

VORAPAXAR V KLINICKÝCH STUDIÍCH

J. Špinar, J. Vítovec, L. Špinarová

Souhrn

Dosavadní protideštičková strategie u akutních i chronických stavů má závažnou slabinu – tou je selhání léčby či snížení léčebné odpovědi u významného procenta léčených. Výsledkem je přetrvávání hyperaktivity trombocytů a riziko rozvoje trombotické komplikace. Schůdnou a logickou cestou je proto přechod na léčbu účinnějšími přípravky. Takovými přípravky jsou dnes již dostupný ireverzibilní inhibitor receptoru ADP, tj. prasugrel, či inhibitor reverzibilní, tj. ticagrelor. V tomto článku uvádíme výsledky klinického zkoušení s inhibitorem destičkových receptorů PAR 1 – vorapaxarem (SCH530348). Studie TRACER je mezinárodní klinická studie u 12 944 nemocných s akutním koronárním syndromem s ST elevacemi. Primární cíl složený z úmrtí na kardiovaskulární příčiny, infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, hospitalizace pro ischemii nebo urgentní revaskularizace. Studie byla předčasně ukončena po vyhodnocení bezpečnosti podávané medikace. Přidání vorapaxaru ke standardní léčbě nesnížilo významně primární cíl, naopak zvýšilo krvácení, včetně intrakraniálního krvácení. Studie TRA-2P TIMI 50 byla multicentrická, dvojitě slepá studie. Zařazování byli nemocní po infarktu myokardu nebo po cévní mozkové příhodě minimálně dva týdny, maximálně však 12 měsíců. Zařazeno bylo 26 449 nemocných. Ve třetím roku se primární cíl kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda vyskytl u 1 028 (9,3 %) nemocných léčených vorapaxarem a u 1 176 (10,5 %) nemocných léčených placebem, což bylo vysoce statisticky významné ($p < 0,001$). Studie TRA-2P TIMI 50 je jednou z neúspěšnějších studií v historii a významnou měrou se na tom podílela Česká republika.

Klíčová slova

antiagregační léčba – vorapaxar – infarkt myokardu – sekundární prevence

Abstract

Vorapaxar in clinical studies. Current anti-platelet strategies for acute and chronic cases have one serious weakness – the failure of therapy or reduced response to therapy in a significant percentage of patients. The result of this is the ongoing hyperactivity of thrombocytes and the risk of development of thrombotic complications. One practical and logical solution would therefore be the introduction of treatment using more effective substances, such as the now-available prasugrel, an irreversible ADP inhibitor, and ticagrelor, a reversible inhibitor. This article presents the results of a clinical test using vorapaxar (SCH530348), a PAR-1 inhibitor for platelet receptors. The TRACER study is an international clinical study of 12,944 patients with acute coronary syndrome with ST elevations. The study primarily focused on mortality due to cardiovascular causes, myocardial infarctions, strokes, hospitalisation for ischemia or urgent revascularisation. The study was terminated prematurely following evaluation of the safety of medication administered. The addition of vorapaxar to standard therapy did not lead to a significant reduction in the primary goals of the study, but to increased bleeding, including intracranial bleeding. The TRA-2P TIMI 50 study was a multicentric, double-blind study. It focused on patients who suffered myocardial infarction or stroke for a minimum period of 2 weeks and maximum of 12 months following incidence. 26,449 patients were involved in the study. In the 3rd year the primary goal of cardiovascular mortality, myocardial infarction or stroke occurred in 1,028 (9.3%) patients treated with vorapaxar and in 1,176 (10.5%) patients treated with a placebo, a highly significant result in statistical terms ($p < 0.001$). Historically, the TRA-2P TIMI 50 study is one of most successful in the field, with a major contribution being made by the Czech Republic.

