Η άμεση αναστολή του ενεργοποιημένου παράγοντα x (fxa) ως μηχανισμός δράσης νέων αντιπηκτικών

ΣΟΦΙΑ ΓΙΟΛΔΑΣΗ
Ιατρός

Η αντίληψη ότι η διαδικασία της πήξης προχωρά μέσω ενός μηχανισμού ενίσχυσης, διαμορφώθηκε πριν από 40 έτη και πλέον[1].

Σύμφωνα με τον ενισχυτικό αυτό μηχανισμό, η ποσότητα ενός ενεργοποιημένου παράγοντα της πήξης που σχηματίζεται από το ανενεργό πρόδρομο μόριο, αυξάνει σε κάθε επίπεδο του καταρράκτη της πήξης.

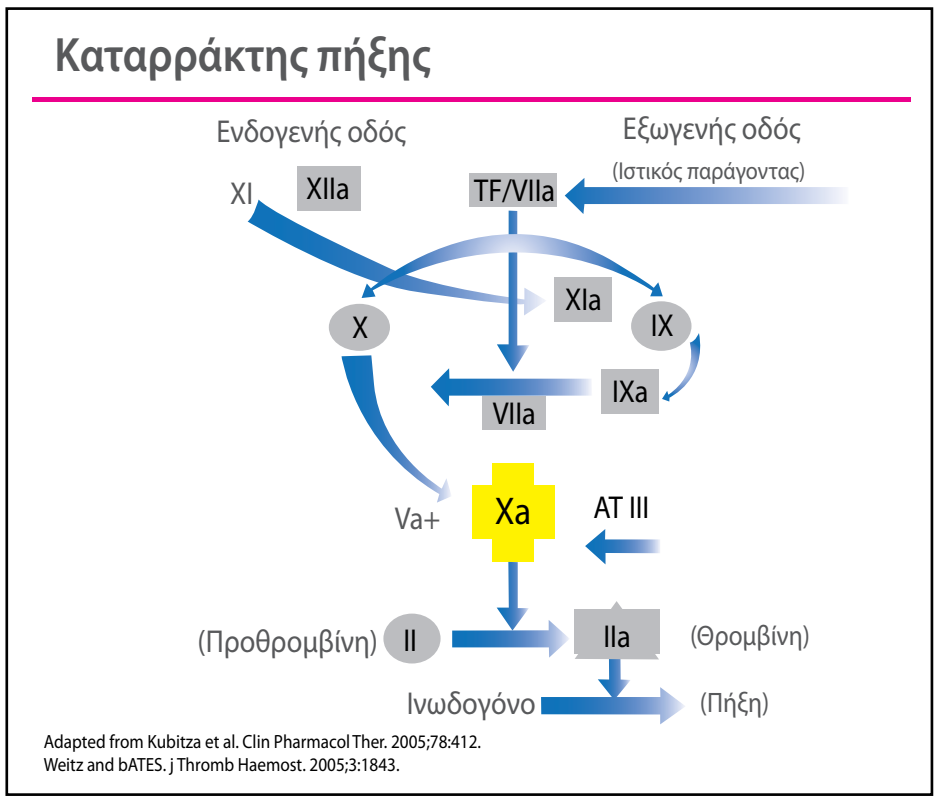
Άν και η αλληλουχία των παραγόντων της πήξης και οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους καθώς και με άλλα συστατικά του συνολικού αιμοστατικού μηχανισμού είναι ιδιαιτέρως περίπλοκες, η αντίληψη ενός ενισχυτικού μηχανισμού εξακολουθεί να ισχύει και συνάδει με την λογική ότι η αναστολή της πήξης σε πρωιμότερο επίπεδο (upstream) στην αλληλουχία των παραγόντων επιφέρει μεγαλύτερη αντιθρομβωτική δραστικότητα.

