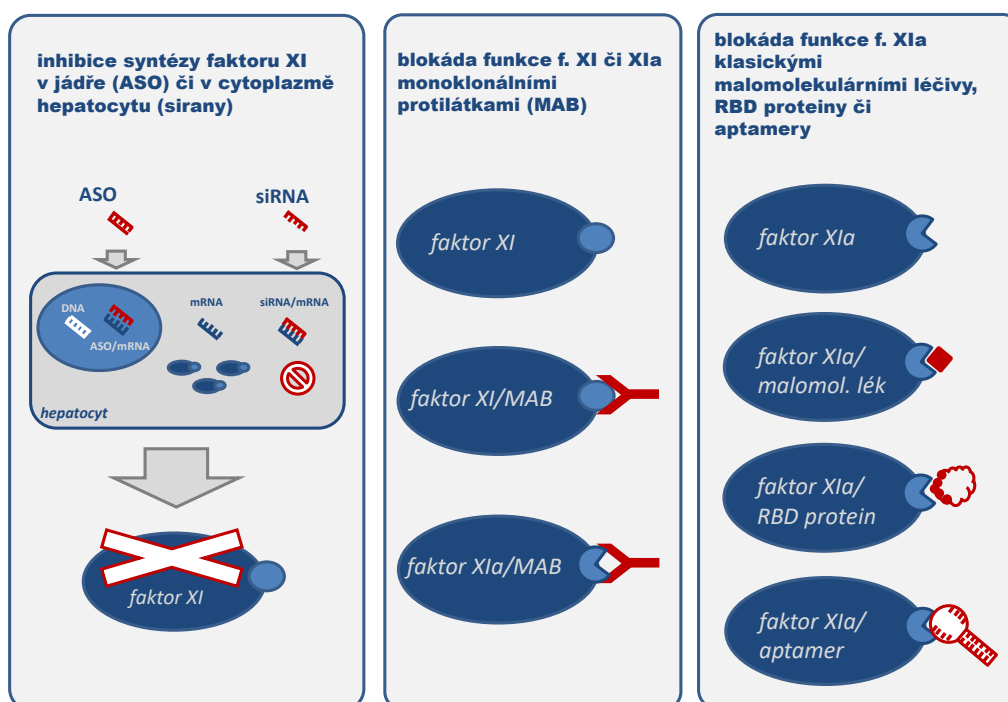


**Obr. 2.** Možnosti inhibice syntézy faktoru XI inhibujícími oligonukleotidy (ASO či siRNA) nebo blokády aktivity faktoru XI / XIa monoklonálními protilátkami (MAB) či obsazením katalytického místa faktoru XIa klasickými malomolekulárními léčivými, RBD proteiny či aptamery



extracelulární pasti, NET), aktivovanými trombocyty (exprimujícími na svém povrchu polyfosfáty) či kontaktem s negativně nabitým arteficiálním povrchem. Iničiálně se faktor XII váže na trombogenní povrch, což vyvolá konformační změny s následnou autoaktivací faktoru XII na XIa. Tento aktivovaný faktor XIa spustí katalýzou faktoru XI na XIa vnitřní cestu koagulace. O extrakoagulační aktivitě není mnoho známo, v experimentu doloženo, že deficiencie faktoru XI vede k omezení migrace makrofágů, např. též snížení infiltrace aterosklerotického plátu makrofágy (3).

Fenotyp spojený s deficiencí faktoru XI (hemofilie C) je charakterizován nižší incidencí tromboembolické nemoci a ischemických mozkových příhod při jen minimálně zvýšeném sklonu ke krvácení při traumatu či při operacích, zpravidla není nutná substituce. Naopak zvýšená koncentrace faktoru XI je spojena s násobným rizikem tromboembolických příhod či ischemického iktu, nikoli však trombózy koronární (4, 5). Tyto nálezy naznačují, že faktor XI má úlohu jak v etiopatogenezi tromboembolické nemoci, tak v atherotrombóze. Zřejmě však se liší úloha v různých cévních řečištích.

## Možnosti inhibice faktoru XI/XIa

V posledních letech probíhají poslední fáze klinického hodnocení hned u několika léčiv – jak klasických malomolekulárních, tak monoklonálních protilátek, tak typu interferujících oligonukleotidů – ASO i siRNA (siranů). Prověřován je i efekt aptamerů působících podobně jako monoklonální protilátka. 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 XI/XIa, které jsou v pokročilých fázích klinického hodnocení, jsou uvedeny v tabulce (Tab. 2). Ke sledování efektu je vhodný běžně dostupný test aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT). Antidotem může být čerstvá mražená plazma.

V rámci klinického hodnocení je prověřováno několik léčiv. Nejvíce dat je k dispozici u inhibitorů faktoru XI/XIa 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

**Tab. 2.** Vlastnosti jednotlivých inhibitorů faktoru XI (RES-retikulo-endoteliální systém), upraveno podle (6)

	asundexian	milvexian	abelacimab	osocimab, xisomab	fesomersen
typ léčiva	malomolekul.	malomolekul.	MAB	MAB	ASO
mechanismus	inhibice f. XIa	inhibice f. XIa	inhibice f. XI/ XIa	inhibice f. Xa	snížení syntézy f. XI
elimin. poločas	14–18 hod.	8–14 hod.	asi 4 týdny	asi 4 týdny	není uvedeno
podání	perorální	perorální	s. c. / i. v.	s. c. / i. v.	s. c.
frekvence podání	à 24 hod.	à 12–24 hod.	à 4 týdny	à 4 týdny	à 4 týdny (ev. déle)
nástup účinku	rychlý (1 hod.)	rychlý (1 hod.)	rychlý (1 hod.)	rychlý (1 hod.)	po > 3 týdnech
ukončení účinku	24–48 hod.	18–32 hod.	po > 8 týdnech	po > 8 týdnech	po > 8 týdnech
eliminace	hepatální > 80 %	hepatální > 80 %	eliminace komplexu MAB/f. XIa v RES		degradace nukleázami
lékové interakce	ne	CYP 3A4	ne	ne	ne
inhibice fXI/XIa	90–100 %	30–80 %	100 %	nepublikováno	50–80 %