Keywords

antiaggregat therapy – vorapaxar – myocardial infarction – secondary prevention

Primární hemostáza hraje klíčovou roli v rychlé reparaci poškozené cévní stěny. Trombocyty se však uplatňují i za patologických okolností při formaci trombů v procesu aterotrombózy. Aktivace destiček může být zprostředkována více podněty, nejdůležitějšími působky jsou adenosindifosfát (ADP), tromboxan A₂ (TXA₂) a trombin. Vlastní adheze je zprostředkována von Willebrandovým faktorem [1].

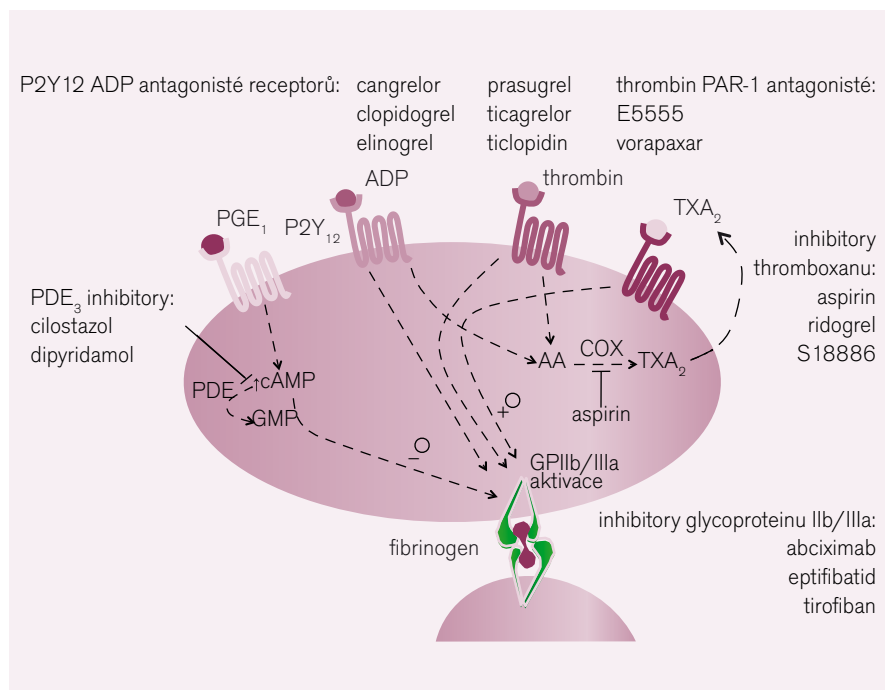
Dnes umíme úspěšně inhibovat všechny působky (obr. 1), problémem však je, že s mírou jejich inhibice sice klesá riziko trombotické komplikace, ale též zákonitě stoupá riziko krvácení. Proto vždy volíme strategii s posouzením konkrétní situace, tedy poměru rizika trombotické komplikace na straně jedné a rizika krvácení na straně druhé. Například při akutním riziku uzavření věnčitě

tepny u nestabilní anginy pectoris neváháme s aplikací duální protideštičkové léčby (zpravidla blokadou adenosinové i tromboxanové cesty aktivace) spolu s terapií anti-koagulační (zpravidla nízkomolekulárním či nefrakcionovaným heparinem). Krátkodobé zvýšení rizika krvácení je výrazně převyšeno snížením rizika vzniku infarktu myokardu. Naopak, je-li riziko nízké – například při stabilizované angině pectoris –, volíme strategii méně razantní s jedním protideštičkovým lékem – kyselinou acetylsalicylovou (ASA) nebo inhibicí aktivace cesty ADP, zpravidla podáním clopidogrelu.

Dosavadní protideštičková strategie u akutních i chronických stavů má nicméně závažnou slabinu – tou je selhání léčby či snížení léčebné odpovědi u významného procenta léčených. U části nemocných, označovaných jako semirespondeři (event. hyporespondeři) či dokonce nonrespondeři, není odpověď na podanou medikaci – na kyselinu acetylsalicylovou či clopidogrel – dostatečně rychlá či má pouze slabý projev. Výsledkem je přetrvávání hyperaktivity trombocytů a riziko rozvoje trombotické komplikace.

