

ИНХИБИТОРИТЕ НА ФАКТОР XIa

Нова ера в антикоагулантната терапия

ВЪПРЕКИ ЕВОЛЮЦИЯТА НА АНТИКОАГУЛАНТНАТА ТЕРАПИЯ ОТ НЕСПЕЦИФИЧНИ АНТИКОАГУЛАНТИ (хепарин и антагонисти на витамин К) до агенти, които директно потискат определени фактори от коагулационната каскада (директни орални антикоагуланти, аргатробан, фондапаринукс), тромбозата остава водеща причина за смърт в световен мащаб. В наши дни директните орални антикоагуланти (DOAC) (инхибитори на фактор IIa или на фактор XIa) са широко използвани в клиничната практика за превенция и лечение на дълбока венозна тромбоза и превенция на инсулт при пациенти с предсърдно мъждене поради благоприятния им фармакокинетичен профил и лесното им дозиране. Въпреки благоприятния профил на DOAC тяхната употреба се свързва с високи нива на кървене, особено от гастроинтестиналния тракт. В резултат на това, настоящите усилия са насочени към разработване на антикоагуланти с подобрен профил на безопасност. Като най-надеждни се очертават инхибиторите на фактор XIa, за които се счита, че постигат желаните антитромботични ефекти без да притежават нежеланите антихемостатични ефекти. В този обзор проследяваме историята на антикоагулантната терапия, очертаваме непосредствените нужди в съвременната антикоагулантна терапия и дискутираме доказателствата в полза на инхибиторите на фактор XIa, включително и проучванията с тяхното участие.



г-р Радостина Илиева¹,
г-р Борис Славчев², дм,
г-р Петър Калайджиев¹,
чл. кор. проф. Асен Гудев¹, дмн

¹Клиника по кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, МУ-София

²Диагностично-консултативен център Гурзулят, гр. София

Ключови думи:

антикоагуланти,
фактор XIa
инхибитори,
тромбоза,
кървене,
хемостаза

История на антикоагулантната терапия

Антикоагулацията представлява една от трите форми на антитромбозна терапия (освен антитромбоцитната и тромболитичната терапия) и е в основата на превенцията и лечението на артериалния и венозния тромбемболизъм (белогробен тромбемболизъм и дълбока венозна тромбоза). Дълго преди фините фармакологични механизми на коагулационната каскада са бързат разгадани, хепаринът и витамин К антагонистите (VKA) са първите широко използвани антикоагулационни лекарства. Техният месен

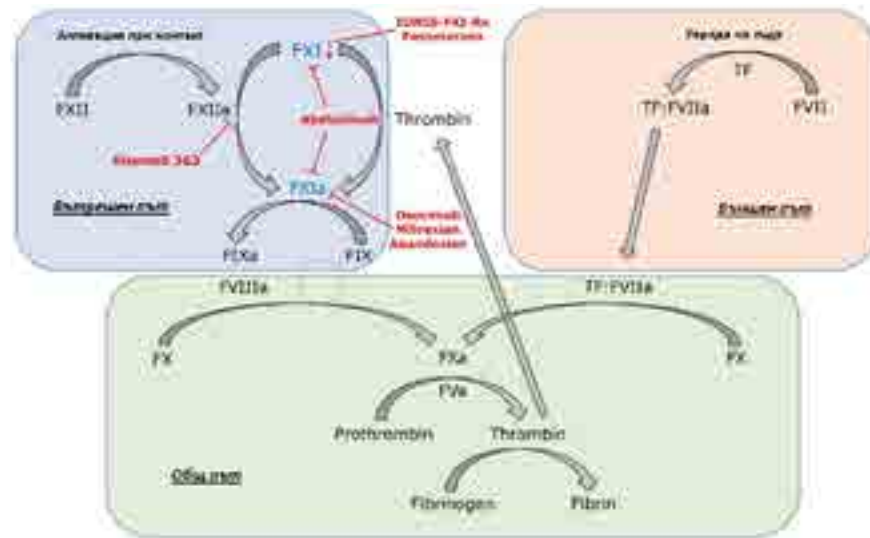
терапевтичен прозорец, трудно предсказуем фармакодинамичен отговор и редки, но сериозни странични ефекти (хепарин-индуцирана тромбоцитопения, кумадин-индуцирана некроза на кожата) създават необходимостта от разработване на нови по-сигурни антикоагуланти. Първата еволюционна стъпка от антикоагулантната терапия включва получаването на производни на хепарина (нискомолекулярни хепарини) и кумарина (варфарин и фенпрокумон). Тези нови лекарства обаче все още се базират на подход, който блокира повече от един фактор от коагулационната система и съответно нарушава физиологичната хемостаза. Първият селективен инхибитор на коагулационен фактор е фондапа-

