

## Ανταγωνιστές του Αιμοπεταλιακού Υποδοχέα PAR-1. Θα Έχουν Θέση στη Σύγχρονη Αντιαιμοπεταλιακή Αγωγή;

ΗΡΑΚΛΗΣ Χ. ΜΟΣΧΟΝΑΣ  
ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Δ. ΤΣΕΛΕΠΗΣ

Ερευνητικό Κέντρο Αθηροθρόμβωσης/Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

### Λέξεις Ευρετηρίου:

Αθηρωθρόμβωση, Θρομβίνη, Υποδοχείς ενεργοποιούμενοι από πρωτεάσες, Αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες



### Αλέξανδρος Δ. Τσελέπης

Καθηγητής Βιοχημείας-Κλινικής Χημείας

### Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Τμήμα Χημείας  
Ιωάννινα 451 10, Ελλάδα  
Τηλ.: +30 26510 08365  
Fax: +30 26510 08785  
E-mail: atselep@uoi.gr

**Η** διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή που χορηγείται από το στόμα στην καθημερινή κλινική πράξη περιλαμβάνει ασπιρίνη σε συνδυασμό με θειονουριδίνη (κλοπιδογρέλη ή πρασουγρέλη) ή τικαγρελόρη. Παρ' όλα αυτά, οι ασθενείς εμφανίζουν υπολειπόμενο κίνδυνο για επαναλαμβανόμενα ισχαιμικά επεισόδια τα οποία πιθανώς οφείλονται, τουλάχιστον εν μέρει, στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων δια μέσου άλλων αιμοπεταλιακών υποδοχέων όπως είναι οι υποδοχείς της θρομβίνης, PARs (Protease-Activated Receptors, Υποδοχείς Ενεργοποιούμενοι από Πρωτεάσες). Ακόμη, η χορήγηση ασπιρίνης και ανταγωνιστών του P2Y<sub>12</sub> σχετίζεται με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, καθώς μειώνει την ικανότητα των αιμοπεταλίων να συμβάλουν στους φυσιολογικούς μηχανισμούς αιμόστασης. Οι ανταγωνιστές των PARs και ειδικότερα του PAR-1, αποτελούν μία πολλά υποσχόμενη νέα κατηγορία φαρμάκων για τη βελτίωση της θεραπείας της αθηροθρομβωτικής νόσου. Στην παρούσα ανασκόπηση παρατίθενται τα νεότερα φαρμακοδυναμικά και κλινικά δεδομένα σχετικά με τους εκλεκτικούς ανταγωνιστές του PAR-1.

### Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από τη θρομβίνη

Η θρομβίνη είναι μία πολυλειτουργική σερινοπρωτεάση, η οποία παίζει καθοριστικό ρόλο στον καταρράκτη της πήξης, αποικοδομώντας το ινωδογόνο σε μονομερή ινώδους. Ταυτόχρονα, η θρομβίνη έχει την ικανότητα να σηματοδοτεί σε πολλούς κυτταρικούς τύπους δια μέσου των PARs, μίας υποομάδας της υπερικογένειας των υποδοχέων που συζεύγνυται με G πρωτεΐνες. Τα θηλαστικά εκφράζουν και τους τέσσερις PARs, οι οποίοι έχουν ονομαστεί PAR-1 έως -4, σύμφωνα με τη σειρά ανακάλυψής τους.<sup>1</sup> Ο PAR-1 και ο PAR-3 ενεργοποιούνται κυρίως από τη θρομβίνη, ο PAR-2 ενεργοποιείται κυρίως από την τρυψίνη και συγγενείς με αυτήν (trypsin-like) πρωτεάσες, ενώ ο PAR-4 ενεργοποιείται κυρίως από τη θρομβίνη και την τρυψίνη. Η θρομβίνη αποτελεί τον ισχυρότερο αγωνιστή των ανθρώπινων αιμοπεταλίων, τα οποία ενεργοποιεί ως επί το πλείστον, αν όχι εξ' ολοκλήρου, μέσω των PAR-1 και -4.<sup>2</sup> Έχει αναφερθεί πως η θρομβίνη προσδένεται ακόμη στο γλυκοπρωτεϊνικό υποδοχέα Iba (Glycoprotein Iba, GPIba), ο οποίος ενδέχεται να λειτουργεί ως συμπάροντας στην ενεργοποίηση του PAR-1<sup>3</sup> και, ίσως, του PAR-4. Ο PAR-1 θεωρείται ο κύριος υποδοχέας της θρομβίνης, αφού ενεργοποιείται από οπονανογραμμομοριακές συγκεντρώσεις του ενζύμου, σε αντίθεση με τον PAR-4 που απαιτεί υψηλότερες συγκεντρώσεις.<sup>2,4</sup>

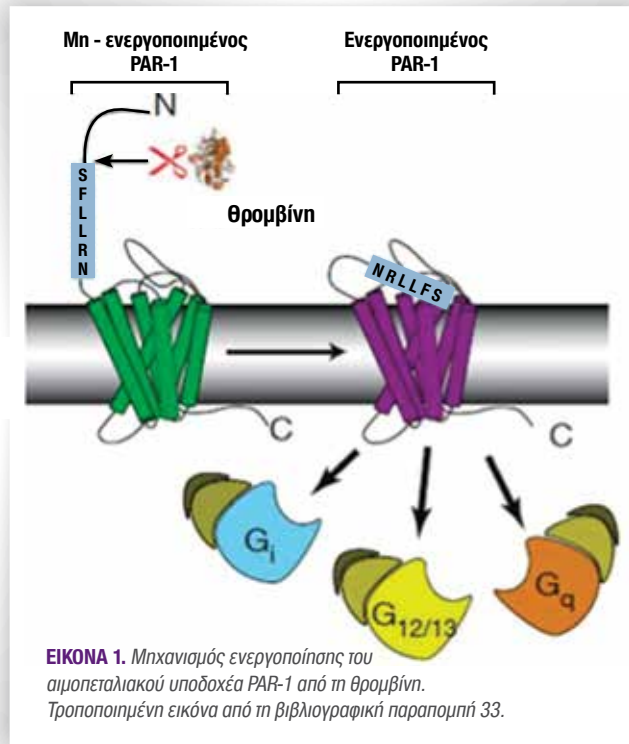
Ο PAR-1 ενεργοποιείται όταν η θρομβίνη αποκόψει την εξωκυττάρια N-τελική επικράτεια του υποδοχέα στη θέση LDPR<sup>41</sup>↓S<sup>42</sup>FLLRN (το κάθετο βέλος υποδηλώνει τον πεπτιδικό δεσμό που διασπάται) προκειμένου να προκύψει ένα

νέο N-τελικό άκρο, το οποίο στη συνέχεια δρα ως «ενσωματωμένο πρόσδεμα» (tethered-ligand) που προσδέεται στον υποδοχέα και επάγει τη μεταγωγή σήματος (Εικόνα 1).<sup>5</sup> Οι υπόλοιποι PARs ενεργοποιούνται με παρόμοιο μηχανισμό. Ο PAR-1 διεγείρεται από χαμηλές συγκεντρώσεις θρομβίνης λόγω μίας φέρουσας επικράτειας που ονομάζεται επικράτεια που «μοιάζει με την ηρουδίνη» [(“hirudin-like” domain) K<sup>51</sup>YEPF<sup>55</sup>], η οποία διευκολύνει την πρόσδεση της θρομβίνης στη N-τελική επικράτεια.

