

LABORATORNÍ LISTY

Č. 16/2025

NOVÉ PERSPEKTIVY ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBY

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

dnešní vydání Laboratorních listů věnujeme tématu: **nové perspektivy antikoagulační léčby**

Oproti starším předpokladům (původní koncept koagulační kaskády) je nyní všeobecně přijímáno, že jak vnitřní, tak zevní větev koagulačního systému je prvotně spouštěna uvolněním aktivního tkáňového faktoru, vznikem komplexu tkáňového faktoru s faktorem VIIa a následnou aktivací buď přímo faktoru X na Xa, nebo cestou faktoru IXa.

Role FXII v aktivaci koagulace je podle nové teorie koagulace méně významná, důležitější roli plní při aktivaci fibrinolýzy. Defekty FXII nejsou spojovány s krvácivými projevy, ale naopak se zdá, že zvýšeně predisponující k trombózám z důvodu nedostatečné aktivace plazminogenu. O tom, zda je zvýšený výskyt trombóz při současném defektu FXII, se vedou spory a **defekt FXII se v současné době neřadí mezi jednoznačně prokázané rizikové faktory pro trombózu**. V případě poškození povrchu cévy dochází ke kontaktu faktoru XII se subendotelem (aktivace kontaktem). Aktivovaný faktor XIIa mění prekallikrein na kallikrein, který společně s HMWK (kininogenem) dokončí aktivaci faktoru XII hydrolýzou na dva fragmenty XII. Kallikrein zvyšuje i uvolňování kininů z HMWK (vysokomolekulární kininogen). Kininy zvýší kontraktilitu hladkých svalů, sníží propustnost cév a vyvolají bolest. Aktivní XIIa mění pak XI na XIa.

Původní koncepce předpokládala, že spouštěcím mechanismem tzv. vnitřní větve koagulační kaskády je autoaktivace faktoru XII na polyanionickém povrchu.

Již dlouho je tedy známo, že lidé s nedostatkem faktoru XII nevykazují zvýšené riziko krvácení a že lidé s nedostatkem FXI (hemofilie C) více krvácejí pouze po těžkých úrazech a při velkých operacích a že lidé s nedostatkem plazmatického kallikreinu (pK) často ani nejsou odhaleni. Z toho vyplývá, že ačkoli jsou tyto faktory nezbytné pro koagulaci prostřednictvím kontaktní aktivace, pro hemostázu se zdají být spíše nedůležité. Proto se zkoumalo, zda by mohly být cílem pro látky, které zabraňují vzniku trombů, aniž by zvyšovaly riziko krvácení.

Pokusy s knockout myši tuto hypotézu potvrdily: vyřazení FXI, FXII a také pK zabránilo vzniku žilní a arteriální trombózy, aniž by se prodloužila doba krvácení. Studie na zvířecích modelech trombózy s protilátkami, antisense oligonukleotidy a dalšími inhibitory tyto výsledky potvrdily.

Na základě experimentálních a epidemiologických údajů **se FXI(a) stal hlavní cílovou strukturou pro vývoj nových antikoagulancií**.

Vzhledem k tomu, že FXI se podílí také na hemostáze vyvolané tkáňovým faktorem v důsledku jeho „zpětnovazebné“ aktivace trombinem, může být inhibice FXI(a), na rozdíl od inhibice FXII(a), spojena s určitým rizikem krvácení, zato však může být efektivní i tehdy, když se tkáňový faktor podílí na tvorbě trombu, například při operaci nebo aterotrombóze.

Zatímco účinky FXIa se zaměřují na koagulaci, FXIIa má více funkcí. Ve skutečnosti je inhibice FXII(a) jako antitrombotická strategie nyní považována za „dvousečnou zbraň“ a v průmyslu se jí nevěnuje pozornost. FXIIa má nejen prokoagulační, ale také profibrinolytické a trombus stabilizující účinky. Jeho inhibice by proto mohla podporovat růst trombu i jeho embolizaci. To vysvětluje, proč nedostatek FXII na rozdíl od nedostatku FXI nesnižuje výskyt tromboembolie. Inhibitory FXII(a) jsou však považovány za zajímavé kandidáty pro další indikace; patří mezi ně hereditární angioedém, imunitní trombóza, sepe,

roztroušená skleróza, Alzheimerova choroba a neuroprotektce po traumatickém poranění mozku. Navzdory antitrombotickým účinkům ve studiích na zvířatech nehrají inhibitory pK(a) žádnou roli ani ve výzkumu antikoagulancií. Díky kallikrein-kininové dráze je však inhibice pK(a) zajímavá pro jiné indikace. S ekalantidem (pouze v USA) a lanadelumabem jsou již schváleny dva inhibitory pKa.

