

Co nového možno v nejbližší době očekávat v antikoagulační léčbě?

*What new can be expected in the near
future in anticoagulant treatment?*

Prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.¹; doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.²

¹ Farmakologický ústav 3. LF UK Praha

² II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN Praha

SOUHRN

Společným nedostatkem dosud užívaných antikoagulancií – inhibitorů trombinu, inhibitorů faktoru Xa či antivitaminů K – je zvýšené riziko klinicky významného krvácení. To se napříč lékovými skupinami, napříč indikacemi pohybuje mezi 1 a 3 % ročně. Nepřekvapuje tedy snaha o snížení rizika krvácení při zachování antitrombotického účinku. V posledních letech se objevuje výrazný pokrok v oblasti inhibitorů vnitřní cesty koagulační kaskády. Tato strategie je slibná, neboť k nejčastějším indikacím antikoagulancií patří aktivace hemostázy kontaktem (navozená např. polyfosfáty na povrchu aktivovaných trombocytů či kontaktem s umělým povrchem) či reparačně zánětlivými pochody (zejm. vlákna extracelulárně uvolněné deoxyribonukleové kyseliny [DNA] z neutrofilních leukocytů [neutrofilní extracelulární pasti, neutrophil extracellular trap, NET] či řadou cytokinů). Podmínkou aktivace této vnitřní cesty koagulace je stagnace krve umožňující dosažení účinné lokální koncentrace enzymů koagulační kaskády. Těmto podmínkám odpovídají dvě nejčastější indikace antikoagulační léčby – fibrilace síní či tromboembolická nemoc. Zachování aktivní vnější cesty koagulace pak umožní účinnou hemostázu při poškození cévních stěn. V inhibici této vnitřní cesty koagulace je v pokročilé fázi klinického hodnocení řada inhibitorů faktoru XI/XIa na bázi klasických malomolekulárních léčiv (např. asundexian, milvexian), monoklonálních protilátek (např. abelacimab, osocimab) či oligonukleotidů inhibujících syntézu faktoru XI (např. fesomersen). Klinické hodnocení probíhá v rámci profylaxe tromboembolické nemoci, v rámci prevence tromboembolických příhod při fibrilaci síní či v indikaci sekundární prevence po infarktu myokardu či cévní mozkové příhodě.

Klíčová slova: inhibice vnitřní cesty koagulace, inhibitory faktoru XI, abelacimab, osocimab, asundexian, milvexian, fesomersen, antikoagulancia

Bultas J, Karetová D. Co nového možno v nejbližší době očekávat v antikoagulační léčbě?
Farmakoter Revue 2023;8(1):58–65.

SUMMARY

A common deficiency of the anticoagulants used so far – thrombin inhibitors, factor Xa inhibitors or anti-vitamins K – is an increased risk of clinically significant bleeding. This varies between 1 and 3% per year across drug groups, across indications. It is therefore not surprising that efforts are being made to reduce the risk of bleeding while maintaining antithrombotic effect. In recent years, there have been significant advances in the field of inhibitors of the intrinsic coagulation cascade. This strategy is promising as the most common indications for anticoagulants include activation of haemostasis by contact (e.g. induced by polyphosphates on the surface of activated platelets or by contact with an artificial surface) or reparative-inflammatory processes (in particular, by filaments of extracellularly released deoxyribonucleic acid [DNA] from neutrophil leukocytes [neutrophil extracellular trap, NET] or by a number of cytokines). A prerequisite for activation of this intrinsic pathway of coagulation is

blood stagnation allowing an effective local concentration of the enzymes of the coagulation cascade to be achieved. The two most common indications for anticoagulation therapy, atrial fibrillation or thromboembolic disease, correspond to these conditions. Preservation of an active extrinsic pathway of coagulation then allows effective haemostasis in the presence of vascular wall damage. To inhibit this intrinsic pathway of coagulation, a number of factor XI/XIa inhibitors based on classical small molecule drugs (e.g. asundexian, milvexian), monoclonal antibodies (e.g. abelacimab, osocimab) or oligonucleotides inhibiting factor XI synthesis (e.g. fesomersen) are in advanced clinical trials. Clinical trials are underway for the prophylaxis of thromboembolic disease, for the prevention of thromboembolic events in atrial fibrillation or for the indication of secondary prevention after myocardial infarction or stroke.

Key words: inhibition of the intrinsic pathway of coagulation, factor XI inhibitors, abelacimab, osocimab, asundexian, milvexian, fesomersen, anticoagulants

Bultas J, Karetova D. What new can be expected in the near future in anticoagulant treatment? *Farmakoter Revue* 2023;8(1):58–65.

ÚVOD

Důležitým reparačním mechanismem omezujícím krevní ztráty při poškození cévních stěn je hemostáza. Ta má dvě složky – destičkovou (primární) hemostázu a hemokoagulaci. Agregace trombocytů při poškození cévní stěny vytvoří prozatímní zátku, která je posléze stabilizována sítí fibrinu. Hemokoagulace spočívá v kaskádě postupně se aktivujících proteáz a vytvoření účinné koncentrace multifunkčně působící serinové proteázy – trombinu, který polymerizuje fibrinogen na fibrinovou síť stabilizující trombus. Řada antikoagulantů (heparin a jeho deriváty, dabigatran a částečně i antagonisté vitamínu K) působí na blokádu funkce trombinu, ostatní antikoagulantia (frakcionované hepariny, pentasacharidy, xabany či hirudiny) působí o etáž výše, tj.

cestou blokády faktoru Xa, tedy inhibují tvorbu trombinu. Uvědomíme-li si, že hemostáza jako reparační děj je fylogeneticky spojena s ostatními reparačními procesy, nepřekvapí nás vzájemná provázanost hemostázy a „zánětu“, vztahu označovaném jako tromboinflamace. Jinak řečeno, řada koagulačních proteáz má více funkcí: ovlivňují nejen koagulaci, ale též imunitu, proliferaci buněk apod. Příkladem je multifunkčnost trombinu (tab. 1).^{3,4} Zásah do koagulační kaskády tak může přinést i neočekávaný účinek na úrovni jiného systému, např. poruchu angiogeneze, osteogeneze či syntézy kolagenu.¹ Porucha kostního metabolismu s nedostatečnou osifikací a rizikem fraktur patří k nežádoucím účinkům heparinu, antivitaminů K a v menší míře i frakcionovaných heparinů. Naopak inhibiči

angioneogeneze bývá vysvětlován příznivý účinek heparinu na metastatickou diseminaci nádorů, který byl pozorován v některých studiích.² Při vývoji nových antikoagulačních strategií je tak třeba pečlivě sledovat jejich komplexní účinek, a ne pouze jejich antikoagulační aktivitu.