Η «αυτενεργοποίηση» του PAR-1 ακολουθείται από τη διέγερση των ετεροτριμερών G πρωτεϊνών των οικογενειών G<sub>12/13</sub>, G<sub>q</sub> και G<sub>i</sub>, με συνέπεια φαινοτυπικές μεταβολές του αιμοπεταλίου: παραγωγή θρομβοξανίου A<sub>2</sub> (Thromboxane A<sub>2</sub>, TxA<sub>2</sub>), έκκριση διφωσφορικής αδενοσίνης (Adenosine Diphosphate, ADP), σεροτονίνης και επινεφρίνης, έκκριση και μεμβρανική έκφραση της P-σελεκτίνης και του παράγοντα CD40L, αλλαγή διαμόρφωσης και ενεργοποίηση του γλυκοπρωτεϊνικού υποδοχέα IIb/IIIa (Glycoprotein IIb/IIIa, GPIIb/IIIa) και συσσώρευση.<sup>6</sup> Τέλος, έχει αναφερθεί πως η ενεργοποίηση του PAR-1 διεγείρει την προπηκτική δράση του αιμοπεταλίου μέσω αύξησης της έκκρισης θρομβίνης,<sup>7</sup> που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του ρυθμού αποικοδόμησης ινωδογόνου και της παραγωγής ινώδους.<sup>8</sup>

### Ανταγωνιστές του PAR-1 που έχουν αξιολογηθεί σε κλινικό επίπεδο

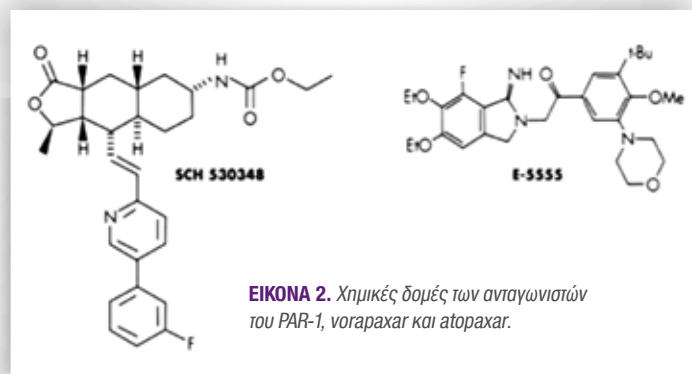
Σε αντίθεση με τις πορείες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων με ADP και TxA<sub>2</sub> που είναι ζωτικής σημασίας τόσο για τη διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων αιμόστασης όσο και για την παθολογική θρόμβωση, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων δια μέσου του PAR-1 συμβάλλει μόνο στην παθολογική ανάπτυξη της θρόμβωσης (δημιουργία πλούσιου σε αιμοπετάλια αποφρακτικού θρόμβου), αλλά δεν είναι απαραίτητη για τη διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων αιμόστασης. Παρατηρήσεις από διάφορες προκλινικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η αποικοδόμηση του ινωδογόνου προς ινώδες από τη θρομβίνη είναι περισσότερο σημαντική για τη φυσιολογική αιμόσταση, απ' ό,τι η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από θρομβίνη δια μέσου του PAR-1.<sup>5</sup> Δύο ανταγωνιστές του υποδοχέα PAR-1 της θρομβίνης έχουν αξιολογηθεί μέχρι σήμερα σε κλινικές μελέτες ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χορήγησής τους σε ασθενείς με καρ-



**ΕΙΚΟΝΑ 1.** Μηχανισμός ενεργοποίησης του αιμοπεταλιακού υποδοχέα PAR-1 από τη θρομβίνη. Τροποποιημένη εικόνα από τη βιβλιογραφική παραπομπή 33.

διαγγειακή νόσο. Οι ανταγωνιστές αυτοί είναι το atoraxar (E-5555) και το voraxar (SCH 530348) (Εικόνα 2).<sup>9,10</sup>

Το atoraxar είναι ένας ισχυρός, εκλεκτικός, αντιστρεπτός ανταγωνιστής του υποδοχέα PAR-1 που χορηγείται από το στόμα.<sup>11</sup> Αναστέλλει ισχυρά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από το πεπτιδιο-ενεργοποιητή του υποδοχέα της θρομβίνης (Thrombin-Receptor Activating Peptide, TRAP), ενώ επηρεάζει ελάχιστα την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από άλλους αγωνιστές, όπως είναι το ADP ή το κολλαγόνο.<sup>12</sup> Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του atoraxar αξιολογήθηκαν σε δύο κλινικές μελέτες φάσης 2, τις J-LANCELOT (Japanese-Lesson from Antagonizing the Cellular Effect of Thrombin)<sup>13</sup> και LANCELOT ACS (Lessons



**ΕΙΚΟΝΑ 2.** Χημικές δομές των ανταγωνιστών του PAR-1, voraxar και atoraxar.

from Antagonizing the Cellular Effect of Thrombin-Acute Coronary Syndromes).<sup>14</sup> Η μικρή αποτελεσματικότητα του φαρμάκου όμως και η περιορισμένη ασφάλειά του (στους ασθενείς που ελάμβαναν atoraxar παρατηρήθηκε αύξηση των ηπατικών ενζύμων και παράταση του διαστήματος QTc) ανέστειλαν το πρόγραμμα ανάπτυξης του atoraxar.<sup>13,14</sup> Συνεπώς, η παρούσα ανασκόπηση θα εστιαστεί στα νεότερα κλινικά δεδομένα που αφορούν στο voraxar.

## Φαρμακοδυναμικά και φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά του voraxar

Το voraxar είναι ένα συνθετικό τρικυκλικό 3-φαιλυλοπυριδινικό ανάλογο του φυσικού προϊόντος himbacine.<sup>15</sup> Εμφανίζει υψηλή συγγένεια ως προς τον PAR-1 και για το λόγο αυτό αποτελεί ισχυρό, συναγωνιστικό ανταγωνιστή του υποδοχέα αυτού.<sup>16</sup> Το voraxar παρεμποδίζει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων δια μέσου της θρομβίνης, χωρίς να επηρεάζει την παραγωγή ινώδους από ινωδογόνο.<sup>16</sup> Συνεπώς, αφήνει ανέπαφο τον καταρράκτη της πήξης και δε μεταβάλλει το χρόνο ροής.<sup>15</sup> Ακόμη, αναστέλλει κατά δόσοεξαρτώμενο τρόπο τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από το TRAP, αλλά δεν επηρεάζει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από το ADP, το αραχιδονικό οξύ ή το κολλαγόνο.<sup>6</sup> Κατόπιν χορήγησης από το στόμα, το voraxar απορροφάται ταχέως και εμ-

φανίζει υψηλή βιοδιαθεσιμότητα (άνω του 90%).<sup>15</sup> Φαρμακοκινητικές δοκιμές έδειξαν πως ο μέσος χρόνος αποδέσμευσης από τον υποδοχέα είναι περίπου 20 ώρες,<sup>16</sup> ενώ ο χρόνος ημιζωής του στο πλάσμα κυμαίνεται μεταξύ 159 και 311 ωρών, παρέχοντας κατ' αυτόν τον τρόπο παρατεταμένη αντιαιμοπεταλιακή δράση.<sup>15,16</sup> Το voraxar μεταβολίζεται στο ήπαρ από το κυτόχρωμα CYP3A4. Επομένως, η συγχορήγηση φαρμάκων που αλληλεπιδρούν με το CYP3A4, όπως είναι η ριφαμπικίνη και η κετοκοναζόλη, θα μπορούσαν να διαφοροποιήσουν την αντιαιμοπεταλιακή του δράση.<sup>16</sup> Παρ' όλα αυτά, η δράση του voraxar δεν επηρεάζεται από την πρόσληψη τροφής.<sup>15</sup> Τέλος, το voraxar απεκκρίνεται κυρίως με τα κόπρανα, ενώ αποβάλλεται σε μικρό ποσοστό (μικρότερο του 5%) από τους νεφρούς.<sup>16</sup>