Nejčastějšími příčinami rezistence na kyselinu acetylsalicylovou a clopidogrel jsou (kromě vysoké non-compliance ze strany pacienta) zejména variabilní absorpce, suboptimální podaná dávka, polymorfismus systémů bioaktivace, zvýšený obrát trombocytů a jejich nadměrná aktivace (při trombotóze, diabetu či kouření), komedikace interferující buď s vazbou kyseliny acetylsalicylové na aktivní místo cyklooxygenázy (zejména nesteroidními antiflogistiky, nejčastěji ibuprofenem), nebo s bioaktivací clopidogrelu (nejčastěji s inhibitory protonové pumpy).

Schůdnou a logickou cestou je proto přechod na léčbu účinnějšími přípravky se spolehlivějším účinkem, který nezávisí na bioaktivaci. Takovými přípravky jsou dnes již dostupný ireverzibilní inhibitor receptoru



Obr. 1. Místa působení antiagregačních léků.

Tab. 1. Výsledky studie TRACER.

	Placebo (n = 6 471)	Vorapaxar (n = 6 473)	HR	p
primární cíl	19,9 %	18,5 %	0,92	0,072
KV úmrtí	3,8 %	3,8 %	1,00	0,96
infarkt myokardu	12,5 %	11,1 %	0,88	0,021
CMP	2,1 %	1,9 %	0,93	0,61
hospitalizace pro ischemii	1,5 %	1,6 %	1,14	0,42
urgentní revaskularizace	3,5 %	3,8 %	1,07	0,49
trombóza stentu	1,5 %	1,7 %	1,12	0,54
celková mortalita	6,1 %	6,5 %	1,05	0,52

ADP, tj. prasugrel, či inhibitor reverzibilní, tj. ticagrelor. V tomto článku uvádíme výsledky klinického zkoušení s inhibitorem destičkových receptorů PAR-1 – vorapaxarem (SCH530348).

Studie TRACER byla prezentována na americkém kardiologickém kongrese v Orlando na podzim 2011 a referovali jsme o ní v minulém čísle Kardiologické revue [2–3]. Proto jen stručně uvádíme:

TRACER – Thrombin-Receptor Antagonist Vorapaxar in Acute Coronary Syndromes

Studie TRACER je mezinárodní klinická studie u 12 944 nemocných s akutním koronárním syndromem s ST elevacemi. Primární cíl byl složený z úmrtí na kardiovaskulární příčiny, infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, hospitalizace pro ischemii nebo urgentní revaskularizace.

Studie byla předčasně ukončena po vyhodnocení bezpečnosti podávané medikace. Průměrná doba sledování byla 502 dní (od 349 do 667) a primární cíl se vyskytl u 1 031 nemocných z 6 473 dostávajících vorapaxar oproti 1 102 nemocných z 6 471 dostávajících placebo (18,5 % vs 19,9 %) (obr. 2 a tab. 1).