Θεωρητικά, η αναστολή ενός οποιουδήποτε από τα ένζυμα-ενεργοποιημένους παράγοντες του καταρράκτη της πήξης θα πρέπει να μειώνει το σχηματισμό πολυμερών ινώδους κι έτσι να ελαττώνει το σχηματισμό θρόμβων.Κατά συνέπεια, οποιοδήποτε μεμονωμένο ένζυμο-ενεργοποιημένος παράγοντας στον καταρράκτη της πήξης θα μπορούσε να αποτελεί κατάλληλο στόχο ενός νέου αντιπηκτικού.Εντούτοις μόνο η θρομβίνη (FIIa) και ο ενεργοποιημένος παράγοντας X (FXa) αποτελούν ένζυμα τόσο της ενδογενούς όσο και της εξωγενούς οδού ενεργοποίησης, γεγονός που σημαίνει ότι οι άμεσοι αναστολείς αυτών των δύο ενζύμων θα μπορούσαν να παρέχουν αποτελεσματικότερη αντιθρόμβωση σε σχέση με τους αναστολείς άλλων ενζύμων του καταρράκτη της πήξης.

Ο παράγοντας X (FX) αποτελεί ένα κρίσιμο και κομβικό σημείο στον καταρράκτη της πήξης καθώς και το σημαντικότερο σημείο ενίσχυσης (amplification), αφού ένα μόριο FXa καταλύει το σχηματισμό περίπου 1.000 μορίων θρομβίνης[2]. Συνεπώς θεωρείται λογικό ότι η στόχευση του FXa θα μπορούσε να είναι μια πιο αποτελεσματική αντιπηκτική στρατηγική απ' ότι η στόχευση της θρομβίνης που βρίσκεται σε κατώτερο επίπεδο (downstream).

Υπάρχουν, όμως, κι άλλα επιχειρήματα που υποδηλώνουν ότι ο FXa θα μπορούσε να είναι ελκυστικότερος και καλύτερος στόχος από την θρομβίνη για τα νέα αντιπηκτικά.

Σε σύγκριση με την θρομβίνη, ο FXa έχει περιορισμένες λειτουργίες πέρα από αυτή του κύριου μεσολαβητή στο σχηματισμό θρομβίνης από την προθρομβίνη μέσω του συμπλέγματος της προθρομβινάσης[3]. Μέχρι σήμερα οι μόνες γνωστές λειτουργίες του FXa είναι, κυρίως, η προαγωγή και ενίσχυση της πήξης και σε μικρότερο βαθμό κάποια προφλεγμονώδης και κυτταροπολλαπλασιαστική δράση[4-5]. Αντιθέτως, η θρομβίνη έχει μακράν περισσότερες σημαντικές δράσεις τόσο εντός όσο και εκτός του συστήματος της αιμόστασης[6-7]. Εκτός από την προπηκτική της δράση, η θρομβίνη έχει επίσης αντιπηκτικό και αντιφλεγμονώδη ρόλο ενεργοποιώντας την πρωτείνη-C μέσω της θρομβομοδουλίνης. Επιπροσθέτως η θρομβίνη προάγει τη φλεγμονή και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Ως εκ τούτου, εμποδίζοντας αυτούς τους επιπρόσθετους μηχανισμούς, η αναστολή της θρομβίνης είναι πιθανότερο να έχει επιδράσεις εκτός της πήξης περισσότερο απ' όσο η αναστολή του FXa.



Adapted from Kubitza et al. Clin Pharmacol Ther. 2005;78:412.
Weitz and bATES. j Thromb Haemost. 2005;3:1843.

Από τους ποικίλους ρόλους της θρομβίνης σημαντικότεροι, ίσως, είναι ο προπηκτικός της ρόλος με την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, η θετική ανάδραση (feedback) σε παράγοντες που βρίσκονται σε πρωιμότερο επίπεδο στον καταρράκτη της πήξης καθώς και ο αντιπηκτικός της ρόλος με την ενεργοποίηση της πρωτείνης-C και του ενεργοποιήσιμου από την θρομβίνη αναστολέα της ινωδόλυσης (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor – TAFI).

Η θρομβίνη είναι ο κυριότερος ενεργοποιητής των αιμοπεταλίων σε σημεία τραυματισμού μέσω της δράσης της στους ενεργοποιούμενους από πρωτεάση υποδοχείς των αιμοπεταλίων (Protease Activated Receptors – PAR1 και PAR4)[8-9], ενώ ο FXa δεν έχει καμία δράση στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων[10].

