

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του vorapaxar στην περιφερική αρτηριακή νόσο

Efficacy and safety of vorapaxar in peripheral arterial disease

Η.Χ. Μοσχονάς,¹
Μ.Ι. Ματσάγκας,² Α.Δ. Τσελέπης¹

I.C. Moschonas,¹
M.I. Matsagkas,² A.D. Tselepis¹

¹Ερευνητικό Κέντρο Αθηροθρόμβωσης/Εργαστήριο Βιοχημείας,
Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων,
²Χειρουργική Κλινική-Αγγειοχειρουργική Μονάδα,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

¹Atherothrombosis Research Centre/Laboratory of Biochemistry,
Department of Chemistry, University of Ioannina,
²Department of Surgery-Vascular Surgery Unit,
Faculty of Medicine, University of Ioannina, Ioannina, Greece

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η περιφερική αρτηριακή νόσος (PAD) συνιστά μια έκφανση της καρδιαγγειακής νόσου (CVD) που προσβάλλει τις περιφερικές αρτηρίες και συνοδεύεται από μειωμένη λειτουργικότητα των άκρων και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικών επεισοδίων. Το κύριο αίτιο εμφάνισης της PAD είναι η αθηροσκλήρωση, μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος που χαρακτηρίζεται από τον σχηματισμό αθηρωματικών πλακών. Η ρήξη της πλάκας επάγει, μεταξύ των άλλων, την παραγωγή θρομβίνης, η οποία συμμετέχει στον καταρράκτη της πήξης και ταυτόχρονα δρα ως αγωνιστής των υποδοχέων που ενεργοποιούνται από πρωτεάσες (PARs). Η θρομβίνη, διαμέσου του PAR-1, ενεργοποιεί κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος οδηγώντας σε περαιτέρω στένωση των πασχόντων αγγείων. Το vorapaxar αποτελεί ισχυρό και εκλεκτικό ανταγωνιστή του PAR-1. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του vorapaxar ως αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα έχουν αξιολογηθεί σε δύο κλινικές μελέτες φάσης 3, οι οποίες περιελάμβαναν και ασθενείς με PAD. Στη μία από τις μελέτες αυτές αποδείχθηκε πως, εκτός από την αποτελεσματικότητά του στους ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI),

ABSTRACT: Peripheral arterial disease (PAD) is a form of systemic cardiovascular disease (CVD) that affects the peripheral arteries, which is accompanied by decreased functionality of the extremities and increased risk of ischemic events. The main cause of PAD is atherosclerosis, a chronic inflammatory disease characterized by the formation of atheromatous plaques. Plaque rupture induces, among others, generation of thrombin, which participates in the coagulation cascade, while acting at the same time as an agonist for protease-activated receptors (PARs). Thrombin, via PAR-1, activates vessel wall cells, leading to further narrowing of the affected vessels. Vorapaxar is a potent and selective PAR-1 antagonist. The safety and efficacy of vorapaxar as an antiplatelet agent have been tested in two phase 3 clinical trials, which also included PAD patients. In one of these trials it was proved that, apart from its efficacy in patients with a previous myocardial infarction (MI), vorapaxar additionally offers clinical benefit in patients with a history of PAD. The latter is probably attributed to the inhibitory activity of vorapaxar regarding PAR-1, since PAR-1 is located not only on platelets but in

Αλέξανδρος Δ. Τσελέπης, MD, PhD
Ερευνητικό Κέντρο Αθηροθρόμβωσης/
Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Χημείας,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, 451 10 Ιωάννινα
Τηλ: 26510-083 65, Fax: 26510-087 85
e-mail: atselep@uoi.gr

Alexandros D. Tselepis, MD, PhD
Atherothrombosis Research Centre/
Laboratory of Biochemistry, Department of Chemistry,
University of Ioannina, GR-451 10 Ioannina, Greece
Tel: (+30) 26510-083 65, Fax: (+30) 26510-087 85
e-mail: atselep@uoi.gr

το vorapaxar προσφέρει κλινικό όφελος και στους ασθενείς με ιστορικό PAD. Το τελευταίο πιθανώς οφείλεται στην ανασταλτική δράση του PAR-1 που εμφανίζει το vorapaxar, καθώς ο PAR-1 εντοπίζεται όχι μόνο στα αιμοπετάλια αλλά επιπρόσθετα στο ενδοθήλιο. Συνεπώς, το vorapaxar έλαβε πρόσφατα την έγκριση του Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) για τη δευτερογενή πρόληψη των ασθενών με ιστορικό ΜΙ ή PAD. Στην παρούσα ανασκόπηση περιγράφονται η παθοφυσιολογία της PAD, τα κυριότερα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά του vorapaxar, καθώς και τα σημαντικότερα ευρήματα των κλινικών μελετών που αιτιολογούν την έγκρισή του ως θεραπευτικού παράγοντα στους παραπάνω ασθενείς.

Λέξεις ευρετηρίου: Αθηροσκλήρωση, θρομβίνη, περιφερική αρτηριακή νόσος, υποδοχέας ενεργοποιούμενος από πρωτεάσες 1, vorapaxar.

1. Εισαγωγή

Η περιφερική αρτηριακή νόσος (Peripheral Arterial Disease, PAD) συνιστά μια έκφανση της καρδιαγγειακής νόσου (CardioVascular Disease, CVD) που προσβάλλει τις περιφερικές αρτηρίες, όπως αυτές των κάτω άκρων, ως επακόλουθο αθηροθρόμβωσης. Προσβάλλει το 10–25% του πληθυσμού άνω των 55 και το 40% του πληθυσμού άνω των 80 ετών^{1,2} και οφείλεται κυρίως σε αθηροσκλήρωση, αλλά και αγγειίτιδα, ή καταστάσεις υπερπηκτικότητας.³ Η PAD χαρακτηρίζεται από σειρά κλινικών εκδηλώσεων, όπως είναι η διαλείπουσα χωλότητα (Intermittent Claudication, IC) και η κρίσιμη ισχαιμία των άκρων (Critical Limb Ischemia, CLI), η οποία ακολουθεί συνήθως την IC. Η IC περιγράφεται ως άλγος κατά τον κάματο, που παρέρχεται με την ανάπαυση, ενώ στη CLI εμφανίζονται άλγος ανάπαυσης και ισχαιμικά έλκη με ή χωρίς γάγγραινα.³ Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με PAD μπορεί να εκδηλώσουν οξεία ισχαιμία των άκρων (Acute Limb Ischemia, ALI) με ή χωρίς προηγούμενα συμπτώματα.⁴ Παράγοντες κινδύνου, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης (Diabetes Mellitus, DM), το κάπνισμα, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία ενοχοποιούνται για την εκδήλωση της PAD και είναι κοινοί στην αθηροθρομβωτική νόσο. Παρόλ' αυτά, οι δύο κυριότεροι εξ' αυτών θεωρούνται ο DM και το κάπνισμα.^{5,6} Οι ασθενείς με PAD εμφανίζουν προοδευτική επιδεί-

the endothelium as well. Consequently, vorapaxar has been recently approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for the secondary prevention of patients with a history of MI or PAD. In the present review the pathophysiology of PAD, the main pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vorapaxar, as well as the most important findings of the clinical trials which justify its approval as a therapeutic agent in the above patients, are described.