JAK ZACHOVAT ÚČINNOST A ZVÝŠIT BEZPEČNOST ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBY?

Zásah do hemostázy, tedy její inhibice, snižuje na jedné straně riziko trombotických a tromboembolických komplikací, na straně druhé však zákonitě zvyšuje riziko krvácení. To je tím větší, čím je zásah výraznější. Naopak nedostatečný útlum hemostázy přináší riziko trombózy a tromboembolie. Metaanalýza bezpečnosti různých antikoagulantů

Tab. 1 Multifunkční působení trombinu – příklad vazby hemostázy s ostatními reparačně/zánětlivými pochody

Účinek	Význam	Mechanismus
hemostatické působení na úrovni koagulace (tvorba fibrinové sítě)	polymerizace fibrinogenu na fibrinová vlákna	přímé působení na fibrinogen, amplifikace koagulační kaskády v iniciační fázi koagulace
	tvorba fibrinové sítě	trombin aktivuje faktor XIII, což umožní vzájemnou vazbu fibrinových vláken do sítě
hemostatické působení na úrovni destičkové hemostázy	aktivace a degranulace trombocytů, exprese receptorů IIb/IIIa a polyfosfátů vázajících koagulační faktory a násobících rychlost hemokoagulace	stimulace proteázou aktivovaných receptorů PAR-1 – uvolnění řady trombogenních působků
antifibrinolytický účinek	zabránění předčasné aktivaci fibrinolýzy	stimulace TAFI (trombinem aktivovaný inhibitor trombolýzy)
kontrola již rozběhlé koagulační kaskády po vytvoření trombu	ukončení aktivované koagulace po splnění úlohy zabránění intravaskulární koagulaci	komplex trombin/trombomodulin aktivuje proteiny C a S, které rozběhlou koagulační kaskádu zastaví
reparační působení	tvorba autokrinních i parakrinních signálních molekul, aktivace receptorů PAR	cestou aktivace receptoru PAR a uvolněním řady působků je stimulována adheze a migrace řady buněk zánětu, stimulována je též angiogeneze
vazokonstrikční účinek	omezení průtoku, zamezení ztrát krve a umožnění aktivace koagulační kaskády	aktivací endotelinového receptoru A a B

Inhibice faktoru může mít pozitivní či negativní dopad na zcela jiné úrovni, než je hemostáza.

PAR – proteázou aktivovaný receptor; TAFI – trombinem aktivovatelný inhibitor fibrinolýzy, thrombin activatable fibrinolysis inhibitor

Zdroj: upraveno podle citací 3 a 4

v různých indikacích dokládá, že riziko velkých a klinicky významných hemoragických příhod se pohybuje mezi 1 a 3 % ročně a není zásadní rozdíl mezi jednotlivými antikoagulancii.⁵ Je tedy zřejmé, že „bezpečné“ antitrombotikum je fikce. Nicméně v úzkém rozmezí terapeutického okna dosáhneme uspokojivé snížení rizika trombotických komplikací při přijatelném riziku hemoragické příhody. Prvním předpokladem účinné a bezpečné antikoagulační léčby je udržení antikoagulační aktivity v onom terapeutickém oknu, např. při léčbě warfarinem udržet hodnotu protrombinového času vyjádřeného v mezinárodním normalizovaném poměru (international normalized ratio, INR) mezi 2,0 a 3,5. Je mýtem, že nová generace přímých antikoagulancií má „bezpečné“ rozmezí antikoagulační aktivity výrazně širší než klasická antikoagulancia (deriváty heparinu či antagonisté vitamínu K). Analýza účinnosti a bezpečnosti studií s dabigatranem (RELY) či edoxabanem (ENGAGE), tedy studií u fibrilace síní

užívajících dvě různé dávky, dokládá klinický význam změny dávky či změny koncentrace o 40 % či o 100 % s ohledem na bezpečnost, např. na výskyt krvácení do trávicího traktu, respektive na účinnost, tj. na snížení trombotických příhod. První strategií snižující bezpečnost léčby je tak snaha po udržení optimální antikoagulační aktivity léčiva. Toho je možno dosáhnout buď monitorováním antikoagulační aktivity (např. INR u antivitaminů K či aktivity anti-Xa u nízkomolekulárních heparinů). Není-li schůdné sledování účinnosti, pak je potřeba se alespoň snažit o dodržování obecných pravidel, tj. adjustace dávky podle hmotnosti a renálních funkcí, volba optimálního dávkového intervalu, snížení rizika lékových interakcí ovlivňujících farmakokinetiku a v neposlední řadě zajistit optimální spolupráci pacienta. Z pohledu optimálního dávkového intervalu je logicky výhodnější aplikace apixabanu každých 12 hodin než rivaroxabanu každých 24 hodin. Rozdíly v bezpečnosti jsou zřejmé.

Druhou možností, jak snížit riziko krvácení, je volba optimálního léčiva pro konkrétního nemocného. Bylo sice řečeno, že nejsou zásadní rozdíly v bezpečnosti mezi jednotlivými antikoagulancii, avšak různá antikoagulancia přinášejí odlišné riziko krvácení do specifických oblastí. Všechna přímá antikoagulancia, jak gatran (dabigatran), tak xabany (apixaban, edoxaban či rivaroxaban) mají v porovnání s antivitaminy K (warfarinem) významně nižší riziko intrakraniálního krvácení. Naopak warfarin či apixaban má nižší riziko krvácení do trávicího traktu než dabigatran, edoxaban či rivaroxaban ve standardních dávkách. Tedy u nemocného např. s výkyvy krevního tlaku jistě upřednostníme přímá antikoagulancia či při zvýšeném riziku gastrointestinálního krvácení budeme volit optimálně apixaban.

JAKÉ JSOU MOŽNOSTI VÝVOJE NOVÝCH ANTIKOAGULANCÍ?