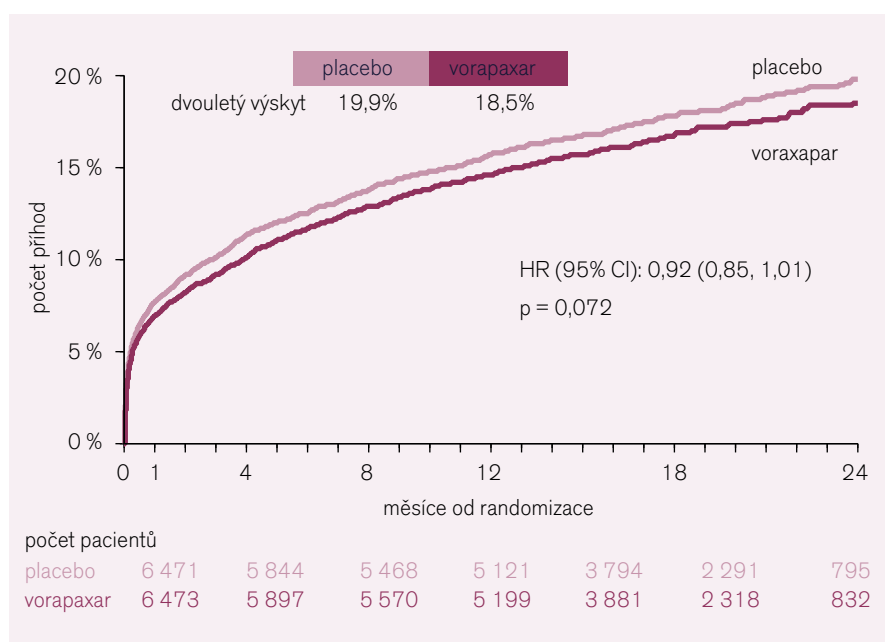
Smišený cíl úmrtí, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda byl u 822 nemocných na aktivní léčbě a u 910 nemocných na placebo (14,7 % vs 16,4 %, p = 0,02). Výskyt závažného krvácení byl 7,2 % na aktivní léčbě a 5,2 % na placebo (p < 0,01). Intrakraniální krvácení bylo 1,1 % vs 0,2 % (p < 0,001) (obr. 3). Výskyt nekrvácivých nežádoucích účinků byl v obou skupinách stejný.

Závěr: Přidání vorapaxaru ke standardní léčbě nesnížilo významně primární cíl, naopak zvýšilo krvácení, včetně intrakraniálního krvácení.

Studie byla zklamáním, proto se s napětím čekalo na další velkou studii, tentokrát u chronické ischemické choroby srdeční, známé jako TRA-2P TIMI 50, jejíž výsledky byly prezentovány na 61. kongresu American College of Cardiology 24.–27. 3. 2012 v Chicagu [4].

TRA-2P TIMI 50 – Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events

Studie TRA-2P TIMI 50 byla multicentrická, dvojité slepá studie prováděná ve 32 zemích a 1 032 centrech. Největší centrum na světě byla Interní kardiologická klinika Fakultní ne-



Obr. 2. Primární cíl ve studii TRACER.

mocnice Brno, kdy na tomto pracovišti bylo randomizováno a do studie zařazeno 302 nemocných. Vedoucím centra byl prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., a koordinátorem studie vedoucí koronární jednotky MUDr. Mgr. Jiří Pařenica, Ph.D.

Zařazování byli nemocní po infarktu myokardu nebo po cévní mozkové příhodě minimálně dva týdny, maximálně však 12 měsíců. Nevhodní byli nemocní, kteří měli plánováno nějaké revaskularizační řešení – PTCA či CABG. Pacienti byli randomizováni na léčbu vorapaxarem či placebem v poměru 1 : 1 a veškerá doprovodná medikace včetně thienopyridinů byla povolena.

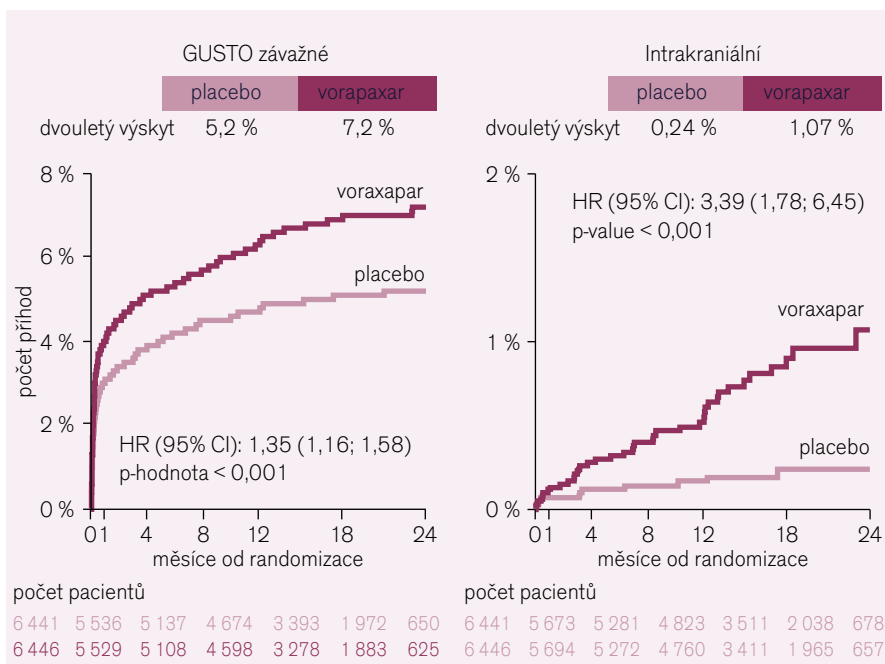
V lednu 2011 byl ukončen nábor a průměr sledování byl 24 měsíců. Na zasedání bezpečnostní komise byl zjištěn vyšší výskyt krvácení do mozku u nemocných, kteří měli v anamnéze cévní mozkovou příhodu, a tato větev byla zastavena.

