

Perspectives of anticoagulation therapy in cardiovascular medicine

Perspektívy antikoagulačnej liečby v kardiovaskulárnej medicíne

Sokol J¹, Nehaj F^{2,3}, Chudej J¹, Svetlošák M^{2,3}, Hlivák P^{2,3}, Hatala R^{2,3}

¹Klinika hematológie a transfúziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Martin, Slovenská republika

Sokol J, Nehaj F, Chudej J, Svetlosak M, Hlivak P, Hatala R. **Perspectives of anticoagulation therapy in cardiovascular medicine.** Cardiology Lett. 2023;32(5):318–327

Abstract. The two last decades have witnessed a revolution in the field of anticoagulation. Direct oral anticoagulants (i.e., factor IIa- and factor Xa- inhibitors) progressively dominate clinical practice because of their favourable pharmacological profile and ease of use, particularly in venous thromboembolism (VTE) treatment and stroke prevention in atrial fibrillation. However, the residual risk of cardio- and cerebrovascular events, particularly in some critical settings, and the risk of major bleeding still represent unmet medical needs. As a result, ongoing research focuses on developing future anticoagulants with an improved safety profile. Several promising approaches to reduce the bleeding risk involve targeting the intrinsic (or contact activation) pathway of coagulation, with the goal of preventing thrombosis. Based on epidemiological data on hereditary factor deficiencies and preclinical studies factors XI and XII emerged as the most promising candidate targets.

This review summarizes current knowledge on FXI and FXII inhibitors, with a particular focus on their pharmacological properties and potential clinical indications. Fig. 3, Tab. 1, Ref. 53, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: anticoagulants – contact pathway – haemorrhage – therapy – thrombosis

Sokol J, Nehaj F, Chudej J, Svetlošák M, Hlivák P, Hatala R. **Perspektívy antikoagulačnej liečby v kardiovaskulárnej medicíne.** Cardiology Lett. 2023;32(5):318–327

Abstrakt. Posledné dve desaťročia sme svedkami revolúcie v oblasti antikoagulačnej liečby. Priame perorálne antikoagulanty, t. j. inhibitory koagulačných faktorov (F) IIa a Xa, získavajú / získali dominantné postavenie v klinickej praxi pre svoj priaznivý farmakologický profil a jednoduché použitie, najmä pri prevencii náhlej cievnej mozgovej príhody pri fibrilácii predsiení a terapii venózneho tromboembolizmu. Zvyškové riziko kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych príhod (najmä pri niektorých kritických situáciách), ako aj zvyškové riziko závažného krvácania však pred-

Z ¹Kliniky hematológie a transfúziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, ²Oddelenia arytmiológie a kardiostimulácie, Národný ústav srdcovocievnych chorôb, a. s., Bratislava a ³Kliniky kardiológie a angiológie, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 20. októbra 2023; prijaté 25. októbra 2023

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. František Nehaj, PhD., Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, Slovenská republika, email: frantisek.nehaj@nusch.sk

stavujú aj napriek ich významnému poklesu naďalej klinicky relevantné medicínske problémy. Aj preto sa prebiehajúci výskum zameriava na vývoj ďalších antikoagulancií s ešte lepším bezpečnostným profilom. Niekoľko sľubných prístupov na zníženie rizika krvácania zahŕňa zameranie sa na vnútornú (alebo kontaktom aktivovanú cestu koagulácie). Na základe epidemiologických údajov o dedičných deficitoch koagulačných faktorov a predklinických štúdií sa ako najslubnejšie kandidátske ciele terapeutickú intervencie ukazujú faktory XI a XII.

Tento článok sumarizuje súčasné poznatky o inhibítoroch FXI a FXII s osobitným zameraním na ich farmakologické vlastnosti a potenciálne klinické indikácie. Obr. 3, Tab. 1, Lit. 53, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: antikoagulancia – kontaktná cesta – krvácanie – terapia – trombóza

Antikoagulačná liečba predstavuje popri protidoštičkovej a trombolytickej liečbe jednu z troch foriem antitrombotickej terapie. Tieto liečivá sú základom prevencie a liečby venózneho tromboembolizmu (VTE), chorobej jednotky zahŕňajúcej pľúcnu embóliu (PE) a hlbokú žilovú trombózu (HVT), ako aj prevencie tromboembolických (TE) príhod pri fibrilácii predsiení a pretrvávajúcich predsieňových tachyarytmiiach. Oblasť používaných antikoagulačných liekov sa za posledné desaťročia posunula od nešpecifických liekov s viacerými farmakologickými cieľmi k liečivám špecificky zameraným na jednotlivé koagulačné faktory. Dávno predtým, ako boli odhalené farmakologické mechanizmy, boli prvými liekmi heparín a antagonisti vitamínu K (VKA). Avšak ich úzke terapeutické okno, nepredvídateľná farmakodynamická odpoveď a závažné, aj keď zriedkavé nežiaduce účinky (napríklad heparínom indukovaná trombocytopenia, kumarínom vyvolaná nekróza kože a iné) viedli k hľadaniu bezpečnejších liečebných alternatív (1 – 4).

Prvým evolučným krokom v antikoagulačnej liečbe bol vývoj derivátov heparínu a kumarínu. Boli vyvinuté heparíny s nízkou molekulárnou hmotnosťou (LMWH) a kumarínové deriváty, ako warfarín a fenprokumón. Tieto novšie lieky však stále účinkujú na viaceré farmakologické ciele, ktoré následne vo výraznej miere poškodzujú fyziologickú hemostázu. Účinnosť heparínov je sprostredkovaná cez antitrombín a heparínový kofaktor II (5). Kumaríny narúšajú syntézu koagulačných faktorov závislých od vitamínu K (6). Prvým selektívnym inhibítorom koagulačného faktora bol fondaparinux – syntetický heparínový pentasacharid inhibujúci FXa s priaznivým

farmakokinetickým profilom, liečba ktorým, podobne ako pri LMWH, nevyžadovala monitorovanie koagulácie (7). Vývoj antikoagulačnej liečby pokračoval objavom selektívnych inhibítorov trombínu (FIIa) – bivalirudínu a argatrobanu. Možnosti ich dlhodobej aplikácie však boli stále obmedzené, kvôli potrebe parenterálneho podávania.