ринуксът – синтетичен хепаринов пентазахарид, инхибиращ Фактор XIa (FXa) с благоприятен фармакокинетичен профил, който подобно на нискомолекулярните хепарини, не изисква мониториране на антикоагулацията. Развитието на антикоагулантната терапия продължава с изобретяването на селективните инхибитори на тромбина (FIIa): бивалирудин и малката молекула аргатробан. Въпреки този пробив дълготрайното приложение на антикоагулантите все още е ограничено от необходимостта от парентералното им приложение. Новата ера в антикоагулантната терапия настъпва окончателно с изобретяването на директните перорални антикоагуланти (DOAC). DOAC (га-

бигатран, ривароксабан, апиксабан, едоксабан и бетриксабан), които селективно и обратимо инхибират FIIa или FXa от общия път на коагулационната каскада, са въведени в клиничната практика съответно през 2010, 2011, 2012, 2015 и 2017 г. и вогвят до революция. Предсказуемата им фармакокинетика, лесното им приложение и широкият им терапевтичен прозорец са сред най-важните предимства на DOAC, което ги прави предпочитани и широко предписвани в клиничната практика. VKA остават като единствена терапевтична опция само при пациентите с механични клапни протези, тежка ревматична митрална стеноза и антифосфолипиден синдром^[1,2].

Непосрещнати нужди в съвременната антикоагулантна терапия

DOAC са с ефикасност, подобна на VKA по отношение на предотвратяването на инсулт при пациентите с предсърдно мъждане и лечението и превенцията на дълбока венозна тромбоза, но се свързват с по-нисък риск от кървене, особено интракраниално кървене. Въпреки това високи нива на кървене от гастроинтестиналния тракт се наблюдават при приложението на дабигатран, ривароксабан и едоксабан при определени популации пациенти, включително такива с предсърдно мъждане и карцином. За да се намали рискът от кървене, са предложени режими със специфични критерии за редуциране на дозата на DOAC, както и за дългосрочна превенция



на дълбока венозна тромбоза. Междувременно са разработени специфични неутрализиращи лекарства (антидоми) през 2015 г. – идаруксизумаб за дабигатран, и през 2018 г. – андексанет алфа като антидом на инхибиторите на FXa (апиксабан и ривароксабан). Въпреки това кървенето остава най-често срещаното усложнение при приложението на антикоагулантна терапия. Страхът от кървене допринася за честото непредписване или субдозирание на антикоагулантите със сериозни негативни последици.

Пациентите, които се нуждаят от по-добра антикоагулантна стратегия, могат да се разделят на две групи. В първата група попадат пациентите с повишен риск от кървене – тези с нарушена бъбречна функция, предишен епизод на кървене, карцином и възрастни болни. Втората група пациенти, които биха имали потенциална полза от нова антикоагулантна терапия, са тези, при които DOAC са мествани и са доказани като неефективни спрямо VKA-пациентите с механични клапни протези, или индивидите, при които липсват доказателства за ефектив-

ността на DOAC-пациентите на хемодиализа, както и тези, чиято сърдечно-съдова система е изложена на контакт с изкуствени повърхности – изкуствени сърца (Left Ventricular Assist Device) или екстракорпорална мембранна оксигенация (ECMO).

