeby se používají kalibrované kvantitativní testy antiXa (Souhrn údajů o přípravku Xarelto, 2017).



Obrázek 5: Schéma působení NOAC a warfarinu v systému hemokoagulace (Cerebrovaskulární manuál, 2016)

#### 5.1.4. Edoxaban

##### Mechanismus účinku

Edoxaban je vysoce selektivní, přímý a reverzibilní inhibitor faktoru Xa, serinové proteázy nacházející se v závěrečné společné cestě koagulační kaskády. Edoxaban inhibuje volný faktor Xa a aktivitu protrombinázy. Inhibice faktoru Xa v koagulační kaskádě snižuje tvorbu trombinu, prodlužuje koagulační čas a snižuje riziko vzniku trombu (Souhrn údajů o přípravku Lixiana, 2017)

## **Terapeutické indikace**

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) s jedním nebo více rizikovými faktory, jakými jsou kongestivní srdeční selhání, hypertenze, věk  $\geq 75$  let, diabetes mellitus, předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA). Léčba hluboké žilní trombózy (DVT), plicní embolie (PE) a prevence rekurentních DVT a PE u dospělých. (Souhrn údajů o přípravku Lixiana, 2017)

## **Farmakologie**

Farmakodynamické účinky nastupují u Edoxabanu rychle, obvykle do 1-2 hodin. Účinky jsou předvídatelné na základě koncentrace a dávky. Edoxaban také důsledkem inhibice faktoru Xa prodlužuje aktivovaný parciální tromboplastinový čas a protrombinový čas. (Souhrn údajů o přípravku Lixiana, 2017)

## **Kontraindikace**

Aktivní klinicky významné krvácení, léze nebo stav považovaný za významné riziko závažného krvácení. Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií, přecitlivělost na nějakou léčivou či pomocnou látku. Souběžná léčba jinými antikoagulačními léky jako je například nefrakcionovaný nebo nízkomolekulární heparin či heparinové deriváty. (Souhrn údajů o přípravku Lixiana, 2017)

## **Lékové interakce**

Vzhledem k absorpci Edoxabanu převážně v horní části trávicího traktu se nedoporučuje současné užívání léků, které zrychlují vyprazdňování žaludku a motilitu střev, jelikož by mohly účinky Edoxabanu ovlivnit.

## **Nežádoucí účinky**

Jsou velmi podobné jako u Apixabanu.

## 5.2. Ostatní antikoagulancia

### 5.2.1. Heparin

Používá se buď jako **nefrakcionovaný (standardní) heparin-UFH** nebo jako **frakcionovaný-nízkomolekulární heparin-LMWH**. V léčbě hluboké žilní trombózy je jejich účinnost stejná, ale LMWH má ve srovnání s UFH nesporné výhody. Mezi ně patří jednoduchost aplikace, pacient si po zacvičení může LMWH aplikovat sám, podávají se podkožně (existují jednorázové stříkačky s odměřenou dávkou). Na rozdíl od intravenózní léčby UFH není většinou třeba léčbu LMWH laboratorně kontrolovat (výjimkou je souběžná léčba warfarinem od prvního dne). Při dodržování dávkování stanoveného výrobcem nehrozí riziko poddávkování a s výjimkou nasazení léku u krvácivých stavů nehrozí většinou ani předávkování, a tím i nebezpečí krvácení.

Při léčbě LMWH je pozorováno méně velkých krvácivých komplikací a téměř se nevyskytuje tzv. heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT). Po LMWH bylo také pozorováno méně rekurencí tromboembolických komplikací a má vyšší efektivitu u nemocných s karcinomy. LMWH je možné aplikovat hned při podezření na žilní tromboembolizmus už v přednemocniční péči a zkrátit tak prodlevu v nasazení antitrombotické léčby (čím dříve se léčba nasadí, tím lépe). Užívají se 1-2 x denně (Kvasnička, Kvasnička jr, 2003). Mají předvídatelný efekt a vynikající biologickou dostupnost (nad 90 %). Jsou eliminovány výhradně ledvinami. Vykazují nižší riziko osteoporózy než UFH. Mezi zástupce LMWH patří např. enoxaparin, dalteparin, nadroparin.

K udržení účinné plazmatické hladiny UFH je v klinické praxi nutná trvalá infuze nebo opakované podávání heparinu. Odbourává se především v játrech (Chlumský et al., 2005).