Nová éra sa konečne začala objavom priamych (direktných) perorálnych antikoagulancií (DOAK). Už v roku 2004 bol vyvinutý ximelagatran – priamy perorálny inhibítor FIIa. Toto liečivo však bolo stiahnuté z trhu kvôli hepatotoxicite. Následne boli v rokoch 2010, 2011, 2012, 2015 a 2017 do klinickej praxe zavedené nové DOAK-y (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban a betrixaban¹), ktoré selektívne a reverzibilne inhibujú FIIa alebo FXa v spoločnej ceste koagulačnej kaskády (8).

Napriek výhodám, ktoré DOAK-y poskytujú, existuje skupina pacientov, ktorí neprofitujú z tejto terapie. Pacientov, ktorí potrebujú inú antikoagulačnú stratégiu, možno rozdeliť do dvoch veľkých skupín. **Prvú skupinu** predstavujú pacienti so zvýšeným rizikom krvácania (napríklad pacienti s poruchou funkcie obličiek, anamnézou krvácania, pacienti s nádorovým ochorením alebo starší ľudia). Rozhodnutie o začatí alebo pokračovaní antikoagulácie teda zostáva na uvážení ošetrojúceho lekára, čiže na základe individuálneho posúdenia rizika trombózy a krvácania. V súlade s tým by antikoagulancia so zlepšeným bezpečnostným profilom mohli slúžiť ako nová a dôležitá možnosť liečby u pacientov, u ktorých je riziko krvácania vyššie ako riziko trombózy. **Druhú skupinu**, ktorá by mohla profitovať z nových možností

¹ Výbor Európskej liekovej agentúry (EMA) opakovane zamietol povolenie Betrixabanu. Prínosy lieku podľa agentúry neprevyšujú jeho riziká.

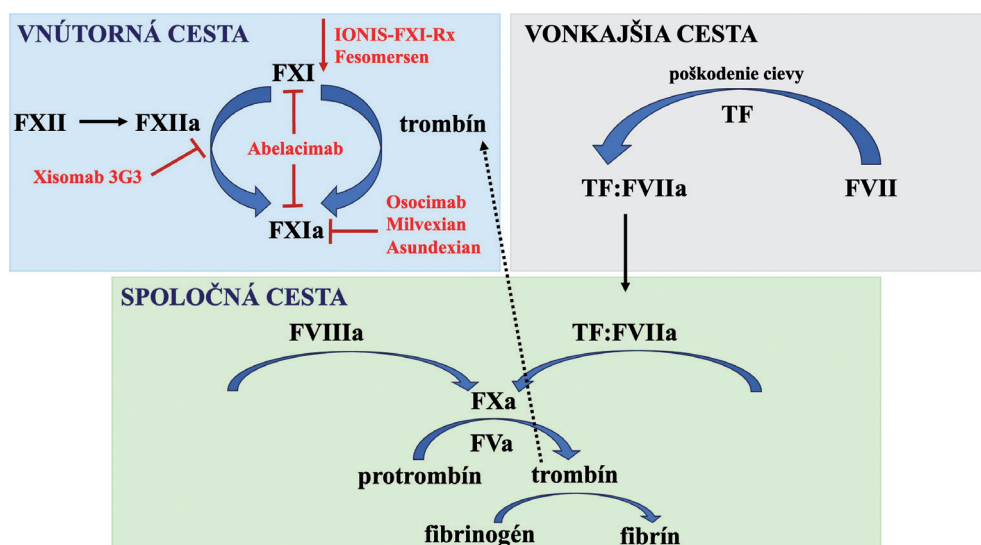
liečby, zahŕňa pacientov, u ktorých sa testovala účinnosť DOAK-ov, ale ukázalo sa, že je nižšia ako pri VKA, alebo u ktorých neexistujú dostatočné dôkazy na podporu používania DOAK-ov. Ide napríklad o pacientov, u ktorých je kardiovaskulárny systém vystavený umelým povrchom. U pacientov s mechanickými srdcovými chlopňami bola účinnosť dabigatranu horšia ako pri VKA. U dialyzovaných pacientov, kde je riziko krvácania výnimočne vysoké, je pomer prínosu a rizika perorálnych antikoagulancií vo všeobecnosti stále diskutovanou témou. Terapia VKA sa odporúča pred liečbou DOAK-mi aj u pacientov s antifosfolipidovým syndrómom. Celkovo možno zhrnúť, že nezanedbateľná časť pacientov potrebuje ešte bezpečnejšie antikoagulancia alebo antikoagulancia určené na prevenciu a liečbu trombózy, ktorá je vyvolaná umelými povrchmi (3, 9 – 14).

Trombogenéza

Tvorba krvnej zrazeniny, t. j. trombogenéza, je kombinovaným výsledkom hyperkoagulácie, hemodynamických zmien v obehu a poškodenia cievneho endotelu, hovoríme o tzv. Virchowovej triáde (15). Antikoagulácia

je účinná pri prevencii a liečbe trombózy, ale zasahuje aj do hemostázy a vedie k zvýšenému riziku krvácania (16). Boli navrhnuté rôzne modely na vysvetlenie koagulačného procesu in vitro a in vivo. Klasický model kaskády zrážania pozostáva z vnútornej a vonkajšej cesty, ktoré sa zbiehajú do spoločnej cesty (FX, FV, FII) (obrázok 1) (17, 18). **Vonkajšia cesta** [tkanivový faktor (TF), FVII], ktorá je nevyhnutná pre tvorbu fibrínu v mieste vaskulárneho poškodenia, je iniciovaná expozíciou TF do krvi a tvorbou komplexu TF:FVIIa (19). **Vnútorňá koagulačná cesta** (FXII, FXI, FIX, FVIII) je iniciovaná kontaktnou aktiváciou sprostredkovanou FXII. Toto prísne oddelenie oboch ciest je založené na pozorovaniach in vitro. V ostatných dvoch desaťročiach je populárny tzv. **bunkový model koagulácie**, ktorý prepája obidve cesty a lepšie odráža hemostatické procesy in vivo (20 – 22).

