

Inhibice koagulačního faktoru XI/XIa – další krok ve zvýšení bezpečnosti antikoagulační léčby?

Jan Bultas

Farmakologický ústav, 3. lékařská fakulta UK Praha

Moderní medicína klade velký důraz nejen na účinnost, ale zejména na bezpečnost léčby. Společným nedostatkem antikoagulačních blokujících společnou cestu koagulační kaskády (inhibitorů trombinu, inhibitorů faktoru Xa či antivitaminů K) je zvýšené riziko klinicky významného krvácení. Přichází nová strategie zaměřená na inhibici vnitřní cesty koagulační kaskády, konkrétně na inhibici syntézy či blokádu funkce faktoru XI/XIa. Tato cesta je slibná, neboť k nejčastějším indikacím antikoagulačních patří aktivace hemostázy kontaktem (navozená např. polyfosfáty na povrchu aktivovaných trombocytů či kontaktem s negativním elektrostatickým povrchem) či reparačně-zánětlivými pochody (zejm. vlákna extracelulárně uvolněné DNA z neutrofilních leukocytů – 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 – prevence tromboembolických příhod provázejících fibrilaci síní či profylaxe a léčba tromboembolické nemoci. Zachování aktivní vnější cesty koagulace pak umožní zachování hemostázy při poškození cévní stěny, tedy např. při poškození sliznic, při úrazech či operačních zákrocích.

Typy léčiv prověřované při inhibici faktoru XI/XIa demonstrují současný posun možností farmakologické intervence. Vedle klasických léčiv s malou molekulou (např. asundexian, milvexian) jsou vyvíjeny monoklonální protilátky (např. abelacimab, osocimab) či inhibující oligonukleotidy (např. fesomersen). Řada těchto léčiv má ukončeny časné fáze klinického hodnocení a v řadě indikací (profylaxe tromboembolické nemoci po ortopedických zákrocích, v rámci prevence tromboembolických příhod při fibrilaci síní či v indikaci sekundární prevence po infarktu myokardu či iktu) probíhají poslední předregistrační fáze hodnocení.

Klíčová slova: inhibice vnitřní cesty koagulace, inhibitory faktoru XI/XIa, abelacimab, osocimab, asundexian, milvexian, fesomersen, antikoagulační.

Inhibition of coagulation factor XI/XIa – the next step in increasing the safety of anticoagulant therapy?

Modern medicine places great emphasis not only on the efficacy but especially on the safety of the treatment. A common deficiency of anticoagulants inhibiting the common pathway of the coagulation cascade (thrombin inhibitors, factor Xa inhibitors or antivitamins K) is an increased risk of clinically significant bleeding. A new strategy is being developed to inhibit the intrinsic pathway of the coagulation cascade, specifically to inhibit the synthesis or block the function of factor XI/XIa. This route is promising, as the most common indications of anticoagulants include activation of haemostasis by contact (induced e.g. by polyphosphates on the surface of activated platelets or by contact with a negative electrostatic surface) or by repair-inflammatory processes (especially by extracellularly released DNA fibres from neutrophilic leukocytes – NETs or by a number of cytokines). The condition for the activation of this intrinsic coagulation pathway is the stagnation of the blood, allowing the achievement of an effective local concentration of enzymes of the coagulation cascade. These conditions correspond to the two most common indications for anticoagulant therapy – prevention of thromboembolic events accompanying atrial fibrillation or prophylaxis and treatment of thromboembolic disease. Maintaining an active external coagulation pathway will then allow for the preservation of hemostasis in the event of damage to the vascular wall, e.g. damage to mucous membranes, injuries or surgeries.

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.
Farmakologický ústav, 3. lékařská fakulta UK Praha
jan.bultas@lf3.cuni.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2024;70(4):213-218
Článek přijat redakcí: 11. 4. 2024
Článek přijat po recenzích: 30. 4. 2024