

The types of drugs investigated in inhibition of factor XI/XIa demonstrate the current shift in pharmacological intervention options. In addition to classical small molecule drugs (e.g. asundexian, milvexian), monoclonal antibodies (e.g. abelacimab, osocimab) or oligonucleotide inhibitors (e.g. fesomersen) are being developed. A number of these drugs have completed the early phases of clinical trials, and in a number of indications (prophylaxis of thromboembolic disease after orthopaedic procedures, as part of the prevention of thromboembolic events in atrial fibrillation or in the indication of secondary prevention after myocardial infarction or stroke), the last preregistration phases of the trial are underway.

Key words: intrinsic pathway of the coagulation cascade inhibition, factor XI/XIa inhibitors, abelacimab, osocimab, asundexian, milvexian, fesomersen, anticoagulation.

Hemostáza je důležitým reparačním mechanismem omezujícím krvní ztráty při poškození cévní stěny. Primární, destičková hemostáza je účinná zejména v tepenném řečišti, kdy krvní proud nedovolí dosažení účinné koncentrace koagulačních faktorů. Nevýhodou je nižší stabilita trombu, proto je posléze stabilizována sítí fibrinu, tedy aktivací koagulace. 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 antivitaminy K) blokuje katalytickou funkci trombinu, ostatní antikoagulantia (frakcionované hepariny, pentasacharidy, xabany či hirudiny) působí o etáž výše, tj. cestou blokády faktoru Xa, tedy inhibují tvorbu trombinu. Antivitaminy K (warfarin) inhibují konečnou aktivaci více faktorů.

Současně užívaná antikoagulantia působí na konci koagulační kaskády, jak faktor Xa, tak trombin reprezentují společnou cestu kaskády (Obr. 1). Inhibují tak odpověď na poškození cévní stěny (vnější větev

spouštěnou tkáňovým faktorem) i aktivaci hemostázy iniciovanou zánětem a kontaktem (vnitřní cesta). Indikací antikoagulační léčby je hyperaktivace pouze vnitřní cesty, tj. tvorba trombu jako reakce na zánětlivě/reparační pochody (tromboembolická nemoc, sepse...), kontaktem s elektrostatičticky negativně nabitým povrchem (mimotočlní cirkulace) a stagnací krve (fibrilace síní). Naopak současná blokáda hemostázy při poškození cévní stěny by měla být zachována.

Problémem současných antikoagulantů (jak přímých, tak antivitaminu K) je vyšší riziko významného krvácení. To se pohybuje napříč lékovými skupinami, napříč indikacemi mezi 1 až 3 % ročně. Nepřekvapuje tedy snaha o zvýšení bezpečnosti, tedy snížení rizika krvácení při zachování účinnosti, tedy antitrombotického efektu. Jednou z možných cest je selektivní blokáda některého faktoru cesty vnitřní (Obr. 1). Prověřována byla blokáda dvou faktorů – XI a XII. Zásah na úrovni XII. faktoru je problematický, tento faktor je multifunkčním enzymem, účastní se též v imunitních a reparačních pochodech. Inhibice se projeví např. v malfunkci komplementového systému. Cesta inhibice faktoru XI/

Obr. 1. Aktivace vnitřní a vnější cesty koagulační kaskády je iniciována řadou podnětů. Obě větve pak aktivují cestu společnou. Dosud užívaná antikoagulantia inhibovala výhradně či převážně společnou cestu koagulace. Selektivní blokáda vnitřní cesty zachovává funkční odpověď na poškození cévní stěny a je předpoklad nižšího rizika krvácení. Schéma zjednodušeno z didaktických důvodů