Současná strategie antikoagulační léčby je cílena na inhibici trombinu (heparin,

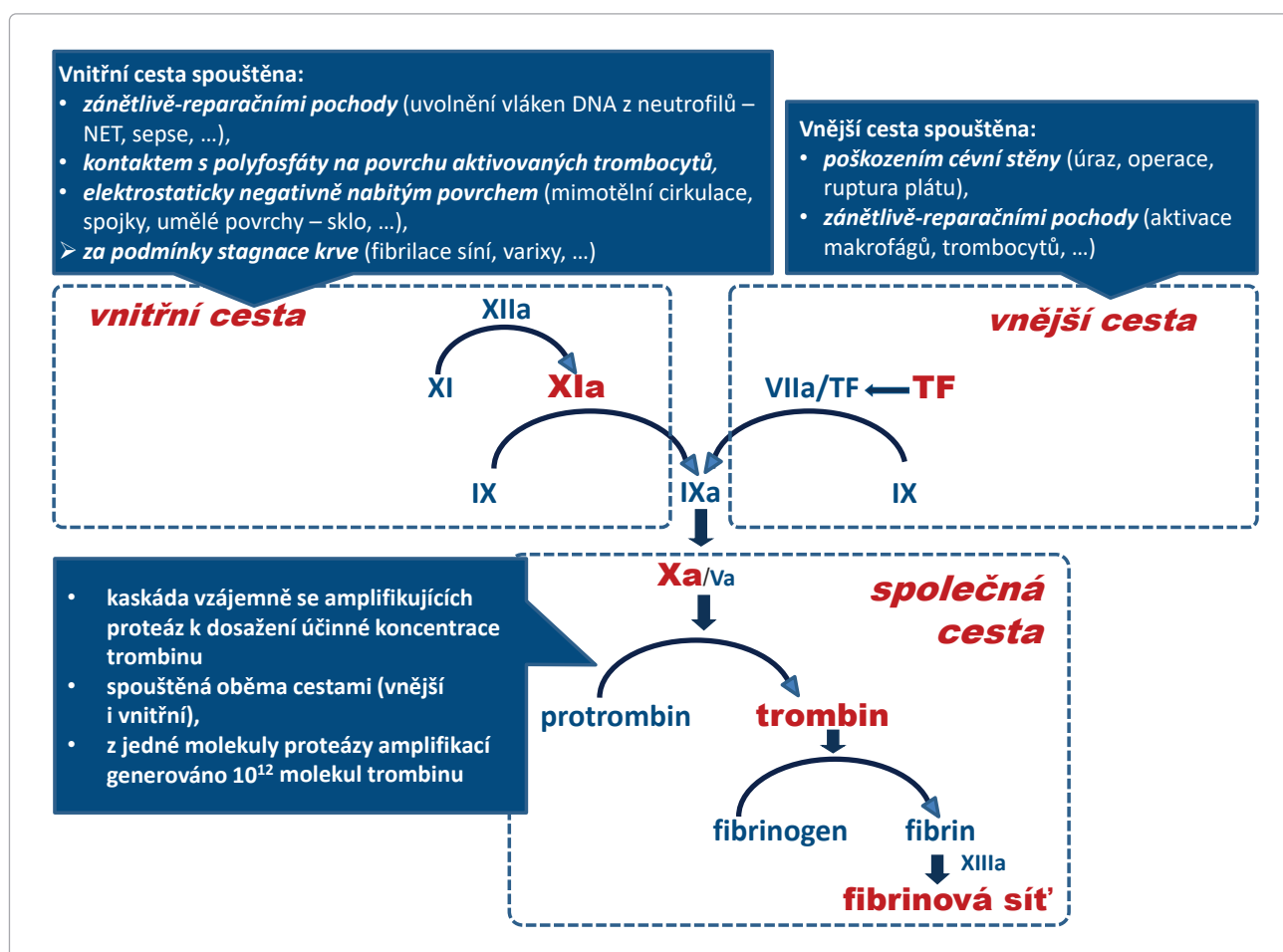


Schéma 1 Aktivace vnitřní a vnější cesty koagulační kaskády

Ta je iniciována řadou podnětů. Obě větve pak aktivují cestu společnou. Dosud užívaná antikoagulancia inhibovaly výhradně či převážně společnou cestu koagulace. Selektivní blokáda vnitřní cesty zachovává funkční odpověď na poškození cévní stěny a je předpoklad nižšího rizika krvácení.

NET – neutrofilní extracelulární past, neutrophil extracellular trap; TF – tkáňový faktor

Zdroj: archiv autorů

hirudiny, dabigatran a částečně i nízkomolekulární hepariny a antivitamin K), na inhibici faktoru Xa (fondaparinux, xabany, nízkomolekulární hepariny a částečně též antivitamin K) či na více koagulačních faktorů (antivitamin K). Cílem je inhibice společné cesty koagulační kaskády (**schéma 1**). Koagulačních faktorů však je více, jejich inhibice rovněž tlumí koagulační kaskádu. Příklady najdeme u hematofágů, živočichů sajících krev, v jejichž slinách najdeme peptidy specificky blokující katalytická místa různých koagulačních faktorů a zabráňující srážení krve. Hirudin z pijavic blokuje trombin, anofelin komárů působí na trombin, faktor VIIa či XIa, tkáňový faktor je inhibován peptidy ze slin škrkavky, tasemnice inhibuje faktor XIIIa, glykoprotein draculin ze slin vampýrů cílí blokádu na faktor Xa i IXa či iripin 8 ze slin klíštěte inhibuje všechny serinové proteázy vnější cesty koagulační kaskády.^{6,7} Je tak zřejmé, že před námi jsou ještě další možnosti, kam vývoj nových antikoagulancií cílit. Situace však není jednoduchá. Kvůli multifunkčnosti řady koagulačních faktorů, tedy serinových proteáz, může být jejich blokáda provázena neočekávanými nežádoucími účinky.

Příkladem, kdy je inhibice faktoru nežádoucí, je faktor XIIIa. Tento výrazně multifunkční enzym má úlohu nejen při

srážení krve, ale též v angioneogenezi, v reparačních pochodech (např. při inhibici je alternativně tvořena jizvy po infarktu myokardu) či v kostním metabolismu. Inhibice je proto neschůdná pro závažné nežádoucí účinky.

Podobně faktor XIIa je multifunkční enzym, účastní se též imunitních a reparačních pochodů. Zasahuje zejména do komplementového systému. Inhibice tohoto faktoru monoklonální protilátkou je tak slibná v indikaci hereditárního angioedému (III. fáze hodnocení), naopak v indikaci antikoagulační zůstává ve fázi preklinické. Prověřován je též účinek inhibice faktoru IXa. Zde již dlouho přeshlapujeme na místě – vývoj aptameru v indikaci koronární angioplastiky (percutaneous coronary intervention, PCI) byl ukončen pro alergické reakce, vývoj malomolekulárního léčiva byl ukončen pro absenci účinku v indikaci profylaxe tromboembolické nemoci, respektive vývoj monoklonálních protilátek zůstává v preklinické fázi.

Blokáda tkáňového faktoru se jeví jako nevhodná strategie, inhibována je hemostáza při poškození cévní stěny, naopak nedotčena je hemostáza navozená kontaktem či stagnací krve. Zdá se, že tato cesta je opuštěna, po dvě desetiletí zde není patrna progresse.

Shrneme-li výsledky klinických studií, pak reálné využití blokády těchto koagu-

lačních faktorů je v dohledné době vysoce nepravděpodobné.