Ekalantid je schválen pro trh v USA k léčbě pacientů starších 16 let s hereditárním angioedémem.

Lanadelumab je humánní monoklonální protilátka (třída IgG1 kappa), která je zaměřena proti plazmatickému kallikreinu (pKa) s cílem podpořit prevenci angioedému u osob s hereditárním angioedémem. Lanadelumab byl ve Spojených státech schválen jako první monoklonální protilátka určená k profylaktické léčbě za účelem prevence atak hereditárního angioedému. Lanadelumab je prvním lékem pro prevenci hereditárního angioedému vyrobeným pomocí buněk v laboratoři, nikoliv lidské plazmy.

Inhibitory faktoru XI(a) v klinických studiích

Prvním inhibitorem FXI(a), který byl hodnocen ve studii fáze II, byl antisense oligonukleotid IONIS-FXIRx). Indikace studie FXI-ASO TKA „profylaxe VTE po elektivní chirurgické náhradě kolenního kloubu (TEP kolenního kloubu)“ jistě není hlavním předmětem zájmu inhibitorů FXI(a), ale jedná se o typickou indikaci proof-of-concept ve vývoji antikoagulancií. Tato studie a tři další studie s TEP kolenního kloubu poskytly konzistentní výsledky. Nedávno publikovaná metaanalýza ukázala významné snížení závažného a klinicky relevantního krvácení a VTE ve srovnání s enoxaparinem.

Vyšší bezpečnost potvrzuje hypotézu o inhibici FXI(a) jako antikoagulaci bez zvýšeného rizika krvácení. Poněkud neočekávaná byla lepší účinnost, protože zejména při operaci náhrady kolenního kloubu se uvolňuje velmi velké množství tkáňového faktoru.

Další směry klinického vývoje

Další studie fáze II/III se zabývají pacienty se selháním ledvin závislými na dialýze (ESRD), pacienty s CMP a pacienty s nádorovým onemocněním, a tedy třemi oblastmi, kde je zřejmá potřeba rozšíření stávajících terapeutických modalit. Šest z osmi samotných inhibitorů FXI(a) bylo nebo je zkoušeno pro profylaxi tromboembolie u pacientů závislých na hemodialýze ve srovnání s placebem z důvodu neexistence schválené alternativy. Dokončené, i když velmi malé studie ukazují, že inhibitory FXI(a) jsou dobře tolerovány a nezvyšují riziko krvácení.

Ischemická CMP je druhou nejčastější tromboembolickou komplikací kardiovaskulárních onemocnění s vysokou morbiditou a mortalitou. Zejména vysoká míra recidiv v časně fázi vyžaduje účinnější antitrombotickou léčbu bez dalšího zvyšování rizika krvácení.

Třetí oblastí, na kterou se v současné době zaměřuje vývoj inhibitorů FXI(a), je žilní tromboembolie u pacientů s nádory. Pro dlouhodobé použití u těchto pacientů, kteří často trpí gastrointestinálními problémy, jsou předurčeny měsíčně podávané injekční protilátky, jako je abelacimab, který je v současné době zkoumán ve dvou studiích fáze III.

Závěr

I přes pokroky, kterých bylo v oblasti antikoagulační léčby dosaženo, je třeba dalšího vývoje antikoagulancií spojených s nižším rizikem krvácení. Preklinické a epidemiologické údaje naznačují, že inhibice FXI(a) vykazuje antitrombotický účinek bez ovlivnění hemostázy. To vedlo k vývoji více inhibitorů FXI(a). V současné době je ve fázi II a III zkoušeno více inhibitorů FXI(a). V profylaxi VTE po operaci náhrady kolenního kloubu prokázaly studie fáze II snížené riziko krvácení a lepší účinnost ve srovnání s enoxaparinem. Nové léky se zdají perspektivní ve více oblastech, např. v případě selhání ledvin vyžadujícího dialýzu, u cévních mozkových příhod a žilní tromboembolie u pacientů s nádory. Výsledky fáze II jsou slibné, ale zda inhibitory FXI(a) skutečně mohou vyřešit některé problémy v antikoagulaci, ukáží až studie fáze III.

Literatura: Vachek, Motáň, Tesař, Profi Medicína, 4.12.2023

Potřebujete kontakt přímo
na odběrové místo, ambulanci,
nebo laboratoř?
Veškeré kontakty naleznete na
www.labin.cz