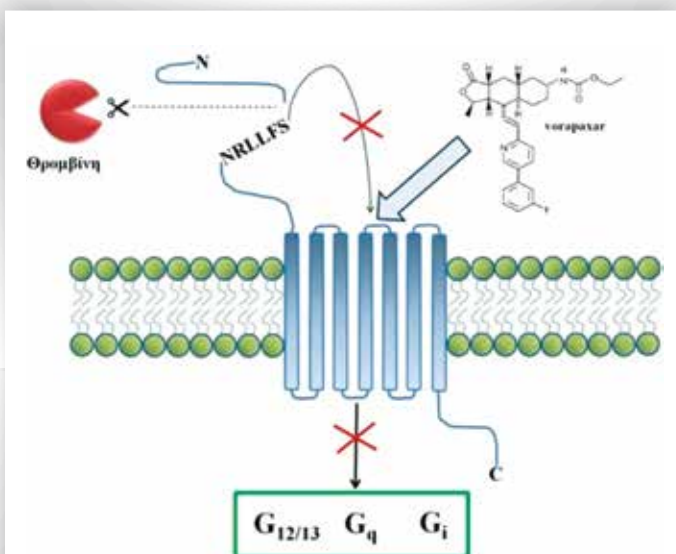
## Κλινική αξιολόγηση του voraxar

### ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΦΑΣΗΣ 1

Μελέτες που ακολούθησαν έδειξαν πως η χορήγηση μίας μόνο δόσης voraxar των 20 ή 40 mg σε υγιείς εθελοντές είναι ικανή να αναστείλει ισχυρά (σε ποσοστό άνω του 80%) την επαγόμενη από TRAP συσσώρευση των αιμοπεταλίων, εντός μίας ώρας από τη λήψη.<sup>17</sup> Το αποτέλεσμα αυτό διατηρείται για περισσότερες από 72 ώρες, χωρίς σημαντικές παρενέργειες και εθολογικές διαφορές.<sup>17,18</sup> Ακόμη, η χορήγηση 2,5 mg voraxar ημερησίως σε υγιείς Καυκάσιους και Ιάπωνες εθελοντές απέδειξε πως αναστέλλει την επαγόμενη από TRAP συσσώρευση των αιμοπεταλίων σε ποσοστό άνω του 80% σε όλους τους εθελοντές μετά τη 14<sup>η</sup> ημέρα.<sup>18</sup> Συνεπώς, οι δόσεις των 40 mg και 2,5 mg επιλέχθηκαν ως δόση φόρτισης και δόση συντήρησης, αντίστοιχα, στις κλινικές μελέτες φάσης 3 που περιγράφονται παρακάτω. Ισχυρή αναστολή της επαγόμενης από TRAP συσσώρευσης παρατηρήθηκε και σε μία φαρμακοδυναμική μελέτη<sup>19</sup> που διεξήχθη στα πλαίσια της κλινικής μελέτης φάσης 3, TRA-CER (The Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome), οι λεπτομέρειες της οποίας παρατίθενται παρακάτω.

### ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΦΑΣΗΣ 2

Η κλινική μελέτη φάσης 2 TRA-PCI (Thrombin Receptor Antagonist-Percutaneous Coronary Intervention) απέδειξε ότι η αναστολή του PAR-1 από voraxar, το οποίο συγχορηγήθηκε για 60 ημέρες με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη, καθώς και με ηπαρίνη ή μπιβαλιρουδίνη σε 1030 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μη επείγουσα διαδερμική στεφανιαία



**ΕΙΚΟΝΑ 3.** Η πρόσδεση του voraxar στον PAR-1 παρεμποδίζει την ενεργοποίηση του υποδοχέα από τη θρομβίνη και την επαγόμενη μεταγωγή σήματος.

επέμβαση (Percutaneous Coronary Intervention, PCI), δεν αύξησε τις μείζονες ή ελάσσονες αιμορραγίες σύμφωνα με την κλίμακα Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI).<sup>20</sup> Παράλληλα, στην ομάδα των ασθενών που ελάμβαναν νοραραχαρ παρατηρήθηκε μία μη σημαντική τάση για μείωση των θανατηφόρων συμβάντων, καθώς και των μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (Major Adverse Cardiovascular Events, MACEs) [κυρίως του εμφράγματος του μυοκαρδίου (Myocardial Infarction, MI)].<sup>11</sup> Επιπρόσθετα, δεν παρατηρήθηκε αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος στους ασθενείς που έλαβαν νοραραχαρ και υπεβλήθησαν σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (Coronary Artery Bypass Grafting, CABG).<sup>20</sup> Μια δεύτερη μελέτη φάσης 2 σε Ιάπωνες ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (non-ST segment Elevation Acute Coronary Syndromes, NSTEMI) που υπεβλήθησαν σε PCI έδειξε παρόμοια ποσοστά μειζόνων ή ελασσόνων αιμορραγιών κατά TIMI, τόσο στην ομάδα των ασθενών που ελάμβαναν νοραραχαρ παράλληλα με τη συμβατική αντιθρομβωτική αγωγή, όσο και στην ομάδα των ασθενών που ελάμβαναν μόνο τη συμβατική αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.<sup>21</sup> Επίσης, παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση του ποσοστού των μη θανατηφόρων MI στους ασθενείς που ελάμβαναν νοραραχαρ.<sup>21</sup> Τα παραπάνω αποτελέσματα οδήγησαν σε αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του νοραραχαρ σε δύο κλινικές μελέτες φάσης 3.

### ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΦΑΣΗΣ 3

Η κλινική αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του νοραραχαρ αξιολογήθηκαν σε δύο κλινικές μελέτες φάσης 3. Η μελέτη TRA-CER αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της χορήγησης νοραραχαρ σε συνδυασμό με συμβατική αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς με NSTEMI ως προς την πρόληψη του καρδιαγγειακού θανάτου, του MI, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, των περιστατικών με επαναλαμβανόμενα ισχαιμικά επεισόδια που χρειάζονται νοσοκομειακή περίθαλψη, καθώς και των περιστατικών που χρειάζονται επείγουσα στεφανιαία επαναγγείωση.<sup>22</sup> Η δεύτερη κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε ήταν η TRA 2°P-TIMI 50 (Thrombin-Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events), η οποία αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χορήγησης νοραραχαρ σε συνδυασμό με συμβατική αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στη δευτερογενή πρόληψη του καρδιαγγειακού θανάτου, του MI, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της επείγουσας στεφανιαίας επαναγγείωσης σε ασθενείς

με προηγούμενο MI, εγκεφαλικό επεισόδιο, ή περιφερική αρτηριακή νόσο (Peripheral Arterial Disease, PAD).<sup>23</sup> Παρακάτω παρατίθενται αναλυτικά τα κύρια αποτελέσματα της κάθε μελέτης, καθώς και τα αποτελέσματα υπομελετών τους.

### Μελέτη TRA-CER

Η μελέτη TRA-CER ήταν μία τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική μελέτη, στην οποία συμμετείχαν συνολικά 12.944 ασθενείς σε περισσότερα από 800 κέντρα 37 χωρών. Ασθενείς με NSTEMI τυχαίοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: μία στην οποία ελάμβαναν 40 mg νοραραχαρ ως δόση φόρτισης και κατόπιν 2,5 mg ως δόση συντήρησης και μία στην οποία ελάμβαναν εικονικό φάρμακο (σε αναλογία 1:1), σε συνδυασμό με συμβατική αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (ασπιρίνη ή/και κλοπιδογρέλη). Η δόση συντήρησης προγραμματίστηκε να χορηγείται καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης (τουλάχιστον επί ένα έτος). Η παρακολούθηση της απόκρισης στο φάρμακο (follow-up) πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της νοσηλείας και στα χρονικά διαστήματα του 1<sup>ου</sup>, 4<sup>ου</sup>, 8<sup>ου</sup> και 12<sup>ου</sup> μήνα και κατόπιν κάθε έξι μήνες. Το σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας του φαρμάκου ήταν ο καρδιαγγειακός θάνατος, το MI, το εγκεφαλικό επεισόδιο, η επαναλαμβανόμενη ισχαιμία με νοσοκομειακή επαναισθασιολογία, ή η επείγουσα στεφανιαία επαναγγείωση. Το σημαντικό σύνθετο δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο καρδιαγγειακός θάνατος, το MI, ή το εγκεφαλικό επεισόδιο. Το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν η σοβαρού και ενδιάμεσου κινδύνου αιμορραγία σύμφωνα με την κλίμακα Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) και η κλινικά σημαντική αιμορραγία κατά TIMI, δηλαδή οι μείζονες ή ελάσσονες αιμορραγίες κατά TIMI, ή οι αιμορραγίες που απαιτούν ιατρική ή χειρουργική παρέμβαση ή εργαστηριακή παρακολούθηση. Το σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας προέκυψε σε λιγότερους ασθενείς της ομάδας του νοραραχαρ συγκριτικά με τους ασθενείς της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (2ετής εκτίμηση Kaplan-Meier 18,5% έναντι 19,9% αντίστοιχα, HR=0,92; 95%CI, 0,85-1,01;  $p=0,07$ ). Το σημαντικό σύνθετο δευτερεύον καταληκτικό σημείο εμφανίσθηκε σε στατιστικά σημαντικά λιγότερους ασθενείς της ομάδας του νοραραχαρ έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (2ετής εκτίμηση Kaplan-Meier 14,7% έναντι 16,4% αντίστοιχα, HR=0,89; 95%CI, 0,81-0,98;  $p=0,02$ ). Η στατιστικά σημαντική ελάττωση των MI ήταν το κύριο αποτέλεσμα που προέκυψε στην ομάδα του νοραραχαρ συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (2ετής εκτίμηση Kaplan-Meier