SELEKTIVNÍ BLOKÁDA VNITŘNÍ CESTY KOAGULAČNÍ KASKÁDY – JAKÉ LZE OČEKÁVAT VÝHODY?

Naopak velmi nadějná je selektivní inhibice vnitřní cesty koagulace při zachování funkčnosti vnější a společné cesty. Touto strategií by byla omezena koagulace navozená stagnací krve, kontaktem s trombogenními povrchy či zánětlivými cytokiny. Se stagnací krve v srdečních předších se setkáváme při fibrilaci síní. Oblnění krevního toku v žilním systému patří do obrazu žilní insuficience. Tedy obou dominantních indikací antikoagulancií. U obou stavů dochází rovněž k aktivaci koagulačních faktorů při kontaktu s negativně nabitým povrchem, zejména s vysoce trombogenními polyfosfáty na povrchu trombocytů či s vlákny extracelulárně uvolněné DNA z aktivovaných neutrofilů (neutrofilní extracelulární past, neutrophil extracellular trap, NET) (klíčovými podněty u tromboembolické nemoci). Tato cesta je aktivována též kontaktem s arteficiálními povrchy, nabízí se využití i v rámci mimotělních cirkulací (hemodialýza, extrakorporální membránová oxygenace [extracorporeal membrane oxygenation, ECMO] apod.).

Výhodnost selektivní inhibice vnitřní cesty vychází z předpokladu nižšího

Tab. 2 Možnosti inhibice funkce či syntézy koagulačních faktorů

Typ léčiva	Mechanismus působení	Charakteristika
Léčiva blokující funkci faktoru		
malomolekulární léčiva	přímá vazba (reverzibilní či ireverzibilní) na katalytické místo proteázy	zpravidla perorálně účinné, rychlý nástup účinku, trvání účinku hodiny až desítky hodin
monoklonální protilátka (MAB)	vazba (ireverzibilní) na katalytické místo proteázy s eliminací komplexu faktor/MAB	parenterální aplikace (s.c. či i.v.), rychlý nástup účinku, trvání účinku 2–8 týdnů
inhibující protein RBD	vazba (reverzibilní) v oblasti katalytického místa proteázy vaznou sekvencí (RBD) odpovídajících aminokyselin	zpravidla nitrožilní aplikace, rychlý nástup účinku, trvání účinku hodiny až desítky hodin
aptamer	vazba (ireverzibilní) na katalytické místo proteázy specificky poskládaným řetězcem RNA, účinek obdobný MAB	parenterální aplikace, rychlý nástup účinku, trvání účinku 2–8 týdnů
Léčiva inhibující syntézu faktoru		
siran (siRNA)	krátké inhibující oligonukleotidy (RNA) vázající se v cytoplazmě na komplementární mRNA v RISC s následnou degradací komplexu	parenterální aplikace, nástup účinku během 1–3 týdnů, trvání účinku 3–6 měsíců
antisense oligonucleotid (ASO)	krátké inhibující oligonukleotidy (RNA či DNA) inhibující v jádře bind expresi genu vazbou na specifickou RNA se zástavou syntézy proteinu	parenterální aplikace, nástup účinku během 1–3 týdnů, trvání účinku 3–6 měsíců

MAB – monoklonální protilátka; monoclonal antibody; RBD – domény vázající se na receptor, receptor binding domain; RISC – komplex několika bílkovin a molekuly RNA, RNA-induced silencing complex; siRNA – malé interferující RNA, silencing RNA, small interfering RNA

Zdroj: upraveno podle citace 8 a 9

rizika krvácení při zachování vnější cesty, tedy funkční hemostázy při poškození integrity cévní stěny. Vnitřní cesta koagulační kaskády má dva koagulační faktory – faktor XIIa a XIa. Možnosti blokády obou koagulačních proteáz je v posledních letech intenzivně prověřována. V prvním případě se stále nacházíme v rámci preklinického hodnocení, v druhém jsme již ve fázi předregistračního hodnocení, tedy fáze III.

STRATEGIE VÝVOJE NOVÝCH ANTIKOAGULANCÍ

Současná antikoagulancia jsou dvou typů. První vychází z biologicky aktivních polysacharidových řetězců (heparinu a jeho derivátů) nebo polypeptidů (hirudinů), druhý má charakter klasických malomolekulárních léčiv (warfarin, dabigatran, apixaban, edoxaban či rivaroxaban). Vývoj v této oblasti zásadně pokročil, nese pečeť 20. století.

Nová antikoagulancia jsou jak na principu blokády katalytického centra, tak na bázi inhibice syntézy koagulačního faktoru. K malomolekulárním lékům tak přistupují monoklonální protilátky

a aptamery, proteiny – domény vázající se na receptor (receptor binding domain, RBD) či inhibující oligonukleotidy typu siranů či antisense oligonukleotidy (ASO). Zejména inhibující oligonukleotidy, zpravidla na bázi krátkých řetězců ribonukleové kyseliny, jsou již postupem odpovídajícím současnosti. Charakteristika jednotlivých strategií je uvedena v **tab. 2** a **schématu 2**.^{8,9}

INHIBICE FAKTORU XIIa

Vnitřní cestu koagulace lze inhibovat na dvou místech – v časnější fázi, tedy na úrovni faktoru XIIa – či v dalším kroku na úrovni faktoru XIa. Faktor XII je aktivován kontaktem s povrchem s negativním elektrickým nábojem (např. umělými membránami, sklem, polyfosfáty na povrchu trombocytu apod.) či např. kalikreinem. Vedle aktivace faktoru XI má úlohu v imunitních dějích (aktivace komplementu, neutrofilů, monocytů/makrofágů) či v aktivaci plasminogenu. Vrozená deficeience tohoto faktoru je zcela asymptomatická, riziko krvácení není zvýšeno, nejsou však ani důkazy o nižším výskytu tromboembo-

lické nemoci.^{10,11} Na základě těchto dat je předpoklad, že aplikace inhibitorů faktoru XIIa nebude prováděna vyšším rizikem krvácení, nicméně je otázkou, zda povede ke snížení rizika trombotických příhod. Vývoj inhibitorů faktoru XIIa je v časných fázích. Zatím žádné léčivo není prověřováno v rámci hodnocení klinického. Tuto cestu nelze pokládat za jednoznačně perspektivní. Navíc kvůli multifunkčnosti faktoru XIIa nelze vyloučit riziko negativního vlivu na imunitní pochody.