Moderná teória koagulácie predpokladá, že mechanizmy patologickej trombózy a fyziologickej hemostázy sú rozlíšiteľné. Avšak všetky v súčasnosti dostupné antikoagulancia v klinickom prostredí buď cieľia na FII, alebo FX, t. j. na obidva základné faktory fyziologickej hemostázy. Inhibíciou jedného z týchto dvoch faktorov sa preruší spoločná cesta a naruší sa pozitívna spätná väzba aktivácie FV, FVIII a FXI (3).



Obrázok 1 Faktor XI a XII v koagulačnej kaskáde. FXI je aktivovaný prostredníctvom FXIIa, ale aj nezávisle prostredníctvom pozitívnej spätnej väzby trombínom (FIIa). Červenou farbou sú zobrazené inhibítory FXI a ich mechanizmy účinku: IONIS-FXI-Rx a Fesomersen znižujú expresiu mediátorovej RNA FXI v pečeni. Abelaicimab inhibuje FXI a FXIa. Osocimab, Milvexian a Asundexian inhibujú FXIa. Xisomab 3G3 blokuje aktiváciu FXI sprostredkovanú FXIIa bez inhibície aktivácie FXI trombínom.

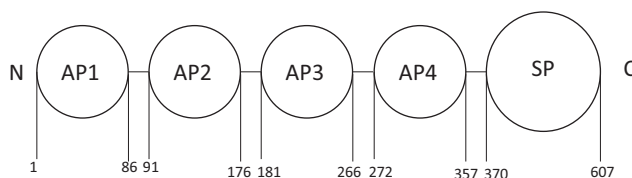
F – koagulačný faktor, RNA – ribonukleová kyselina

Vnútrotná cesta, kontaktný systém a zdôvodnenie zacielenia na faktory XI a XII

Krvácaniu súvisiacemu s antikoagulačnou terapiou sa možno vyhnúť, ak sa selektívne zameriame na koagulačné faktory, ktoré sú dôležitejšie pre patologickú trombózu ako pre fyziologickú hemostázu (23). V súlade s touto úvahou je „škodlivá“ úloha aktivácie koagulácie prostredníctvom vnútornej cesty. Vnútrotná cesta začína aktiváciou prostredníctvom kontaktného systému, ktorý pozostáva z FXII, prekalkreínu (PK) a kofaktorového vysokomolekulárneho kininogénu (HMW kininogén) (24). Táto kontaktná aktivácia sa spustí, keď plazma narazí na určité negatívne nabité makromolekuly, čo vedie k aktivácii FXII. Následne sa aktivujú FXI a FIX. Faktory vnútornej cesty preto predstavujú sľubné kandidátske ciele pre antitrombotickú liečbu (25). V klinických štúdiách najviac pokročil výskum FXI a ukázal aj najsľubnejšie dôkazy.

Plasma thromboplastin antecedent alebo FXI je proenzým aktívnej formy FXIa. Patrí medzi serínové proteázy. Kódovaný je génom F11, ktorý sa nachádza na dlhom ramene chromozómu 4 (pozícia 4q35.2). Dĺžka génu je 23 kilobáz (kb), pozostáva z 15 exónov (26). Napriek tomu, že proteín je syntetizovaný ako jeden polypeptidový reťazec, FXI cirkuluje v krvnom riečisku ako homodimér. Typická plazmatická koncentrácia proteínu je 5 µg/ml (27). Proteín sa skladá zo štyroch sekvencne homológnych apple domén (AP) a jednej domény so serínproteázovou aktivitou (SP doména) (26) (obrázok 2).

FXI je produkovaný v pečeni. Ako sme už uviedli, cirkuluje v inaktívnej forme ako homodimér. Monoméry

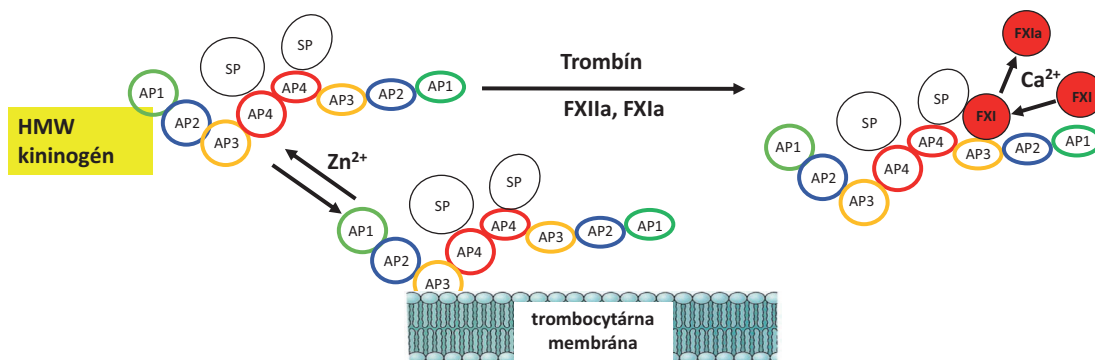


Obrázok 2 Štruktúra faktora FXI

AP – apple doména; SP – doména so serínproteázovou aktivitou

FXI sú spojené nekovalentnou väzbou medzi AP4 doménami a disulfidovou väzbou. Disulfidová väzba však nie je esenciálna pre dimerizáciu. Plazmatický polčas rozpadu je približne 52 hodín. FXI je aktivovaný buď pôsobením aktívnej formy FXII, alebo trombínom (obrázok 1). Aktiváciou FXI vzniká ťažký reťazec (AP domény) a ľahký reťazec (SP domény). Na aktiváciu je nevyhnutná väzba na aktivované trombocyty (obrázok 3) (28). Doména AP3 sa viaže na komplex glykoproteínov (GP) Ib-IX-V. Na vytvorenie tejto väzby je potrebný HMW kininogén a zinočnaté ióny. Väzbové miesto HMW kininogénu sa nachádza na AP1 a AP3 doméne; väzbové miesto pre FXII je na AP4 doméne. Aktivovaný FXI (FXIa) aktivuje FIX selektívnym štiepením väzby medzi arginínom-alanínom a arginínom-valínom.