11,1% έναντι 12,5% αντίστοιχα, HR=0,88; 95%CI, 0,79-0,98;  $p=0,02$ ) και ειδικότερα του MI τύπου 1 [αυθόρμητο (5,6% έναντι 6,8%, αντίστοιχα)]. Παρ' όλα αυτά, οι σοβαρού ή μέτριου κινδύνου αιμορραγίες κατά GUSTO εμφανίσθηκαν σε στατιστικά σημαντικά περισσότερους ασθενείς της ομάδας του νογαραχαρ συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (2ετής εκτίμηση Kaplan-Meier 7,2% έναντι 5,2% αντίστοιχα, HR=1,35; 95%CI, 1,16-1,58;  $p<0,001$ ), όπως και οι κλινικά σημαντικές αιμορραγίες κατά TIMI (2ετής εκτίμηση Kaplan-Meier 20,2% έναντι 14,6% αντίστοιχα, HR=1,43; 95%CI, 1,31-1,57;  $p<0,001$ ), ενώ αυξήθηκαν στατιστικά ση-

**Το νογαραχαρ αποτελεί ισχυρό, συναγωνιστικό ανταγωνιστή του αιμοπεταλιακού υποδοχέα PAR-1. Αναστέλλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από τη θρομβίνη χωρίς να επηρεάζει τον καταρράκτη της πήξης. Χορηγείται από το στόμα, απορροφάται ταχέως, εμφανίζει υψηλή βιοδιαθεσιμότητα και μεγάλο χρόνο ημιζωής στο πλάσμα, παρέχοντας έτσι παρατεταμένη αντιαιμοπεταλιακή δράση. Το νογαραχαρ μεταβολίζεται στο ήπαρ διαμέσου του κυτοχρώματος CYP3A4, ενώ απεκκρίνεται κυρίως με τα κόπρανα και σε μικρό ποσοστό από τους νεφρούς.**

μαντικά και οι ενδοκράνιες αιμορραγίες (2ετής εκτίμηση Kaplan-Meier 1,1% έναντι 0,2% αντίστοιχα, HR=3,39; 95%CI, 1,78-6,45;  $p<0,001$ ). Ακόμη, παρ' όλο που το νογαραχαρ ελάττωσε τη συχνότητα εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου συγκριτικά με εικονικό φάρμακο (1,1% έναντι 1,4% αντίστοιχα), αύξησε τα αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια (0,3% έναντι 0,1% αντίστοιχα). Η διετής εκτίμηση του ποσοστού εμφάνισης των συνολικών εγκεφαλικών επεισοδίων ήταν 1,9% στην ομάδα του νογαραχαρ έναντι 2,1% της ομάδας εικονικού φαρμάκου (HR=0,93; 95%CI, 0,70-1,23;  $p=0,61$ ). Η αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου και ειδικότερα των ενδοκράνιων αιμορραγιών, οδήγησε στην απόφαση του τερματισμού της μελέτης τον Ιανουάριο του

2011. Το σύνθετο καταληκτικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου ή του MI εμφανίσθηκε σε στατιστικά σημαντικά λιγότερους ασθενείς που ελάμβαναν νογαραχαρ συγκριτικά με αυτούς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο (13,5% έναντι 14,9% αντίστοιχα, HR=0,90; 95%CI, 0,81-0,99;  $p=0,03$ ). Τέλος, η ολική θνητότητα εμφανίσθηκε στο 6,5% των ασθενών της ομάδας του νογαραχαρ έναντι 6,1% των ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (HR=1,05; 95%CI, 0,90-1,23;  $p=0,52$ ), ενώ η διαπιστευμένη ή πιθανή θρόμβωση του stent δε διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες (1,7% για την ομάδα του νογαραχαρ έναντι 1,5% για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, HR=1,12; 95%CI, 0,78-1,62;  $p=0,54$ ).<sup>24</sup> Από τα παραπάνω συνεπάγεται πως η προσθήκη του νογαραχαρ στην καθιερωμένη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή θα μπορούσε να είναι ωφέλιμη στην πρόληψη ενός αυθόρμητου MI σε NSTEMI-ACS ασθενείς, αν και θα συνοδευόταν από αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο και ειδικότερα ενδοκράνιων αιμορραγιών, τα ποσοστά των οποίων ήταν πάνω από 5 φορές υψηλότερα στην ομάδα του νογαραχαρ συγκριτικά με εικονικό φάρμακο.

#### Υπομελέτες της TRA-CER

Κατά τη διάρκεια της TRA-CER προέκυψαν 1.580 MI σε 1.319 ασθενείς, εκ των οποίων το 64,9% ήταν MI τύπου 1 και το 22,3% MI τύπου 4a (κατά τη διάρκεια της PCI). Ο κίνδυνος εμφάνισης ενός πρώτου MI οποιουδήποτε τύπου ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένος (κατά 12%) στους ασθενείς που ελάμβαναν νογαραχαρ συγκριτικά με τους ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο (HR=0,88; 95%CI, 0,79-0,98;  $p=0,021$ ), ενώ στατιστικά σημαντικά μειωμένος (κατά 14%) ήταν και ο συνολικός αριθμός των MI (HR=0,86; 95%CI, 0,77-0,97;  $p=0,014$ ). Πιο συγκεκριμένα, ελαττώθηκαν στατιστικά σημαντικά τα εμφράγματα τύπου 1 κατά 17% (HR=0,83; 95%CI, 0,73-0,95;  $p=0,007$ ), αλλά δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στα εμφράγματα τύπου 4a. Το αποτέλεσμα του νογαραχαρ ήταν ανεξάρτητο του μεγέθους του εμφράγματος, αλλά, παραδόξως, ήταν καλύτερο σε ασθενείς που δεν ελάμβαναν θειενοπυριδίνες πριν από την τυχαιοποίηση, παρά σε αυτούς που ελάμβαναν.<sup>25</sup> Τα αποτελέσματα αυτά ενισχύουν την άποψη πως το νογαραχαρ θα μπορούσε να βελτιώσει την κλινική έκβαση ως προς τα MI συμβάντα, όπως είχε παρατηρηθεί και στην TRA-CER.

Εκ του συνολικού πληθυσμού της TRA-CER, το 10,1% υπεβλήθη σε CABG. Αν και στους ασθενείς αυτούς το νογαραχαρ ελάττωσε στατιστικά σημαντικά την εμφάνιση του σύνθετου πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου κατά 45% συγκριτικά με εικονικό

φάρμακο (HR=0,55; 95%CI, 0,36-0,83;  $p=0,005$ ),<sup>26</sup> η μεγάλη αυτή μείωση πιθανώς να οφείλεται σε ανεπαρκή δευτερογενή πρόληψη της ομάδας ελέγχου.<sup>16</sup> Ακόμη, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ως προς τις μείζονες αιμορραγίες κατά TIMI (9,7% για το νοραραχαρ έναντι 7,3% για το εικονικό φάρμακο, HR=1,36; 95%CI, 0,92-2,02;  $p=0,12$ ), τη θανατηφόρο αιμορραγία (0% για το νοραραχαρ έναντι 0,3% για το εικονικό φάρμακο) και την ανάγκη για επανεπέμβαση (4,7% για το νοραραχαρ έναντι 4,6% για το εικονικό φάρμακο).<sup>26</sup> Παρ' όλα αυτά, τα χαμηλά ποσοστά αιμορραγιών ίσως οφείλονται στο μικρό δείγμα ασθενών με CABG.<sup>16</sup>