### 5.2.2. Kumarinová antikoagulancia - warfarin

Warfarin je antagonist vitamínu K, který je potřebný pro syntézu funkčních koagulačních faktorů II, VII, IX, X v játrech. Vitamín K je nezbytný pro zajištění funkce dalších proteinů - přirozené inhibitory koagulace protein C, protein S a jiné. Nedostatek proteinu C a proteinu S se projeví vždy dříve, než nedostatek koagulačních faktorů, což může vést k hyperkoagulaci v úvodu léčby warfarinem (hlavně při použití vyšších dávek a při současném vrozeném nebo získaném deficitu proteinu C a S). Proto se na počátku



léčby podává nefrakcionovaný heparin nebo nízkomolekulární heparin, současně nebo se zpožděním několika dní se zahájí podávání warfarinu a po dosažení cílového rozmezí INR (international normalised ratio) se heparin vysazuje (Švarcová et al., 2014). Po perorálním podání se warfarin prakticky úplně vstřebává, biologicky účinná jsou ale jen 3 % podané látky. Plazmatický poločas je 24-36 hodin a účinek trvá 4-6 dní. Účinek warfarinu může být do jisté míry limitován příjmem vitamínu K potravou, je obsažen hlavně v listové zelenině a zelených částech rostlin - např. zelená paprika, nezralá rajčata, ale omezují se i bylinkové odvary a zelený čaj (Chlumský et al., 2005). Existují pacienti určitého genotypu vyžadující nižší dávky warfarinu ve srovnání s nejrozšířenějším genotypem, a proto je u nich i vyšší výskyt krvácivých komplikací. Naopak existují pacienti s genotypem, díky němuž vykazují větší rezistenci na terapii warfarinem. Warfarin vykazuje velké množství lékových interakcí. Nežádoucí účinky jsou mírné až závažné krvácení, vzácně nekróza kůže. Léčbu je třeba monitorovat v různých časových intervalech individuálně dle stavu pacienta, nejpozději 1 x za 6 týdnů (ACCP guidelines, 2012). V některých případech není jednoduché stanovit pro konkrétního pacienta optimální dávku. Výhodou je existence prostředku na zrušení antikoagulačního efektu.

Tato antikoagulancia podáváme především při nutnosti protrahované, týdny až roky trvající léčby, přičemž jejich výhodou je perorální cesta podání (Švarcová et al., 2014).

### **5.3. Komplikace antikoagulační léčby**

Krvácení je nejzávažnější a nejběžnější komplikací antikoagulační léčby. Většinou se jedná o malá krvácení - z nosu, z dásní při čištění zubů, z malých poranění jako je např. holení. Velká krvácení vyžadují okamžitou hospitalizaci. Jedná se o krvácení těžko stavitelná, jako například krvácení do CNS, hematurii, krvácení z trávicího traktu nebo hemoptýzu. Hlavním rizikovým faktorem je věk (hlavně nad 75 let), po 40 letech věku se každých 10 let zvyšuje riziko krvácení o 32 % a závažná krvácení o 46 %. Velká krvácení se vyskytují u 2,4-8,1 % a malá krvácení u 15 % nemocných ročně (Chlumský et al., 2005). Výskyt ostatních nežádoucích účinků byl již zmíněn u jednotlivých antikoagulancií.

## **Antidota**

Ke zrušení antikoagulačního účinku LMWH a UFH je možné použít intravenózně (i. v.) aplikovaný **protamin**, který plně ruší účinek UFH a vyváže 60-80 % LMWH. Pokud byl k léčbě použit warfarin, řeší se život ohrožující krvácení podáním **vitamínu K** i. v. a jako substituční léčba se může použít koncentrát protrombinového komplexu (obsahuje 4 koagulační faktory), případně mražená plazma (Švarcová et al., 2014). V případě závažného krvácení při léčbě NOAC je v České republice aktuálně registrované a dostupné jen antidotum dabigatranu-**idarucizumab** (obchodní název PRAXBIND®), které však není hrazené pojišťovnami (Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2017) a jeho cena je velmi vysoká. Je indikované, kromě života ohrožujících krvácení, jen u neodkladných chirurgických a urgentních výkonů (Souhrn údajů o přípravku Praxbind, 2017). V případě nedostupnosti antidota je u dabigatranu možné použít hemodialýzu (Laňková, Malý, 2013). Antidotum xabanů andexanet není v ČR registrováno (Státní ústav pro kontrolu léků, 2017).