Инхибиторите на Фактор XIa – антикоагулантни с антитромботична активност и нисък риск от кървене

Ентузиазмът към лекарствата, с таргет FX и FXIa, е базиран на идеята, че тези агенти ще постигнат желаня антитромботичен ефект без да притежават нежеланите антихемостатични ефекти. Епидемиологични и предклинични изследвания показват, че фактор XIa, който е компонент на вътрешната коагулационна система преди включването на FXa и тромбина, е основен фактор за нарастване на тромба при патологична тромбоза

Фигура 1:
Ролята на фактор XI в коагулационната каскада. (Преработена от 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. Front Cardiovasc Med. 2022)

таблица 1

ОБОБЩЕНИЕ НА КЛИНИЧНИТЕ ПРОУЧВАНИЯ С ИНХИБИТОРИТЕ НА ФАКТОР XI

(ПРЕРАБОТЕНА ОТ 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. FRONT CARDIOVASC MED. 2022)

Лекарство	Tun	Механизъм	Начин на приложение	Проучвания	Популация (N)	Компаратор	Статус
IONIS-FXIRx	Антисенс олигонуклеотид на FXI	Инхибитор на FXI РНК месинджър	Подкожно (веднъж седмично)	NCT010713361 NCT02553889 EMERALD	ТКА (300) ESRD (49) ESRD (200)	Епохарарин Плацебо Плацебо	Публикувано Публикувано Завършено
Osocimab	Моноклонално антитяло към FXIa	Свързва и инхибира FXIa	Интравенозно, Подкожно (веднъж мес.)	FOXTROT CONVERT	ТКА (813) ESRD (686)	Епохарарин/ Аrixaban Плацебо	Публикувано Провежда се
Abelacimab	Моноклонално антитяло към FXI/FXIa	Свързва и инхибира FXI и FXIa	Подкожно (веднъж месечно)	EudraCT 2019-003756-37 AZALEA-TIMI 71 ASTER MAGNOLIA	ТКА (412) AF (1200) CAT (1655) CAT (1020)	Епохарарин Rivaroxaban Arixaban Dalteparin	Публикувано Провежда се Провежда се Провежда се
Milvexian	Малка молекула инхибитор на FXIa	Свързва и инхибира FXIa	Перорално (ежедневно)	AXIOMATIC-TKR AXIOMATIC-SSP	ТКА (1242) Stroke (2366)	Епохарарин Плацебо	Публикувано Провежда се
Xisomab 3G3	Моноклонално антитяло към FXI	Свързва FXI и блокира активирането от FXIIa	Интравенозен (една доза)	NCT03612856 NCT04465760	ESKD (24) CRT (50)	Плацебо Няма	Публикувано Провежда се
Fesomersen	Антисенс олигонуклеотид на FXI	Инхибитор на FXI РНК месинджър	Подкожно (веднъж седмично)	RE-THINc ESRD	ESKD (305)	Плацебо	Провежда се
Asundexian	Малка молекула инхибитор на FXIa	Свързва и инхибира FXIa	Перорално (ежедневно)	PACIFIC-AF PACIFIC-AMI PACIFIC-STROKE	AF (753) AMI (1592) Stroke (1790)	Аrixaban Плацебо Плацебо	Публикувано Завършено Провежда се

AMI – остър миокарден инфаркт, AF – предсърдно мъждене, CAT – карцином-асоцирана тромбоза, CRT – катетър-асоцирана тромбоза при карциномно болни, ESRD – краен стадий на бъбречна недостатъчност, Stroke – инсулт, ТКА – тотална колянна артропластика

чрез даунрегулация на фибринолиза-та и почти не участва във физиологичната хемостаза. Фактор XI е открит през 1953 г. и представлява серинова протеаза, която произлиза от дупликацията на прекаликреиновия ген. FXI може да се активира от FXIIa чрез контактна активация на вътрешния път на коагулационната каскада. Освен това, FXI може да бъде независимо активиран от тромбин (FIIa) по пътя на положителната обратна връзка (Фиг. 1). FXI е много важен за нарастването и стабилизацията на тромб, но изпълнява незначителна роля във физиологичната хемостаза. Епигемиоло-

гични и рандомизирани Менделееви проучвания показват, че повишените нива на FXI се свързват с повишена честота на инсулт и венозна тромбоза. Освен това, изследвания при пациенти с недостатъчност на FXI демонстрират, че тези индивиди имат по-нисък риск от венозен тромбемболизъм и сърдечно-съдови събития. Големи геном-асоцирани проучвания показват, че генетичната предиспозиция към ниски нива на FXI се свързва с намален риск от венозна тромбоза и исхемичен инсулт без това да води до повишен риск от голямо кървене^[1,3,4].