INHIBICE FAKTORU XI/XIa

Faktor XIa má dominantní funkci v aktivaci vnitřní větve koagulační kaskády. Tato cesta je spouštěna řadou patologických stavů: zánětlivě-reparačními pochody spojenými s uvolněním řady cytokinů a aktivací neutrofilů (s tvorbou silně trombogenní sítě rozvlákněné DNA – NET), aktivovanými trombocyty (exprimujícími na svém povrchu polyfosfáty) či kontaktem s negativně nabitým arteficiálním povrchem. Iniciálně se faktor XII váže na trombogenní povrch, což vyvolá konformační změny s následnou autoaktivací

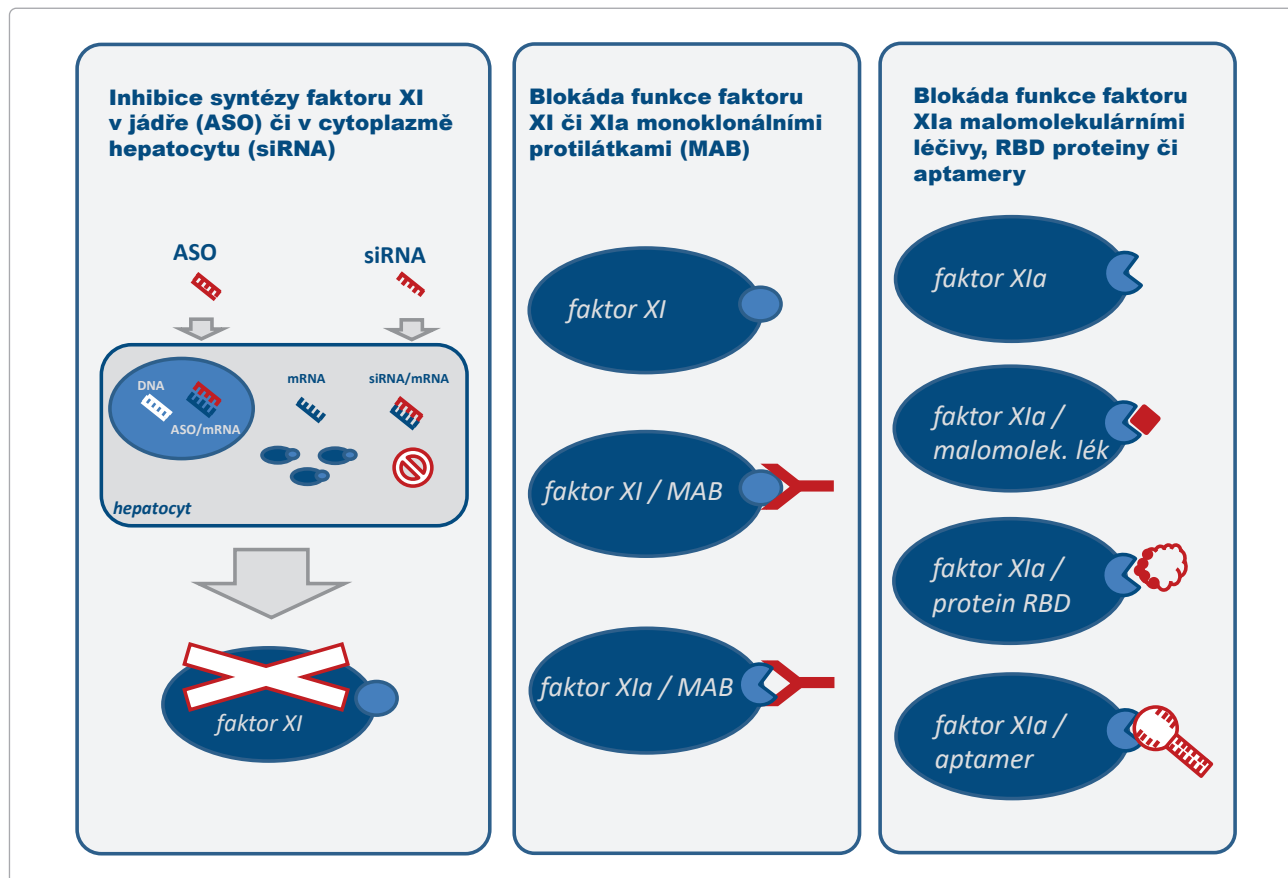


Schéma 2 Možnosti inhibice syntézy faktoru XI inhibujícími oligonukleotidy (ASO či siRNA) nebo blokády aktivity faktoru XI / XIa monoklonálními protilátkami (MAB) či obsazením katalytického místa faktoru XIa klasickými malomolekulárními léčivy, proteiny RBD či aptamery

ASO – antisense oligonukleotid; MAB – monoklonální protilátka; monoclonal antibody; siRNA – malé interferující RNA, silencing RNA, small interfering RNA

Zdroj: archiv autorů

faktoru XII na XIIa. Tento aktivovaný faktor XIIa spustí katalýzu faktoru XI na XIa vnitřní cestu koagulace. O extra-koagulační aktivitě není mnoho známo, v experimentu je doloženo, že deficiencie faktoru XI vede k omezení migrace makrofágů, např. též snížení infiltrace aterosklerotického plátu makrofágy.¹²

Fenotyp spojený s deficiencí faktoru XI (hemofilie C) je charakterizován jen malým sklonem ke krvácení při traumatu či při operacích, zpravidla není nutná substituce. Naopak zvýšená koncentrace faktoru XI je spojena s násobným rizikem tromboembolických příhod či ischemické CMP.^{13,14} Riziko koronární trombózy však podle studií zvýšeno nebylo. Tyto nálezy naznačují, že faktor XI má úlohu jak v etiopatogenezi tromboembolické nemoci, tak v atherotrombóze. Zřejmě však se liší jeho úloha v různých cévních řečištích.

Blokáda aktivace faktoru XIa je ve srovnání s blokádou faktoru XIIa ve vývoji daleko dále. Probíhají poslední fáze klinického hodnocení hned u několika léčiv – jak klasických malomolekulárních a monoklonálních protilátek, tak interferujících oligonukleotidů – ASO i siRNA (siranů). Prověřován je i účinek aptamerů působících podobně jako monoklonální

protilátky (schéma 3). Jednotlivé strategie působí na různých úrovních – inhibují syntézu, aktivaci či katalytickou funkci faktoru. Název pro skupinu – *xiany* – je odvozen od inhibice faktoru XIa, stejně jako *xabany* od faktoru Xa.

Vlastnosti inhibitorů faktoru XIa, které jsou v pokročilých fázích klinického hodnocení, jsou uvedeny v tab. 3.¹⁵ Ke sledování účinku je vhodný běžně dostupný test aktivovaný parciální tromboplastinový čas (activated partial thromboplastin time, aPTT) či protrombinový čas. Antidotem může být čerstvá mražená plazma.