Επιπρόσθετα, το 58% των συμμετεχόντων της TRA-CER υπεβλήθη σε PCI, κατά την οποία εμφυτεύθηκε στους ασθενείς γυμνό μεταλλικό stent (Bare Metal Stent, BMS) ή φαρμακευτικά επικαλυμμένο stent (Drug Eluting Stent, DES), σε ίση περίπτωση αναλογία. Όπως επιβάλλουν οι κατευθυντήριες οδηγίες, οι ασθενείς με DES ελάμβαναν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα κλοπιδογρέλη συγκριτικά με τους ασθενείς με BMS. Στον πρώτο χρόνο, το σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο προέκυψε στο 10,4% των ασθενών που ελάμβαναν νοραραχαρ έναντι 10,6% των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Το σημαντικό σύνθετο δευτερεύον καταληκτικό σημείο προέκυψε αντίστοιχα στο 6,8% και 7,3% των ασθενών με νοραραχαρ και εικονικό φάρμακο. Τα ποσοστά θρόμβωσης ή πιθανής θρόμβωσης του εμφυτεύματος δε διέφεραν ανάμεσα στις δύο ομάδες. Οι ασθενείς με εμφύτευμα τύπου BMS εμφάνισαν σχετικά μεγαλύτερο όφελος από το νοραραχαρ, ενώ οι σοβαρού ή μέτριου κινδύνου αιμορραγίες κατά GUSTO ήταν λιγότερες στους ασθενείς με BMS, πιθανότατα λόγω της μικρότερης διάρκειας της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας.<sup>27</sup>

Κατά τη διεξαγωγή της TRA-CER διερευνήθηκαν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της συγχορήγησης ασπιρίνης (σε μικρές, μεσαίες, ή μεγάλες δόσεις) και νοραραχαρ. Το 96,7% των στρατολογηθέντων ασθενών ελάμβανε ασπιρίνη πριν από την τυχαιοποίηση. Από αυτούς, το 60% ελάμβανε μικρή δόση ( $\leq 100$  mg), το 8,4% μεσαία δόση (100-300 mg) και το 31% μεγάλη δόση ( $\geq 300$  mg) ασπιρίνης. Συγκριτικά με τη μικρή δόση, η μεγάλη δόση της ασπιρίνης σε συνδυασμό με νοραραχαρ συσχετίστηκε με μειωμένη αποτελεσματικότητα και υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγιών κατά GUSTO έναντι εικονικού φαρμάκου, αν και όχι στατιστικά σημαντικά.<sup>16</sup> Ακόμη, το 87% των συμμετεχόντων ελάμβαναν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή [ασπιρίνη σε συνδυασμό με θειενοपुरιδίνη (κυρίως κλοπιδογρέλη, 91,8%)], ενώ το υπόλοιπο 13% δεν

ελάμβανε θειενοपुरιδίνη. Οι ασθενείς που δεν ελάμβαναν θειενοपुरιδίνη εμφάνισαν λιγότερα αιμορραγικά επεισόδια συγκριτικά με αυτούς που ελάμβαναν.<sup>16</sup> Συνεπώς, ο αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός πως το νοραραχαρ αποτέλεσε μέρος μίας τριπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στην πλειονότητα των ασθενών.

#### Μελέτη TRA 2° P-TIMI 50

Η μελέτη TRA 2° P-TIMI 50 ήταν μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική μελέτη που στρατολόγησε 29.449 ασθενείς σε 1.032 κέντρα 38 χωρών.<sup>28</sup> Στόχος της μελέτης ήταν η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της προσθήκης νοραραχαρ στη συμβατική αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στη δευτερογενή πρόληψη ασθενών με αθηροθρομβωτική νόσο, δηλαδή με ιστορικό MI, ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, ή PAD.<sup>23</sup> Το σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο καρδιαγγειακός θάνατος, το MI, ή το εγκεφαλικό επεισόδιο. Το κύριο σύνθετο δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο καρδιαγγειακός θάνατος, το MI, το εγκεφαλικό επεισόδιο, ή η επείγουσα στεφανιαία επαναγγείωση.<sup>28</sup> Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες (νοραραχαρ 2,5 mg και εικονικό φάρμακο), σε αναλογία 1:1. Το follow-up ήταν προγραμματισμένο να πραγματοποιηθεί για τουλάχιστον ένα έτος και στα χρονικά διαστήματα των 30 ημερών, του 4<sup>ου</sup>, του 8<sup>ου</sup>, του 12<sup>ου</sup> μήνα και κατόπιν κάθε έξι μήνες. Η επιλεχθείσα δόση (2,5 mg) δικαιολογείται από το γεγονός ότι αποτελεί τη μικρότερη δόση που αποφέρει το σταθερό επιθυμητό αποτέλεσμα. Η χορήγηση δόσης φόρτισης δε συμπεριλήφθηκε, διότι στους ασθενείς της παρούσας μελέτης δεν ήταν απαραίτητη η ταχεία έναρξη της δράσης του φαρμάκου.<sup>23</sup> Τα δύο τρίτα περίπου των εισαχθέντων στη μελέτη είχαν υποστεί MI, το 18% είχε υποστεί εγκεφαλικό επεισόδιο και το 14% είχε διαγνωσθεί με PAD. Το 94% των συμμετεχόντων ελάμβανε, εκτός από νοραραχαρ ή εικονικό φάρμακο, ασπιρίνη και πριν από την τυχαιοποίηση χορηγήθηκε θειενοपुरιδίνη στην πλειοψηφία των ασθενών με MI, αλλά σε μικρό ποσοστό αυτών με εγκεφαλικό επεισόδιο, ή PAD. Μόνο το 0,7% των ασθενών ελάμβανε πρασουγρέλη. Τον Ιανουάριο του 2011 εξαιρέθηκαν από τη μελέτη οι ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου λόγω εμφάνισης ενδοκράνιων αιμορραγιών. Πράγματι, η ανάλυση των αποτελεσμάτων που πραγματοποιήθηκε μετά το πέρας της μελέτης απέδειξε πως οι ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου που ελάμβαναν νοραραχαρ εμφάνισαν μη στατιστικά σημαντικό όφελος και αυξημένο ποσοστό αιμορραγιών,<sup>29</sup> επιβεβαιώνοντας την απόφαση της επιτροπής ασφαλείας. Η μελέτη

συνεχίσθηκε παρ' όλα αυτά στους ασθενείς με MI ή PAD. Εντός τριών ετών, το σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο προέκυψε σε στατιστικά σημαντικά λιγότερους ασθενείς που ελάμβαναν νοραραχαρ έναντι αυτών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο (9,3% έναντι 10,5% αντίστοιχα, HR=0,87; 95%CI, 0,80-0,94;  $p<0,001$ ). Ακόμη, το κύριο σύνθετο δευτερεύον καταληκτικό σημείο προέκυψε σε στατιστικά σημαντικά λιγότερους ασθενείς της ομάδας του νοραραχαρ έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (11,2% έναντι 12,4% αντίστοιχα, HR=0,88; 95%CI, 0,82-0,95;  $p=0,001$ ). Το ποσοστό καρδιαγγειακού θανάτου ή MI ελαττώθηκε στατιστικά σημαντικά από 8,2% (ομάδα εικονικού φαρμάκου) σε 7,3% (ομάδα νοραραχαρ),  $p=0,002$ . Τα ποσοστά εμφάνισης MI ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα του νοραραχαρ συγκριτικά με εικονικό φάρμακο (5,2% έναντι 6,1% αντίστοιχα, HR=0,83; 95%CI, 0,74-0,93;  $p=0,001$ ). Η ολική θνητότητα δε διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες (5,0% για την ομάδα του νοραραχαρ έναντι 5,3% για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, HR=0,95; 95%CI, 0,85-1,07;  $p=0,41$ ). Στους ασθενείς χωρίς ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου το σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο προέκυψε σε στατιστικά σημαντικά λιγότερους ασθενείς που ελάμβαναν νοραραχαρ έναντι αυτών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο (8,3% έναντι 9,6% αντίστοιχα, HR=0,84; 95%CI, 0,76-0,93;  $p<0,001$ ). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική ετερογένεια στη συχνότητα εμφάνισης του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου ανάμεσα στις κυριότερες υποομάδες της μελέτης, ακόμη και σ' αυτές που οι ασθενείς ελάμβαναν, ή όχι, θειενοπυριδίνη. Ως προς την ασφάλεια, οι μέτριου ή σοβαρού κινδύνου αιμορραγίες κατά GUSTO προέκυψαν σε στατιστικά σημαντικά περισσότερους ασθενείς που ελάμβαναν νοραραχαρ συγκριτικά με αυτούς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο (4,2% έναντι 2,5% αντίστοιχα, HR=1,66; 95%CI, 1,43-1,93;  $p<0,001$ ). Τα ποσοστά των κλινικά σημαντικών αιμορραγιών κατά TIMI, καθώς και τα ποσοστά των μειζόνων αιμορραγιών κατά TIMI που δε σχετίζονταν με CABG ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα του νοραραχαρ ( $p<0,001$ ). Οι συνολικές ενδοκράνιες αιμορραγίες εμφανίσθηκαν σε στατιστικά σημαντικά διπλάσιο αριθμό ασθενών που ελάμβαναν νοραραχαρ συγκριτικά με αυτούς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο (1,0% έναντι 0,5% αντίστοιχα, HR=1,94; 95%CI, 1,39-2,70;  $p<0,001$ ). Ακόμη, εμφανίσθηκαν στο 2,4% των ασθενών με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου που ελάμβαναν νοραραχαρ έναντι 0,9% που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο ( $p<0,001$ ) και στο 0,6% των ασθενών χωρίς ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου που ελάμβαναν νοραραχαρ έναντι 0,4% που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο ( $p=0,049$ ). Συνολικά, το σύν-

