

Nová antitrombotika a možnosti jejich uplatnění

doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D.

II. interní klinika – Oddělení klinické hematologie, FN a LF v Hradci Králové

Venózní tromboembolizmus je významným zdravotnickým a sociálně-ekonomickým problémem. Je však velkou výzvou, protože lze správnou prevencí tomuto onemocnění předcházet. Po mnoho let byl v prevenci lékem volby nefrakcionovaný heparin, v posledních 20 letech pak zejména heparin nízkomolekulární. Nicméně nyní se dostávají do praxe nová antitrombotika. Jedná se zejména o 2 léky, které mají jiné místo působení. Dabigatran etexilát je přímým inhibitorem trombinu, rivaroxaban je přímým inhibitorem F Xa. Ve článku se zabýváme současným stavem poznání těchto léků a možnostmi jejich využití v klinické praxi.

Klíčová slova: venózní tromboembolizmus, profylaxe, dabigatran, rivaroxaban.

Clinical use of the new antithrombotics

Venous thromboembolism is a major medical and social economical problem. However, it is a big challenge because it is possible to eliminate this disease by appropriate thromboprophylaxis. Unfractionated heparin has been the therapy of choice for many years, but it was replaced by low molecular heparin in the last 20 years. New antithrombotic have come up in clinical praxis recently. There are 2 new drugs with a different mechanism of action. Dabigatran etexilate is direct trombin inhibitor, rivaroxaban is direct FXa inhibitor. In our article, we discuss current knowledge of these drugs and the possibility of use in the clinical praxis.

Key words: venous thromboembolism, prophylaxis, dabigatran, rivaroxaban.

Interní Med. 2010; 12(9): 427–430

Úvod

Venózní tromboembolizmus (VTE) představuje významný zdravotnický a sociálně ekonomický problém. Zdravotnický tým, že onemocnění může skončit fatálně plicní embolií (PE). Také pozdní následky VTE – plicní hypertenze či posttrombotický syndrom – mají vliv na kvalitu života postiženého jedince. Sociálně ekonomický problém je to proto, že jsou často postiženi jedinci v produktivním věku. Incidence VTE v populaci se udává 1/1 000, ale závisí na věku (1, 2). Ve věkové skupině nad 70 let je incidence VTE 1/100, naopak ve skupině 20–40 let je 1/10 000 a u jedinců pod 20 let věku 1/100 000. Tato incidence zůstává v posledních letech stejná. Je to dáno dvěma protichůdnými tendencemi. Na jedné straně se objevují nové léky v prevenci a terapii VTE, zlepšují se doporučení o profylaxi VTE. Na druhé straně se jedinci dožívají delšího věku, kdy přibývá onemocnění, imobilizace a také užívání léků. Podstatné je však to, že VTE představuje onemocnění, kterému lze správnou primární profylaxi předcházet. Proto představuje pro zdravotnickou veřejnost velkou výzvu.

Etiopatogeneze VTE

Na etiopatogenezi onemocnění se podílejí 3 základní faktory, jak je popsal již v roce 1865 Virchow (3). Mezi tyto 3 faktory patří cévní stěna, stáza krve a změny v krevních elementech. Jakékoliv faktory (vrozené či získané), které ovlivňují jeden či více z těchto 3 faktorů, mají

za následek větší riziko vzniku VTE. Z výše uvedeného vyplývá, že VTE je onemocnění multifaktoriální.

Ze znalosti výše uvedených rizikových faktorů vycházela první doporučení o profylaxi VTE, a to v chirurgických oborech. Studie, které prokázaly účinnost UFH v prevenci VTE po operaci, byly prováděny již v polovině 70. let minulého století. Lékem volby v primární prevenci VTE byl až do konce 80. let jednoznačně UFH, podávaný 2x či 3x denně. V posledních 20 letech jasně dominují hepariny nízkomolekulární (LMWH). Ty jsou získávány z UFH chemickou či enzymatickou depolymerizací a tím mají méně dlouhých polysacharidových řetězců. Mají větší poměr antiXa/antiIIa, mají delší biologický poločas, lepší biologickou dostupnost a předvídatelnější efekt. Navíc v profylaxi je možná aplikace 1x denně.