V epidemiologických štúdiách sa elevácia FXI spája s výskytom ischemickej náhlej cievnej mozgovej príhody (NCMP) a VTE (29 – 31). Okrem toho štúdie o nižších hladinách FXI alebo deficite FXI ukázali, že znížené hladiny FXI boli spojené s nižším rizikom VTE a kardiovaskulárnych príhod (32, 33). Úrovně aktivity FXI len slabokorelujú s rizikom krvácania (34) a vrodený nedostatok FXI sa zriedkavo spája so spontánnym



Obrázok 3 Model aktivácie FXI na povrchu aktivovaného trombocytu

AP – apple doména; F – faktor; SP – doména so serínproteázovou aktivitou

krvácáním (35). Uvádza sa, že krvácanie sa s najväčšou pravdepodobnosťou vyskytuje u jedincov s aktivitou FXI nižšou ako 20 %. Prah 20 % aktivity FXI sa teda zvyčajne používa na definovanie závažného nedostatku FXI (36).

Inhibítory FXI a FXII v klinických štúdiách

Na základe patofyziologických predpokladov boli vyvinuté lieky, ktoré sú schopné inhibovať FXI, FXIa a FXIIa. Tieto liečivá možno klasifikovať do troch hlavných kategórií na základe ich chemickej štruktúry, a to na:

1. Antisense oligonukleotidy (ASO): znižujú syntézu FXI v pečeni (IONIS-FXI-Rx a Fesomersen);
2. Monoklonálne protilátky (mAb): viažu sa na FXI, FXIa alebo FXIIa. Blokujú ich aktiváciu alebo aktivitu

(Osocimab, Abelacimab, Xisomab 3G3, MK-2060, Garadacimab);

3. Malé molekuly: reverzibilne viažu FXIa a blokujú jeho aktivitu (Milvexian, Asundexian, EP-7041 a SHR2285)
Prírodné inhibítory a aptaméry proti FXI sú stále v predklinickom vývoji a ešte neboli testované na ľuďoch (tabuľka 1) (37).

Antisense oligonukleotidy (ASO)

ASO sú jednovláknové oligonukleotidy, ktoré sa viažu na komplementárnu molekulu mRNA, čím zabraňujú jej translácii a deregulujú biosyntézu kódovaného proteínu. Medzi výhody ASO patrí vysoká špecifickosť, predvídateľná farmakokinetika, dlhý polčas rozpadu a chýbajúce liekové interakcie. V súčasnosti poznáme dva ASO namierené proti mRNA, ktoré kóduje FXI (IONIS-FXI-Rx a Fesomersen).

Tabuľka 1 Prehľad vyvíjaných inhibítorov FXI a FXII, ktoré dosiahli klinickú fázu skúšania II alebo III

Liečivo	Štruktúra	Farmakodynamika	Podávanie	Klinická indikácia
IONIS-FXI-Rx	antisense oligonukleotid	inhibuje syntézu FXI v pečeni	subkutánne	prevencia VTE v chirurgii; end-stage-kidney-disease
Fesomersen	antisense oligonukleotid	inhibuje syntézu FXI v pečeni	subkutánne	end-stage-kidney-disease
Osocimab	úplne humanizovaná monoklonálna protilátka	viaže sa na susednú oblasť aktívneho miesta FXIa, čo spôsobuje jeho podstatné štrukturálne zmeny	intravenózne	prevencia VTE v chirurgii; end-stage-kidney-disease
Abelacimab	úplne humanizovaná monoklonálna protilátka	viaže sa na katalytickú doménu FXI a uzaviera tak FXI vo forme zymogénu	intravenózne	prevencia VTE v chirurgii; fibrilácia predsiení; VTE spojený s rakovinou
Xisomab 3G3	rekombinantná humanizovaná protilátka	viaže sa na apple 2 doménu FXI a FXIa a inhibuje tak aktiváciu FXI pomocou FXII, ale neinhibuje trombínom mediovanú aktiváciu FXI	intravenózne	end-stage-kidney-disease; katétrom asociovaná trombóza u pacientov s rakovinou
MK-2060	monoklonálna protilátka	molekula je navrhnutá tak, aby duálne blokovala aktiváciu FXI, ale aj aktivitu už aktivovaného FXIa	intravenózne	end-stage-kidney-disease
Garadacimab	úplne humanizovaná monoklonálna protilátka	viaže sa na slučku b-reťazca FXIIa	intravenózne; subkutánne	katétrom asociovaná trombóza u pacientov s rakovinou; COVID-19; idiopatická pľúcna fibróza; hereditárny angioedém
Milvexian	malá molekula	viaže sa na aktívne miesto, reverzibilný inhibítor FXIa (vysoká afinita a selektivita)	perorálne	prevencia VTE v chirurgii; prevencia NCMP; fibrilácia predsiení; akútny koronárny syndróm; end-stage-kidney-disease
Asundexian	malá molekula	reverzibilný inhibítor FXIa	perorálne	prevencia NCMP; fibrilácia predsiení; akútny infarkt myokardu; end-stage-kidney-disease
SHR2285	malá molekula	selektívny inhibítor FXIa	perorálne	prevencia VTE v chirurgii
EP-7041	malá molekula	antagonista FXIa (vysoko selektívny)	intravenózne	COVID-19

COVID-19 – ochorenie spôsobené vírusom SARS-CoV-2; F – koagulačný faktor; NCMP – náhla cievna mozgová príhoda; VTE – venózný tromboembolizmus