θετο καταληκτικό σημείο καρδιαγγειακού θανάτου, MI, εγκεφαλικού επεισοδίου, ή μέτριου ή σοβαρού κινδύνου αιμορραγιών κατά GUSTO παρατηρήθηκε στο 11,7% των ασθενών που ελάμβαναν νοραραχαρ συγκριτικά με 12,1% που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο (HR=0,97; 95%CI, 0,90-1,04;  $p=0,40$ ).<sup>28</sup>

Εν κατακλείδι, τόσο η TRA-CER, όσο και η TRA 2° P-TIMI 50 απέδειξαν πως οι ασθενείς που υπέστησαν MI ωφελούνται ιδιαίτερα από τη λήψη νοραραχαρ σε συνδυασμό με την καθιερωμένη θεραπεία. Παρ' όλα αυτά, οι ασθενείς και των δύο μελετών που ελάμβαναν νοραραχαρ εμφάνισαν αυξημένα αιμορραγικά συμβάντα. Τα αποτελέσματα της κοόρτης των MI ασθενών της TRA 2° P-TIMI 50 συζητούνται παρακάτω.

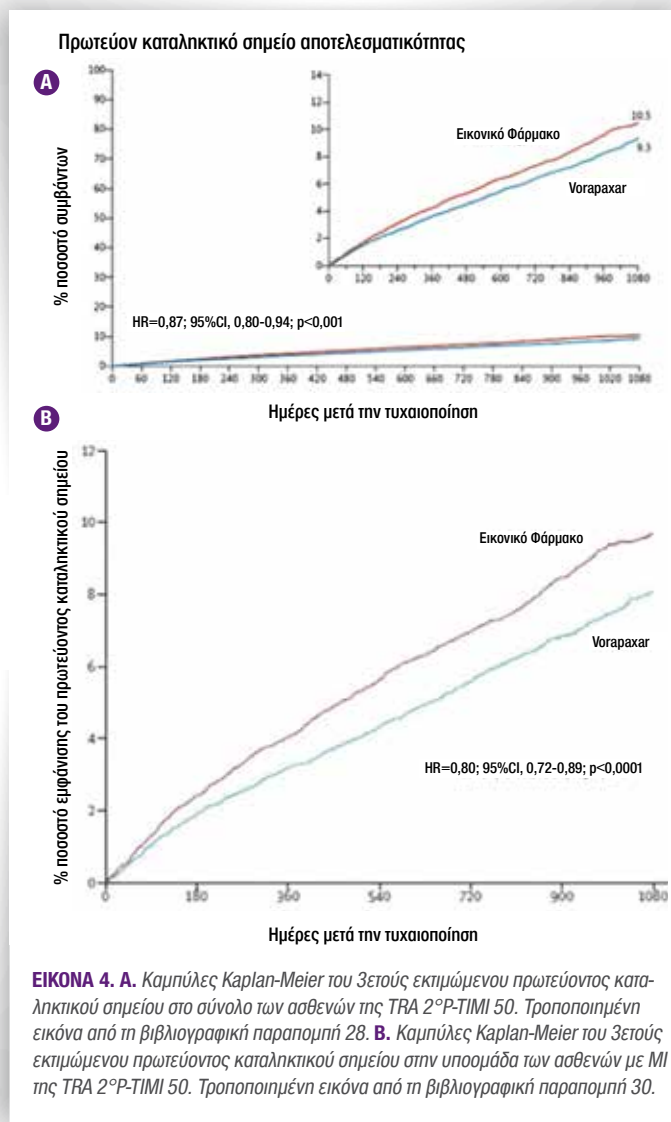
### Υπομελέτες της TRA 2° P-TIMI 50

Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, τα δύο τρίτα περίπου των ασθενών εισήχθησαν στη μελέτη με ιστορικό MI, εκ των οποίων το 52% ήταν MI με ανάσπαση του διαστήματος ST (ST segment Elevation Myocardial Infarction, STEMI), το 41% MI χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (non-ST segment Elevation Myocardial Infarction, NSTEMI) και το 7% αγνώστου ταυτότητας MI. Το 98% των ασθενών με MI ελάμβαναν, εκτός από νοραραχαρ ή εικονικό φάρμακο, ασπιρίνη (εκ των οποίων το 39% <100 mg, το 43% 100-162 mg και το 15% >162 mg) και το 78% θειενοπυριδίνη. Τα ποσοστά εμφάνισης του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου ήταν 8,1% για την ομάδα του νοραραχαρ έναντι 9,7% για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (3ετής εκτίμηση Kaplan-Meier, HR=0,80; 95%CI, 0,72-0,89;  $p<0,0001$ ). Το κύριο σύνθετο δευτερεύον καταληκτικό σημείο προέκυψε στο 10,5% των ασθενών που ελάμβαναν νοραραχαρ έναντι 12,1% αυτών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο (HR=0,83; 95%CI, 0,76-0,92;  $p=0,0001$ ). Η πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού θανάτου ή MI ήταν 7,2% για την ομάδα του νοραραχαρ έναντι 8,6% για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (3ετής εκτίμηση Kaplan-Meier 7,2% έναντι 8,6% αντίστοιχα, HR=0,81; 95%CI, 0,72-0,91;  $p=0,0003$ ). Ο καρδιαγγειακός θάνατος και η ολική θνητότητα δε διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες. Τα ποσοστά εμφάνισης του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου στους ασθενείς που ελάμβαναν θειενοπυριδίνη πριν από την τυχαιοποίηση ήταν 8,0% για την ομάδα του νοραραχαρ έναντι 9,6% για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (3ετής εκτίμηση Kaplan-Meier, HR=0,81; 95%CI, 0,72-0,92;  $p=0,001$ ), ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά εμφάνισης στους ασθενείς που δεν ελάμβαναν θειενοπυριδίνη ήταν 8,3% για την ομάδα του νοραραχαρ έναντι 9,9% για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (3ετής εκτίμηση Kaplan-Meier, HR=0,78; 95%CI, 0,63-0,96;  $p=0,017$ ). Τα ποσοστά εμφάνισης