Key words: Atherosclerosis, thrombin, peripheral arterial disease, protease-activated receptor 1, vorapaxar.

νωση της λειτουργικότητας των άκρων και μπορεί να χρειασθεί να υποβληθούν σε ακρωτηριασμό ανάλογα με τη βαρύτητα της πάθησης, ενώ η πιθανότητα να υποστούν δευτεροπαθές έμφραγμα του μυοκαρδίου (Myocardial Infarction; MI) ή εγκεφαλικό επεισόδιο είναι ιδιαίτερα αυξημένη.⁷ Συνεπώς, η πρόληψη και η ορθή θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου κρίνονται απαραίτητες.

Στην παρούσα ανασκόπηση περιγράφονται αναλυτικά η παθοφυσιολογία της ανάπτυξης και εξέλιξης της PAD, τα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά του νέου αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου vorapaxar, καθώς και τα δεδομένα των κλινικών μελετών στα οποία βασίστηκε η έγκρισή του για την PAD.

2. Παθοφυσιολογία της PAD

Η κύρια αιτία εμφάνισης της PAD είναι η αθηροσκλήρωση,³ μια προοδευτική, χρόνια φλεγμονώδης νόσος.⁸ Ασθενείς με DM όχι μόνο έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης αθηροσκλήρωσης, αλλά η εξέλιξή της επιταχύνεται λόγω της ύπαρξης του DM.⁹ Στην αθηροσκλήρωση συμβάλλουν η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η ανοσολογική απόκριση, η εναπόθεση αφρωδών κυττάρων στον έσω χιτώνα του πάσχοντος αγγείου και ο πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών κυττάρων, με

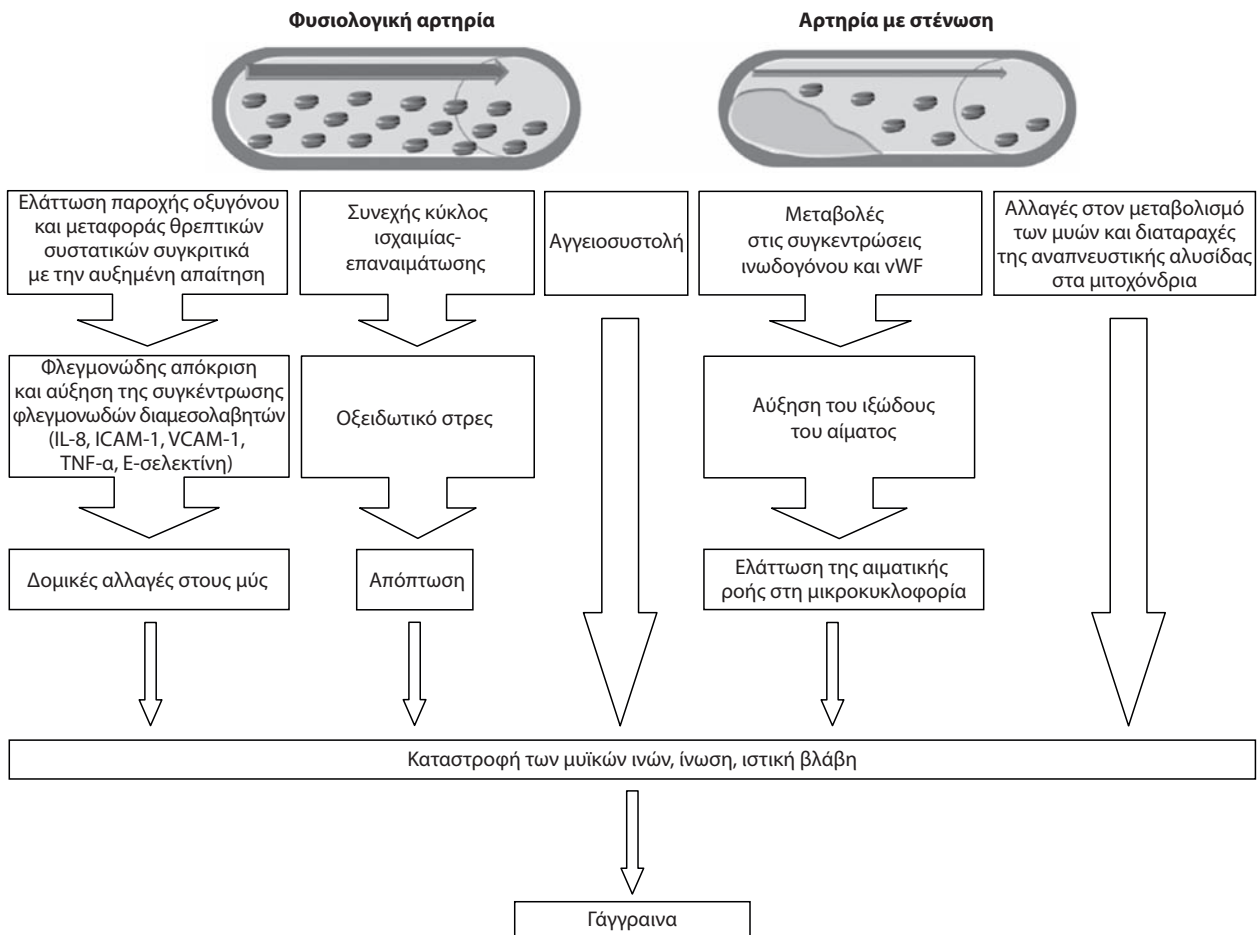
αποτέλεσμα τον σταδιακό σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας. Πλάκες με έντονη φλεγμονώδη διεργασία είναι επιρρεπείς σε ρήξη.⁸ Όταν λάβει χώρα ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, εκτίθενται στον αυλό του αγγείου στοιχεία του υποενδοθηλιακού χώρου, όπως είναι το κολλαγόνο και ο παράγοντας von Willebrand (von Willebrand Factor, vWF), στα οποία προσκολλώνται τα αιμοπετάλια ώστε να ξεκινήσει η διαδικασία σχηματισμού του θρόμβου. Η πυροδότηση του καταρράκτη της πήξης έχει ως αποτέλεσμα τη γένεση της θρομβίνης, ενός ενζύμου που καταλύει την υδρόλυση του ινωδογόνου σε ινώδες.¹⁰