Klinické indikácie

Táto terapia je indikovaná v rámci tromboprofylaxie u pacientov po chirurgických zákrokoch a u pacientov s chronickým renálnym poškodením (37). V štúdií fázy 2 sa hodnotila bezpečnosť a účinnosť IONIS-FXI-Rx (200 mg alebo 300 mg, podávaného subkutánne sedemkrát pred totálnou artroplastikou kolena /TKA/ a dvakrát po operácii) versus enoxaparín (40 mg/denne, večer pred alebo v deň operácie a najmenej osem dní po operácii). Hodnotených bolo celkovo 300 pacientov podstupujúcich elektívnu primárnu jednostrannú TKA (NCT01713361). IONIS-FXI-Rx 300 mg sa ukázal byť superiornym oproti enoxaparínu v prevencii VTE. Klinicky relevantné krvácavé príhody sa vyskytli u 3 % pacientov v ramene s IONIS-FXI-Rx (200 alebo 300 mg) a u 8 % na enoxaparíne (38). Terminálne ochorenie obličiek (End-stage-kidney-disease, ESRD) sa spája s pozoruhodne vysokým rizikom kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych príhod (39, 40). Netreba zabúdať aj na to, že hemodialýza môže ovplyvniť farmakokinetiku liekov a zhoršiť ich profil účinnosti a bezpečnosti. Dvojito zaslepené, randomizované, kontrolované štúdie ukázali, že hemodialýza neovplyvňuje farmakokinetiku a bezpečnosť IONIS-FXI-Rx (200 až 300 mg, podávaného subkutánne). Terapia IONIS-FXI-Rx účinne znížila riziko vzniku tromózy u pacientov s ESRD, ktorí podstupujú hemodialýzu (NCT02553889; NCT03358030 – štúdia EMERALD) (41).

Monoklonálne protilátky

Poznáme štyri monoklonálne protilátky (Osocimab, Abelacimab, Xisomab 3G3 a MK-2060) namierené proti FXI a jednu proti FXII (Garadacimab). Osocimab a Abelacimab sú úplne humanizované monoklonálne protilátky. Osocimab sa viaže na oblasť susediacu s aktívnym miestom FXIa, čo spôsobuje jeho štrukturálne zmeny. Abelacimab sa viaže na katalytickú doménu FXI a blokuje ju v konformácii neaktívneho zymogénu (42, 43). Xisomab 3G3 je rekombinovaná humanizovaná protilátka, ktorá sa viaže na doménu apple 2 FXI alebo FXIa a blokuje aktiváciu FXI, ktorá je sprostredkovaná FXIIa (ale nie trombínom) (44). Štvrtá monoklonálna protilátka – MK-2060 je navrhnutá tak, aby duálne blokovala aktiváciu FXI, ale aj aktivitu už aktivovaného FXIa. Pokiaľ ide o Garadacimab ide o úplne rekombinovanú humanizovanú protilátku, ktorá špecificky inhibuje FXIIa. V klinických štúdiách fázy 1 u zdravých dobrovoľníkov

rôznych etnických skupín (NCT04580654, NCT05306275 a ACTRN 12616001438448) vyvolal Garadacimab (3 a 10 mg/kg, intravenózne alebo subkutánne) trvalú inhibíciu od dávky závislej aktivity kalikreínu. Má dobrý profil bezpečnosti a znášateľnosti (45). Je vhodné uviesť, že v porovnaní s ASO majú monoklonálne protilátky oveľa rýchlejší nástup účinku, vďaka čomu sú vhodné aj pre akútne indikácie. Monoklonálne protilátky majú tiež relatívne dlhý polčas rozpadu (okolo 25 – 44 dní), čo umožňuje mesačné podávanie alebo jednorazové podávanie v pooperačnom období (42 – 44).

Klinické indikácie

Budúcnosť týchto liečiv je najmä v piatich indikáciách, a to v rámci tromboprofylaxie u pacientov po chirurgických zákrokoch, u pacientov s chronickým renálnym poškodením, pri prevencii NCMP u pacientov s fibriláciou predsiení, u pacientov s trombózou asociovanou s katétrom a u pacientov s onkologickým ochorením. Prevenciu po chirurgických zákrokoch skúmala štúdia FOXTROT (NCT03276143). Do tejto štúdie bolo zaradených 813 pacientov podstupujúcich kompletnú artroplastiku kolena (TKA), ktorí boli randomizovaní na intravenózne podanie Osocimabu v dvoch predoperačných alebo pooperačných dávkach (0,3 alebo 1,8 mg/kg, podaných deň pred operáciou; alebo 0,3 – 1,8 mg/kg, podaných deň po operácii) alebo na subkutánny enoxaparín (40 mg/deň, večer pred alebo 6 – 8 hodín po operácii), alebo perorálny apixaban (2,5 mg dvakrát denne, začnúc 12 – 24 hodín po operácii). Výsledky štúdie ukázali, že Osocimab v predoperačnej dávke 1,8 mg/kg bol superiorný oproti enoxaparínu. Navyše mal aj dobrý bezpečnostný profil (46). Abelacimab sa skúmal aj v otvorenej štúdií fázy 2 (EudraCT 2019-003756-37). Do štúdie bolo zaradených 412 pacientov podstupujúcich elektívnu TKA. Štúdia ukázala, že Abelacimab v dávkach 75 a 150 mg bol superiorný v prevencii VTE oproti enoxaparínu (40 mg/deň), pričom krvácavé príhody sa vyskytli len u 0 – 2 % pacientov liečených Abelacimabom a u 0 % pacientov, ktorí mali v terapii heparín (47). Osocimab, Xisomab 3G3 a MK-2060 sa skúšali v štúdiách fázy 2 u pacientov s ESRD, ktorí podstupujú hemodialýzu. Výsledky v tejto indikácii sú zatiaľ len obmedzené. Pacienti s fibriláciou predsiení sú vystavení vysokému riziku cerebrovaskulárnych príhod a DOAK-y sú v súčasnosti štandardnou terapiou cerebro-