Dnes se dobře ví, že prevence VTE není důležitá jen v chirurgických oborech, ale i v interní medicíně, protože většina úmrtí na plicní embolii v nemocnicích je právě z těchto oborů. Doporučení o prevenci VTE vycházejí z doporučení konference ACCP (American College of Chest Physician), poslední z června 2008 (4). Vzhledem k stoupajícímu množství indikací k profylaxi jsou vyvíjena nová antitrombotika, která by měla být ještě účinnější, bezpečnější a podávána per os. Snahou je vyvinout lék (tzv. ideální antikoagulans), který by měl splnit následující kritéria:

- Široké terapeutické okno (účinný a přitom bezpečný)

- Podávání 1x denně
- Podávání per os
- Bez nutnosti monitorování
- Bez lékových či potravinových interakcí
- Ekonomicky dostupný
- Přítomnost antidota

V posledních letech se výzkum v antitromboticích soustředil zejména do 2 skupin. Jednak do přímé inhibice trombinu, jednak do přímé inhibice F Xa.

Trombin je zajímavým cílem pro vývoj nových antitrombotik, a to pro centrální roli v hemostáze, která je multifaktoriální a komplexní. Je finálním produktem koagulační kaskády, konvertuje fibrinogen na fibrin, ale také se spolupodílí na zvýšení pevnosti fibrinových vláken, a to spolu s F XIII a aktivací TAFI (trombinem aktivovaný inhibitor fibrinolýzy). Trombin se také podílí na vlastní amplifikaci aktivací F Va a F VIIIa (cestou proteinu C), může také aktivovat F XI, je induktorem agregace trombocytů. Má ale také účinky antikoagulační, aktivuje systém proteinu C.

Trombinové inhibitory lze rozdělit na přímé (nepotřebují kofaktor) a nepřímé (vyžadující kofaktor – antitrombin). Potencionální výhody přímých inhibitorů proti nepřímým jsou shrnuté v tabulce 1.

Nicméně blokáda aktivovaného F X (jako klíčového faktoru ve společné cestě koagulační kaskády) je některými vědci preferována z následujících důvodů.

- F Xa má jedinou funkci v hemostáze, a to prokoagulační
- F Xa má po podání inhibitoru F Xa vyrovnanější křivku (v závislosti na dávce), což ve srovnání s trombinem umožňuje snadnější udržení vyrovnané hladiny léku
- Účinnost nezávisí na stavu cévní stěny

Prevence VTE po totální náhradě kyčelního kloubu (TEP) a náhradě kolenního kloubu

Prvním lékem je přímý inhibitor trombinu – dabigatran **etexilát (Pradaxa)**. Je to proléčivo ze skupiny tzv. gatanů, které se po perorálním podání za katalytického působení esterázy rychle a úplně konvertuje na účinný dabigatran. Ten působí jako silný kompetitivní a reverzibilní přímý inhibitor trombinu. Inhibuje jak volný trombin, tak trombin vázaný na fibrin i trombinem indukovanou agregaci trombocytů. Biologická dostupnost dabigatranu po perorálním podání je přibližně 6%. Maximální koncentrace v plazmě je dosaženo do 0,5–2 hodin po podání. Vazba na plazmatické bílkoviny je nízká (34–35%). Průměrný biologický poločas je 12–14 hodin u zdravých jedinců a 14–17 hodin u pacientů po TEP. Dabigatran je vylučován zejména v nezměněné formě močí. Při renální nedostatečnosti a u starších pacientů je expozice dabigatranem zvýšena. Nemí metabolizován v systému cytochromu P450.

Lék by neměl být podáván při precitlivělosti na složky přípravku, při těžké poruše funkce ledvin (CC < 30 ml/min.), aktivním krvácení, organické lézi s rizikem krvácení, při poruše hemostázy. Z klinických studií byly vyloučeny osoby s hmotností méně než 50 kg a více než 110 kg. Nejčastějším nežádoucím účinkem ve studiích bylo krvácení (14%), ale frekvence významného/velkého krvácení (včetně krvácení z rány) byla menší než 2%. Zvýšení ALT nad trojnásobek bylo hlášeno u 2,5%. Doporučená dávka je 220 mg 1x denně (2 tobolky, 110 mg). Léčba se zahajuje během 1–4 hodin po ukončení operace podáním 1 tobolky, pokračuje se podáváním 2 tobolek jednou denně. Celková doba podávání je po náhradě kolenního kloubu 10 dnů, po náhradě kyčelního kloubu 28–35 dnů.

