



Intensive Care Med (2023) 49:1388–1391
<https://doi.org/10.1007/s00134-023-07172-y>

WHAT'S NEW IN INTENSIVE CARE

Anticoagulation in the ICU: a future for contact pathway inhibition?

Charlotte J. Van Edom^{1,2} , Diana A. Gorog^{3,4}  and Christophe Vandembrielle^{1,2,5*} 

Антикоагулянты в отделении интенсивной терапии:
будущее контактного ингибирования?

Перевод В.С. Гороховского



Антикоагулянты в отделении интенсивной терапии: будущее контактного ингибирования?

Charlotte J. Van Edom, Diana A. Gorog, Christophe Vandembrielle

Кровотечения и тромботические осложнения являются основной причиной заболеваемости и смертности у критически больных пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии (ОРИТ), получающих кратковременную чрескожную механическую поддержку кровообращения (ЧМК) с помощью экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), баллонных насосов или микроаксиальных проточных насосов [1]. Это связано с двунаправленным взаимодействием различных факторов, влияющих на баланс гемостаза, включая коагулопатию во время критических состояний, сепсис / воспаление, потребление тромбоцитов, гиперфибринолиз, приобретенный синдром фон Виллебранда, и контактной активацией свертывания крови искусственной поверхностью устройства ЧМК [2]. Для предотвращения тромботических осложнений и внутрисосудистой коагулопатии, вызванной аппаратно-индуцированным лекальным внутрисосудистым свертыванием, показаны антикоагулянты. К сожалению, все доступные в настоящее время антикоагулянты повышают риск кровотечения, что еще больше ухудшает исходы для пациентов [3]. Поэтому поиск более безопасных антикоагулянтов продолжается: Святой Грааль лечения пациентов с ЧМК и, как следствие, всех пациентов, получающих антикоагулянты, заключается в предотвращении тромбоза без нарушения гемостаза, что снижает риск кровотечения [1].

Новые парни на районе¹

Разработка антикоагулянтных препаратов началась с открытия гепарина и варфарина в начале двадцатого века. В последние десятилетия стали доступны различные парентеральные и пероральные антикоагулянты, почти все нацеленные на общий путь через воздействие на фактор (F) IIa или FXa (за исключением цитрата, который действует через хелатирование кальция и изменение pH) [1, 4]. К сожалению, действие всех антикоагулянтов ограничено связанным с ними риском кровотечения. Но недавно «на районе появились новые парни», это новые контактные ингибиторы путей

¹ Вариант перевода названия молодежной поп-группы 90-х New Kids on the Block [В.Г.]



свертывания крови, нацеленные на FXI и FXII; их действие подтверждается эпидемиологическими данными о генетических нарушениях, касающихся этих факторов свертывания крови [4]. У пациентов с врожденным дефицитом FXI редко наблюдаются спонтанные крупные кровотечения и более низкий риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и, возможно, острого инфаркта миокарда (ОИМ). Однако они могут демонстрировать более высокий риск незначительного кровотечения после травмы или операции, особенно когда травма затрагивает слизистые оболочки с выраженной фибринолитической активностью, такие как ротоглотка / носоглотка и мочеполовой тракт [5]. Склонность к кровотечениям из-за снижения образования тромбов и повышенной восприимчивости к фибринолизу продемонстрирована особенно у пациентов с тяжелым ($< 1\%$) дефицитом FXI [6]. Последнее может объяснить полезность применения в этом случае антифибринолитических средств, таких как транексамовая кислота. Хотя ингибирование FXI уменьшает (патологическое) тромбообразование, следует стремиться к оптимальному проценту ингибирования FXI, чтобы снизить риск кровотечений из слизистой оболочки после травмы / манипуляций. С другой стороны, пациенты с дефицитом FXII не имеют отчетливого клинического фенотипа геморрагического синдрома [7]. В обеих группах активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) заметно увеличено, тогда как протромбиновое время (ПТВ) не изменено. Основным механизмом, с помощью которого ингибирование FXI и FXII блокирует артериальный и венозный тромбоз в ответ на повреждение сосудов, заключается в том, что повреждение сосудов не обязательно влечет за собой усиление выработки тромбина по контактному / внутреннему пути. Следовательно, контактный ингибитор может предотвращать тромбоз, не нарушая гемостаза [4, 8]. В отделении интенсивной терапии контактное ингибирование путей свертывания крови может быть даже двойной победой, учитывая тот факт, что FXI и FXII сильно активируются отрицательно заряженными пластиковыми поверхностями небиологических материалов, таких как катетеры, канюли или устройства, которые повсеместно встречаются у критически больных. Особенно у пациентов с ЧВК, контактное ингибирование путей свертывания крови может реально изменить правила игры, поскольку оно может бороться с локальным внутрисосудистым свертыванием и тромбозом, связанным с устройством, без повышенного риска серьезных кровотечений, который сопутствует другим антикоагулянтам (рис. 1) [8].

