

Inhibitory czynnika XI — przełom w profilaktyce i leczeniu przeciwzakrzepowym?

Jacek Musiał 

II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Prof. Andrzeja Szczeklika,
 Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Musiał J. Factor XI inhibitors — a breakthrough in prevention and treatment of thromboembolic disorders. *J Trans Med* 2022; 15 (4): 319-323.

DOI: 10.5603/JTM.2022.0019.

Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Dostępna farmakologiczna profilaktyka przeciwzakrzepowa wiąże się z małym, ale dostrzegalnym ryzykiem krwawienia, dlatego poszukuje się leków, które chroniłyby przed zakrzepicą, nie zwiększając istotnie ryzyka krwawienia. Takimi lekami wydają się inhibitory czynnika XI. W artykule omówiono dotychczasowe badania kliniczne nad zastosowaniem inhibitorów czynnika XI w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i zakrzepicy tętniczej.

Słowa kluczowe: profilaktyka przeciwzakrzepowa, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, zakrzepica tętnicza, inhibitory czynnika XI, wymiana stawu kolanowego, wymiana stawu biodrowego

J. Transf. Med. 2022; 15: 324–328

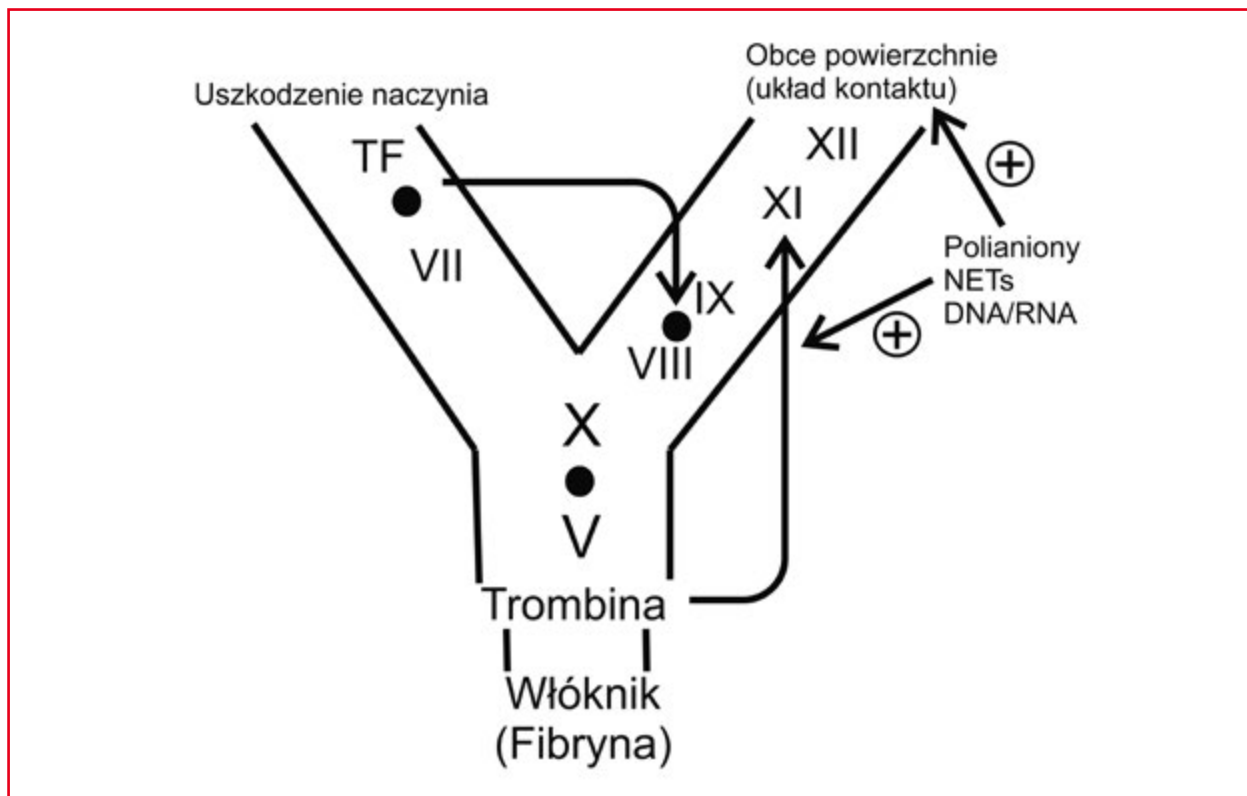
Leki przeciwzakrzepowe stanowią podstawę profilaktyki i leczenia zakrzepicy, tak w łożysku tętniczym, jak i żylnym. Przez prawie 70 lat wybór preparatu do leczenia przewlekłego ograniczony był do doustnych antywitamin K (AWK), takich jak acenokumarol, czy warfaryna. Leczenie tymi preparatami nastęrcza jednak wielu trudności i problemów ze względu na ich farmakokinetykę, farmakodynamikę oraz różnorodne interakcje z innymi lekami i składnikami pokarmowymi. Stąd konieczność częstych pomiarów krzepnięcia krwi (INR, *international normalized ratio*) dla właściwego utrzymania efektu antykoagulacyjnego w granicach przedziału terapeutycznego. Jednak mimo iż kontrola INR ogranicza ryzyko groźnych krwawień, chorzy stosujący antywitamina K zagrożeni są około dziesięciokrotnie częstszym występowaniem krwawień domózgowych w porównaniu z osobami ich niestosującymi [1]. Antywitamina K hamują