Studie hodnotící účinnost a bezpečnost dabigatranu

Stude RE-NOVATE (5) randomizovala 3 494 pacientů k náhradě kyčelního kloubu a byl porovnáván dabigatran 1x denně 150 mg nebo 220 mg vůči 40 mg enoxaparinu 1x denně. Primárním cílem sledování byl výskyt VTE

Tabulka 1. Výhody přímých inhibitorů trombinu

Výhody	Mechanismus
Udržuje aktivitu i v trombu bohatém na trombocyty	Neváže se na PF4 nebo von Willebrandův faktor
Větší blokáda nárůstu trombu	Inhibuje jak volný trombin, tak vázaný na fibrin
Předvídatelný antikoagulační účinek	Neváže se na bílkoviny plazmy
Není riziko heparinem indukované trombocytopenie	Neváže destičkový faktor 4 (PF4)

Tabulka 2. Výhody přímých inhibitorů F Xa

Výhody	Zdůvodnění, mechanismus
Vysoká selektivita blokády F Xa	F X je klíčovým faktorem ve společné cestě koagulační kaskády
Vyrovnané hladiny léku v krvi	Výhodná farmakokinetika
Není riziko heparinem indikované trombocytopenie	Nereaguje s trombocyty

a všech příčin mortality. Výsledky byly srovnatelné a prokázaly, že dabigatran není horší než LMWH, a to platilo pro obě dávkování dabigatranu (8,6% u dávky 150 mg a 6,0% u 220 mg vůči 6,7% enoxaparinu). Incidence velkého krvácení byla pozorována v 1,3% u jedinců s dávkou 150 mg, resp. 2% u dávkování 220 mg, což se nelišilo od skupiny na enoxaparinu (1,6%). Šest pacientů zemřelo ve skupině s dabigatranem, nikdo ve skupině s LMWH. Žádné úmrtí nemělo souvislost se studijním lékem. Obě skupiny se nelišily počtem jedinců s elevací jaterních testů či akutní koronární příhodou.

Do studie RE-MODEL (6) bylo zahrnuto 2 101 jedinců s totální náhradou kolenního kloubu, nemocní byli randomizováni do skupiny se 150 mg nebo 220 mg dabigatranu a skupiny s enoxaparinem 40 mg denně po dobu 6–10 dnů. Celkový počet VTE a všech příčin mortality byl vyšší než ve studii RE-NOVATE. Primární cíl, účinnost léku, byl srovnatelný ve všech skupinách. Incidence velkého krvácení (primární cíl bezpečnosti) se v jednotlivých skupinách také nelišila a pohybovala se v rozmezí 1,3–1,5% ve všech skupinách. Také jaterní funkce ani koronární příhody nevykazovaly rozdílnou četnost v jednotlivých kohortách.

Do studie RE-MOBILIZE (7) bylo začleněno 2 615 jedinců s totální náhradou kolenního kloubu. Zde byl porovnáván dabigatran s enoxaparinem 2x denně 30 mg s 1. dávkou po operaci (v USA používané schéma). Incidence všech příčin úmrtí a všech VTE byla vyšší ve skupině dabigatranu, přesahující hranici non-inferiority. Opět jaterní testy a akutní koronární příhody byly srovnatelné.

V klinických studiích bylo tedy prokázáno, že dabigatran–etexilát byl u pacientů, kteří podstoupili totální náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu, stejně účinný v prevenci VTE jako nízkomolekulární heparin, ale s výhodnější aplikací pro pacienta.

Dabigatran byl zkoušen i v jiných studiích pro jiné indikace.

Ve studii RE-LY (8) byla účinnost a bezpečnost dabigatranu testována u 18 113 pacientů s fibrilací síní. Studie měla 3 ramena, 2x denně dabigatran 110 mg, 2x denně 150 mg a warfarin s cílovou hodnotou INR mezi 2–3 po dobu více než 2 let. Incidence (primární cíl hodnocení účinnosti), tzn. mozková příhoda nebo systémová embolizace, byla vyšší ve skupině s warfarinem (1,69%) ve srovnání se skupinami s dabigatranem 2x 110 mg (1,53%) resp. 1,11% ve skupině s 300 mg dabigatranu. Ve skupině s vyšší dávkou dabigatranu bylo dosaženo statisticky významného snížení těchto příhod ve srovnání s warfarinem, snížení relativního rizika (RR) o 0,66 (0,53–0,82), p < 0,001. Velice důležitý je fakt, že incidence krvácivé mozkové příhody byla signifikantně nižší v obou ramenech dabigatranu ve srovnání s warfarinem (0,10% a 0,12% vs. 0,38%, p < 0,001). Ve skupině s dabigatranem byl větší výskyt akutního infarktu myokardu ve srovnání s warfarinem (0,72% a 0,74% vs. 0,53%). Výskyt velkého krvácení (primární cíl bezpečnosti) byl častější ve skupině s warfarinem (3,36%) než u pacientů s dabigatranem 2x 110 mg denně (2,71%, p = 0,003) nebo 150 mg (3,11%, p 0,31), tedy signifikantní redukce pro nižší dávkování. Pouze dyspepsie se vyskytovala častěji v rameni dabigatranu. Závěrem lze o této studii říci, že ve srovnání s warfarinem dávkování dabigatranu 2x 150 mg prokázalo vyšší účinnost a stejnou bezpečnost, srovnatelnou účinnost a větší bezpečnost v dávkování 2x 110 mg.