Účinek v indikaci profylaxe TEN

V rámci klinického hodnocení byl nejprve prověřován účinek v indikaci prevence tromboembolických příhod provázejících zákroky na velkých nosných kloubech. Profylaxe je zde krátkodobá, omezená na několik týdnů, incidence trombotických komplikací je vysoká. Dostačuje zařadit menší počet probandů a sledovat je po kratší dobu. To je předpokladem rychlého získání validních výsledků o účinnosti a bezpečnosti léčby. Dále jsou tato data důležitá z pohledu určení optimální dávky. Výsledky klinických hodnocení (fáze II)

na stovkách nemocných v této indikaci již jsou k dispozici.

Nejvíce dat je k dispozici u inhibitorů faktoru XI na bázi monoklonálních protilátek – *abelacimabu* a *osocimabu*. Obě léčiva jsou plně humánní monoklonální protilátky inhibující aktivaci faktoru XI, *abelacimab* se navíc selektivně váže na katalytickou doménu a inhibuje i katalytickou funkci faktoru XIa. Aplikují se každých 30 dnů subkutánně, respektive první dávka nitrožilně, nástup účinku je dosažen do 1 hodiny, biologický poločas eliminace se pohybuje kolem 30 dnů, respektive délka trvání účinku je kolem 30 dnů u *abelacimabu* a 60 dnů u *osocimabu*. Tedy rychlý a dlouhodobý účinek bez rizika lékových interakcí. Charakter plně humánních protilátek zaručuje minimální riziko vzniku inaktivujících protilátek i při dlouhodobém podávání.

Účinnost a bezpečnost *abelacimabu* i *osocimabu* v profylaxi symptomatických či asymptomatických tromboembolických příhod byla prověřována u nemocných po náhradě kolenního kloubu ve studii ANT-005 TKA, resp. FOXTROT.^{16,17} Obě léčiva byla v porovnání s enoxaparinem významně účinnější (pokles převážně asymptomatických

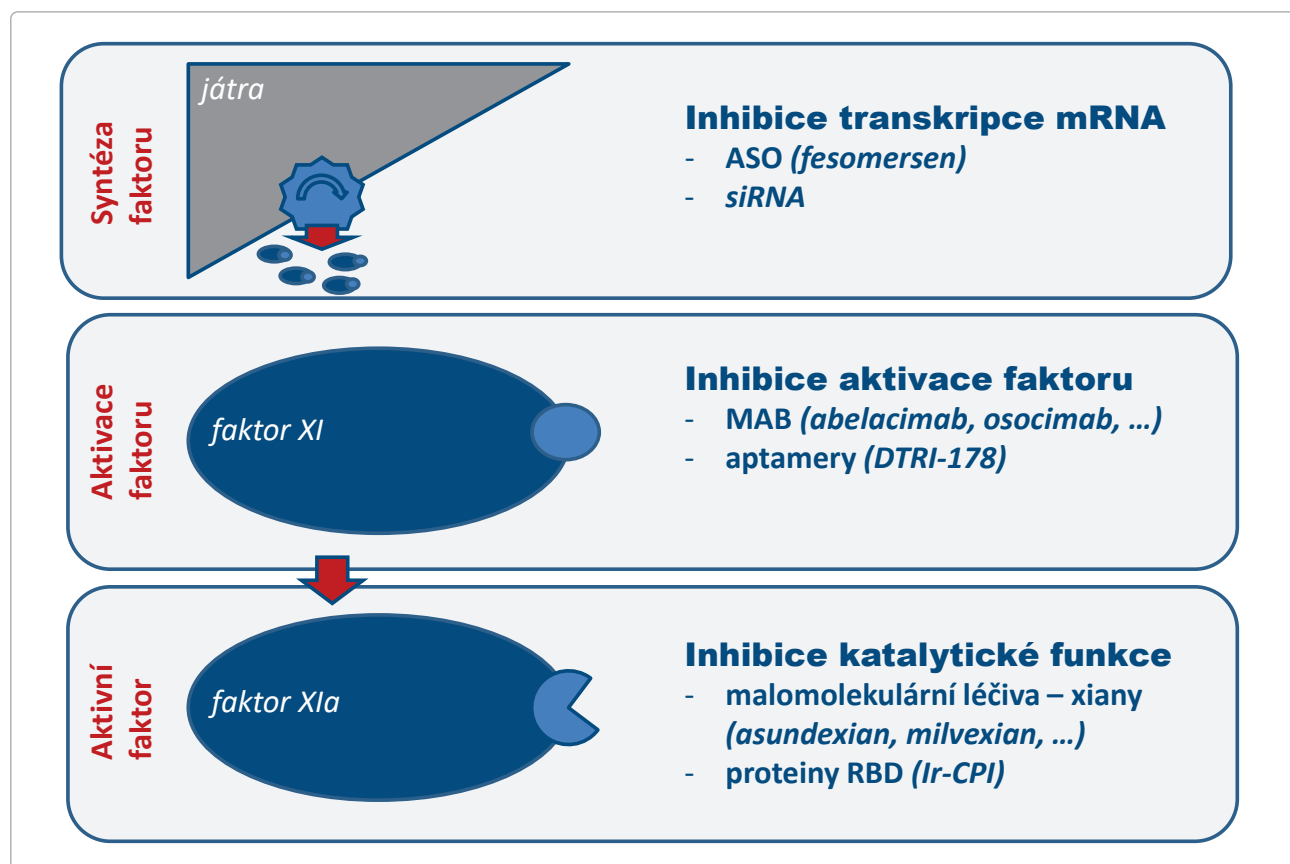


Schéma 3 Mechanismy inhibice syntézy faktoru XI (zastavení transkripce mRNA oligonukleotidy) inhibicí aktivace faktoru XI na XIa (monoklonální protilátky, aptamery) či blokádou katalytické funkce (malomolekulární léčiva – *xiany*, proteiny RBD)

Ir-CPI – inhibitor z klišťete *Ixodes ricinus*; *Ixodes ricinus* contact phase inhibitor

Zdroj: archiv autorů

trombotických příhod), výskyt krvácení byl srovnatelný. Třetí fáze hodnocení běží.