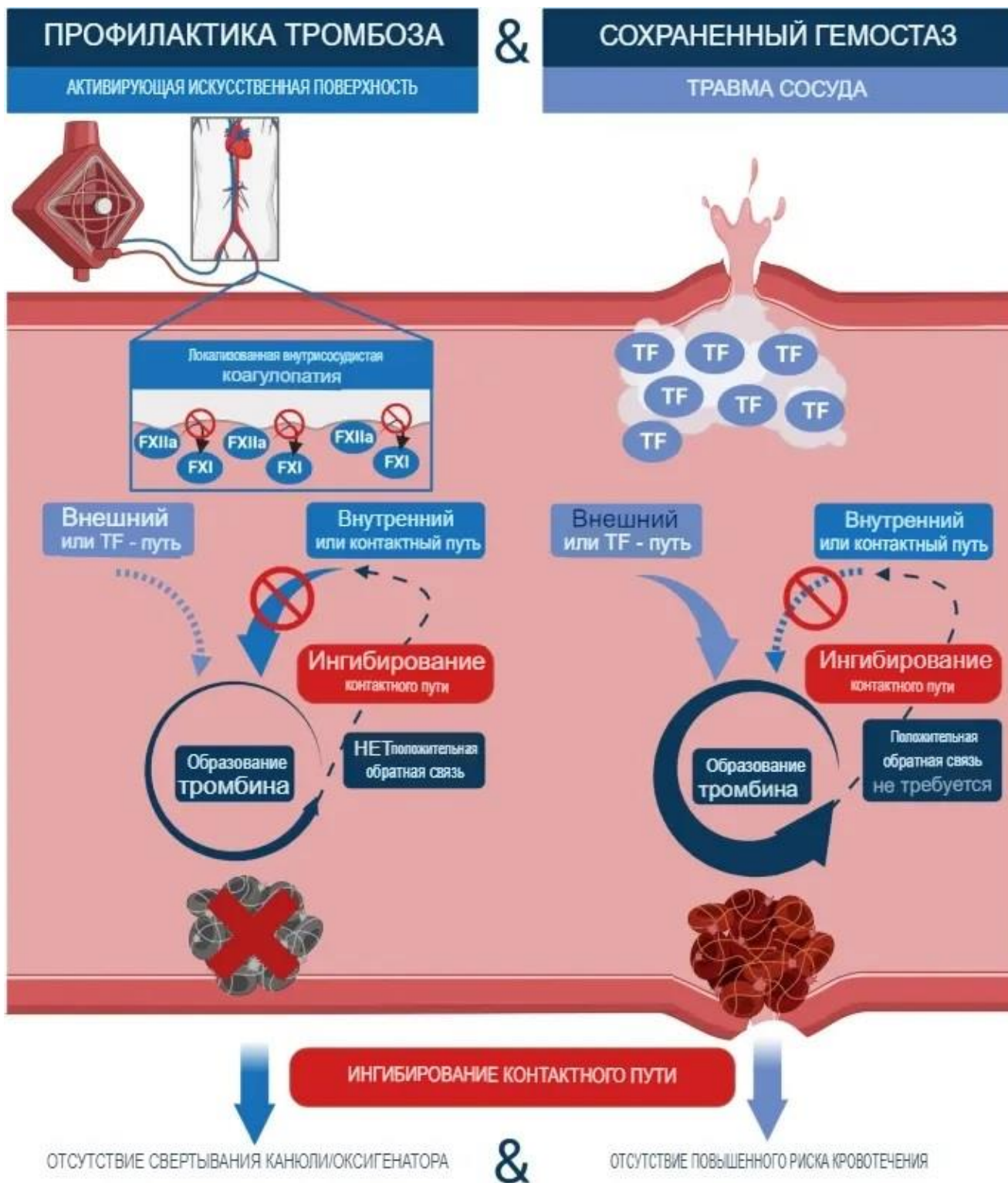


Рисунок 1. Контактное ингибирование является перспективной мишенью для предотвращения патологического тромбообразования в контуре РМС, не влияя на гемостаз. Левая часть: воздействие крови на искусственные поверхности, такие как катетеры, системы гемодиализа или ЭКМО-контур у пациентов в отделении интенсивной терапии приводит к обширной активации контактных путей и, следовательно, к образованию тромбина и тромбообразованию (локализованная внутрисосудистая коагулопатия (LIC)). Правильная часть: в случае травмы сосуда большой тканевой фактор и выброс тромбина приводят к образованию пробки. Усиление через контактный путь не требуется, и, следовательно, контактное ингибирование не влияет на гемостаз. Следовательно, в данном контексте контактное ингибирование представляет логичным подходом для предотвращения свертывания крови без вмешательства в гемостаз



Настоящее и будущее.