Porovnání dabigatranu s warfarinem v léčbě akutní VTE bylo provedeno ve studii RE-COVER (9). V randomizované, dvojité slepé studii byl v začátku terapie podáván LMWH (medián 9 dnů) a dále buď dabigatran 2x 150 mg, nebo warfarin s cílovou hodnotou INR mezi 2–3. Primárním cílem hodnocení byla incidence rekurentní, symptomatické, objektivně proká-

zané VTE a úmrtí. Bezpečnost byla hodnocena z pohledu krvácení, akutních konárních příhod, jiných vedlejších účinků a hodnocení jaterních testů. Ve skupině s dabigatranem bylo 1274 pacientů, ve skupině s warfarinem 1265. Třicet jedinců ve skupině s dabigatranem (2,4%) a 27 jedinců (2,1%) ve skupině s warfarinem prodělalo rekurentní VTE příhodu. Rozdíl v četnosti byl srovnatelný 0,4%. Velké krvácení bylo ve skupině 20 jedinců s dabigatranem (1,6%) a u 24 pacientů (1,9%) ve skupině s dabigatranem. Počet úmrtí, akutních koronárních syndromů a abnormalit v jaterních testech byl srovnatelný v obou skupinách. Závěr studie potvrdil následující: Fixní dávky dabigatranu jsou stejně účinné jako warfarin se stejným bezpečnostním profilem, bez nutnosti monitorování. V současné době probíhají i další studie, RE-COVER 2 (léčba akutní VTE), RE-MEDY – prolongovaná profylaxe po VTE aj.

Rivaroxaban (Xarelto) je látka ze skupiny tzv. xabanů. Jedná se o perorálně účinný inhibitor koagulačního faktoru Xa. Jeho biologická dostupnost je 80–100%, maximální koncentrace v plazmě po podání dosahuje v 2,5–4 hodinách, biologický poločas je 7,6 hod., má 90% vazbu na plazmatické bílkoviny. T. č. je dle SPC indikován u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. Kontraindikován je při přecitlivělosti na složky přípravku, klinicky významném aktivním krvácení, jaterním onemocnění, které je spojeno s koagulopatií a krvácením. Podávání není nutné monitorovat.

Interakce: Současné podávání s látkami, které jsou silnými inhibitory CYP 3A4 i P-Gp, např. systémová azolová antimykotika (ketokonazol, intrakonazol, vorikonazol) nebo in-

Tabulka 3. Porovnání farmakokinetických vlastností dabigatranu a rivaroxabanu

Vlastnosti	Xarelto	Pradaxa
Biologická dostupnost	80–100 %	6 %
T. max.	2,5–4	1,25–15
T1/2	7,6	14–17
Vazba na plazmatickou bílkovinu	90 %	30–35 %
Metabolizace v játrech	2/3 v inaktivní f.	15–20 % v konjugované f.
Vylučování žlučí	1/3	6 %
Vylučování ledvinami	1/3 nezměněná fce 1/3 metabol. CC 15–30ml/m	CC < 30 ml/m snížit dávku
Dávka	10 mg 1x denně	2x 110 mg/d.
Lékové interakce	Inhibitory proteáz HIV, azoly	Cordarone, Ca blokátory ATB – Klacid

hibitory proteáz HIV (ritonavir). Při současném podávání se silnými induktory CYP3A4 (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, třezalka) je potřeba opatrnosti. Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení je potřeba postupovat opatrně, pokud jsou pacienti současně léčeni jiným antikoagulanciem.