Η θρομβίνη ασκεί θετική ανάδραση (positive feedback) στην ενεργοποίηση των παραγόντων V, VIII και XI αυξάνοντας, έτσι, περαιτέρω την ενίσχυση και την πρόοδο της πήξης[7]. Επιπλέον η θρομβίνη αποτελεί συστατικό-κλειδί στην οδό ενεργοποίησης της πρωτείνης-C[11].

Μια άλλη δυνητικά σημαντική προθρομβωτική οδός είναι αυτή του παράγοντα TAFI. Αν και απαιτούνται υψηλές συγκεντρώσεις θρομβίνης για την ενεργοποίηση του TAFI, όταν η ενεργοποίηση της πήξης γίνεται μέσω της εξωγενούς οδού (tissue factor pathway), απαιτούνται χαμηλές συγκεντρώσεις όταν η θρομβίνη σχηματίζεται μέσω της ενδογενούς οδού με την μεσολάβηση του παράγοντα FXI και της θρομβομοδουλίνης[12]. Η θρομβομοδουλίνη ενεργοποιεί τον παράγοντα TAFI κατά, περίπου, 1.250 φορές περισσότερο και εξαλείφει την ανάγκη υψηλών επιπέδων θρομβίνης. Μολαταύτα, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτών των συστημάτων είναι περίπλοκες και η θρομβομοδουλίνη έχει τόσο προθρομβωτική (αντιινωδολυτική) όσο και αντιθρομβωτική (πρωτείνη-C) δράση.

Συν τοις άλλοις έχει αναφερθεί αναπήδηση (rebound) στο σχηματισμό θρομβίνης μετά τη διακοπή φαρμάκων που αναστέλλουν τη θρομβίνη (π.χ. κλασική μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη – UFH και ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους – LMWH), γεγονός που οδηγεί σε επίπεδα θρομβίνης σημαντικώς υψηλότερα από εκείνα που υπήρχαν πριν ή/και κατά τη διάρκεια της θεραπείας[13-14]. Η εκσεσημασμένη αυτή επανενεργοποίηση της πήξης θα μπορούσε να οδηγήσει ταχέως στην αύξηση του θρόμβου και σε επακόλουθα ισχαιμικά συμβάματα. Η αναπήδηση στο σχηματισμό θρομβίνης μετά τη διακοπή UFH ή LMWH μπορεί να προκαλείται από τη δεξαμενή της συνδεδεμένης με το ινώδες ενεργού θρομβίνης που δεν μπορούν να αναστείλουν η UFH και οι LMWH[13]. Μπορεί επίσης να προκαλείται από την εξάντληση του αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα (Tissue Factor Pathway Inhibitor – TFPI). Η UFH και οι LMWH ενεργοποιούν την απελευθέρωση του TFPI από τα ενδοθηλιακά κύτταρα (ο οποίος συμβάλλει στην αντιπηκτική τους δράση), αλλά η παρατεταμένη χρήση τους μπορεί να οδηγήσει σε εξάντληση του αποθηκευμένου στα ενδοθηλιακά κύτταρα TFPI[14]. Οι δύο αυτοί μηχανισμοί αναπήδησης στο σχηματισμό θρομβίνης μπορεί να έχουν ισχύ μόνο στη χρήση ηπαρινών και όχι γενικά στην αναστολή της θρομβίνης. Χαμηλά επίπεδα ενεργοποιημένης πρωτείνης-C, ενός φυσικού αναστολέα της πήξης, που προκύπτουν γενικώς από την αναστολή της θρομβίνης, είναι ένας τρίτος πιθανός μηχανισμός αναπήδησης στο σχηματισμό θρομβίνης[14-15]. Εμμένων σχηματισμός θρομβίνης έχει δειχθεί ότι συμβαίνει σε ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα κατά τη διάρκεια θεραπείας με ηπαρίνη[16] ενώ οι χαμηλές δόσεις ενός άμεσου αναστολέα της θρομβίνης έχει δειχθεί ότι επιδεινώνουν παρά ότι βελτιώνουν τη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη σε μοντέλα με πειραματόζωα, αυξάνοντας τον σχηματισμό θρομβίνης[17]. Σε κάποιες κλινικές μελέτες η απουσία αναπήδησης ενδεχομένως να σχετίζεται με την ταυτόχρονη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων[18].