proces krzepnięcia krwi na kilku etapach poprzez upośledzanie syntezy czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K, a więc protrombiny, czynników VII, IX i X.

Dopiero przed 10 laty z okładem zarejestrowano w Europie wygodne w stosowaniu, doustne leki, które bezpośrednio hamowały aktywność pojedynczych czynników krzepnięcia (DOAC, *direct oral anticoagulants*) — trombinę (dabigatran) lub aktywny czynnik X (rywaroksaban, apiksaban, edoksaban). Doustne antykoagulanty są w tej chwili preferowane zarówno w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) [2], jak i w profilaktyce udaru niedokrwiennego mózgu w niezastawkowym migotaniu przedsionków [3]. Dzieje się tak ze względu na wyższą skuteczność w porównaniu z AWK — przede wszystkim ze względu na ograniczenie o 40% ryzyka poważnych krwawień, w tym aż o połowę ryzyka krwawień

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Jacek Musiał, II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Prof. Andrzeja Szczeklika, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, ul. Skawińska 8, 31–066 Kraków, e-mail: jacek.musial@uj.edu.pl

Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) umożliwiającej jego pobranie oraz udostępnianie pod warunkiem wskazania autorstwa i wydawcy. Niedopuszczalne jest wprowadzanie jakichkolwiek zmian lub wykorzystanie komercyjne bez zgody wydawcy.



Rycina 1. Czynniki XI w kaskadzie krzepnięcia

domózgowych [3, 4]. Mimo wygody w zażywaniu, braku konieczności monitorowania leczenia i skuteczności DOAC, ich stosowanie nadal obciążone jest zwiększonym ryzykiem krwawień, szczególnie krwawienia z przewodu pokarmowego [3, 4].

Trwają więc nadal poszukiwania leku, który zapobiegając niepożądanym epizodom zakrzepowym (zjawisko patologiczne), gwarantowałby nienaruszoną fizjologiczną hemostazę [5]. Obecnie wydaje się, że takimi lekami mogą okazać się inhibitory czynnika XI (cz. XI) krzepnięcia.

Kiedy dochodzi do naruszenia ciągłości naczynia, czynnik VII lub jego forma aktywna (VIIa) wiąże się z zewnątrznaczyniowym czynnikiem tkankowym (TF, *tissue factor*). Ten kompleks (VIIa•TF) aktywuje czynnik X, który przy współudziale czynnika V (X•V) przekształca protrombinę do trombiny. W następstwie jej działania z fibrynogenu powstają pierwsze cząsteczki włóknika (fibryny).

Ten szlak, określany wcześniej jako tak zwana zewnątrzpochozna droga krzepnięcia, zapewnia wypełnienie skrzepem uszkodzonego naczynia i tkanek w jego bezpośrednim sąsiedztwie, zapewniając fizjologiczną hemostazę (ryc. 1).

Jednocześnie kompleks VIIa•TF aktywuje czynnik IX, który przy współudziale czynnika VIII (IX•VIII) dodatkowo aktywuje czynnik X, wiodąc do zwiększenia (amplifikacji) dalszego tworzenia

trombiny. Trombina ze swojej strony podtrzymuje nadal własną syntezę poprzez aktywację czynnika XI, który z kolei posiada zdolność aktywowania czynnika IX, wpływając na dalsze tworzenie trombiny [6]. Jednakże ta droga podtrzymywania generacji trombiny odgrywa zapewne tylko pomocniczą rolę w fizjologicznej hemostazie, ponieważ wrodzony niedobór czynnika XI wiąże się z niewielką i zmienną skłonnością do krwawień, które pojawiają się z reguły po drobnych zabiegach lub większych urazach [7].