Nežádoucí účinky: Nejčastěji krvácení (3,3%), anémie (1%), nevolnost, zvýšená hladina GGT a transamináz. Doporučená dávka je jedna 10 mg tableta 1x denně. První dávka se podává 6–10 hodin po operaci. Po náhradě kolenního kloubu je doporučená doba podávání 2 týdny, po náhradě kyčelního kloubu 5 týdnů. Pacientů s mírnou a střední renální nedostatečností (CC 30–80 ml/min.) není nutná úprava dávky. U pacientů s CC 15–29 ml/min. je nutná opatrnost, u jedinců s CC pod 15 ml/min. se podávání nedoporučuje. U pacientů se středně závažnou jaterní nedostatečností (Child – Pugh B) je přípravek možné užívat s opatrností, jestliže porucha funkce jater není spojena s koagulopatií.

Studie hodnotící účinnost a bezpečnost rivaroxabanu

Účinnost a bezpečnost rivaroxabanu v ortopedii byla zkoušena ve studiích RECORD 1–4. Ve studii RECORD 1 (10) bylo 4 591 pacientů po TEP a rivaroxaban v dávce 10 mg byl srovnáván s enoxaparinem 40 mg 1x denně po dobu 31–39 dnů. Výsledek prokázal, že rivaroxaban signifikantně snížil riziko VTE ve sledovaném období (relativní risk – poměr byl 70%). Velká VTE byla pozorována také méně často ve skupině s rivaroxabanem (0,2%) ve srovnání s enoxaparinem (2,0%) (p < 0,001). Incidence velkého krvácení se nelišila významně v obou skupinách (0,3% s rivaroxabanem a 0,1% s enoxaparinem).

Ve studii RECORD 2 (11) bylo 2 551 pacientů také s TEP. Zde však bylo porovnáno podávání rivaroxabanu po dobu 31–39 dnů s enoxaparinem 10–14 dnů. Primární cíl, účinnost, byl 2,0% ve skupině s rivaroxabanem vůči 9,3% ve skupině s enoxaparinem (p < 0,0001). V každé skupině pouze jeden pacient měl velké krvácení.

Tabulka 4. Studie s dabigatranem a rivaroxabanem v ortopedii

Název studie	RECORD-I	RECORD-II	RECORD-III	RECORD-IV	RE-NOVATE	RE-MODEL	RE-MOBILIZE
Studijní lék	Rivaroxaban	Rivaroxaban	Rivaroxaban	Rivaroxaban	Dabigatran	Dabigatran	Dabigatran
1. dávka	Po operaci	Po operaci	Po operaci	Po operaci	Po operaci	Po operaci	Po operaci
Délka trvání	31–39 dnů	31–39 dnů	10–14 dnů	10–14 dnů	28–35 dnů	6–10 dnů	12–15 dnů
Srovnání s	Enoxaparin 40 mg d.	Enoxaparin 30 mg 2x d.	Enoxaparin 40 mg 1x d.	Enoxaparin 30 mg 2x d.	Enoxaparin 40 mg 1x d.	Enoxaparin 40 mg 1x d.	Enoxaparin 2x 30 mg d.
L dávka LMWH	Před operací	Po	Před	Po	Před	Před	Po
Design studie	Non inferiority, superiority	Superiority	Non-inferiority-superiority	Non-inferiority-superiority	Non-inferiority	Non-inferiority	Non-inferiority
Počet ramen ve studii	2	2	2	2	3	3	3
Medián věku (l)	63	62	68	65	64	68	66
% žen	56	54	68	65	56	66	58
Počet randomizovaných	4541	2509	2531	3148	3494	2101	2615
Indikace	TEP	TEP	Náhrada kolene	Náhrada kolene	TEP	Náhrada kolene	Náhrada kolene

Tabulka 5. Porovnání vlastností léků užívaných v prevenci VTE

Vlastnosti	Kumariny	UFH	LMWH	Fondaparinux	Dabigatran	Rivaroxaban
Působení	Vit. K dep. f.	Více KF	Více KF	Nepřímý inhibitor F Xa	Přímý inhibitor F IIa-trombinu	Přímý inhibitor F Xa
Podání	Per os	s. c.	s. c.	s. c.	Per os	Per os
Dávkování	1x dle INR	2–3x denně	1x denně (event. 2x)	1x denně	1–2x denně s ohledem na věk	1x denně bez ohledu na věk
Nástup plného účinku	72–96 hodin	20–60 minut	2 hodiny	2 hodiny	2 hodiny	2–4 hodiny
Biologická dostupnost	100%	variabilní	80–90%	100%	6%	Více než 80%
Biologický poločas	40 hodin	Dle dávky: 1–1,5 hodin in vitro	4–7 hodin	17 hodin	12–17 hodin	5–9 hodin (starých j.: 11–13 hod)
Antidotum	Vitamin K	Protamin sulfát	Částečná eliminace protamin sulfátem	Není	Není	Není
Místo eliminace – vylučování	Ledviny	Ledviny, RES	Ledviny	Ledviny	Ledviny 80% Játra 20%	Ledviny 66% Játra 34%
Monitorování	Ano: INR	Ne	Ne (někdy ano)	Ne	Ne	Ne
Lékové interakce	Četné	Ano	Ano	Ne	Nečetné	Nečetné

KF – koagulační faktor

Nicméně nesrovnatelná délka podávání léků má signifikantní vliv na porovnání účinnosti.