Έχει προταθεί και αποδειχθεί πειραματικά ότι η άμεση αναστολή του FXa επιτρέπει το σχηματισμό μικρών ποσοτήτων θρομβίνης και την ενεργοποίηση της πρωτείνης-C διατηρώντας την αιμόσταση όπου αυτή απειλείται ενώ οι χαμηλές δόσεις ενός άμεσου αναστολέα της θρομβίνης επιτρέπουν αυξημένο σχηματισμό θρομβίνης[17,19].

Επίσης υπάρχουν λόγοι η άμεση αναστολή του FXa να υπερτερεί της έμμεσης αναστολής του μέσω της αντιθρομβίνης (AT). Σε θεραπευτικές δόσεις, οι συνδεδεμένοι με την AT έμμεσοι αναστολείς του FXa, όπως η UFH, οι LMWH και το fondaparinux, είναι ανίκανοι να αναστείλουν τον FXa που βρίσκεται μέσα στο σύμπλεγμα της προθρομβινάσης, την φυσική μορφή του FXa που ευθύνεται για την ενεργοποίηση της προθρομβίνης σε θρομβίνη στον καταρράκτη της πήξης[20-22]. Αυτό πιθανώς συμβαίνει διότι η AT δεν δύναται να ανταγωνιστεί αποτελεσματικά την προθρομβίνη ως υπόστρωμα του καταλυτικού κέντρου του FXa μέσα στο σύμπλεγμα της προθρομβινάσης[20]. Η UFH και οι LMWH μπορεί επίσης να αδυνατούν να αναστείλουν τον συνδεδεμένο με τον θρόμβο FXa[23], πιθανώς ως αποτέλεσμα του ανταγωνισμού μεταξύ AT και ινώδους να συνδεθούν με τον FXa. Αντιθέτως, οι μικρομοριακοί άμεσοι αναστολείς του FXa είναι ικανοί να αναστείλουν τόσο τον ελεύθερο όσο και τον δεσμευμένο στο σύμπλεγμα της προθρομβινάσης FXa και επιπροσθέτως μπορούν να αναστείλουν και τον δεσμευμένο στον θρόμβο FXa[24-25]. Αυτό αποτρέπει την ενεργοποίηση της προθρομβίνης από τον δεσμευμένο στον θρόμβο FXa, συμβάλλοντας στην αναστολή της προπηκτικής δράσης του ίδιου του θρόμβου και της εξάπλωσης της θρόμβωσης[26]. Επιπλέον, η UFH και οι LMWH που είναι έμμεσοι αναστολείς του FXa, συνδέονται με τον αιμοπεταλιακό παράγοντα 4 (Platelet Factor 4 – PF4), καθιστώντας τον αντιγονικό. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε επαγόμενη από ηπαρίνη θρομβοπενία (Heparin Induced Thrombocytopenia – HIT), η οποία χαρακτηρίζεται από χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων και θρομβώσεις[27]. Οι άμεσοι αναστολείς του FXa δεν έχει βρεθεί να αλληλεπιδρούν με τον PF4[28].

Η πιθανή υπεροχή του FXa έναντι της θρομβίνης ως στόχος των νέων αντιπηκτικών, μπορεί να συναχθεί και από την αυξανόμενη αποτελεσματικότητα των αντιπηκτικών τύπου ηπαρίνης όσο αυξάνεται η εκλεκτικότητά τους για τον FXa. Οι LMWH έχουν υψηλότερο λόγο αναστολής FXa:θρομβίνη (με συγκεκριμένο λόγο για κάθε ξεχωριστή LMWH) απ' ότι η UFH. Το fondaparinux, ένας συνθετικός πεντασακχαρίτης που αντιστοιχεί στην αλληλουχία της ηπαρίνης που γεφυρώνει την AT με τον Xa, αναστέλλει τον FXa αλλά όχι την θρομβίνη. Η υπεροχή αποτε-