Czynnik XI jest elementem układu kontaktu, na który składają się (poza nim) czynnik XII, prekalikreina i kininogen o wysokim ciężarze cząsteczkowym. W tym układzie kontakt krwi z obcymi powierzchniami, w reakcji nasilanej przez ujemnie naładowane polianiony (w tym DNA i RNA), zewnątrzkomórkowe pułapki neutrofilowe (NETs, *neutrophil extracellular traps*) czy nieorganiczne polifosforany, prowadzi do wzajemnej aktywacji czynnika XII i prekalikreiny, a powstający czynnik XII aktywuje czynnik XI, co dalej prowadzi do trombinogenezy, na tak zwanej zewnątrzpochoznej drodze krzepnięcia [8] (ryc. 1). Stąd pojawiła się hipoteza, iż hamując czynnik XI, można by było rozdzielić i pozostawić nienaruszonymi zjawiska prawidłowej hemostazy (droga zewnątrzpochozna i wspólna), upośledzając jednocześnie procesy

tworzenia patologicznego skrzepu (zakrzepicy) [6]. Pożądanym efektem końcowym byłoby zapobieganie patologicznej zakrzepicy bez jednoczesnego zwiększenia ryzyka krwawienia — *Holy Grail* profilaktyki leczenia przeciwzakrzepowego.

Do chwili obecnej zsyntetyzowano i opracowano szereg cząsteczek, które na różnej drodze hamują czynnik XI. Dzielą się one na kilka grup:

1. Oligonukleotydy antysensowne — podawane podskórnie (w odstępach tygodniowych, lub miesięcznych), hamują syntezę czynnika XI, obniżając ostatecznie jego poziom we krwi. Preparaty, które osiągnęły fazę badań klinicznych na koniec października 2022 roku, to IONIS-FXIRX i Fesomersen;
2. Monoklonalne przeciwciała — wiążą cz. XI, podawane dożylnie lub podskórnie (w odstępach miesięcznych). Używane w badaniach klinicznych: Osocimab, Abelacimab, Xisomab 3G3 (ten ostatni hamuje aktywację cz. XI przez cz. XIIa);
3. Preparaty drobnocząsteczkowe — hamują centrum aktywne cz. XIa, podawane doustnie (codziennie). Użyte dotąd w badaniach klinicznych: Milvexian, Asudexian; a wreszcie
4. Inhibitory naturalne — substancje wyosobnione z organizmów żywych — robaków obłych, kleszczy, nietoperzy, oraz węży. Do stosowania parenteralnego, hamujące bądź czynnik XI, bądź ogólniej cały układ kontaktu.

Ta lista nie obejmuje wszystkich możliwości. Szereg innych, niewymienionych tu związków znajduje się obecnie na wstępnych etapach oceny w testach *in vitro*, lub *in vivo*.

Jak do tej pory u ludzi ukończono jedynie randomizowane badania kliniczne fazy drugiej. Jak to zwykle bywa, pierwsze badania dotyczą głównie profilaktyki przeciwzakrzepowej w populacji chorych szczególnie narażonych na wystąpienie epizodów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ZChZZ). Należą tu przede wszystkim osoby poddawane planowej wymianie stawu biodrowego lub kolanowego.

W związku z tym, pierwsze badanie fazy II, które miało na celu określenie skuteczności, bezpieczeństwa i optymalnej dawki nonsensownego oligonukleotydu, hamującego syntezę czynnika XI, przeprowadzono u osób poddawanych planowej wymianie stawu kolanowego. Lekiem porównawczym była enoksaparyna [9]. Ze względu na mechanizm działania, lek podawano podskórnie, począwszy od 36. dnia przed zabiegiem i kontynuowano do 3. dnia po zabiegu. Enoksaparynę podawano z reguły w 6 do 8 godzin po zabiegu i co najmniej przez