Η θρομβίνη, πέραν του κρίσιμου ρόλου της στον καταρράκτη της πήξης, δρα σε πληθώρα κυτταρικών τύπων διαμέσου των υποδοχέων που ενεργοποιούνται από πρωτεάσες (Protease-Activated Receptors, PARs). Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί τέσσερις PARs, που ονομάζονται PAR-1 έως -4, σύμφωνα με τη σειρά ανακάλυψής τους.¹¹⁻¹⁵ Ο κυριότερος υποδοχέας της θρομβίνης είναι ο PAR-1, λόγω της υψηλής συγγένειας που εμφανίζει το ένζυμο για αυτόν. Ο PAR-1 εκφράζεται στην επιφάνεια των ανθρώπινων αιμοπεταλίων¹⁵ και ενδοθηλιακών κυττάρων.¹⁶ Η θρομβίνη, ενεργοποιώντας τον PAR-1 του ενδοθηλίου, επάγει τη μεταγωγή σήματος μέσω πρωτεϊνών G α και ακολούθως κινασών MAP (Mitogen-Activated Protein Kinases, MAPK) και ERK1/2 (Extracellular signal-Regulated Kinases 1/2), οδηγώντας στη μίτωση, την αγγειακή αναδιαμόρφωση (vascular remodeling) και, τελικά, μέσω της αναδιαμόρφωσης της αθηρωματικής πλάκας, στη βαθμιαία στένωση των περιφερικών αρτηριών που χαρακτηρίζει την PAD και την επακόλουθη μείωση της αιματικής ροής του πάσχοντος αγγείου.^{3,10,17,18} Ταυτόχρονα η θρομβίνη, προσδεδεμένη στα αιμοπετάλια, επάγει έναν προπηκτικό φαινότυπο οδηγώντας στην περαιτέρω παραγωγή θρομβίνης,¹⁹ που συντηρεί έναν φαύλο κύκλο υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

Στα αγγεία που επενδύονται με φυσιολογικό ενδοθήλιο πραγματοποιείται ανεμπόδιστη, νηματοειδής αιματική ροή που οξυγονώνει τους μυϊκούς ιστούς και μεταφέρει ενώσεις που χρησιμοποιούνται για τον μεταβολισμό των αντίστοιχων κυττάρων. Αντίθετα, σε ασθενείς με PAD, οι ενυπάρχουσες στενώσεις ελαττώνουν την παροχή οξυγονωμένου αίματος και τη μεταφορά θρεπτικών συστατικών, ενώ η αιμάτωση των μυϊκών ιστών κατά την άσκηση είναι ελλιπής συγκριτικά με τα φυσιολογικά άτομα.²⁰ Αντίθετα, η επαναφορά στην κατάσταση ανάπαυσης επάγει τη σταδιακή, πλήρη επαναιμάτωση των ιστών. Αυτός ο

συνεχής κύκλος ισχαιμίας-επαναιμάτωσης αποδεικνύεται καταστροφικός εξαιτίας της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species; ROS), όπως είναι το ανιόν του υπεροξειδίου και το υπεροξειδίο του υδρογόνου, οι οποίες προκαλούν δυσλειτουργία των μυϊκών κυττάρων και προάγουν την απόπτωση.²¹ Ακόμη, η μειωμένη παροχή οξυγόνου, συγκριτικά με την αυξημένη απαίτηση, η οποία λαμβάνει χώρα κατά την άσκηση στους ασθενείς με PAD, επάγει τη φλεγμονώδη απόκριση και την αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα φλεγμονωδών διαμεσολαβητών, όπως είναι η ιντερλευκίνη-8 (InterLeukin-8, IL-8), η διαλυτή μορφή του παράγοντα InterCellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1), ο παράγοντας Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1), ο παράγοντας νέκρωσης όγκου- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α) και η E-σελεκτίνη. Τα υψηλότερα επίπεδα φλεγμονωδών παραγόντων στην PAD είναι πιθανό, μεταξύ των άλλων, να επάγουν εν μέρει δομικές αλλαγές στους μύς, όπως είναι η ατροφία. Επιπρόσθετα, η άσκηση κατά την PAD επάγει την έκκριση ενδοθηλίνης, ενός αγγειοσυσταλτικού παράγοντα που δρα διαμέσου των υποδοχέων της και προκαλεί αγγειοσυστολή, αλλά επάγει και την έκκριση μονοξειδίου του αζώτου (Nitric Oxide, NO). Εκτός από τον ρόλο των στενώσεων των αρτηριών που οδηγούν στη μείωση της αιματικής ροής, ένας άλλος παράγοντας που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της PAD είναι οι μεταβολές στη συγκέντρωση του ινωδογόνου και του vWF, οι οποίες είναι δυνατόν να αυξήσουν το ιξώδες του αίματος και να ελαττώσουν επίσης την αιματική ροή, ιδιαίτερα στη μικροκυκλοφορία. Τέλος, αλλαγές στον μεταβολισμό των μυών και στη μιτοχονδριακή λειτουργία (διαταραχές στην αναπνευστική αλυσίδα) συνεισφέρουν στην παθογένεια της PAD.²⁰ Συνολικά, όλες οι παραπάνω μεταβολές συνεπάγονται την καταστροφή των μυϊκών ινών, την ίνωση και την ιστική βλάβη, η οποία μπορεί τελικά να οδηγήσει στη σταδιακή νέκρωση των ιστών, λαμβάνοντας τη μορφή γάγγραινας (εικόνα 1).³

Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με PAD έχουν ιστορικό DM. Ο DM χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη, υπεργλυκαιμία και δυσλιπιδαιμία, παθολογικές καταστάσεις που προάγουν την εμφάνιση και επιδείνωση της PAD, η παθοφυσιολογία της οποίας εντείνεται ευθέως ανάλογα με την αδυναμία ρύθμισης των επιπέδων γλυκόζης και τη χρονική διάρκεια του DM. Η ύπαρξη DM συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα TNF- α και ιντερλευκίνης-6 (InterLeukin-6, IL-6), τα οποία επάγουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης από το



Εικόνα 1. Σχηματική αναπαράσταση της παθοφυσιολογίας της PAD. Τροποποιημένη εικόνα από την παραπομπή 3.

ενδοθήλιο και τη συνεπακόλουθη πρόσδεση αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων σε αυτό. Ακόμη, οι ασθενείς με DM εμφανίζουν μειωμένη παραγωγή NO, με συνέπεια την αυξημένη αιμοπεταλιακή δραστηριότητα και την αναστολή της αγγειοδιαστολής, αυξημένο οξειδωτικό στρες και αυξημένη φλεγμονώδη απόκριση και υπερέκφραση των αιμοπεταλιακών υποδοχέων,²² αν και αυτό φαίνεται να μην αφορά στον PAR-1.²³ Συνεπώς, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που διέπουν την PAD είναι εντονότεροι στους ασθενείς με DM.