V indikaci profylaxe TEN byl prověřován též účinek *milvexianu*, malomolekulárního selektivního inhibitoru katalytické domény faktoru XIa. Biologický poločas eliminace je o něco kratší (8–14 hodin), prověřována proto byla perorální aplikace jak v jedné, tak ve dvou denních dávkách. Nástup účinku je asi za 1 hodinu, maximální koncentrace je dosaženo za 2–4 hodiny. Biodegradace a eliminace probíhá dominantně játry. V indikaci prevence TEN při ortopedických výkonech byl *milvexian* proti *enoxaparinu* mírně účinnější, výskyt tromboembolických komplikací byl numericky méně častý (souhrnná analýza), výskyt krvácení byl srovnatelný.¹⁸

Ve stejné indikaci byl též prověřován inhibující oligonukleotid typu ASO (ISIS 416858) snižující syntézu faktoru XI. Účinek se dostavuje asi měsíc po aplikaci, trvá minimálně dva měsíce. V indikaci prevence TEN u ortopedických výkonů byl ASO podán měsíc před výkonem. Doloženo je snížení syntézy faktoru XI o více než 80 %. V porovnání s *enoxaparinem* byl výskyt symptomatické i asymptomatické TEN snížen z 30 % na 4 %, významné krvácení kleslo z 8 % na 3 %.¹⁹

Účinek v indikaci profylaxe CMP u fibrilace síní

Fibrilace síní, respektive profylaxe tromboembolických příhod při této arytmií, patří k nejčastějším důvodům

antikoagulační léčby, průkaz účinnosti a bezpečnosti však vyžaduje větší počet nemocných sledovaných po delší období. Dat je tedy dosud méně. Dostupné jsou výsledky studie fáze IIb (PACIFIC-AF) s *asundexianem*.²⁰ *Asundexian*, podobně jako již zmíněný *milvexian*, je malomolekulární selektivní inhibitor katalytické domény faktoru XIa. Jeho vlastnosti jsou obdobné *milvexianu*, pouze biologický poločas eliminace je delší (14–17 hodin). Do studie PACIFIC-AF byli zařazeni pacienti s fibrilací síní a s vysokým rizikem krvácení, bezpečnost *asundexianu* byla porovnávána s *apixabanem*. I když počet účastníků nebyl veliký (n = 755), výskyt velkých a klinicky významných krvácení byl při aplikaci *asundexianu* o dvě třetiny nižší než v rameni s *apixabanem* (relativní riziko [relative risk, RR] 0,33; 95% interval spolehlivosti [confidence interval CI] 0,09–0,97). Stejná redukce byla pozorována při hodnocení výskytu veškerých krvácení. V současné době v této indikaci běží studie III. fáze (OCEANIC-AF) u 18 000 nemocných s fibrilací síní, ukončení se očekává v roce 2025.²¹

Při srovnání se oba xiany od sebe až na kratší dobu účinku *milvexianu* mnoho neliší. U obou léčiv byl antikoagulační účinek (sledovaný aPTT) lineárně závislý na dávce, prověřované dávky vedly k inhibici aktivity faktoru XIa z více než 80 %. Renální eliminace je nízká (< 20 %), nedochází ke kumulaci při renální insuficienci.

Účinnost a bezpečnost v indikaci profylaxe tromboembolických příhod u nemocných s fibrilací síní je prověřována též u inhibitoru na bázi monoklonální protilátky, studie fáze IIb (AZALEA-TIMI 71) porovnávající *abelacimab* s *rivaroxabanem* běží již třetím rokem. Její ukončení je očekáváno v tomto roce.²²

Účinek v sekundární prevenci aterotrombotických příhod

Další významnou indikací antitrombotik, zpravidla antikoagulancií v kombinaci s protidestičkovou terapií, je prevence recidivy infarktu myokardu či ischemické CMP.

Zde máme jen omezený počet dat, všechna s *asundexianem*. Jeho účinnost a bezpečnost v rámci studií fáze II byla prověřována v podstudiích programu PACIFIC (PACIFIC-AF, PACIFIC-AMI a PACIFIC-Stroke).

Studie fáze IIb (ACIFIC-AMI) byla provedena u 1 600 nemocných a akutním infarktem myokardu ošetřeném PCI. Různé dávky *asundexianu* byly testovány oproti placebu při současné duální protidestičkové léčbě. Během roku trvání studie nebylo zvýšeno riziko velkého a klinicky významného krvácení oproti placebu, nicméně nebyl doložen ani trend ke snížení aterotrombotických příhod.²³

Další studií fáze IIb byla PACIFIC-Stroke. U nemocných po akutní non-embolizační CMP byl prověřován účinek různých dávek *asundexianu* při základní protidestičkové léčbě v porov-

Tab. 3 Vlastnosti jednotlivých inhibitorů faktoru XI

	Asundexian (Bayer)	Milvexian (Bristol-Myers Squibb)	Abelacimab (Anthos)	Osocimab (Bayer), xisomab (Aronora)	Fesomersen (Ionis)
Typ léčiva	malomolekulární	malomolekulární	MAB	MAB	ASO
Mechanismus	inhibice faktoru XIa	inhibice faktoru XIa	inhibice faktoru XI/XIa	inhibice faktoru Xa	snížení syntézy faktoru XI
Biologický poločas eliminace	14–18 h	8–14 h	asi 4 týdny	asi 4 týdny	není uvedeno
Podání	perorální	perorální	subkutánní/intravenózní	subkutánní/intravenózní	subkutánní
Frekvence podání	každých 24 h	každých 12–24 h	každé 4 týdny	každé 4 týdny	každé 4 týdny (ev. déle)
Nástup účinku	rychlý (1 h)	rychlý (1 h)	rychlý (1 h)	rychlý (1 h)	po 4 týdnech
Ukončení účinku	24–48 h	18–32 h	po > 8 týdnech	po > 8 týdnech	po > 8 týdnech
Eliminace	hepatální > 80 %	hepatální > 80 %	eliminace komplexu MAB / faktoru XIa v RES		degradace v cytoplasmě

ASO – antisense oligonukleotid; MAB – monoklonální protilátka; monoclonal antibody; RES – retikuloendoteliální systém

Zdroj: upraveno podle citace 15

nání s placebem. Zařazeno bylo 1 800 nemocných, hodnocen byl účinek na výskyt symptomatických či asymptomatických příhod (vyšetření magnetickou rezonancí na závěr) po 26 týdnech léčby. Ani v jednom aktivním rameni nedošlo ke snížení výskytu CMP proti placebo, riziko krvácení (velkých a významných) nebylo významně zvýšeno.²⁴ Shrňeme-li výsledky studií, pak na rozdíl od indikace fibrilace síní nebyl v sekundární prevenci doložen přesvědčivý účinek. Pozitivní je, že proti placebo nebylo významně zvýšeno riziko hemoragických příhod. Zatím nejsou registrovány studie fáze III v indikaci sekundární prevence s inhibitory faktoru XIa.