8 dni po zabiegu. Zależnie od dawki leku, poziom czynnika XI po zabiegu był 3–4-krotnie niższy w porównaniu z chorymi, którzy otrzymywali enoksaparynę. Mniejsza z testowanych dawek leku wykazywała taką samą skuteczność w zapobieganiu epizodom ZChZZ jak enoksaparyna, a większa dawka wykazała swoją wyższość (4% epizodów ZChZZ po leku w porównaniu z 30% po enoksaparynie, przy częstości krwawień u odpowiednio 3% i 8% chorych). Wysoka częstość wykrywanych epizodów ZChZZ wynikała z faktu, iż u wszystkich chorych posługiwano się badaniem wenograficznym. W podsumowaniu podkreślono, iż po pierwsze — czynnik XI wydaje się odgrywać istotną rolę w rozwoju pooperacyjnych epizodów ZChZZ, a po drugie — zahamowanie jego syntezy u osób poddawanych wymianie stawu kolanowego skutecznie zapobiega epizodom ZChZZ. Ryzyko krwawień jest przy takim postępowaniu niewielkie.

W latach 2020 i 2021 ukazały się wyniki kolejnych trzech badań, obejmujących tak jak poprzednio osoby poddawane wymianie stawu kolanowego, w których zastosowano odpowiednio: osocimab, abelacimab i milvexian [10–12]. Przeprowadzona ostatnio meta-analiza dostępnych badań potwierdza wpływające z nich wnioski, wskazując, iż inhibitory czynnika XI w porównaniu z heparyną drobnocząsteczkową (HDCz) obniżają ryzyko wystąpienia objawowej i bezobjawowej ZChZZ o 50% [iloraz szans (OR, *odds ratio*) 0,50; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,36–0,69], obniżając jednocześnie ryzyko krwawień o około 55%. W przypadku krwawień istotnych klinicznie OR wyniosło tu 0,41 (95% CI: 0,22–0,75). Obliczono jednocześnie, iż u chorych biorących udział w omawianych badaniach i leczonych HDCz ryzyko wystąpienia epizodu ZChZZ wynosiło 23,6%, a ryzyko poważnych, lub istotnych klinicznie krwawień — 3,2% [13].

W związku z tym, poprzez zahamowanie czynnika XI, a więc wewnątrzpochodnej drogi krzepnięcia, można zapobiegać epizodom ZChZZ bez istotnego zwiększenia ryzyka krwawień, przynajmniej w odniesieniu do chorych poddawanych zabiegowi wymiany stawu. Dzieje się tak zapewne dlatego, że nienaruszone pozostają zewnątrzpochodna i wspólna droga krzepnięcia (ryc. 1).

Skuteczność inhibitorów czynnika XI w zapobieganiu epizodom ZChZZ skłoniła do zapoczątkowania badań nad ich zastosowaniem w profilaktyce innych epizodów zakrzepowych w układzie sercowo-naczyniowym, głównie niedokrwiennego udaru mózgu oraz nawrotów epizodów niedokrwiennych u chorych po zawale serca. Dotychczas dostępne

piśmiennictwo jest tu uboższe. Szereg badań jest ciągle w toku, a ich wyniki nie są jeszcze dostępne. W bieżącym roku ukazało się jednak kilka badań, które zasługują na omówienie.

W badaniu II fazy PACIFIC-AF porównano bezpieczeństwo stosowania drobnocząsteczkowego doustnego inhibitora czynnika XI, asundexianu (20 lub 50 mg), w porównaniu z apixabanem (2 × 5 mg) u 755 chorych z migotaniem przedsionków [14]. Wykazano, iż lek, zależnie od dawki, istotnie hamuje aktywność cz. XIa (w zależności od dawki 20 i 50 mg, odpowiednio w 90% i 92%), jednocześnie wywołując istotnie mniej ciężkich i klinicznie istotnych krwawień (przy 50 mg dawce asundexianu — OR 0,16; 95% CI: 0,01–0,99).

Z kolei w badaniu PACIFIC-Stroke oceniano skuteczność i bezpieczeństwo 3 dawek asundexianu w porównaniu z placebo (wszyscy chorzy otrzymywali standardową terapię przeciwplatekową) w ramach wtórnej prewencji niedokrwiennego udaru mózgu wśród prawie 2000 chorych, którzy przeżyli taki udar lub przejściowy epizod niedokrwienności [15]. Żadna ze zastosowanych dawek asundexianu nie obniżyła częstości nawrotu epizodu mózgowego (ukrytego — wykrywanego techniką rezonansu magnetycznego bądź objawowego) ani nie zwiększała też istotnie ryzyka krwawienia. Wtórna analiza wykazała jednak, iż w niewielkiej grupie chorych z objawowym niedokrwinnym udarem mózgu obserwowano spadek częstości epizodów mózgowych.