## 6. Diskuze

Warfarin stále patří v České republice mezi nejvíce používaná antikoagulantia (Švarcová et al., 2014). Vzhledem k výši ceny NOAC a indikaci zdravotní pojišťovny zůstává warfarin stále lékem první volby v hrazené antikoagulační léčbě (Kvasnička et al., 2015). Zdravotní pojišťovny hradí NOAC v registrovaných indikacích, na předpis jen vyjmenovaných odborných lékařů (např. internista, kardiolog atd.), jen v případě tzv. kontraindikace warfarinu, v primární prevenci jen při splnění jednoho nebo více z vyjmenovaných rizikových faktorů, na předpis vyjmenovaných odborných lékařů jen po stanovenou několikaměsíční dobu za stanovených podmínek. Tzv. kontraindikace warfarinu jsou definovány takto: nemožnost pravidelných kontrol INR, nežádoucí účinky při léčbě warfarinem, nemožnost udržet INR v terapeutickém rozmezí, rezistence na warfarin, tj. nutnost podávat denní dávku více než 10 mg warfarinu (Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2017, Kvasnička et al., 2015).

Warfarin nebo LMWH nelze zatím ve všech případech nahradit použitím NOAC. Warfarin se dále používá u nemocných s těžkou renální insuficiencí (při prevenci ischemického iktu a systémové embolizace u osob s fibrilací síní s clearance kreatininu pod 30 ml/min, jinak pod 15 ml/min), dále u nemocných s mechanickou náhradou srdeční chlopně a u dětí a mladistvých do 18 let. LMWH se stále používá v prevenci pooperační TEN (kromě zajištění plánovaných ortopedických operací s endoprotézou kyčelního a kolenního kloubu), dále jako tzv. překlenovací léčba, léčba a prevence TEN u těhotných a léčba a prevence TEN u nemocných s karcinomy. LMWH se budou také stále používat při zahájení léčby TEN s dabigatranem nebo edoxabanem (Kvasnička et al., 2015).

LMWH se používá i u těhotných žen s mechanickou náhradou chlopně (Švarcová et al., 2014).

Účinnost a bezpečnost NOAC se prověřovala v řadě klinických studií, ale protože se tato antikoagulantia používají relativně krátkou dobu, podléhají stále sledování stran nežádoucích účinků (Kvasnička et al., 2015). Výhodou léčby NOAC je absence potravinových intolerancí a nízký výskyt lékových interakcí. Další předností je stálá a předvídatelná farmakokinetika bez nutnosti monitorování antikoagulačního účinku. Všechna NOAC prokázala významné snížení rizika intrakraniálního krvácení. Podle dostupných dat jsou všechna NOAC v prevenci ischemických cévních mozkových příhod a systémových embolizací účinkem minimálně srovnatelná, neboli noninferiorní, s warfarinem, výsledky některých analýz uvádějí dokonce účinnost vyšší, neboli

superiorní. (Medical tribune CZ, 2000-2017). Riziko krvácení, které provází každou antikoagulační léčbu, je možné při použití NOAC minimalizovat dobrým managementem léčby, hlavně pravidelným sledováním funkce ledvin, včasným odhalením prvních známek krvácení časnou návštěvou lékaře a dostatečnou znalostí pacienta nebo jeho blízkých o vedené antikoagulační léčbě a nutnosti jejího hlášení všem ošetřujícím lékařům (Švarcová et al., 2014). U plánovaných chirurgických a intervenčních výkonů by se měla NOAC vysadit u nízkorizikových pacientů (uvažováno z hlediska krvácivých příhod) 24 a více hodin před elektivními výkony, u vysoce rizikových pacientů minimálně 48 hodin před výkonem a tento interval se prodlužuje s ohledem na závažnost renální insuficience. Po vysazení je možné se k NOAC vrátit nejdříve za 6-8 hodin po dosažení kompletní hemostázy (Medical tribune CZ, 2000-2017). Léčba apixabanem a rivaroxabanem je v prevenci TEN ortopedicky nemocných obdobně účinná i bezpečná, oba xabany jsou účinnější než LMWH enoxaparin v jedné dávce (ten je považovaný za tzv. „zlatý standard“). Ve stejné situaci je dabigatran srovnatelně účinný a bezpečný jako enoxaparin, lze tedy usuzovat na větší profylaktický efekt xabanů v této indikaci. Warfarin má řadu nevýhod, hlavně pomalý nástup účinku, velkou variabilitu efektu, riziko lékových i potravinových interakcí, vyšší riziko krvácení a nutnost monitorovat léčbu. Výhodou je jeho nízká cena. Pokud se ale srovnají veškeré náklady na kvalitní rok života, pak ve vyspělejších zemích dopadl farmakoeconomický rozbor ve prospěch rivaroxabanu a dabigatranu, apixaban nebyl počítán (Bultas, Karetová, 2011).

