

XIa se proto zdá být výhodnější, zde pokročily studie do poslední fáze hodnocení. Prověřována je účinnost a bezpečnost v indikacích, kde jsou užívána přímá antikoagulantia (DOAC), i v indikacích, kde DOAC nejsou užívána, např. u nemocných s renálním selháním.

## 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.

První strategií zvyšující bezpečnost léčby je tak snaha o udržení optimální antikoagulační aktivity léčiva. Toho je možno dosáhnout monitorováním antikoagulační aktivity (např. monitorováním INR). Není-li schůdné sledování účinnosti, pak je třeba 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.

Druhou možností, jak snížit riziko krvácení, je volba optimálního léčiva pro konkrétního nemocného. Bylo sice řečeno, že nejsou zásadní rozdíly v bezpečnosti mezi jednotlivými antikoagulantii. Nicméně různá antikoagulantia mají odlišné riziko krvácení do specifických oblastí. Všechna přímá antikoagulantia, jak gatran (dabigatran), tak xabany (apixaban, edoxaban či rivaroxaban), mají v porovnání s antivitaminou 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 antikoagulantia či při zvýšeném riziku gastrointestinálního krvácení budeme volit optimálně apixaban.

Třetí možností, jak zvýšit bezpečnost, je cílit léčbu na selektivní útlum vnitřní cesty hemostázy, tedy konkrétně blokádu funkce faktoru XI/XIa či snížením jeho syntézy. Touto, zatím neprověřenou, strate-

gií by byla omezena koagulace navozená stagnací krve, kontaktem s trombogenními povrchy či zánětlivými cytokiny. Se stagnací krve v srdečních předsíních se setkáváme při fibrilaci síní. Oblnění krevního toku v žilním systému patří do obrazu žilní insuficience. Tedy obou dominantních indikací antikoagulantii. U řady trombogenních stavů dochází rovněž k aktivaci koagulačních faktorů při kontaktu s negativně nabitým povrchem, zejm. s vysoce trombogenními polyfosfáty na povrchu trombocytů či s vlákny extracelulárně uvolněné DNA (neutrophil extracellular traps – NET) z aktivovaných neutrofilů (klíčovými podněty u tromboembolické nemoci). Tato cesta je aktivována též kontaktem s arteficiálními povrchy, nabízí se využití i v rámci mimotělních cirkulací (hemodialýzy, ECMO apod.).

## Strategie vývoje nových antikoagulantii

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

Při inhibici faktoru XI/XIa jsou prověřované i nové strategie, ty demonstrují současný posun možností farmakologické intervence ve století 21. Dosavadní antikoagulantia byla na bázi klasických léčiv, tj. malých molekul či glykosaminoglykanů (heparinů), inhibitory faktoru XI/XIa mají, vedle klasických malomolekulárních léčiv, též charakter monoklonálních protilátek, aptamerů (řetězců nukleotidů vázající se na katalytické centrum) či inhibujících oligonukleotidů snižujících syntézu faktoru v játrech (Tab. 1, Obr. 2).

## Výhody 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 – neutrofilní

**Tab. 1.** Možnosti inhibice funkce či syntézy koagulačních faktorů. S užitím citace (1, 2)

Možnosti inhibice koagulačních faktorů		
Typ léčiva	Mechanismus působení	Charakteristika
<b>Léčiva blokuji funkci faktoru</b>		
klasická (malomolekulární) léčiva	přímá vazba (reverzibilní či ireverzibilní) na katalytické místo proteázy	zpravidla perorálně účinné, rychlý nástup účinku, trvání efektu hodiny až desítky hodin
monoklonální protilátka (MAB)	vazba (ireverzibilní) na katalytické místo proteázy s eliminací komplexu faktor/MAB	parenterální aplikace (s. č. či i. v.), rychlý nástup účinku, trvání efektu 2–8 týdnů
inhibující protein RBD	vazba (reverzibilní) v oblasti katalytického místa proteázy vázanou sekvencí (RBD) odpovídajících aminokyselin	zpravidla nitrožilní aplikace, rychlý nástup účinku, trvání efektu hodiny až desítky hodin
aptamer	vazba (ireverzibilní) na katalytické místo proteázy specificky poskládaným řetězcem RNA, efekt obdobný MAB	parenterální aplikace, rychlý nástup účinku, trvání efektu 2–8 týdnů
<b>Léčiva inhibují syntézu faktoru</b>		
sirany (siRNA – small interfering RNA)	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 efektu 3–6 měsíců
ASO (antisense oligonucleotids)	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 efektu 3–6 měsíců

RISC – RNA-induced silencing complex, RBD – receptor binding domain