του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου σε ασθενείς που συνέχισαν να παίρνουν θειενοπυριδίνη 18 μήνες μετά την τυχαιοποίηση ήταν 11,8% για την ομάδα του νογαραχαρ έναντι 14,3% για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (3ετής εκτίμηση Kaplan-Meier, HR=0,83; 95%CI, 0,72-0,95; p=0,006). Τα ποσοστά εμφάνισης καρδιαγγειακού θανάτου, ή MI σε ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν θειενοπυριδίνη 18 μήνες μετά την τυχαιοποίηση ήταν 10,9% για την ομάδα του νογαραχαρ έναντι 13,0% για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (3ετής εκτίμηση Kaplan-Meier, HR=0,85; 95%CI, 0,73-0,97; p=0,021). Οι μέτριου ή σοβαρού κινδύνου αιμορραγίες κατά GUSTO, καθώς και οι κλινικά σημαντικές αιμορραγίες κατά TIMI ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένες στην ομάδα του νογαραχαρ συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η πιθανότητα εμφάνισης ενδοεγκεφαλικής ή θανατηφόρου αιμορραγίας δε διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες. Ακόμη, δεν παρατηρήθηκε ετερογένεια ως προς τον κίνδυνο των κατά GUSTO, ή ενδοκράνιων αιμορραγιών σχετικά με το αν οι ασθενείς ελάμβαναν ή όχι θειενοπυριδίνες. Τέλος, οι συνολικές ενδοκράνιες αιμορραγίες δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες. Στην ανάλυση της κοόρτης των MI ασθενών γίνεται ακόμη περισσότερο φανερό το όφελος της θεραπείας με νογαραχαρ στη δευτερογενή πρόληψη των ασθενών αυτών. Πράγματι, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο προέκυψε σε λιγότερους ασθενείς της κοόρτης συγκριτικά με τους συνολικούς ασθενείς της μελέτης (Εικόνα 4), ενώ η διαφορά αυτή είναι μεγαλύτερη αν το νογαραχαρ συνδυαστεί με μακρόχρονη χρήση κλοπιδογρέλης. Ακόμη, το γεγονός ότι οι ενδοκράνιες αιμορραγίες δε διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες αποδεικνύει τη μεγαλύτερη ασφάλεια της χρήσης νογαραχαρ στους ασθενείς με προηγούμενο MI.<sup>30</sup> Στατιστικά σημαντική μείωση των MI συμβάντων (8,6% έναντι 11,4% αντίστοιχα, HR=0,73; 95%CI, 0,59-0,91; p=0,01) και αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος παρατηρήθηκε ακόμη στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.<sup>31</sup> Η ωφέλιμη δράση του νογαραχαρ στους ασθενείς με προηγούμενο MI οδήγησε στην πρόσφατη έγκριση του φαρμάκου από τον FDA για χρήση από τους ασθενείς αυτούς.

Οι ασθενείς με ιστορικό PAD αποτελούσαν το 14,3% του συνολικού πληθυσμού της TRA 2°P-TIMI 50.

Αν και τα ποσοστά εμφάνισης του σύνθετου πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου δε διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στην ομάδα του νογαραχαρ και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (11,3% έναντι 11,9% αντίστοιχα, HR=0,94; 95%CI, 0,78-1,14; p=0,53), το νογαραχαρ μείωσε στατιστικά σημαντικά τον αριθμό των ασθενών που έχρηζαν νοσοκομει-



**ΕΙΚΟΝΑ 4. Α.** Καμπύλες Kaplan-Meier του 3ετούς εκτιμώμενου πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου στο σύνολο των ασθενών της TRA 2°P-TIMI 50. Τροποποιημένη εικόνα από τη βιβλιογραφική παραπομπή 28. **Β.** Καμπύλες Kaplan-Meier του 3ετούς εκτιμώμενου πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου στην υποομάδα των ασθενών με MI της TRA 2°P-TIMI 50. Τροποποιημένη εικόνα από τη βιβλιογραφική παραπομπή 30.

ακής εισαγωγής για οξεία ισχαιμία των άκρων συγκριτικά με εικονικό φάρμακο (2,3% έναντι 3,9% αντίστοιχα, HR=0,58; 95%CI, 0,39-0,86; p=0,006) και επαναγγείωσης των περιφερικών αρτηριών συγκριτικά με εικονικό φάρμακο (18,4% έναντι 22,2% αντίστοιχα, HR=0,84; 95%CI, 0,73-0,97; p=0,017).<sup>32</sup> Το εύρημα αυτό πιθανώς αποδίδεται σε ενδεχόμενη επίδραση του νογαραχαρ στην αναδιαμόρφωση των αγγείων και την αγγειακή αιμάτωση, δεδομένου ότι ο PAR-1 ευρίσκεται, εκτός των αιμοπεταλίων και στο ενδοθήλιο.<sup>16</sup> Παρ' όλα αυτά, στην ομάδα του νογαραχαρ παρατηρήθηκαν αυξημένες αιμορραγίες κατά GUSTO συγκριτικά με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (7,4% έναντι 4,5% αντίστοιχα, HR=1,62; 95%CI, 1,21-2,18; p=0,001).<sup>32</sup> Το όφελος που προσφέρει η χρήση του νογαραχαρ στους ασθενείς αυτούς είχε ως αποτέλεσμα την έγκριση της χρήσης του φαρμάκου από τον FDA σε ασθενείς με ισχαιμία



των κάτω άκρων.

Από τους ασθενείς που ελάμβαναν ασπιρίνη, το 40% ελάμβανε <100 mg, το 44% 100-162 και το 16% πάνω από 162 mg. Παρατηρήθηκε πως η προσθήκη του νοραραχαρ δεν αύξησε τις αιμορραγίες, ακόμη και στην υψηλότερη δόση ασπιρίνης. Εδώ παρατηρούμε πως η διαφορά στον ορισμό της χαμηλής, μεσαίας και υψηλής δόσης ασπιρίνης ανάμεσα στις μελέτες TRA-CER και TRA 2°P-TIMI 50 επηρεάζει τα αιμορραγικά συμβάντα.<sup>16</sup> Σε αντίθεση με την TRA-CER, στην TRA 2°P-TIMI 50 δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα αιμορραγικά επεισόδια των ασθενών που ελάμβαναν, ή όχι, θειενοπυριδίνη. Η διαφορά αυτή ίσως οφείλεται στο γεγονός ότι οι δύο μελέτες επιστράτευαν ασθενείς με διαφορετικά κριτήρια ένταξης. Οι ασθενείς της TRA-CER είχαν ενεργό ACS και απαιτείτο η άμεση χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας, σε αντίθεση με την TRA 2°P-TIMI 50 που οι ασθενείς δεν έρχονταν θεραπείας εφόδου.<sup>16</sup> Τα παρόμοια ποσοστά αιμορραγιών υποδεικνύουν πως ο συνδυασμός νοραραχαρ και κλοπιδογρέλης θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τη δευτερογενή πρόληψη της αθηροθρομβωτικής νόσου.

## Συζήτηση και μελλοντικές προοπτικές

Η καθιερωμένη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, αποτελούμενη από ασπιρίνη σε συνδυασμό με θειενοπυριδίνη ή τικαγρελόρη, συνιστά τον ακρογωνιαίο λίθο για τη θεραπεία της αθηροθρόμβωσης. Παρ' όλα αυτά, τα αυξημένα αιμορραγικά συμβάντα ή, αντίθετα, τα επαναλαμβανόμενα ισχαιμικά επεισόδια είναι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας αυτής. Ο σημαντικός ρόλος της θρομβίνης ως του πιο ισχυρού αιμοπεταλιακού αγωνιστή, τα πλεονεκτήματα της αναστολής του PAR-1 και η αναζήτηση νέων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων με βελτιωμένο προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας οδήγησε στην ανάπτυξη του νοραραχαρ, ενός φαρμάκου του οποίου η αξιολόγηση στις κλινικές μελέτες φάσης 3, TRA-CER και TRA 2°P-TIMI 50, ολοκληρώθηκε πρόσφατα.