3. Θεραπευτική αντιμετώπιση της PAD

Οι μέχρι σήμερα εφαρμοζόμενες στρατηγικές για την αντιμετώπιση της PAD βασίζονται εν μέρει στη διαχείριση ή την εξάλειψη των παραγόντων κινδύνου που ευθύνονται για τη CVD.^{24,25} Ακόμη, χρησιμοποιούνται επεμβατικές μέθοδοι για την επαναγγείωση ασθενών με CLI, όπως είναι η διαδερμική διαλυτική αγγειοπλαστική (Percutaneous Transluminal Angioplasty, PTA),

η τοποθέτηση ενδονάρθηκα (stent) και η χειρουργική παράκαμψη (bypass). Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 23 μελετών ανέφερε πως όλες οι παραπάνω μέθοδοι παρέχουν ίδιες πιθανότητες επιβίωσης σε βάθος τριετίας (OR=1,22, 95%CI, 0,84–1,77) και έχουν την ίδια επίδραση στην ολική θνητότητα (OR=1,07, 95%CI, 0,73–1,56) στους ασθενείς με PAD.²⁶ Παρόλ' αυτά, οι παραπάνω επεμβατικές μέθοδοι κρίνονται μη εφικτές για ένα ποσοστό των ασθενών που αγγίζει το 30%, κυρίως εξαιτίας της έκτασης της αγγειακής βλάβης²⁷ και του υψηλού περιεγχειρητικού κινδύνου.²⁸ Άλλες προσεγγίσεις που βρίσκονται ακόμη σε πειραματικό στάδιο, επιστρατεύουν τη διαγονιδιακή και κυτταρική θεραπεία (όπως είναι η ενδομυϊκή έγχυση μονοπύρηνων κυττάρων από τον μυελό των οστών του ίδιου του πάσχοντος) για την αποφυγή του ακρωτηριασμού και την ανακούφιση των συμπτωμάτων της PAD.^{27,29–31}

Κυρίαρχη θέση στην αντιμετώπιση της PAD κατέχει η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, η οποία αποσκοπεί κατά κύριο λόγο στην πρόληψη των καρδιαγγειακών

συμβάντων.³² Μέχρι σήμερα, οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν πως στη συμπτωματική PAD πρέπει να χορηγείται διά βίου μονοθεραπεία με ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη,³³ ενώ και στην ασυμπτωματική PAD η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μπορεί να μειώσει τα συμβάντα αυτά, καθώς και τον καρδιαγγειακό θάνατο.^{33,34} Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη δεν υπερτερεί της μονοθεραπείας με κάποιο από τα δύο αυτά αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, εκτός και αν υπάρχει ιδιαίτερα υψηλός κίνδυνος για καρδιαγγειακό συμβάν.³⁵ Επιπρόσθετα, συνιστάται η χρήση ασπιρίνης ή/και κλοπιδογρέλης για ορισμένες ανοικτές χειρουργικές επεμβάσεις που διενεργούνται για την αντιμετώπιση της νόσου (bypass κάτωθεν του βουβωνικού συνδέσμου και με συνθετικό μόσχευμα κάτωθεν του γόνατος),^{33,36,37} ενώ συνιστάται η χορήγηση ασπιρίνης πριν και μετά τις ενδαγγειακές επεμβάσεις.³³ Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης δεν έχει πλήρως αποδειχθεί ακόμη στις ενδαγγειακές επεμβάσεις, παρόλ' αυτά χρησιμοποιείται ευρέως σε διεθνή κλίμακα με βάση τις αντίστοιχες μελέτες για τις επεμβάσεις στα στεφανιαία αγγεία.³⁸ Τέλος, θα μπορούσε πιθανόν να βοηθήσει η χορήγηση ανταγωνιστών του υποδοχέα α_{IIb}/β_3 [γλυκοπρωτεΐνη IIb/IIIa (glycoprotein IIb/IIIa; GPIIb/IIIa)] στις ενδαγγειακές επεμβάσεις, όπως έχει αποδειχθεί σε μικρές μελέτες.³⁹ Πρόσφατα, ένα νέο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο, το voraraxar, το οποίο αναστέλλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων διαμέσου του υποδοχέα PAR-1, φαίνεται να συμβάλλει σημαντικά στην αντιμετώπιση της PAD όταν χορηγηθεί παράλληλα με τη συμβατική αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (κυρίως ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη).

4. Voraraxar και PAD

4.1. Φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες του voraraxar

Το voraraxar αποτελεί συνθετικό ανάλογο του φυσικού προϊόντος himbacine, υπό μορφή κρυσταλλικού άλατος.⁴⁰ Εμφανίζει υψηλή συγγένεια για τον PAR-1, γεγονός που το καθιστά ισχυρό και συναγωνιστικό ανταγωνιστή του υποδοχέα αυτού. Η υψηλή συγγένεια του voraraxar για τον PAR-1 αποδίδεται στην εξειδικευμένη πρόσδεσή του σε μια «θήκη» αμινοξέων του υποδοχέα, η οποία δεν επιτρέπει την εύκολη απελευθέρωσή του⁴¹ και του προσδίδει χρόνο ημισείας ζωής για την αποδέσμευση ίσο με 20 ώρες.⁴² Συνεπώς, το voraraxar είναι εκλεκτικό για τον PAR-1 αναστέλλοντας την επαγόμενη από τη θρομβίνη και το ενεργοποιητικό πεπτιδίο του υ-

ποδοχέα της θρομβίνης (Thrombin-Receptor Activating Peptide, TRAP) συσσώρευση των αιμοπεταλίων, αλλά όχι τη συσσώρευση από τη διφωσφορική αδενοσίνη (Adenosine DiPhosphate, ADP), το συνθετικό ανάλογο του θρομβοξανίου A_2 (Thromboxane A_2 , Tx A_2), U46619, το κολλαγόνο, ή το ενεργοποιητικό πεπτιδίο του PAR-4 (PAR-4 Activating Peptide, PAR-4-AP).⁴³ Ακόμη, το voraraxar δεν επηρεάζει τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες από τη θρομβίνη, αφήνοντας έτσι ανέπαφο τον καταρράκτη της πήξης.⁴⁴

