

funkci faktoru XIa. Aplikují se à 30 dnů podkožně, resp. první dávka nitrožilně, nástup účinku je dosažen do 1 hodiny, eliminační poločas se pohybuje kolem 30 dnů, resp. délka trvání efektu kolem 30–60 dnů. Tedy rychlý a dlouhodobý účinek bez rizika lékových interakcí. Charakter plně humánních protilátek zaručuje minimální riziko vzniku inaktivujících protilátek i při dlouhodobém podávání. Xisomab je humanizovaná protilátka, pro tento typ protilátek je nutno zmínit významné riziko indukce inaktivujících protilátek se selháním efektu. Nevýhodou je rovněž velmi variabilní eliminační poločas xisomabu v závislosti na dávce.

Další skupinou jsou perorálně účinné inhibitory typu klasických malomolekulárních léčiv – xiany. Obdobně, jako je termín xabany pro inhibitory faktoru Xa, xiany značí inhibici faktoru XIa. Prověřován je efekt asundexianu a milvexianu, malomolekulárních selektivních inhibitorů katalytické domény faktoru XIa. Poločas plazmatické eliminace asundexianu je delší 14–18 hod., milvexianu o něco kratší – 8 až 14 hod., prověřována proto byla perorální aplikace jak v jedné, tak ve dvou denních dávkách. Nástup účinku asi za 1 hodinu, maximální koncentrace je dosaženo za 2–4 hodiny. Biodegradace a eliminace dominantně játry. Inhibice funkce faktoru XIa je u asundexianu významnější, v testovaných dávkách prakticky úplná.

Fesomersen je oligonukleotid typu ASO (antisense oligonucleotids) inhibující v jádře buňky přepis genu, iniciuje degradaci mRNA pro syntézu faktoru XI. Vzhledem k velmi opožděnému nástupu účinku (asi 4 týdny), je nutná aplikace před obdobím s vystupňovanou protrombotickou aktivitou (např. před výkonem na nosných kloubech). Jiným typem nukleotidového řetězce je aptamer – FELIAP (Factor ELeven Inhibitory APtamer). Aptamery působí obdobně protilátkám, jen vazba na aktivní místo je zprostředkována specificky konfigurovaným řetězcem DNA či RNA. Nástup účinku je rychlý, efekt trvá desítky hodin.

Současný stav fáze klinického hodnocení

Efekt inhibice faktoru XI/XIa proběhl v rámci 2. fáze hodnocení v řadě indikací. Z důvodu, že tato fáze je zaměřena na určení optimální dávky a studie probíhají na menším počtu nemocných (řádově stovkách), jsou získaná data jen orientační. Na validní zhodnocení je nutno počkat na fázi 3. Ta u většiny inhibitorů faktoru XI/XIa probíhá v „klasických“ indikacích i v situacích, kde dabigatran či xabany nejsou vhodné či nebyly prověřovány, konkrétně u renálního selhání při hemodialyzační léčbě.

Účinek v indikaci profylaxe TEN: V rámci klinického hodnocení byl nejprve prověřován efekt 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 (2. fáze) na stovkách nemocných v této indikaci již jsou k dispozici.

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 (7, 8). Obě léčiva byla v porovnání s enoxaparinem významně účinnější (pokles převážně asymptomatických trombotických příhod), výskyt krvácení však byl srovnatelný.

V indikaci profylaxe TEN byl prověřován též efekt milvexianu. Ve studii AXIOMATIC-TKR v indikaci prevence TEN při ortopedických výkonech byl milvexian proti enoxaparinu nevýznamně účinnější, výskyt tromboembolických komplikací byl numericky méně častý (souhrnná analýza), výskyt krvácení byl opět srovnatelný (9).

Ve stejné indikaci byl též prověřován inhibující oligonukleotid typu ASO (ISIS 416858, IONIS-FXIRX – předchůdce fesomersenu) snižující syntézu faktoru XI. V indikaci prevence TEN u ortopedických výkonů byl podán měsíc před výkonem. Doloženo bylo snížení syntézy faktoru XI o 80 %. V porovnání s enoxaparinem byl výskyt symptomatické i asymptomatické TEN snížen z 30 % na 4 %, významné krvácení kleslo z 8 % na 3 % (10).

Překvapivé je, že v uvedené indikaci není zpráv o iniciaci 3. fáze hodnocení u kteréhokoli z uvedených léčiv.

Účinek v indikaci profylaxe CMP u fibrilace síní: Fibrilace síní, resp. 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 (11). Zařazení byli pacienti s fibrilací síní a s vysokým rizikem krvácení, bezpečnost porovnávaná 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 ve větvi apixabanové (RR 0,33, 95% CI: 0,09–0,97). Stejná redukce byla pozorována při hodnocení výskytu veškerých krvácení. Zkreslení studií 2. fáze dané malými čísly lze dokumentovat na příkladu studie 2. a 3. fáze právě u asundexianu. Probíhající studie fáze 3 (OCEANIC-AF) u 18 tis. nemocných s fibrilací síní byla koncem roku 2023 předčasně ukončena pro nízkou účinnost (nízký efekt v profylaxi ischemického iktu a systémové embolizace) v porovnání s apixabanem. Další osud asundexianu je otevřený. Studie OCEANIC-STROKE v prevenci non-kardioembolického iktu pokračuje.

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) porovnávací abelacimab s rivaroxabanem byla koncem roku 2023 předčasně ukončena pro dosažení „superiority“ při léčbě abelacimabem. Sdružený ukazatel efektu (ischemický iktus, systémová embolizace a velká či významná krvácení byla o polovinu méně častá (p < 0,001) při léčbě abelacimabem než rivaroxabanem (12). Zde je nutno opět zdůraznit, že se jednalo o 2. fázi hodnocení. K potvrzení efektu je i zde třeba vyčkat výsledků 3. fáze hodnocení.

Účinek v sekundární prevenci aterotrombotických příhod: Další významnou indikací antitrombotik, zpravidla antikoagulancí v kombinaci s protidestičkovou terapií, je prevence recidivy infarktu myokardu či ischemické mozkové příhody.

Účinnost a bezpečnost asundexianu byla prověřována v podstudiích programu PACIFIC (PACIFIC-AF, PACIFIC-AMI a PACIFIC-STROKE). Prvá studie fáze IIb – PACIFIC-AMI – byla provedena u nemocných s akutním infarktem myokardu ošetřeném PCI. Různé dávky asundexianu byly testovány proti placebo při současné duální protidestičkové léčbě. Během roku trvání studie nebylo zvýšeno riziko velkého a klinicky významného krvácení proti placebo, nicméně nebyl doložen ani trend ke snížení aterotrombotických příhod (13).