Výběr antikoagulancia je nutné vždy řešit individuálně s ohledem na pacienta a množství zmíněných vyskytujících se faktorů, které omezují volbu konkrétního antikoagulancia. Ani současná nová perorální antikoagulancia nejsou vhodná pro každého pacienta.

## **7. Závěr**

Cílem práce bylo představit možnost léčby antikoagulačních poruch pomocí NOAC, popsat jejich zástupce a ukázat, jak se s jejich příchodem zásadním způsobem změnil management antikoagulační léčby využitím výhodných vlastností těchto léků, ve srovnání s Heparinem a Warfarinem. I přes lepší vlastnosti těchto nových léků ale nedošlo k jejich masivnějšímu rozšíření především z důvodu jejich vysoké ceny a indikaci zdravotních pojišťoven. Navíc také v ČR nejsou registrovaná a dostupná antidota pro tyto léky, kromě dabigatranu, které však není hrazené pojišťovnami.

## **8. Seznam tabulek a obrázků**

Tabulka 1: Koagulační faktory

Tabulka 2: Srovnání nových antikoagulancií

Tabulka 3: Nová perorální antikoagulancia, základní údaje

Tabulka 4: Podmínky úhrady NOAC

Obrázek 1: Stádia hemostázy

Obrázek 2: Tvorba zátky při narušení cévní stěny

Obrázek 3: Proces hemostázy

Obrázek 4: Schéma koagulační kaskády

Obrázek 5: Schéma působení NOAC a warfarinu v systému hemokoagulace

## 9. Seznam použitých zdrojů

Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [online]. 2012, [cit. 2017-02-12]. Dostupné z:

<http://journal.publications.chestnet.org/pdfaccess.ashx?resourceid=8182188&pdfsource=13>

Bultas, J., D. Karetová. *Apixaban*. [online]. Remedia 4/2011, [cit. 2017-02-26]. Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Okruhy-temat/Kardiologie/Apixaban/8-18-18a.magarticle.aspx>

Cerebrovaskulární manuál. *Apixaban (Eliquis). Obrázek Schéma působení NOAC a warfarinu v systému hemokoagulace*. [online]. 2014, aktualizace 2016, [cit. 2017-02-26]. Dostupné z: <http://cmp-manual.wbs.cz/8104-Apixaban.html>

FEJFAR, Z., I. PŘEROVSKÝ (pořadatelé). *Klinická fyziologie krevního oběhu*. 3. Přepřacované a rozšířené vydání. Praha: Galén, 2002. ISBN 80-7262-130-0

GUYTON, A. C., J. E. HALL. *Textbook of medical physiology*. 10th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2000. ISBN 0-7216-8677-X

HOFFMAN, M, MONROE, DM 3rd, ROBERTS, HR. Activated factor VII activates factors IX and X on the surface of activated platelets: Thoughts on the mechanism of action of high-dose activated factor VII. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1998

Chlumský, J., D. Holá, J. Charvát, R. Janková, R. Kratochvílová, M. Nováková, K. Bernášková. *Poruchy krevního srážení*. [online]. 2017, [cit. 2017-01-23]. Dostupné z: <http://slideplayer.cz/slide/4080815/>

KAŠÁK, V., V. KOBLÍŽEK. *Naléhavé stavy v pneumologii*. 2. rozšířené vydání. Praha: Maxdorf, 2009. ISBN 978-80-7345-185-1

KUBISZ, P., M. DOBROTOVÁ. *Hematológia a transfuziológia: Učebnica*. Bratislava: Grada Slovakia, 2006. ISBN 80-8090-000-0

Kvasnička, J. *Nová antikoagulancia – Kdy je dnes již možné nahradit warfarin?*. [online]. MEDICAL TRIBUNE CZ 3/2012, [cit. 2017-02-26]. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/27953-nova-antikoagulancia-kdy-je-dnes-jiz-mozne-nahradit-warfarin>

KVASNIČKA, J., J. KVASNIČKA, jr. *Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi*. Praha: Grada Publishing, 2003. ISBN 80-7169-993-4