Το voraraxar εμφανίζει υψηλή από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα (άνω του 90%) και απορροφάται ταχέως από τον γαστρεντερικό σωλήνα.⁴⁴ Μεταβολίζεται με αργούς ρυθμούς από τα μέλη CYP3A4 και CYP2J2 του κυτοχρώματος P450 προς δύο κύριους μεταβολίτες, έναν ανενεργό (M19) και έναν ενεργό (M20), ο οποίος εμφανίζει την ίδια δράση με το voraraxar.⁴⁵ Συνεπώς, έχει μεγάλο χρόνο ημισείας ζωής στο πλάσμα (159–311 ώρες).⁴⁴ Οι υψηλοί χρόνοι ημισείας ζωής του voraraxar στον PAR-1 και το πλάσμα προσφέρουν παρατεταμένη αντιαιμοπεταλιακή δράση. Το voraraxar απεκκρίνεται κυρίως με τα κόπρανα, ενώ σε μικρότερο ποσοστό (χαμηλότερο του 5%) απομακρύνεται μέσω της νεφρικής κάθαρσης.⁴⁶ Λόγω της αλληλεπίδρασής του με το CYP3A4, δεν πρέπει να συγχωρηγείται με φάρμακα όπως είναι η κετοконаζόλη και η ριφαμπικίνη, καθώς η πρώτη είναι αναστολέας του CYP3A4, ενώ η δεύτερη είναι επαγωγέας του CYP3A και συνεπώς ενδέχεται να μεταβάλλουν την αντιαιμοπεταλιακή του δράση.^{47,48} Αντίθετα, η βαρφαρίνη και άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται μέσω των CYP2C9/CYP2C19 δεν επηρεάζουν το μεταβολικό μονοπάτι του voraraxar και συνεπώς μπορούν να συγχωρηγούνται.⁴⁹ Τέλος, η πρόσληψη τροφής δεν επηρεάζει την αποτελεσματικότητα του voraraxar.⁴⁴

4.2. Κλινικές μελέτες φάσης 3 του voraraxar

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του voraraxar αξιολογήθηκαν σε δύο κλινικές μελέτες φάσης 3, τις TRA-CER (The Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome)^{50,51} και TRA 2°P-TIMI 50 (Thrombin-Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events) στις οποίες συμμετείχαν και ασθενείς με PAD.^{52,53}

4.2.1. TRA-CER. Η TRA-CER ήταν μια τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή πολυκεντρική μελέτη στην οποία αξιολογήθηκαν η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της συγχωρήγησης voraraxar και συμβατικής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ως προς την πρόληψη του καρδιαγ-

γειακού θανάτου, του MI, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, των ασθενών με επαναλαμβανόμενα ισχαιμικά επεισόδια που χρήζουν νοσοκομειακής περίθαλψης, καθώς και των περιπτώσεων επείγουσας στεφανιαίας επαναγγείωσης ασθενών με οξεία στεφανιαία σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (Non-ST segment Elevation Acute Coronary Syndromes ή NSTEMI-ACS).⁵⁰ Στη μελέτη συμμετείχαν 12.944 ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (Non-ST segment Elevation Myocardial Infarction ή NSTEMI), οι οποίοι έλαβαν είτε voraraxar (40 mg δόση φόρτισης και 2,5 mg δόση συντήρησης ημερησίως) είτε εικονικό φάρμακο, σε συνδυασμό με ασπιρίνη ή/και κλοπιδογρέλη. Το σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας (καρδιαγγειακός θάνατος, MI, εγκεφαλικό επεισόδιο, επαναλαμβανόμενη ισχαιμία με νοσοκομειακή επανεισαγωγή, ή επείγουσα στεφανιαία επαναγγείωση) προέκυψε σε αριθμητικά λιγότερους ασθενείς της ομάδας του voraraxar συγκριτικά με τους ασθενείς της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, αλλά η μείωση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική (18,5% έναντι 19,9% αντίστοιχα, HR=0,92, 95%CI, 0,85–1,01, p=0,07). Παρόλ' αυτά, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των αιμορραγικών συμβάντων και ειδικότερα ενδοκράνιας αιμορραγίας (1,1% έναντι 0,2% αντίστοιχα, HR=3,39; 95%CI, 1,78–6,45, p<0,001) στους ασθενείς που έλαβαν voraraxar, γεγονός που οδήγησε στον πρόωρο τερματισμό της μελέτης.⁵¹

Μεταξύ των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη TRA-CER, το 7,2% είχε ιστορικό PAD. Οι ασθενείς αυτοί εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ισχαιμικών (25,3% έναντι 12,2% αντίστοιχα, p<0,001) ή αιμορραγικών συμβάντων (9,1% έναντι 5,0% αντίστοιχα, p=0,004) συγκριτικά με τον υποπληθυσμό που δεν είχε ιστορικό PAD. Το voraraxar έναντι εικονικού φαρμάκου δεν μείωσε σημαντικά το σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας στους ασθενείς με PAD (HR=0,85, 95%CI, 0,64–1,13) έναντι αυτών χωρίς PAD (HR=0,94, 95%CI, 0,85–1,05; $p_{\text{αλληλεπίδρασης}}=0,865$). Ακόμη, το voraraxar έναντι εικονικού φαρμάκου δεν μείωσε σημαντικά το κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας στους ασθενείς με PAD (HR=0,79, 95%CI, 0,58–1,07) έναντι αυτών χωρίς PAD (HR=0,87, 95%CI, 0,78–98, $p_{\text{αλληλεπίδρασης}}=0,787$). Αν και υπήρχε μια τάση για λιγότερα περιστατικά περιφερικής επαναγγείωσης και ακρωτηριασμού των κάτω άκρων στους ασθενείς που έλαβαν voraraxar συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, η μείωση αυτή δεν ήταν

στατιστικά σημαντική (8,1% έναντι 9,0%, HR=0,68, 95%CI, 0,40–1,16, p=0,158 και HR=0,16, 95%CI, 0,02–1,49, p<0,107, αντίστοιχα). Επιπρόσθετα, το ποσοστό της νοσοκομειακής εισαγωγής λόγω ALI ήταν μικρότερο στους ασθενείς της ομάδας του voraraxar (0,5%) έναντι των ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (1,7%), αλλά δεν άγγιξε τη στατιστική σημαντικότητα (p=0,312). Τέλος, το ποσοστό εμφάνισης αιμορραγιών ήταν παρόμοιο στους ασθενείς που έλαβαν voraraxar και σε αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Πρέπει να σημειωθεί πως η παρούσα υπομελέτη υπόκειται σε ορισμένους περιορισμούς. Για παράδειγμα, ο υποπληθυσμός των ασθενών της TRA-CER με PAD ήταν μικρός, μειώνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τη στατιστική ισχύ των παραπάνω αποτελεσμάτων, ενώ η υπομελέτη περιελάμβανε μόνο ασθενείς με συμπτωματική IC και όχι όσους ήταν ασυμπτωματικοί ή είχαν CLI.⁵⁴