λεσματικότητας και ασφάλειας των LMWH σε σχέση με την UFH στην πρόληψη φλεβικής θρομβοεμβολής (Venous Thromboembolism – VTE) μετά από ορθοπαιδικές επεμβάσεις, και του fondaparinux σε σχέση με τις LMWH, έχει αποδειχθεί σε διάφορες μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες[29-30]. Παρά ταύτα, μία άλλη πιθανή ερμηνεία αυτής της υπεροχής είναι η μη ειδική δέσμευση των αντιπηκτικών τύπου ηπαρίνης από τις πρωτείνες του πλάσματος, που είναι μικρότερου βαθμού για τις LMWH σε σύγκριση με την UFH, ενώ είναι ανύπαρκτη για το fondaparinux[31-32]. Τα δεδομένα, πάντως, των κλινικών αυτών μελετών υποδηλώνουν ότι όσο μεγαλύτερη αντι-Xa δραστικότητα έχει ένα αντιπηκτικό, τόσο πιο αποτελεσματικό και πιο ασφαλές είναι.

Συμπερασματικά, λοιπόν, τόσο τα θεωρητικά επιχειρήματα όσο και οι κλινικές ενδείξεις αναδεικνύουν την άμεση αναστολή του FXa ως μία πολλά υποσχόμενη, ασφαλή και αποτελεσματική αντιπηκτική αγωγή για την πρόληψη και θεραπεία της θρομβοεμβολικής νόσου[33,34].