В настоящее время в клинических испытаниях исследуются три различных класса ингибиторов FXI и FXII: (I) FXI-антисмысловые олигонуклеотиды (ASOS)², приводящие к снижению уровней FXI в плазме крови за счет связывания с мессенджерной РНК и предотвращения трансляции; (II) моноклональные антитела и (III) малые молекулы, действующие за счет связывания FXI / FXII. Кроме того, в стадии разработки на доклинической стадии находятся природные ингибиторы (полученные от клещей) и аптамеры³ [8]. Многообещающие данные 2-й фазы клинических исследований дополнительно подтвердили гипотезу о том, что ингибирование FXI может уменьшить количество кровотечений при нескольких клинических состояниях, включая тромбопрофилактику в ортопедии, фибрилляцию предсердий (ФП), после инсульта, после ОИМ и во время гемодиализа [9, 10]. Важно отметить, что эти исследования фазы 2 были разработаны для оценки безопасности (отсутствие повышенного риска кровотечения), а не эффективности (тромбопротекция), и результаты в настоящее время изучаются в нескольких исследованиях фазы 3 по профилактике ВТЭ, ФП, инсульта и ОИМ [8, 9].

Аналогичным образом, многообещающие результаты показали доклинические данные, изучающие контактное ингибирование путей свертывания крови как стратегию антикоагуляции во время ЧВК, [7]. В частности, три агента, нацеленных на FXII (два антитела (3F7 [11] и 5C12 [12]) и одна небольшая молекула (FXII900 [13, 14])), оказались эффективными в тромбопротекции на доклинических моделях ЭКМО у животных (кролики, мыши и павианы). Один низкомолекулярный ингибитор FXI (EP-7041 [15]) предотвратил повышение резистентности к оксигенаторам без нарушения гемостаза на модели ЭКМО у собак. Аналогичным образом, в недавнем исследовании Tweddel и коллеги показали, что истощение FXI с использованием ASOs продлевают срок службы ЭКМО, ограничивают тромботические осложнения и предотвращают потребление фибриногена на модели кролика [16]. Интересно, что в этом исследовании снижение уровня FXII также, по-видимому, уменьшало отек легких и кровотечение, в

² Матричная РНК (мРНК) несет смысловую информацию об аминокислотной последовательности белка — продукта соответствующего гена. Нуклеотидная последовательность, комплементарная цепи мРНК, называется *антисмысловой последовательностью*. Короткие антисмысловые нуклеотидные последовательности, состоящие из 15-40 звеньев, способны блокировать синтез белка с соответствующей мРНК за счет образования дуплексных участков на мРНК и создания препятствий для работы рибосомы [В.Г.]

³ Аптамеры — олигонуклеотидные или пептидные молекулы, специфически связывающиеся с определёнными молекулами-мишенями [В.Г.]



то время как снижение уровня FXI - нет. Это может быть связано с особым положением FXII на перекрестке между гемостазом и воспалением, поскольку он также активирует переход прекалликреина в калликреин, что приводит к активации комплемента и активации брадикининового пути. Более того, авторы в серии *in vitro* экспериментов показали, что волокна мембранного оксигенатора могут стимулировать значительную генерацию тромбина FXII- и FXI-зависимым образом и что волокна ЕСМО также увеличивают генерацию тромбина, вызванную тканевым фактором (TF). Однако только устранение FXI, а не FXII, может полностью предотвратить образование тромбина волокнами ЭКМО в присутствии высоких концентраций TF, что позволяет предположить, что опосредованная тромбином активация FXI может затмевать роль FXII в ЭКМО при высоких уровнях TF (как в случае критических состояний или после операции). Это подчеркивает важные потенциальные различия между ингибированием FXI и FXII в условиях ЭКМО. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы лучше определить клинические последствия (комбинированной) терапии, направленной на FXI и / или FXII [7].