4.2.2. TRA 2°P-TIMI 50. Η TRA 2°P-TIMI 50 ήταν μια τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή πολυκεντρική μελέτη στην οποία αξιολογήθηκαν η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της συγχορήγησης voraraxar και συμβατικής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στη δευτερογενή πρόληψη της αθηροθρομβωτικής νόσου. Στη μελέτη συμμετείχαν 26.449 ασθενείς με ιστορικό MI, εγκεφαλικό επεισόδιο, ή PAD, οι οποίοι έλαβαν είτε voraraxar (2,5 mg δόση συντήρησης ημερησίως) είτε εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με ασπιρίνη ή/και κλοπιδογρέλη.⁵² Το σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας (καρδιαγγειακός θάνατος, MI, ή εγκεφαλικό επεισόδιο) προέκυψε σε σημαντικά λιγότερους ασθενείς της ομάδας του voraraxar συγκριτικά με τους ασθενείς της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (9,3% έναντι 10,5% αντίστοιχα, HR=0,87; 95%CI, 0,80–0,94, p<0,001). Παρόλ' αυτά, όπως συνέβη και στην TRA-CER, το ποσοστό εμφάνισης αιμορραγικών συμβάντων και ειδικότερα ενδοκράνιων αιμορραγιών (1,0% έναντι 0,5% αντίστοιχα, HR=1,94, 95%CI, 1,39–2,70, p<0,001) ήταν σημαντικά αυξημένο στους ασθενείς που έλαβαν voraraxar.⁵³

Οι ασθενείς με PAD που συμμετείχαν στη μελέτη TRA 2°P-TIMI 50 αποτελούσαν το 14,3% του συνολικού πληθυσμού της μελέτης. Από αυτούς, το 88% ελάμβανε ασπιρίνη, το 37% ελάμβανε θειενοπυριδίνη, το 28% ελάμβανε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και θειενοπυριδίνη και το 11% ελάμβανε σιλοσταζόλη, πριν τη χορήγηση voraraxar ή εικονικού φαρμάκου. Η συγχορήγηση του voraraxar δεν μείωσε σημαντικά το σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (11,3%

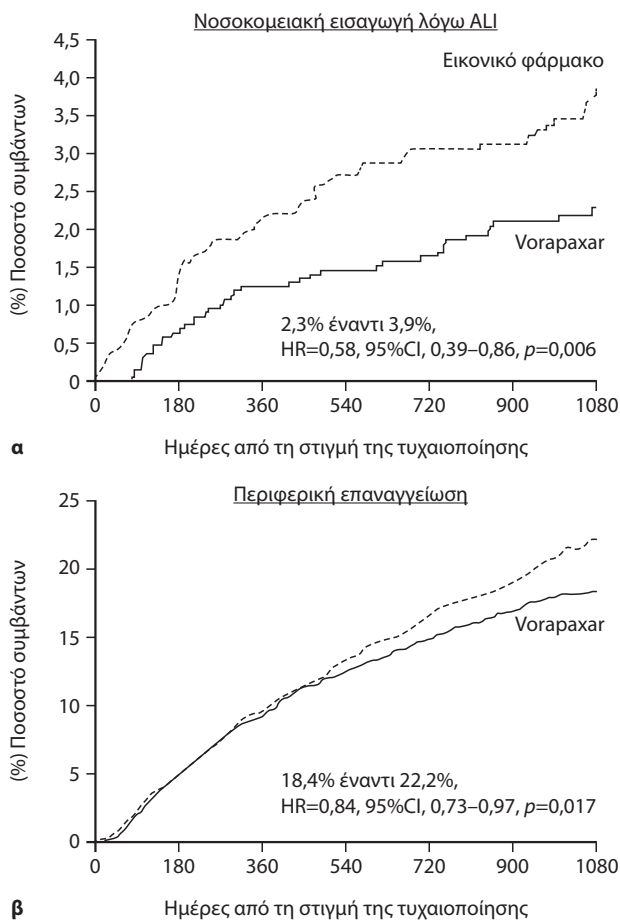
έναντι 11,9% αντίστοιχα, HR=0,94, 95%CI, 0,78–1,14, $p=0,53$). Όμως, η συγχρηρήγηση του vorapaxar μείωσε σημαντικά την ανάγκη για νοσοκομειακή εισαγωγή λόγω ALI (2,3% έναντι 3,9% αντίστοιχα, HR=0,58, 95%CI, 0,39–0,86, $p=0,006$) και περιφερική επαναγγείωση των κάτω άκρων (18,4% έναντι 22,2% αντίστοιχα, HR=0,84; 95%CI, 0,73–0,97, $p=0,017$) (εικόνα 2), τόσο για την επείγουσα (3,1% έναντι 4,7% αντίστοιχα, HR=0,65, 95%CI, 0,46–0,91, $p=0,012$), όσο και την εκλεκτική επαναγγείωση (16,5% έναντι 19,5% αντίστοιχα, HR=0,86, 95%CI, 0,74–0,9995, $p=0,049$). Η μείωση των συμβάντων ALI ήταν εμφανής από τη χρονική στιγμή των 30 ημερών (0% έναντι 0,4%, $p=0,008$) και συνεχίστηκε καθόλη τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών (2,3% έναντι 3,7% αντίστοιχα, HR=0,62, 95%CI, 0,42–0,92). Ταυτόχρονα, όπως συνέβη και στη συνολική μελέτη, η χρήση του vorapaxar αύξησε σημαντικά το σύνολο των αιμορραγικών συμβάντων (7,4% έναντι 4,5% αντίστοιχα, HR=1,62, 95%CI, 1,21–2,18, $p=0,001$), αλλά δεν

αύξησε σημαντικά τις ενδοκράνιες αιμορραγίες (0,9% έναντι 0,4% αντίστοιχα, HR=2,03, 95%CI, 0,82–5,02, $p=0,13$). Ακόμη, το ποσοστό εμφάνισης αιμορραγικών συμβάντων δεν διέφερε ανάμεσα στους ασθενείς που ελάμβαναν (HR=1,61, 95%CI, 1,04–2,50, $p=0,032$) ή όχι θειενοπυριδίνη (HR=1,63, 95%CI, 1,1–2,42, $p=0,016$). Ένας από τους περιορισμούς της παρούσας υπομελέτης που πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν είναι η ετερογένεια της συμβατικής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στην οποία προστέθηκε το vorapaxar, γεγονός που στερεί εν μέρει την εξαγωγή ασφαλούς συμπεράσματος ως προς την αποτελεσματικότητά του.⁵⁵

5. Συμπεράσματα-προοπτικές

Η PAD συνιστά μια μορφή καρδιαγγειακής νόσου των περιφερικών αρτηριών που προκαλεί αναπηρία, νοσηρότητα και θνητότητα. Κύριο αίτιο εμφάνισης της PAD θεωρείται η αθηροσκλήρωση, ενώ ασθενείς με DM έχουν αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν τη νόσο. Οι ασθενείς με PAD παρουσιάζουν πτώση της λειτουργικότητας των άκρων και σε προχωρημένο στάδιο της νόσου ενδέχεται να υποβληθούν σε ακρωτηριασμό, ενώ παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για δευτεροπαθές MI ή εγκεφαλικό επεισόδιο. Η αυξημένη παραγωγή θρομβίνης που παρατηρείται κατά τη ρήξη της πλάκας οδηγεί, διαμέσου του PAR-1, σε ποικίλες κυτταρικές ενεργοποιήσεις, με αποτέλεσμα την επιδείνωση της αγγειακής νόσου στους ασθενείς με PAD, ενώ η ελάττωση της αιματικής ροής προς τον μυϊκό ιστό επάγει τη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες. Επιπρόσθετα, δομικές και μεταβολικές αλλαγές στο μυϊκό κύτταρο, καθώς και διαταραχές στη λειτουργικότητα των μιτοχονδρίων προκαλούν καταστρεπτική ιστική βλάβη, ενώ η συνύπαρξη DM επιδεινώνει όλες τις παραπάνω παθολογικές συνθήκες.