Pojawiła się także informacja, że w podobnie przeprowadzonym badaniu AXIOMATC (wyniki jeszcze nieopublikowane), milvexian ograniczał częstość objawowych epizodów niedokrwiennego udaru mózgu przy nieistotnie większej częstości krwawień [16].

U chorych z ostrym zawałem serca, ryzyko nawrotu epizodu niedokrwienia, pomimo podwójnej terapii przeciwplatekowej, wynosi ciągle około 7% w przeciągu 3 lat. To ryzyko można ograniczyć poprzez dodanie do leków przeciwplatekowych niskich dawek rivaroksabanu, ale kosztem zwiększenia ryzyka krwawień [17]. Stąd pojawiła się próba zastosowania w tym wskazaniu inhibitora cz. XI — asundexianu. W badaniu PACIFIC-AMI u 1600 chorych po ostrym zawałem serca, leczonych podwójną terapią przeciwplatekową, dodawano asundexian w 3 różnych dawkach, lub placebo [18]. Choć asundexian silnie hamował aktywność cz. XIa (przy dawce 50 mg > 90%), nie powodując jednocześnie zwiększonego ryzyka krwawień, to jednak nie obserwowano istotnego zmniejszenia częstości wystąpienia złożonego punktu końcowego, na który

składały się: śmierć sercowo-naczyniowa, zawał serca, udar mózgu lub zakrzepica w stencie.

A zatem w odróżnieniu od omówionego wcześniej, zdecydowanie korzystnego efektu inhibitorów cz. XI w profilaktyce ŻChZZ u chorych poddawanych zabiegom wymiany stawów, ich skuteczność w profilaktyce epizodów zakrzepowo-zatorowych w układzie tętniczym, w dotychczas dostępnych badaniach fazy II wydaje się niższa. Być może, jak to zasugerowano przy wtórnej prewencji w ostrym zawałem serca, dalsze badania powinny być skoncentrowane na osobach obarczonych wysokim ryzykiem nawrotów i stosując najwyższe testowane dotąd dawki doustnych inhibitorów cz. XIa [19].

Aby ostatecznie określić miejsce inhibitorów czynnika XI w profilaktyce i leczeniu zakrzepicy, potrzebne będą badania fazy III w już omówionych sytuacjach klinicznych, a także wyniki badań prowadzonych już obecnie w innych wskazaniach: m.in. w profilaktyce i leczeniu przeciwzakrzepowym u osób z przewlekłą chorobą nerek, w profilaktyce ŻChZZ towarzyszącej chorobie nowotworowej, zapobieganiu zakrzepicy w urządzeniach krążenia pozaustrojowego [pozaustrojowe utlenowanie krwi (ECMO, *extra corporeal membrane oxygenation*), hemodializa] czy też w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych w niezastawkowym migotaniu przedsionków [16]. Nie ulega jednak wątpliwości, iż inhibitory cz. XI, a być może także innych elementów układu krążenia, stają się nową, atrakcyjną alternatywą w postępowaniu przeciwzakrzepowym.

Konflikt interesów: nie stwierdzono

Piśmiennictwo

1. Zapata-Wainberg G, Ximénez-Carrillo Rico Á, Benavente Fernández L, et al. representing the research team of the TAC Registry study. Epidemiology of intracranial haemorrhages associated with vitamin K antagonist oral anticoagulants in Spain: TAC registry. *Interv Neurol*. 2015; 4(1-2): 52–58, doi: [10.1159/000437150](https://doi.org/10.1159/000437150), indexed in Pubmed: 26600798.
2. Khan F, Tritschler T, Kahn S, et al. Venous thromboembolism. *Lancet*. 2021; 398(10294): 64–77, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)32658-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32658-1), indexed in Pubmed: 33984268.
3. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014; 383(9921): 955–962, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0), indexed in Pubmed: 24315724.
4. van Es N, Coppens M, Schulman S, et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014; 124(12): 1968–1975, doi: [10.1182/blood-2014-04-571232](https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-571232), indexed in Pubmed: 24963045.