vaskulárnej profylaxie. Avšak použitie DOAK-ov u týchto pacientov je brzdené reziduálnym rizikom kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych príhod na jednej strane a malým, ale nie zanedbateľným rizikom závažného intra- alebo extrakraniálneho krvácania (pozri vyššie v texte). Prvá štúdia fázy 2 hodnotila účinnosť a bezpečnosť Abelacimabu (120 alebo 180 mg) oproti placebo u pacientov s fibriláciou predsiení (NCT04213807) (43). Na základe výsledkov tejto štúdie sa uskutočnila štúdia fázy 2 (NCT04755283). V súčasnosti sa plánuje štúdia fázy 3 s názvom LILAC-TIMI 76 (NCT05712200). Plánuje sa do nej nábor 1 200 pacientov s fibriláciou predsiení so stredným až vysokým rizikom mozgovej príhody a 1 900 pacientov s vysokým rizikom, ktorí sú považovaní za nevhodných na perorálnu antikoagulanciu.

Tromboprofylaxia je veľkou výzvou aj u onkologických pacientov. V súčasnosti prebiehajú dve štúdie fázy 2, ktoré hodnotia účinnosť a bezpečnosť Abelacimabu oproti dalteparínu (štúdia MAGNOLIA, NCT05171075) a apixabanu (štúdia ASTER, NCT05171049) u pacientov s nádorovým ochorením.

Malé molekuly

Na rozdiel od ASO a monoklonálnych protilátok majú syntetické molekuly nízku molekulovú hmotnosť (max. 900 Daltonov), čo urýchľuje nástup ich účinku a umožňuje ich enterálne podanie. V súčasnosti poznáme štyri malé molekuly, ktoré dosiahli klinické fázy skúšania 2 alebo 3, a to Milvexian, Asundexian, SHR2285 a EP-7041. Milvexian a Asundexian sú reverzibilné, vysoko selektívne inhibítory FXIa. Môžu sa podávať perorálne. Z farmakokinetického hľadiska vykazujú rýchlu maximálnu plazmatickú koncentráciu (2 – 4 hodiny) a relatívne krátky polčas rozpadu (8 – 16 hodín). SHR2285 je taktiež vhodný na perorálne podávanie. Molekula EP-7041 bola vyvinutá na intravenózne podávanie. Parenterálne použitie zaisťuje veľmi rýchly nástup účinku (asi 45 minút až 2 hodiny) (48, 49).

Klinické indikácie

V súčasnosti sa testujú prevažne v rámci trombo-profylaxie u pacientov po chirurgických zákrokoch, u pacientov s chronickým renálnym poškodením, pri prevencii NCMP u pacientov s fibriláciou predsiení a pri sekundárnej prevencii u pacientov po akútnom koronárnom syndróme. V súčasnosti prebieha štúdia, ktorá

priamo porovnáva účinnosť a bezpečnosť milvexianu s apixabanom (Librexia AF NCT05757869) u pacientov s fibriláciou predsiení.

Pacific AF (NCT04218266) bola randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia vo fáze 2, kde sa porovnával asundexian 20 mg alebo 50 mg jedenkrát denne s apixabanom 5 mg dvakrát denne u pacientov vo veku 45 rokov alebo starších s fibriláciou predsiení, skóre CHA2DS2-VASc najmenej 2 u mužov alebo aspoň 3 u žien a zvýšené riziko krvácania. Asundexian viedol takmer k úplnej inhibícii FXIa aj pri najnižších koncentráciách (81 %), dosiahol nižšie riziko krvácania v porovnaní s apixabanom. Akékoľvek nežiaduce udalosti súvisiace so skúšaným liekom boli 10 – 12 % s asundexianom a 15 % s apixabanom (50). Pacific Stroke (NCT04304508) je randomizovaná klinická štúdia pre pacientov s akútnou (do 48 hodín) nekardioembolickou ischemickou mozgovou príhodou. Pacienti boli stratifikovaní podľa predpokladanej protidoštičkovej terapie (jednorazová vs. dvojité) na perorálny asundexian raz denne 10 mg, 20 mg alebo 50 mg alebo placebo navyše k bežnej protidoštičkovej liečbe a boli sledovaní počas liečby. V druhej fáze inhibícia FXIa s asundexianom neznížila kompozit skrytého infarktu mozgu alebo ischemickej cievej mozgovej príhody a nezvýšila kompozit veľkého alebo klinicky relevantného nezávažného krvácania (51).

Oceanic AF štúdia (NCT05643573) je multicentrická, randomizovaná, aktívnym komparátorom kontrolovaná, dvojito zaslepená, vo fáze 3 na porovnanie účinnosti a bezpečnosti perorálneho inhibítora asundexianu s apixabanom v prevencii NCMP alebo systémovej embólie u pacientov s fibriláciou. Doposiaľ nebola publikovaná žiadna práca poukazujúca na výsledky.

Štandardná sekundárna profylaktická liečba pacientov s akútnym koronárnym syndrómom pozostáva z podávania duálnej protidoštičkovej liečby (kyselina acetylsalicylová plus inhibítor P2Y₁₂ receptora). Riziko recidívy akútneho koronárneho syndrómu však u týchto pacientov zostáva vysoké. Použitie DOAK-ov (konkrétne rivaroxabanu v kombinácii s protidoštičkovou liečbou) sa spájalo s vysokým rizikom veľkého intra- alebo extrakraniálneho krvácania (52, 53). Štúdia PACIFIC-AMI fázy 2 (NCT04304534) hodnotila bezpečnosť a účinnosť Asundexianu v rámci sekundárnej prevencie akútneho infarktu myokardu. Do štúdie bolo zaradených 1 601 pacientov s nedávnym infarktom myokardu. Pacienti boli

randomizovaní do ramena s Asundexianom 10, 20 alebo 50 mg/denne alebo do ramena s placebom. Navyše sa podávala duálna protidoštičková liečba kyselinou acetylsalicylovou a inhibítorom P2Y₁₂ receptora. Počas mediánu sledovania 368 dní sa kardiovaskulárna smrť, rekurentný infarkt myokardu, ischemická alebo hemoragická mozgová príhoda a/alebo trombóza stentu vyskytli u 6,8 alebo 5,5 % pacientov na Asundexiane 10 alebo 50 mg, respektíve u 5,5 % pacientov na placebe. Tieto údaje podporujú budúce štúdie Asundexianu (50 mg/denne) v rámci sekundárnej prevencie infarktu myokardu.