Το vorapaxar αναστέλλει εκλεκτικά την κυτταρική ενεργοποίηση από τη θρομβίνη διαμέσου του υποδοχέα PAR-1, γεγονός που φαίνεται να έχει ευνοϊκή επίδραση στους ασθενείς με PAD, όπως φάνηκε στις δύο κλινικές μελέτες και ειδικότερα στην TRA 2°P-TIMI 50. Στην υποομάδα των ασθενών με PAD της TRA 2°P-TIMI 50 παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των ασθενών που χρειάστηκαν νοσοκομειακή περίθαλψη λόγω οξέος επεισοδίου ισχαιμίας των άκρων καθώς και των περιπτώσεων που χρειάστηκαν περιφερική επαναγγείωση, χωρίς την παράλληλη σημαντική αύξηση των ενδοκράνιων αιμορραγιών. Αντίθετα, στην αντίστοιχη υποομάδα των ασθενών της TRA-CER δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των παραπάνω



Εικόνα 2. Καμπύλες Kaplan-Meier για (α) τη νοσοκομειακή εισαγωγή λόγω ALI και (β) την περιφερική επαναγγείωση των κάτω άκρων, στην υποομάδα των ασθενών με PAD που συμμετείχαν στη μελέτη TRA 2°P-TIMI 50.

καταληκτικών σημείων. Βάσει των δεδομένων της υποομάδας των ασθενών με PAD της TRA 2°P-TIMI 50, το voraraxar έλαβε την έγκριση του Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (US Food and Drug Administration, FDA) για χρήση στη δευτερογενή πρόληψη των ασθενών με ιστορικό PAD και ειδικότερα με ισχαιμία των κάτω άκρων.⁵⁶

Το γεγονός πως το voraraxar ελάττωσε την ανάγκη για περιφερική επαναγγείωση (και μάλιστα της μη επείγουσας) παρατηρήθηκε αργότερα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και αποδόθηκε στο ότι, εκτός από την αντιαιμοπεταλιακή του δράση το φάρμακο αναστέλλει την ενεργοποίηση του ενδοθηλιακού PAR-1, παρεμποδίζοντας την αγγειακή αναδιαμόρφωση με αύξηση της αθηρωματικής πλάκας και την προοδευτική επιδείνωση της ισχαιμίας των άκρων, αλλά το παρατηρούμενο όφελος μπορεί να οφείλεται και σε άλλους, διαφορετικούς και άγνωστους μηχανισμούς.^{55,57} Ένα παρόμοιο φαινόμενο είχε επίσης παρατηρηθεί με το αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο σιλοσταζόλη, έναν αναστολέα των φωσφοδιεστερασών, το οποίο είχε εμφανίσει αυξανόμενο με την πάροδο του χρόνου κλινικό όφελος, δρώντας πιθανώς στο ενδοθήλιο διαμέσου άγνωστων μέχρι σήμερα μηχανισμών.^{58,59}

Πρέπει να σημειωθεί πως ο αριθμός των ασθενών με PAD στην υποομάδα τόσο της μίας, όσο και της άλλης μελέτης ήταν σχετικά μικρός, γεγονός που πιθανώς δυσχεραίνει την εξαγωγή (θετικού ή αρνητικού) ασφαλούς συμπεράσματος ως προς την αποτελεσματικότητα του voraraxar. Συνεπώς, θα περιμένει κανείς να διεξαχθούν επιπλέον μελέτες σε ασθενείς με PAD, στις οποίες θα εξετασθούν η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του voraraxar σε συνδυασμό με τη συμβατική αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, προκειμένου να ισχυροποιηθούν στατιστικά τα δεδομένα των δύο υπομελετών. Τέλος, θα ήταν πιθανώς κλινικά χρήσιμο να αξιολογηθούν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια άλλων θεραπευτικών σχημάτων που θα περιλαμβάνουν το voraraxar στη δευτερογενή πρόληψη ασθενών με PAD, για παράδειγμα ακόμη και η χορήγηση του φαρμάκου ως μονοθεραπεία. Κατ' αυτόν τον τρόπο, ίσως ελαττωθεί περισσότερο η πιθανότητα εμφάνισης αιμορραγικών συμβάντων χωρίς να επηρεαστεί η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Μέχρι τότε και με βάση τα ως σήμερα δεδομένα, το voraraxar θα μπορούσε να χορηγηθεί ως επιπλέον θεραπεία στη συνήθη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς με PAD που παρουσιάζουν ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακές επιπλοκές.

Βιβλιογραφία

1. Norman PE, Eikelboom JW, Hankey GJ. Peripheral arterial disease: Prognostic significance and prevention of atherothrombotic complications. *Med J Aust* 2004, 181:150–154
2. Bergiers S, Vaes B, Degryse J. To screen or not to screen for peripheral arterial disease in subjects aged 80 and over in primary health care: A cross-sectional analysis from the belfrail study. *BMC Family Pract* 2011, 12:39
3. Murali Krishna S, Moxon JV, Golledge J. A review of the pathophysiology and potential biomarkers for peripheral artery disease. *Int J Mol Sci* 2015, 16:11294–11322
4. Walker TG. Acute limb ischemia. *Tech Vasc Interv Radiol* 2009, 12:117–129
5. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013, 382:1329–1340
6. Rhee SY, Kim YS. Peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J* 2015, 39:283–290
7. Subherwal S, Patel MR, Kober L et al. Peripheral artery disease is a coronary heart disease risk equivalent among both men and women: Results from a nationwide study. *Eur J Prev Cardiol* 2015, 22:317–325
8. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med* 2014, 276:618–632
9. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002, 287:2570–2581
10. Coughlin SR. Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology. *J Thromb Haemost* 2005, 3: 1800–1814
11. Vu TK, Hung DT, Wheaton VI et al. Molecular cloning of a functional thrombin receptor reveals a novel proteolytic mechanism of receptor activation. *Cell* 1991, 64:1057–1068
12. Nystedt S, Emilsson K, Wahlestedt C et al. Molecular cloning of a potential proteinase activated receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, 91:9208–9212
13. Ishihara H, Connolly AJ, Zeng D et al. Protease-activated receptor 3 is a second thrombin receptor in humans. *Nature* 1997, 386:502–506
14. Xu WF, Andersen H, Whitmore TE et al. Cloning and characterization of human protease-activated receptor 4. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, 95:6642–6646
15. Kahn ML, Zheng YW, Huang W et al. A dual thrombin receptor system for platelet activation. *Nature* 1998, 394:690–694
16. Kataoka H, Hamilton JR, McKemy DD et al. Protease-activated receptors 1 and 4 mediate thrombin signaling in endothelial cells. *Blood* 2003, 102:3224–3231
17. Patterson C, Stouffer GA, Madamanchi N et al. New tricks for old dogs: nonthrombotic effects of thrombin in vessel wall biology. *Circ Res* 2001, 88:987–997
18. Davi G and Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007, 357:2482–2494
19. Sims PJ, Wiedmer T, Esmon CT et al. Assembly of the platelet prothrombinase complex is linked to vesiculation of the platelet plasma membrane. *J Biol Chem* 1989, 264:17049–17057