Účinek v ostatních indikacích

Paralelně s profylaxí tromboembolizace u ortopedických výkonů a CMP u fibrilace síní či v sekundární prevenci byly inhibitory faktoru XIa prověřovány též

u mimotělních cirkulací. Tedy v indikaci antikoagulační léčby při hemodialyzační léčbě či při ECMO. Všechny studie však jsou teprve v preklinické fázi či v časných fázích klinického hodnocení. Preklinické modely ukazují nižší výskyt krvácení při zachované účinnosti v porovnání s heparinem.²⁵ Aplikace xisomabu, monoklonální protilátky podobné abelacimabu, u malého vzorku pacientů v hemodialyzační léčbě snížilo výskyt lokálních trombotických komplikací proti placebo při dobré bezpečnosti.²⁶

PERSPEKTIVY INHIBICE VNITŘNÍ CESTY KOAGULACE V PROFYLAXI A V LÉČBĚ TROMBOTICKÝCH STAVŮ

Předně je nutno konstatovat, že jednoznačně dominuje strategie cílená na inhibici aktivity faktoru XI. Místo optimálního využití inhibice faktoru XII je stále hledáno. Naopak inhibice faktoru XI, jak na bázi monoklonálních protilátek,

malomolekulárních klasických léčiv, tak inhibujících oligonukleotidů v posledních letech výrazně zrychlila a pokročila do III. fáze hodnocení. Dosavadní studie II. fáze hodnocení svědčí pro dobrý účinek při prevenci trombotických komplikací ortopedických operací a zpravidla větší účinek proti enoxaparinu či srovnatelný s apixabanem. Nebyl však zatím potvrzen předpokládaný nižší výskyt krvácení. Skutečnost, že máme k dispozici pouze výsledky studií zabývajících se optimálním dávkováním (ve smyslu velikosti dávky, tak podáním před či po operaci), nelze se o konečném místě ještě vyjádřit. Obdobně je prověřován účinek v léčbě TEN, v profylaxi tromboembolizace u nemocných s fibrilací síní, v sekundární prevenci po koronárních či cerebrovaskulárních příhodách či při ECMO. Příznivá je skutečnost, že některé studie III. fáze hodnocení mají být ukončeny ještě v tomto roce.

LITERATURA

- Signorelli SS, Scuto S, Marino, et al. Anticoagulants and osteoporosis. *Int J Mol Sci* 2019;20:5275.
- Bal Dit Sollier C, Dillinger J-G, Drouet L. Anticoagulant activity and pleiotropic effects of heparin, *JMV-Journal de Médecine Vasculaire* 2020;45:147–157.
- Chen D, Dorling A. Critical roles for thrombin in acute and chronic inflammation. *J Thromb Haemost* 2009;7(Suppl 1):122–126.
- Iannucci J, Renahan W, Grammas P. Thrombin, a mediator of coagulation, inflammation, and neurotoxicity at the neurovascular interface. *Front Neurosci* 2020;14:762.
- Bracey A, Shatila W, Wilson J. Bleeding in patients receiving non-vitamin K oral anticoagulants: clinical trial evidence. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2018;12:361–380.
- Fernandez AZ, Tablante A, Beguin S, et al. Draculin, the anticoagulant factor in vampire bat saliva, is a tight-binding, noncompetitive inhibitor of activated factor X. *Biochim Biophys Acta* 1999;1434:135–142.
- Kotál J, Polderdijk SGI, Langhansová H, et al. Ixodes ricinus salivary serpin iripin-8 inhibits the intrinsic pathway of coagulation and complement. *Int J Mol Sci* 2021;22:9480.
- Adachi T, Nakamura Y. Aptamers: a review of their chemical properties and modifications for therapeutic application. *Molecules* 2019;24:4229.
- Grover SP, Mackman N. Intrinsic pathway of coagulation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39:331–338.
- Orkin SH, et al. Section IX Hemostasis. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, et al. (eds.). *Nathan and Oski's hematology and nncology of infancy and childhood*. 8th Edition. Philadelphia: Saunders, 2015.
- Grover SP, Mackman N. Intrinsic pathway of coagulation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39:331–338.
- Shnerb Ganor R, Harats D, Schiby G, et al. Factor XI deficiency protects against atherogenesis in apolipoprotein E/factor XI double knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36:475–481.
- Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, et al. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med* 2000;342:696–701.
- Suri MF, Yamagishi K, Aleksic N, et al. Novel hemostatic factor levels and risk of ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Cerebrovasc Dis* 2010;29:497–502.
- Fredenburgh JC, Weitz JI. Factor XI as a target for new anticoagulants. *Hamostaseologie* 2021;41:104–110.
- Verhamme P, Yi A, Segers A, et al. Abelacimab for prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2021;385:609–617.
- Weitz JI, Bauersachs R, Becker B, et al. Effect of osocimab in preventing venous thromboembolism among patients undergoing knee arthroplasty *JAMA* 2020;323:130–139.
- Weitz JI, Strony J, Ageno W, et al. Milvexian for the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2021;385:2161–2172.
- Büller HR, Bethune C, Bhanot S, et al.; FXI-ASO TKA investigators. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2015;372:232–240.
- Piccini JP, Caso V, Connolly SJ, et al.; PACIFIC-AF investigators. Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *Lancet* 2022;399:1383–1390.
- US National Library of Medicine. Study to learn how well the study treatment asundexian works and how safe it is compared to apixaban to prevent stroke or systemic embolism in people with irregular and often rapid heartbeat (atrial fibrillation), and at risk for stroke (OCEANIC-AF) [online]. *ClinicalTrials.gov*, 6. 1. 2023. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05643573>
- Blomberg. Anthos therapeutics announces that abelacimab has received FDA fast track designation for the treatment of thrombosis associated [online]. *Bloomberg*, 11. 7. 2022. Dostupné z: <https://www.bloomberg.com/press-releases/2022-07-11/anthos-therapeutics-announces-that-abelacimab-has-received-fda-fast-track-designation-for-the-treatment-of-thrombosis-associated>
- Rao SV, Kirsch B, Bhatt DL, et al.; PACIFIC AMI investigators. A multicenter, phase 2, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group, dose-finding trial of the oral factor XIa inhibitor asundexian to prevent adverse cardiovascular outcomes after acute myocardial infarction. *Circulation* 2022;146:1196–1206.
- Shoamanesh A, Mundl H, Smith EE, et al.; PACIFIC stroke investigators. Factor XIa inhibition with asundexian after acute non-cardioembolic ischaemic stroke (PACIFIC-Stroke): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet* 2022;400:997–1007.
- Reed CR, Bonadonna D, Otto JC, et al. Aptamer-based factor IXa inhibition preserves hemostasis and prevents thrombosis in a piglet model of ECMO. *Mol Ther Nucleic Acids* 2021;27:524–534.
- Lorentz CU, Tucker EI, Verbout NG, et al. The contact activation inhibitor AB023 in heparin-free hemodialysis: results of a randomized phase 2 clinical trial. *Blood* 2021;138:2173–2184.