Primární cíl studie byl kardiovaskulární mortalita, nefatální infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a opakovaná ischemie vedoucí k revaskularizaci. Velmi pozorně byl sledován výskyt krvácení, které bylo klasifikováno jednak systémem GUSTO, jednak TIMI klasifikací pro krvácení.

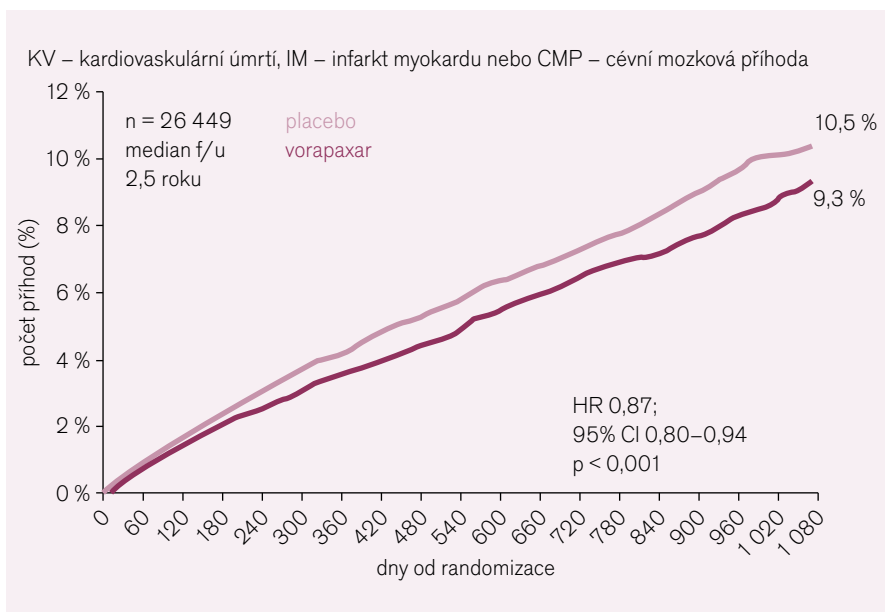
Zařazeno bylo 26 449 nemocných od září 2007 do listopadu 2009, vorapaxar dostalo 13 225 nemocných, placebo 13 244 (tab. 2).

Nemocní po infarktu myokardu užívali v 98,1 % kyselinu acetylsalicylovou (ASA) v obou větvích a v 77,9 %, resp. 78,4 % thienopyridiny (většinou clopidogrel). Po cévní mozkové příhodě to bylo v případě ASA pouze 81,2 %, resp. 88,2 % a thienopyridin užívalo 36,8 % nemocných v obou větvích. Celkem užívalo ASA 94 % nemocných. Hypolipidemickou medikaci mělo 12 032 nemocných (91,0 %) ve větvi s vorapaxarem a 12 131 (91,7 %) v placebově větvi. Blokátor systému renin-angiotenzin-aldosteron 9 714 (73,5 %), resp. 9 871 (74,6 %) nemocných. Průměrná doba sledování byla 30 měsíců, nejdelší sledování bylo 49 měsíců. Studie byla ukončena v lednu 2012, poslední návštěvy probíhaly na podzim 2011.