20. Hiatt WR, Armstrong EJ, Larson CJ et al. Pathogenesis of the limb manifestations and exercise limitations in peripheral artery disease. *Circ Res* 2015, 116:1527–1539
21. McDermott MM. Lower extremity manifestation of peripheral artery disease: the pathophysiologic and functional implications of leg ischemia. *Circ Res* 2015, 116:1540–1550
22. Thiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World J Diabetes* 2015, 6:961–969
23. Jacobsche-Policht U, Bednarska-Chabowska D, Sadakierska-Chudy A et al. Expression of the PAR-1 protein on the surface of platelets in patients with chronic peripheral arterial insufficiency - preliminary report. *Adv Clin Exp Med* 2014, 23:159–167
24. Fadini GP, Agostini C, Avogaro A. Autologous stem cell therapy for peripheral arterial disease meta-analysis and systematic review of the literature. *Atherosclerosis* 2010, 209:10–17
25. Lawall H, Bramlage P, Amann B. Stem cell and progenitor cell therapy in peripheral artery disease. A critical appraisal. *Thromb Haemost* 2010, 103:696–709
26. Jones WS, Dolor RJ, Hasselblad V et al. Comparative effectiveness of endovascular and surgical revascularization for patients with peripheral artery disease and critical limb ischemia: Systematic review of revascularization in critical limb ischemia. *Am Heart J* 2014, 167:489–498
27. Davies MG. Critical limb ischemia: Cell and molecular therapies for limb salvage. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2012, 8:20–27
28. Aranguren XL, Verfaillie CM, Luttun A. Emerging hurdles in stem cell therapy for peripheral vascular disease. *J Mol Med* 2009, 87:3–16
29. Gupta R, Tongers J, Losordo DW. Human studies of angiogenic gene therapy. *Circ Res* 2009, 105:724–736
30. De Haro J, Acin F, Lopez-Quintana A et al. Meta-analysis of randomized, controlled clinical trials in angiogenesis: Gene and cell therapy in peripheral arterial disease. *Heart Vessels* 2009, 24:321–328
31. Matoba S, Tatsumi T, Murohara T et al. Long-term clinical outcome after intramuscular implantation of bone marrow mononuclear cells (therapeutic angiogenesis by cell transplantation (TACT) trial) in patients with chronic limb ischemia. *Am Heart J* 2008, 156:1010–1018
32. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002, 324:71–86
33. Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012, 141(Suppl 2):e669S–690S
34. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011, 58:2020–2045
35. Mohler ER, 3rd. Combination antiplatelet therapy in patients with peripheral arterial disease: is the best therapy aspirin, clopidogrel, or both? *Catheter Cardiovasc Interv* 2009, 74(Suppl 1):S1–S6
36. Brown J, Lethaby A, Maxwell H et al. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, 8:CD000535
37. Belch JJ, Dormandy J, Biasi GM et al. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg* 2010, 52:825–833, 33.e1–2
38. Tepe G, Zeller T, Albrecht T et al. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med* 2008, 358:689–699
39. Dorffler-Melly J, Mahler F, Do DD et al. Adjunctive abciximab improves patency and functional outcome in endovascular treatment of femoropopliteal occlusions: initial experience. *Radiology* 2005, 237:1103–1109
40. Doller D, Chackalamannil S, Czarniecki M et al. Design, synthesis, and structure-activity relationship studies of himbacine derived muscarinic receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett* 1999, 9:901–906
41. Zhang C, Srinivasan Y, Arlow DH et al. High-resolution crystal structure of human protease-activated receptor 1 bound to the antagonist vorapaxar. *Nature* 2012, 492:387–392
42. Cho JR, Rollini F, Franchi F et al. 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
43. 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
44. Kalantzi KI, Tsoumani ME, Goudevenos IA et al. Pharmacodynamic properties of antiplatelet agents: current knowledge and future perspectives. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012, 5:319–336
45. Ghosal A, Lu X, Penner N et al. Identification of human liver cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of SCH 530348 (vorapaxar), a potent oral thrombin protease-activated receptor 1 antagonist. *Drug Metab Dispos* 2011, 39:30–38
46. Ueno M, Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Mechanism of action and clinical development of platelet thrombin receptor antagonists. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010, 8:1191–1200
47. Kosoglou T, Statkevich P, Kumar B et al. The effect of multiple doses of ketoconazole or rifampin on the single- and multiple-dose pharmacokinetics of vorapaxar. *J Clin Pharmacol* 2013, 53:540–549
48. French SL, Arthur JF, Tran HA et al. Approval of the first protease-activated receptor antagonist: Rationale, development, significance, and considerations of a novel anti-platelet agent. *Blood Rev* 2015, 29:179–189
49. Kosoglou T, Zhu Y, Xuan F et al. Vorapaxar, an oral PAR-1 receptor antagonist, does not affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *Eur J Clin Pharmacol* 2012, 68:1509–1516
50. The 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

51. Tricoci P, Huang Z, Held C et al. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2012, 366:20–33
52. Morrow DA, Scirica BM, Fox KAA 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°P)-TIMI 50 trial. *Am Heart J* 2009, 158:335–341.e3
53. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012, 366:1404–1413
54. Jones WS, Tricoci P, Huang Z et al. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease and acute coronary syndrome: Insights from Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER). *Am Heart J* 2014, 168:588–596
55. Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA et al. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease. Results from TRA2°P-TIMI 50. *Circulation* 2013, 127:1522–1529
56. Moschonas IC, Goudevenos JA, Tselepis AD. Protease-activated receptor-1 antagonists in long-term antiplatelet therapy. Current state of evidence and future perspectives. *Int J Cardiol* 2015, 185:9–18
57. Hiatt WR. Vorapaxar prevents progression of peripheral arterial disease. *Nat Rev Cardiol* 2013, 10:367–368
58. Pande RL, Hiatt WR, Zhang P et al. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. *Vasc Med* 2010, 15:181–188
59. Brass EP. Intermittent claudication: new targets for drug development. *Drugs* 2013, 73:999–101

Ημερομηνία Υποβολής 20/09/2015
Ημερομηνία Αποδοχής 07/10/2015