Αν και οι δύο μελέτες στρατολόγησαν ασθενείς με διαφορετικά κριτήρια ένταξης, τόσο στην TRA-CER, όσο και στην TRA 2°P-TIMI 50 παρατηρήθηκε σημαντικό κλινικό όφελος ως προς τη χρήση του νοραραχαρ στους ασθενείς με MI. Στην TRA-CER αυτό εκφράσθηκε ως σημαντική μείωση των MI τύπου 1, ενώ στην TRA 2°P-TIMI 50 ως μικρότερη συχνότητα εμφάνισης του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου συγκριτικά με το συνολικό πληθυσμό

της μελέτης. Επιπρόσθετα, πρέπει να τονιστεί πως οι ενδοκράνιες αιμορραγίες των MI ασθενών της TRA 2°P-TIMI 50 δεν ήταν σημαντικά αυξημένες ανάμεσα στις ομάδες του νοραραχαρ και του εικονικού φαρμάκου, σε αντίθεση με τους συνολικούς πληθυσμούς των δύο μελετών. Ακόμη, κλινικό όφελος παρατηρήθηκε στην υποομάδα της TRA 2°P-TIMI 50 των ασθενών με PAD, στους οποίους ελαττώθηκε η ανάγκη νοσοκομειακής εισαγωγής. Βάσει των παραπάνω, ο FDA ενέκρινε πρόσφατα τη χρήση του νοραραχαρ [με το εμπορικό όνομα Zontivity® (Merck & Co.)] στους ασθενείς με προηγούμενο MI ή ισχαιμία των κάτω άκρων, αποκλείοντας αυτούς με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού εγκεφαλικού επεισοδίου (TIA). Το αν το νοραραχαρ θα αποτελέσει βοήθημα στην ελάττωση της αθηροθρομβωτικών συμβάντων αναμένεται να αποδειχθεί στην καθημερινή κλινική πράξη. Τέλος, είναι σκόπιμο να πραγματοποιηθούν περαιτέρω μελέτες, στις οποίες θα εξεταστούν εναλλακτικές θεραπευτικές προσεγγίσεις (όπως διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με νοραραχαρ και ασπιρίνη, ή θειενοπυριδίνη, ή τικαγρελόρη, ή μονοθεραπεία με νοραραχαρ) προκειμένου να μειωθούν τα αιμορραγικά συμβάντα ακόμη περισσότερο.

## Βιβλιογραφία

1. Sidhu TS, French SL, Hamilton JR. Differential signaling by protease-activated receptors: implications for therapeutic targeting. *Int J Mol Sci*. 2014, 15: 6169-6183.
2. Kahn ML, Nakanishi-Matsui M, Shapiro MJ, Ishihara H, Coughlin SR. Protease-activated receptors 1 and 4 mediate activation of human platelets by thrombin. *J Clin Invest*. 1999, 103: 879-887.
3. De Candia E, Hall SW, Rutella S, Landolfi R, Andrews RK, De Cristofaro R. Binding of thrombin to glycoprotein Ib accelerates the hydrolysis of Par-1 on intact platelets. *J Biol Chem*. 2001, 276: 4692-4698.
4. Shah R. Protease-activated receptors in cardiovascular health and diseases. *Am Heart J*. 2009, 157: 253-262.
5. Coughlin SR. Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology. *J Thromb Haemost*. 2005, 3: 1800-1814.
6. Angiolillo DJ, Capodanno D, Goto S. Platelet thrombin receptor antagonism and atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2010, 31: 17-28.
7. Andersen H, Greenberg DL, Fujikawa K, Xu W, Chung DW, Davie EW. Protease-activated receptor 1 is the primary mediator of thrombin-stimulated platelet procoagulant activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96: 11189-11193.
8. Goldsack NR, Chambers RC, Dabbagh K, Laurent GJ. Thrombin. *Int J Biochem Cell Biol*. 1998, 30:

- 641–646.
9. Chackalamannil S. Thrombin receptor (protease activated receptor-1) antagonists as potent antithrombotic agents with strong antiplatelet effects. *J Med Chem.* 2006, 49: 5389–5403.
  10. Chackalamannil S, Wang Y, Greenlee WJ et al. Discovery of a novel, orally active himbacine-based thrombin receptor antagonist (SCH 530348) with potent antiplatelet activity. *J Med Chem.* 2008, 51: 3061–3064.
  11. White HD. Oral antiplatelet therapy for atherothrombotic disease: Current evidence and new directions. *Am Heart J.* 2011, 161: 450-461.
  12. Serebruany VL, Kogushi M, Dastros-Pitei D, Flather M, Bhatt DL. The in-vitro effects of E5555, a protease-activated receptor (PAR)-1 antagonist, on platelet biomarkers in healthy volunteers and patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost.* 2009, 102: 111-119.
  13. Goto S, Ogawa H, Takeuchi M et al. Double-blind, placebo-controlled Phase II studies of the protease-activated receptor 1 antagonist E5555 (atopaxar) in Japanese patients with acute coronary syndrome or high-risk coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2010, 31: 2601-2613.
  14. O' Donoghue M. LANCELOT ACS: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a reversible PAR-1 thrombin receptor antagonist in patients with acute coronary syndromes. Presented at the 2010 TCT Congress. September 21-25, 2010. Washington, DC; 2010.
  15. Kalantzi KI, Tsoumani ME, Goudevenos IA, Tselepis AD. Pharmacodynamic properties of antiplatelet agents: current knowledge and future perspectives. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2012, 5: 319-336.
  16. Cho JR, Rollini F, Franchi F, Ferrante E, Angiolillo DJ. Unmet needs in the management of acute myocardial infarction: role of novel protease-activated receptor-1 antagonist vorapaxar. *Vasc Health Risk Manag.* 2014, 10: 177-188.
  17. Kosoglou T, Reyderman L, Tiessen R et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the novel PAR-1 antagonist vorapaxar (formerly SCH 530348) in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012, 68: 249-258.
  18. Kosoglou T, Reyderman L, Kasserra C et al. No differences in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of the thrombin receptor antagonist vorapaxar between healthy Japanese and Caucasian subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012, 68: 291-300.
  19. Storey RF, Kotha J, Smyth S et al. Effects of vorapaxar on platelet reactivity and biomarker expression in non-ST-elevation acute coronary syndromes. The TRACER pharmacodynamic substudy. *Thromb Haemost.* 2014, 111: 883-891.
  20. Becker RC, Moliterno DJ, Jennings LK et al. Safety and tolerability of SCH 530348 in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary intervention: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II study. *Lancet* 2009, 373: 919-928.
  21. Goto S, Yamaguchi T, Ikeda Y, Kato K, Yamaguchi H, Jensen P. Safety and exploratory efficacy of the novel thrombin receptor (PAR-1) antagonist SCH530348 for non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Atheroscler Thromb.* 2010, 17: 156-164.
  22. TRA\*CER Executive and Steering Committees. The Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRA\*CER) trial: study design and rationale. *Am Heart J.* 2009, 158: 327-334. e4.
  23. Morrow DA, Scirica BM, Fox KA et al. Evaluation of a novel antiplatelet agent for secondary prevention in patients with a history of atherosclerotic disease: design and rationale for the Thrombin-Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events (TRA 2 degrees P)-TIMI 50 trial. *Am Heart J.* 2009, 158: 335-341. e3.
  24. Tricoci P, Huang Z, Held C et al. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2012, 366: 20-33.
  25. Leonardi S, Tricoci P, White HD et al. Effect of vorapaxar on myocardial infarction in the thrombin receptor antagonist for clinical event reduction in acute coronary syndrome (TRA-CER) trial. *Eur Heart J.* 2013, 34: 1723-1731.
  26. Whellan DJ, Tricoci P, Chen E et al. Vorapaxar in acute coronary syndrome patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Subgroup analysis from the TRACER trial (Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome). *J Am Coll Cardiol.* 2014, 63: 1048-1057.
  27. Valgimigli M, Tricoci P, Huang Z et al. Vorapaxar, a platelet thrombin-receptor antagonist, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: results from the TRACER trial. *Circulation* 2012, 126: A18805.
  28. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP et al. Vorapaxar in the secondary prevention of Atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2012, 366: 1404-1413.
  29. Morrow DA, Alberts MJ, Mohr JP et al. Efficacy and safety of vorapaxar in patients with prior ischemic stroke. *Stroke* 2013, 44: 691-698.
  30. Scirica BM, Bonaca MP, Braunwald E et al. Vorapaxar for secondary prevention of thrombotic events for patients with previous myocardial infarction: a prespecified subgroup analysis of the TRA 2°P-TIMI 50 trial. *Lancet* 2012, 380: 1317-1324.
  31. Scirica BM, Bonaca MP, Morais J et al. Vorapaxar in patients with diabetes and prior MI: findings from the TRA 2P-TIMI 50 trial. *Circulation* 2013, 128: A10398.
  32. Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA et al. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRA 2°P-TIMI 50. *Circulation* 2013, 127: 1522-1529.
  33. Zhang C, Srinivasan Y, Arlow DH et al. High-resolution crystal structure of human protease-activated receptor 1. *Nature* 2012, 492: 387-392.