Záver

Hlavným cieľom použitia inhibítorov FXI a FXII je uspokojenie tých terapeutických cieľov, ktoré súčasné DOAK-y nepokrývajú a tým vyplnenie medzier v širokej škále možných terapeutických indikácií. Iniciálne iste nebude cieľom nahradiť súčasné DOAK-y, ale poskytnúť lieky pre tie klinické situácie, v ktorých sú DOAK-y kontraindikované alebo v ktorých ich benefity neboli spoľahlivo preukázané. V tejto súvislosti môžu byť najdôležitejšími indikáciami prevencia závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod u pacientov s terminálnym ochorením obličiek/hemodialýzou a prevencia trombózy, ktorá súvisí s dočasne alebo trvale zavedenými intravazálnymi implantátmi, ako sú centrálné venózne katetre, mechanické chlopňové protézy a zariadenia na podporu funkcie srdcových komôr. Vysoko účinná antikoagulačná stratégia, ale s lepším bezpečnostným profilom, bude osobitne dôležitá u pacientov s vyšším rizikom krvácania, ako sú pacienti s nádorovým ochorením alebo pacienti s fibriláciou predsiení, ktorí sú pre aterosklerotické komplikácie kandidátmi na duálnu alebo trojitú antitrombotickú terapiu. Ambicióznym cieľom bude nahradiť DOAK-y pri minimálne rovnakej účinnosti, ale pri lepšom profile bezpečnosti, napríklad v širšej populácii pacientov s fibriláciou predsiení. Ďalšími potenciálnymi indikáciami môžu byť akútne koronárne syndrómy a ischemická NCMP, kde v súčasnosti stále neexistuje konsenzus o používaní perorálnych antikoagulancií, respektíve je ich používanie obmedzené. Prebiehajúce alebo plánované klinické štúdie fázy 3 budú musieť poskytnúť všetky potrebné dôkazy, ktoré sa týkajú

profilov účinnosti a bezpečnosti tejto novej terapeutickej stratégie a jej potenciálneho použitia v rôznych predpokladaných klinických kontextoch.

PodĎakovanie: Táto práca bola podporená grantom KEGA 056UK-4/2022 a VEGA 1/0250/22.

Konflikt záujmov: Autori prehlasujú, že nemajú žiadny konflikt záujmov.

Literatúra

1. Copeland CE, Six CK. A tale of two anticoagulants: Warfarin and heparin. *Journal of surgical education*. 2009;66:176-181.
2. Weitz JI, Harenberg J. New developments in anticoagulants: past, present and future. *Thrombosis and haemostasis*. 2017;117:1283-1288.
3. Nopp S, Kraemmer D, Ay C. Factor XI inhibitors for prevention and treatment of venous thromboembolism: a review on the rationale and update on current evidence. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2022;9:903029.
4. Braunwald E. Inhibitors of factor XI: game changers of anti-thrombotic therapy?: Oxford University Press US; 2023.
5. Li W, Johnson DJ, Esmon CT, Huntington JA. Structure of the antithrombin-thrombin-heparin ternary complex reveals the antithrombotic mechanism of heparin. *Nature structural & molecular biology*. 2004;11:857-862.
6. Vermeer C, Schurgers LJ. A comprehensive review of vitamin K and vitamin K antagonists. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2000;14:339-353.
7. Torri G, Naggi A. Heparin centenary – an ever-young life-saving drug. *International Journal of Cardiology*. 2016;212:S1-S4.
8. Moreno AIF, Díaz RMM, Navarro MJG. Direct oral anticoagulants: an update. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2018;151:198-206.
9. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369:1206-1214.
10. Olesen JB, Lip GY, Kamper A-L, Hommel K, Køber L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367:625-635.
11. Kuno T, Takagi H, Ando T, Sugiyama T, Miyashita S, Valentin N, et al. Oral anticoagulation for patients with atrial fibrillation on long-term dialysis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:273-285.
12. Königsbrügge O, Meisel H, Beyer A, Schmaldienst S, Klausner-Braun R, Lorenz M, et al. Anticoagulation use and the risk of stroke and major bleeding in patients on hemodialysis: From the VIVALDI, a population-based prospective cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021;19:2984-2996.
13. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2018;132:1365-1371.