Βιβλιογραφία

1. MacFarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism
and its function as a biochemical amplifier. Nature 1964; 202:498.
2. Mann KG, Brummel K, Butenas S. What is all that thrombin for? J
Thromb Haemost. 2003; 1:1504–1514.
3. Becker RC. Factor Xa: a pleuripotential protease. J Thromb Thrombolysis 2003; 15:5–9.
4. Walenga JM, Jeske WP, Hoppensteadt D, Fareed J. Factor Xa inhibitors: today and beyond. Curr Opin Investig Drugs. 2003; 4:272–281.
5. Shimizu T, Nishihira J, Watanabe H, Abe R, Honda A, Ishibashi T, Shimizu H. Macrophage migration inhibitory factor is induced by thrombin and factor Xa in endothelial cells. J Biol Chem. 2004; 279:13729–13737.
6. Jenny NS, Lundblad RL, Mann KG. Thrombin. In: Colman RW, Mardeer VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, eds. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice, 5th edn. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams, & Wilkins, 2006; 193–214.
7. Davie EW, Kulman JD. An overview of the structure and function of thrombin. Semin Thromb Hemost 2006; 32:3–15.
8. De Cristofaro R, De Candia E. Thrombin domains: structure, function and interaction with platelet receptors. J Thromb Thrombolysis 2003; 15:151–63.
9. Coughlin SR, Camerer E, Hamilton JR. Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis, and vascular biology. In: Colman RW, Mardeer VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, eds. Proteaseactivated receptors in hemostasis, thrombosis, and vascular biology, Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice, 5th edn. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams, &Wilkins, 2006; 555–66.
10. Ieko M, Tarumi T, Takeda M, Naito S, Nakabay T, Koike T. Synthetic selective inhibitors of coagulation factor Xa strongly inhibit thrombin generation without affecting initial thrombin forming time necessary for platelet activation in hemostasis. J Thromb Haemost 2004; 2:612–8.
11. Esmon CT. The protein C pathway. Chest 2003; 124:26S–32S.
12. Mosnier LO, Bouma BN. Regulation of fibrinolysis by thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, an unstable carboxypeptidase B that unites the pathways of coagulation and fibrinolysis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26:2445–53.
13. Hermans C, Claeys D. Review of the rebound phenomenon in new anticoagulant treatments. Curr Med Res Opin. 2006; 22:471–481.
14. Bijsterveld NR, Moons AH, Meijers JC, Tijssen JG, Buller HR, Levi M, Peters RJ. Rebound thrombin generation after heparin therapy in unstable angina. A randomized comparison between unfractionated and low molecular - weight heparin. J Am Coll Cardiol. 2002; 39:811–817.
15. Linder R, Blomback M, Egberg N, Grip L. Thrombin inhibitors suppress the thrombin-thrombomodulin-mediated generation of activated protein C. Thromb Res. 1999; 95:117–125.
16. Merlini PA, Ardissino D, Bauer KA, Oltrona L, Pezzano A, Bottasso B, Rosenberg RD, Mannucci PM. Persistent thrombin generation during heparin therapy in patients with acute coronary syndromes. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17:1325–30.
17. Furugohri T, Shiozaki Y, Muramatsu S, Honda Y, Matsumoto C, Isobe K, Sugiyama N. Different antithrombotic properties of factor Xa inhibitor and thrombin inhibitor in rat thrombosis models. Eur J Pharmacol 2005; 514:35–42.
18. Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, Emanuelsson H, Goodvin A, Nystrom P, Bylock A. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEMrandomized controlled trial. Lancet 2003; 362:789–97.
19. Morishima Y, Furugohri T, Shiozaki Y, Sugiyama N, Shibano T. Antithrombin-independent thrombin inhibitors, but not Factor Xa inhibitors, enhance thrombin generation in human plasma via inhibition of thrombin-thrombomodulin-protein C system. Blood 2006; 108:274a.
20. Rezaie AR. Prothrombin protects factor Xa in the prothrombinase complex from inhibition by the heparin-antithrombin complex. Blood. 2001; 97:2308–2313.
21. Brufatto N, Nesheim ME. The use of prothrombin (S525C) labeled with fluorescein to directly study the inhibition of prothrombinase by antithrombin during prothrombin activation. J Biol Chem. 2001; 276:17663–17671.
22. Brufatto N, Ward A, Nesheim ME. Factor Xa is highly protected from antithrombin-fondaparinux and antithrombin-enoxaparin when incorporated into the prothrombinase complex. J Thromb Haemost. 2003; 1:1258–1263.
23. Kubitza D, Haas S. Novel factor Xa inhibitors for prevention and treatment of thromboembolic diseases. Expert Opin Investig Drugs. 2006; 15:843–855.
24. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer KH, Straub A. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59–7939-an oral, direct Factor Xa inhibitor. J Thromb Haemost. 2005; 3:514–521.
25. Depasse F, Busson J, Mnich J, Le Flem L, Gerotziafas GT, Samama MM. Effect of BAY 59–7939—a novel, oral, direct Factor Xa inhibitor—on clot-bound Factor Xa activity in vitro. J Thromb Haemost. 2005; 3:Abstract P1104.
26. Eisenberg PR, Siegel JE, Abendschein DR, Miletich JP. Importance of factor Xa in determining the procoagulant activity of whole-blood clots. J Clin Invest. 1993; 91:1877–1883.
27. Franchini M. Heparin-induced thrombocytopenia: an update. Thromb J. 2005; 3:14.
28. Walenga JM, Hoppensteadt D, Iqbal O, Neville B, Jeske WP, Prechel M, Messmore HL, Misselwitz F, Bakhos M. The oral, direct factor Xa inhibitor BAY 59 –7939 does not cross-react with anti-heparin/PF4 (heparin-induced thrombocytopenia) antibodies. Blood. 2005; 106:Abstract 1883.
29. Howard AW, Aaron SD. Low molecular weight heparin decreases proximal and distal deep venous thrombosis following total knee arthroplasty. A meta-analysis of randomized trials. Thromb Haemost. 1998; 79:902–906.
30. Planes A, Vochelle N, Mazas F, Mansat C, Zucman J, Landais A, Pascariello JC, Weill D, Butel J. Prevention of postoperative venous thrombosis: a randomized trial comparing unfractionated heparin with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement. Thromb Haemost. 1988; 60:407–410.
31. Young E, Cosmi B, Weitz J, Hirsh J. Comparison of the non-specific binding of unfractionated heparin and low molecular weight heparin (Enoxaparin) to plasma proteins. Thromb Haemost. 1993; 70:625–630.
32. Samama MM, Gerotziafas GT, Elalamy I, Horellou MH, Conard J. Biochemistry and clinical pharmacology of new anticoagulant agents. Pathophysiol Haemost Thromb. 2002; 32:218–224.
33. Turpie AG. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27:1238-47.
34.Ansell J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? J Thromb Haemost. 2007; 5(suppl 1):60-64.