Do studii RECORD 3 (12) bylo zařazeno 2 531 pacientů s totální náhradou kolenního kloubu a byli randomizováni do 2 skupin – rivaroxaban 10 mg vůči enoxaparinu 1x denně 40 mg.

Oba léky byly podávány po dobu 10–14 dnů. Primární cíl, účinnost, byl ve skupině s rivaroxabanem 9,6 %, 18,9 % ve skupině s enoxaparinem ($p < 0,001$). Velká VTE byla u 1,0 % s rivaroxabanem vůči 2,6 % s enoxaparinem ($p = 0,01$).

Ve studii RECORD 4 (13) bylo randomizováno 3 148 pacientů podstupujících náhradu kolenního kloubu a byli rozděleni do 2 skupin. V 1. skupině byl podáván rivaroxaban 10 mg denně ve srovnání s enoxaparinem 2x 30 mg. Primární cíl, účinnost, byl ve skupině s rivaroxabanem 6,9 % ve srovnání s 10,1 % s enoxaparinem ($p = 0,012$). Incidence velkého krvácení se nelišila signifikantně v obou skupinách (0,7 % u rivaroxabanu a 0,3 % u enoxaparinu).

V jiných studiích se zkoumá účinnost rivaroxabanu v léčbě VTE (Einstein), sekundární prevenci u akutních koronárních syndromů (ATLAS), v prevenci CMP u jedinců s fibrilací síní (Rocket AF) aj.

Shrnutí

Výsledky dosavadních studií s novými léky jsou povzbudivé z pohledu průkazu nejméně stejné účinnosti ve srovnání se současným standardem. Velmi slibných výsledků (lepších, než je

současný standard) bylo dosaženo ve studiích RE-LY (dabigatran) a studii RECORD (rivaroxaban) v prolongované profylaxi po náhradě kyčelního kloubu. Nicméně je dnes jasné, že vývoj tzv. ideálního antitrombotika se všemi vlastnostmi uvedenými v úvodu nebude vůbec jednoduchý.

Závěr

Venózní tromboembolismus představuje závažné onemocnění, kterému lze ale správnou prevencí předcházet. Proto je dostupnost nových léků velkým zpestřením v profylaxi VTE a s netrpělivostí jsou očekávány výsledky dalších studií s těmito léky.

Práce byla podpořena
výzkumným projektem č. 00179906 MZ ČR

Literatura

1. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, et al. A prospective study of the incidence of deep vein thrombosis with a defined urban population. J Intern Med 1992; 232: 155–160.

2. Turpie AGG. New approaches to anticoagulation: Oral factor Xa inhibitors. Thromb Haemost: New perspectives, new strategies in venous thromboembolic disease. A satellite symposium at the 50th ASH Annual Meeting: 2008; (Suppl.): 16–20.

3. Virchow R. Trombose und Embolie. Vol Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin. Berlin: Verlag Maxirsch: 1865; 219.

4. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo G, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians, Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 381–453.

5. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembo-

lism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non inferiority trial. Lancet 2007; 370: 949–956.

6. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. RE-MODEL study Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. J Thromb Haemost 2007; 5: 2178–2185.

7. The RE-MOBILIZE writing Committee. The oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs. the North American enoxaparin regimen for the prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. J Arthroplasty 2009; 24: 1–9.

8. Conolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139–1151.

9. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK. Dabigatran versus Warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009; 361: 2342–2352.

10. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med 2008; 358: 2765–2775.

11. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double – blind, randomized controlled trial. Lancet 2008; 372: 31–39.

12. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for the thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. N Engl J Med 2008; 358: 2776–2786.

13. Turpie AGG, Larsen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for the thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD 4): a randomized trial. Lancet 2009; 373: 1673–1680.

doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D.

II. interní klinika, Oddělení klinické hematologie
FN a LF UP Hradec Králové
Sokolská 408, 500 05 Hradec Králové
dulicpet@fnhk.cz