5. Plow EF, Wang Y, Simon DI. The search for new antithrombotic mechanisms and therapies that may spare hemostasis. *Blood*. 2018; 131(17): 1899–1902, doi: [10.1182/blood-2017-10-784074](https://doi.org/10.1182/blood-2017-10-784074), indexed in Pubmed: [29467183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29467183/).
6. Hsu C, Hutt E, Bloomfield D, et al. Factor XI Inhibition to Uncouple Thrombosis From Hemostasis. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 78(6): 625–631, doi: [10.1016/j.jacc.2021.06.010](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.010), indexed in Pubmed: [34353538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34353538/).
7. Duga S, Salomon O. Congenital factor XI deficiency: an update. *Semin Thromb Hemost*. 2013; 39(6): 621–631, doi: [10.1055/s-0033-1353420](https://doi.org/10.1055/s-0033-1353420), indexed in Pubmed: [23929304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23929304/).
8. Weitz JI, Fredenburgh JC. 2017 scientific sessions Sol Sherry distinguished lecture in thrombosis: factor XI as a target for new anticoagulants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018; 38(2): 304–310, doi: [10.1161/ATVBAHA.117.309664](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309664), indexed in Pubmed: [29269514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29269514/).
9. Büller HR, Bethune C, Bhanot S, et al. FXI-ASO TKA Investigators. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2015; 372(3): 232–240, doi: [10.1056/NEJMoa1405760](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405760), indexed in Pubmed: [25482425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25482425/).
10. Weitz JI, Bauersachs R, Becker B, et al. Effect of osecimab in preventing venous thromboembolism among patients undergoing knee arthroplasty: the FOXTROT randomized clinical trial. *JAMA*. 2020; 323(2): 130–139, doi: [10.1001/jama.2019.20687](https://doi.org/10.1001/jama.2019.20687), indexed in Pubmed: [31935028](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31935028/).
11. Verhamme P, Yi BA, Segers A, et al. ANT-005 TKA Investigators. Abelacimab for prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2021; 385(7): 609–617, doi: [10.1056/NEJMoa2105872](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105872), indexed in Pubmed: [34297496](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34297496/).
12. Weitz JI, Strony J, Ageno W, et al. AXIOMATIC-TKR Investigators. Milvexian for the Prevention of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2021; 385(23): 2161–2172, doi: [10.1056/NEJMoa2113194](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2113194), indexed in Pubmed: [34780683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34780683/).
13. Presume J, Ferreira J, Ribeiros R, et al. Achieving higher efficacy without compromising safety with factor XI inhibitors versus low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery-Systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2022; 20(12): 2930–2938, doi: [10.1111/jth.15890](https://doi.org/10.1111/jth.15890), indexed in Pubmed: [36128769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36128769/).
14. Weitz J. Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *Lancet*. 2022; 399(10333): 1383–1390, doi: [10.1016/S0140-6736\(22\)00456-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00456-1), indexed in Pubmed: [35385695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35385695/).
15. Shoamanesh A, Mundl H, Smith EE, et al. PACIFIC-Stroke Investigators. Factor XIa inhibition with asundexian after acute non-cardioembolic ischaemic stroke (PACIFIC-Stroke): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet*. 2022; 400(10357): 997–1007, doi: [10.1016/S0140-6736\(22\)01588-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01588-4), indexed in Pubmed: [36063821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36063821/).
16. De Caterina R, Prisco D, Eikelboom JW. Factor XI inhibitors: cardiovascular perspectives. *Eur Heart J*. 2022 [Epub ahead of print], doi: [10.1093/eurheartj/ehac464](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac464), indexed in Pubmed: [36263776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36263776/).
17. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 366(1): 9–19, doi: [10.1056/NEJMoa1112277](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112277), indexed in Pubmed: [22077192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22077192/).
18. Rao SV, Kirsch B, Bhatt DL, et al. PACIFIC AMI Investigators. A multicenter, phase 2, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group, dose-finding trial of the oral factor xia inhibitor asundexian to prevent adverse cardiovascular outcomes after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2022; 146(16): 1196–1206, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061612](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061612), indexed in Pubmed: [36030390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36030390/).
19. Gue YX, Gorog DA, Lip GYH, et al. Factor XIa Inhibition: Is It a Novel Alternative Antithrombotic Strategy for High-Risk ACS Patients? *Circulation*. 2022; 146(16): 1207–1209, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061987](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061987), indexed in Pubmed: [36030388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36030388/).