Проучвания с инхибитори на FXI

Разработването на инхибиторите на FXIa е базирано на концепцията за намаляване на риска от тромботични инциденти без да се повишава рискът от кървене. В клинични проучвания във фаза II инхибирането на FXIa с подкожни антисенс олигонуклеотиди, човешки моноклонални антитела или перорални инхибитори е доказано, че предотвратява венозен тромбемболизъм и се свързва с по-нисък риск от кървене при пациенти след протезиране

на колянна става в сравнение със стандартната терапия (Табл. 1). Друг вид проучвания с инхибитори на FXIa се фокусират върху пациенти с краен стадий на бъбречна недостатъчност, които са на хемодиализа. FXIa инхибиторите се проучват и при пациенти с риск от карцином-асоцирана тромбоза, както и с предсърдно мъждене. PACIFIC-AF е първото проучване, което сравнява пероралната антикоагулация с FXIa инхибитор (Asundexian) с FXa инхибитор (Arixaban) при пациенти с предсърдно мъждене с умерено висок риск за исхемичен инсулт и кървене. След 12-седмично лечение с Asundexian в две дози (20 или 50 mg) или стандартна доза арихабан, се демонстрира, че asundexian води до по-ниска честота на кървене спрямо арихабан, но ефективността му по отношение на превенцията на исхемичен инсулт трябва да се докаже в последващи фаза III проучвания^[5].

Заклучение

Пациентите с висок риск от кървене и тези, чиято кръв е изложена на контакт с изкуствени повърхности, изискват нови терапевтични подходи, за да се намали рискът от тромбоза без да се увеличава допълнително рискът от кървене. Понастоящем всички антикоагулантни стратегии са насочени към фактори от общия път на коагулационната каскада. Инхибицията на по-ранните етапи на коагулационната каскада е обещаващ подход и целъ предотвратяване на тромбозата без да се нарушава нормалната хемостаза. Хемостазата зависи основно от външния път, докато вътрешният път изглежда по-малко релевантен за физиологичния процес, но допринася за тромбо-

зата. В резултат на това, настоящите изследвания са насочени към инхибирането на вътрешния път, като FXIa се оказва най-надеждният кандидат. Шест различни инхибитори на FXIa са завършили успешно фаза II проучвания при пациенти след колянна артропластика, пациенти с краен стадий на бъбречна недостатъчност и такива с предсърдно мъждене. Всичките проучвания доказват сигурността на FXIa инхибиторите по отношение на риска от кървене, докато ефективността им за предпазване от тромботични събития е обект на настоящи и бъдещи изследвания. ■

книгопис:

1. 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. *Front Cardiovasc Med.* 2022 May 12;9:903029. doi: 10.3389/fcvm.2022.903029. PMID: 35647061; PMCID: PMC9133368.
2. Raffaele De Caterina, Domenico Prisco, John W Eikelboom, Factor XI inhibitors: cardiovascular perspectives, *European Heart Journal*, 2022; ehae464, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac464>
3. Lim, G.B. Inhibiting factor XIa to prevent thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 19, 78 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00660-y>.
4. William A. Schumacher, Joseph M. et al. Inhibition of Factor XIa as a New Approach to Anticoagulation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2010; 30:388–392.
5. Giovanna Liuzzo, Carlo Patrono, A novel inhibitor of Factor XIa as potential haemostasis-sparing anticoagulant for patients with atrial fibrillation, *European Heart Journal*, Volume 43, Issue 25, 1 July 2022, Pages 2354–2355, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac250>