14. Woller SC, Stevens SM, Kaplan D, Wang T-F, Branch DW, Groat D, et al. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial. *Blood Advances*. 2022;6:1661–1670.
15. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*. 2008;451:914–918.
16. Weitz JI, Hirsh J. New anticoagulant drugs. *Chest*. 2001;119(1 Suppl):95S–107S.
17. Colman RW. Are hemostasis and thrombosis two sides of the same coin? *The Journal of experimental medicine*. 2006;203:493–495.
18. van Montfoort ML, Meijers JC. Anticoagulation beyond direct thrombin and factor Xa inhibitors: indications for targeting the intrinsic pathway? *Thrombosis and haemostasis*. 2013;110:223–232.
19. Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH. How it all starts: Initiation of the clotting cascade. Critical reviews in biochemistry and molecular biology. 2015;50:326–336.
20. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*. 2001;85:958–965.
21. Ho K, Pavey W. Applying the cell-based coagulation model in the management of critical bleeding. *Anaesthesia and intensive care*. 2017;45:166–176.
22. Zaidi A, Green L. Physiology of haemostasis. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2019;20:152–158.
23. Plow EF, Wang Y, Simon DI. The search for new antithrombotic mechanisms and therapies that may spare hemostasis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2018;131:1899–1902.
24. Schmaier A, McCrae K. The plasma kallikrein–kinin system: its evolution from contact activation. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2007;5:2323–2329.
25. Schmaier AH. A novel antithrombotic mechanism mediated by the receptors of the kallikrein/kinin and renin–angiotensin systems. *Frontiers in Medicine*. 2016;3:61.
26. Fujikawa K, Chung DW, Hendrickson LE, Davie EW. Amino acid sequence of human factor XI, a blood coagulation factor with four tandem repeats that are highly homologous with plasma prekallikrein. *Biochemistry*. 1986;25:2417–2424.
27. Kato A, Asakai R, Davie E, Aoki N. Factor XI gene (F11) is located on the distal end of the long arm of human chromosome 4. *Cytogenetic and Genome Research*. 1989;52:77–78.
28. Walsh PN. Roles of platelets and factor XI in the initiation of blood coagulation by thrombin. *Thrombosis and haemostasis*. 2001;86:75–82.
29. Key NS. Epidemiologic and clinical data linking factors XI and XII to thrombosis. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2014;2014:66–70.
30. Gill D, Georgakis MK, Laffan M, Sabater-Lleal M, Malik R, Tzoulaki I, et al. Genetically determined FXI (factor XI) levels and risk of stroke. *Stroke*. 2018;49:2761–2763.
31. Yuan S, Burgess S, Laffan M, Mason AM, Dichgans M, Gill D, et al. Genetically proxied inhibition of coagulation factors and risk of cardiovascular disease: a Mendelian randomization study. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10:e019644.
32. Preis M, Hirsch J, Kotler A, Zoabi A, Stein N, Rennert G, et al. Factor XI deficiency is associated with lower risk for cardiovascular and venous thromboembolism events. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017;129:1210–1215.
33. Duga S, Salomon O. Congenital factor XI deficiency: an update. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39:621–631.
34. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni SM, Halimeh S, Faeser B, et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost*. 2012;10:615–621.
35. Löwenberg E, Meijers J, Monia B, Levi M. Coagulation factor XI as a novel target for antithrombotic treatment. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8:2349–57.
36. Bolton-Maggs P, Patterson D, Wensley R, Tuddenham E. Definition of the bleeding tendency in factor XI-deficient kindreds—a clinical and laboratory study. *Thrombosis and haemostasis*. 1995;73:194–202.
37. Fredenburgh JC, Weitz JI. Factor XI as a target for new anticoagulants. *Hämostaseologie*. 2021;41:104–110.
38. Büller HR, Bethune C, Bhanot S, Gailani D, Monia BP, Raskob GE, et al. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2015;372:232–240.
39. Bentley R, Hardy LJ, Scott LJ, Sharma P, Philippou H, Lip GY. Drugs in phase I and II clinical development for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2021;30:1057–1069.
40. Eikelboom J, Floege J, Thadhani R, Weitz JI, Winkelmayer WC. Anticoagulation in patients with kidney failure on dialysis: factor XI as a therapeutic target. *Kidney international*. 2021;100:1199–1207.
41. Walsh M, Bethune C, Smyth A, Tyrwhitt J, Jung SW, Rosie ZY, et al. Phase 2 study of the factor XI antisense inhibitor IONIS-FXIRx in patients with ESRD. *Kidney international reports*. 2022;7:200–209.
42. Thomas D, Thelen K, Kraff S, Schwes S, Schiffer S, Unger S, et al. BAY 1213790, a fully human IgG1 antibody targeting coagulation factor XIa: first evaluation of safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2019;3:e12186.
43. Yi BA, Freedholm D, Widener N, Wang X, Simard E, Cullen C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of abelacimab (MAA868), a novel dual inhibitor of factor XI and factor XIa. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2022;20:307–315.
44. Lorentz CU, Verboort NG, Wallisch M, Hagen MW, Shatzel JJ, Olson SR, et al. Contact activation inhibitor and factor XI antibody, AB023, produces safe, dose-dependent anticoagulation in a phase 1 first-in-human trial. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2019;39:799–809.
45. McKenzie A, Roberts A, Malandkar S, Feuersenger H, Panousis C, Pawaskar D. A phase I, first-in-human, randomized dose-escalation study of anti-activated factor XII monoclonal antibody garadacimab. *Clinical and Translational Science*. 2022;15:626–637.
46. Weitz JI, Bauersachs R, Becker B, Berkowitz SD, Freitas MC, Lassen MR, et al. Effect of osocimab in preventing venous thromboembolism among patients undergoing knee arthroplasty: the FOXTROT randomized clinical trial. *Jama*. 2020;323:130–139.
47. Verhamme P, Yi BA, Segers A, Salter J, Bloomfield D, Büller HR, et al. Abelacimab for Prevention of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2021;385(7):609–17.

48. Perera V, Luetttgen JM, Wang Z, Frost CE, Yones C, Russo C, et al. First-in-human study to assess the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of BMS-962212, a direct, reversible, small molecule factor Xla inhibitor in non-Japanese and Japanese healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;84:876-87.
49. Perera V, Wang Z, Luetttgen J, Li D, DeSouza M, Cerra M, et al. First-in-human study of milvexian, an oral, direct, small molecule factor Xla inhibitor. *Clinical and Translational Science*. 2022;15:330-342.
50. Piccini JP, Caso V, Connolly SJ, Fox KA, Oldgren J, Jones WS, et al. Safety of the oral factor Xla inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *The Lancet*. 2022;399:1383-1390.
51. Shoamanesh A, Mundl H, Smith EE, Masjuan J, Milanov I, Hirano T, et al. Factor Xla inhibition with asundexian after acute non-cardioembolic ischaemic stroke (PACIFIC-Stroke): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *The Lancet*. 2022;400:997-1007.
52. Moon JY, Nagaraju D, Franchi F, Rollini F, Angiolillo DJ. The role of oral anticoagulant therapy in patients with acute coronary syndrome. *Ther Adv Hematol*. 2017;8:353-66.
53. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9-19.