KVASNIČKA, J., T. KVASNIČKA, B. SEIFERT. *Doporučení pro bezpečnou léčbu novými perorálními antikoagulancii (NOAC)*. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Novelizace 2015. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2015. ISBN 978-80-86998-85-5

LAŇKOVÁ, J., J. MALÝ. *Antitrombotická prevence a léčba v primární péči*. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Novelizace 2013. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2013. ISBN 978-80-86998-62-6

Mackman, Nigel, Rachel E. TILLEY a Nigel S. KEY. 2007. Role of the Extrinsic Pathway of Blood Coagulation in Hemostasis and Thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* [online]. 27(8), 1687-1693 [cit. 2016-02-16]. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.141911. ISSN 1524-4636. Dostupné z: <http://atvb.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/ATVBAHA.107.141911>

MALÝ, R., J. MASOPUST. *Žilní trombóza a plicní embolie u psychiatrických nemocných*. Praha: Mladá fronta, 2010. ISBN 978-80-204-2240-8

MARDER, V. J., AIRD, W. C., BENETT, J. S., SCHULMAN, S., WHITE, G. C. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. 6th Edition. Philadelphia: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2013. ISBN 978-1-60831-906-0

MARIEB, E. N., J. MALLATT. *Anatomie lidského těla*. Brno: CP Books, a.s., 2005. ISBN 80-251-0066-9

Matoušek, S. *Patofyziologie koagulace. Obrázek Stádia hemostázy*. [online]. Nedatováno, [cit. 2017-03-10]. Dostupné z: <http://slideplayer.cz/slide/5695098/>



Medical tribune CZ. *NOAC odstartovala novou dimenzi v antikoagulaci*. [online]. 2000-2017, [cit. 2017-02-25]. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/33188-noac-odstartovala-novou-dimenzi-v-antikoagulaci>

NEČAS, E., K. ŠULC, M. VOKURKA. *Patologická fyziologie orgánových systémů*. Část I., 2. vyd. Praha: Karolinum, 2009. Učební texty Univerzity Karlovy v Praze. ISBN 978-80-246-1711-4

P. POTUŽNÍK, K. PETRTÝLOVÁ. *Antikoagulační léčba*. Praha: Grada Publishing, 2005. ISBN 80-247-9061-0

PENKA, M., E. TESAŘOVÁ a kol. *Hematologie a transfuzní lékařství I. – Hematologie*. Praha: Grada Publishing, 2011. ISBN 978-80-247-3459-0

SILBERNAGL, S., A. DESPOPOULOS. *Atlas fyziologie člověka*. 6. vydání, zcela přepracované a rozšířené. Praha: Grada Publishing, 2004. ISBN 80-247-0630-X

Slovenská Spoločnosť pre Hemostázu a Trombózu. *Hemokoagulačné faktory*. *Obrázek Schéma koagulační kaskády*. [online] 2006-2017, [cit. 2017-03-10]. Dostupné z: [http://www.ssht.sk/hemokoagulacne\\_faktory](http://www.ssht.sk/hemokoagulacne_faktory)

*Souhrn údajů o přípravku Eliquis*. [online]. 2017, [cit. 2017-02-22]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf)

*Souhrn údajů o přípravku Lixiana*. [online]. 2017, [cit. 2017-02-23]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002629/WC500189045.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf)

*Souhrn údajů o přípravku Pradaxa*. [online]. 2017, [cit. 2017-02-22]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf)

*Souhrn údajů o přípravku Praxbind*. [online]. 2017, [cit. 2017-02-24]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003986/WC500197462.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003986/WC500197462.pdf)

*Souhrn údajů o přípravku Xarelto.* [online]. 2017, [cit. 2017-02-23]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf)

Státní ústav pro kontrolu léčiv. *Ceny a úhrady.* [online]. 2017, [cit. 2017-02-24]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0168373&tab=prices>

Státní ústav pro kontrolu léčiv. *Databáze léků.* [online]. 2017, [cit. 2017-03-03]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>

ŠVARCOVÁ, T., J. VESELÝ, M. ŠVARC. *Antikoagulační léčba u fibrilace síní.* Praha: Mladá fronta, 2014. ISBN 978-80-204-3047-2

Thorborg, P. *Hemostasis Problems in Critical Illness.* [online]. 2008, [cit. 2017-03-03]. Dostupné z: <https://www.slideshare.net/fergua/hemostasis>