Очевидно, что эти многообещающие (доклинические) данные подчеркивают потенциал этой новой стратегии и стимулируют разработку и тестирование новых молекул в других условиях, таких как терминальная стадия почечной недостаточности или нарушение функции почек при раке [8, 9]. Однако в отделении интенсивной терапии нам необходимо активизировать нашу игру. Действительно, в настоящее время нет сообщений о запланированных или проводимых исследованиях ингибирования FXII или FXI в контексте тромбоза, связанного с механическими устройствами. Это несмотря на дополнительные теоретические преимущества контактного ингибирования для борьбы с коагулопатией потребления, вызванной пластиковым покрытием, у этой популяции пациентов с большим фенотипом кровотечений, и наличие дополнительно подтвержденных доклинических данных. В частности, в отделении интенсивной терапии необходимы внутривенные препараты короткого действия с предсказуемым эффектом у критически больных пациентов с почечной / печеночной дисфункцией. Это делает некоторые молекулы, нацеленные на FXI и / или FXII, которые в настоящее время исследуются, бесполезными в отделении интенсивной терапии из-за длительного времени начала (например, ASO) или пролонгированного эффекта (например, абелацимаб). Поэтому сообщество intensivистов обращается с призывом к исследователям и лидерам в нашей области: давайте двигаться вперед в исследованиях



ингибирования FXI и FXII у больных в критическом состоянии, поскольку в противном случае мы рискуем застрять в прошлом, используя гепарин; и наши пациенты, подвергающиеся наибольшему риску, не получают потенциальных важных преимуществ.

Список литературы

1. Vandenbriele C, Vanassche T, Price S (2020) Why we need safer anticoagulant strategies for patients on short-term percutaneous mechanical circulatory support. *Intensive Care Med* 46:771–774. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05897-3>
2. Van Edom C et al (2023) Management of bleeding and hemolysis during percutaneous microaxial flow pump support: a practical approach. *JACC Cardiovasc Interv.* <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.052>
3. Vandenbriele C, Arachchillage DJ, Frederiks P et al (2022) Anticoagulation for percutaneous ventricular assist device-supported cardiogenic shock: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 79:1949–1962. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.052>
4. Muscente F, De Caterina R (2023) The new in anticoagulation: factor XI inhibitors. *Eur Heart J Suppl* 25:B65–B68. <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suad070>
5. Gailani D, Bane CE, Gruber A (2015) Factor XI and contact activation as targets for antithrombotic therapy. *J Thromb Haemost* 13:1383–1395. <https://doi.org/10.1111/jth.13005>
6. Zucker M, Seligsohn U, Salomon O, Wolberg AS (2014) Abnormal plasma clot structure and stability distinguish



bleeding risk in patients with severe factor XI deficiency. *J Thromb Haemost* 12:1121–1130. <https://doi.org/10.1111/jth.12600>

7. Goel A, Tathireddy H, Wang S-H et al (2023) Targeting the contact pathway of coagulation for the prevention and management of medical device-associated thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. <https://doi.org/10.1055/s-0043-57011>
8. De Caterina R, Prisco D, Eikelboom JW (2023) Factor XI inhibitors: cardiovascular perspectives. *Eur Heart J* 44:280–292. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac464>
9. Harrington J, Piccini JP, Alexander JH et al (2023) Clinical evaluation of factor XIa inhibitor drugs: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 81:771–779. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.057>
10. Lorentz CU, Tucker EI, Verbout NG et al (2021) The contact activation inhibitor AB023 in heparin-free hemodialysis: results of a randomized phase 2 clinical trial. *Blood* 138:2173–2184. <https://doi.org/10.1182/blood.2021011725>
11. Larsson M, Rayzman V, Nolte MW et al (2014) A factor XIIa inhibitory antibody provides thromboprotection in extracorporeal circulation without increasing bleeding risk. *Sci Transl Med* 6:1–13. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006804>
12. Wallisch M, Lorentz CU, Lakshmanan HHS et al (2020) Antibody inhibition of contact factor XII reduces platelet deposition in a model of extracorporeal membrane oxygenator perfusion in nonhuman primates.



Res Pract Thromb Haemost 4:205–
216. <https://doi.org/10.1002/rth2.12309>

13. Wilbs J, Kong XD, Middendorp SJ et al (2020) Cyclic peptide FXII inhibitor provides safe anticoagulation in a thrombosis model and in artificial lungs. Nat Commun. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17648-w>
14. Naito N, Ukita R, Wilbs J et al (2021) Combination of polycarboxybetaine coating and factor XII inhibitor reduces clot formation while preserving normal tissue coagulation during extracorporeal life support. Biomaterials. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.120778>
15. Pollack CV, Kurz MA, Hayward NJ (2020) EP-7041, a factor XIa inhibitor as a potential antithrombotic strategy in extracorporeal membrane oxygenation: a brief report. Crit Care Explor 2:e0196. <https://doi.org/10.1097/cce.0000000000000196>
16. Tweddell JS, Kharnaf M, Zafar F et al (2023) Targeting the contact system in a rabbit model of extracorporeal membrane oxygenation. Blood Adv 7:1404–1417. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007586>