Ve třetím roku se primární cíl kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda vyskytl u 1 028 (9,3 %) nemocných léčených vorapaxarem a u 1 176 (10,5 %) nemocných léčených placebem, což bylo vysoce statisticky významné ($p < 0,001$) (tab. 3, obr. 4, 5).



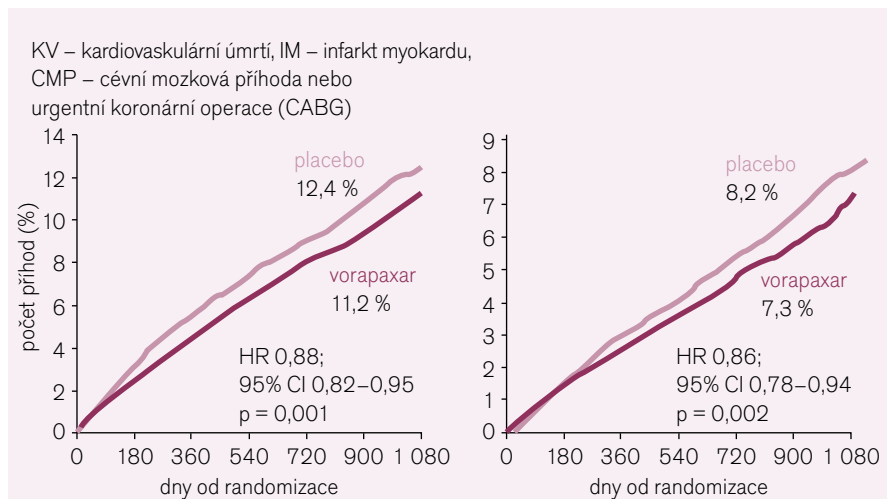
Obr. 3. Krvácení ve studii TRACER.



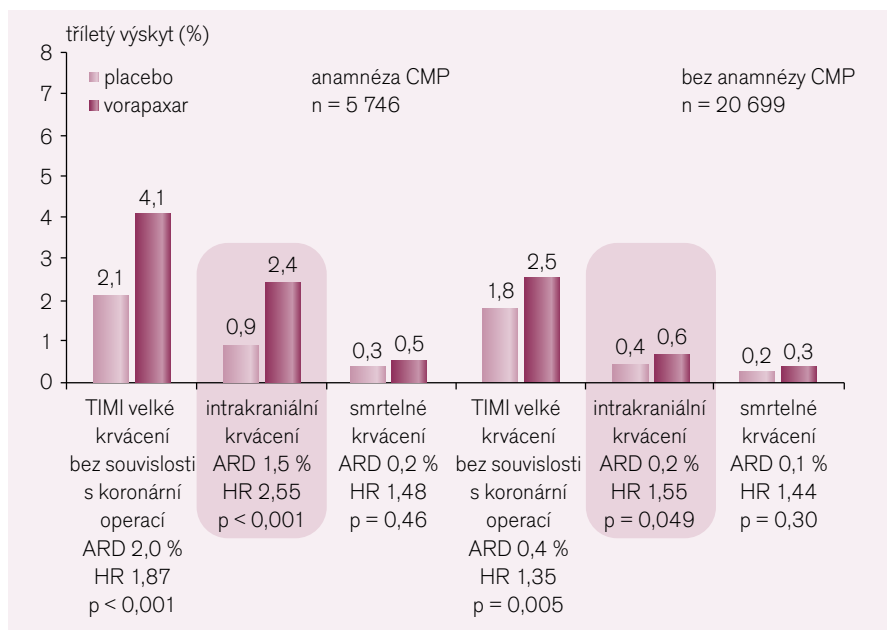
Obr. 4. Primární cíl ve studii TRA-2P TIMI 50.

Tab. 2. Vstupní charakteristika souboru.

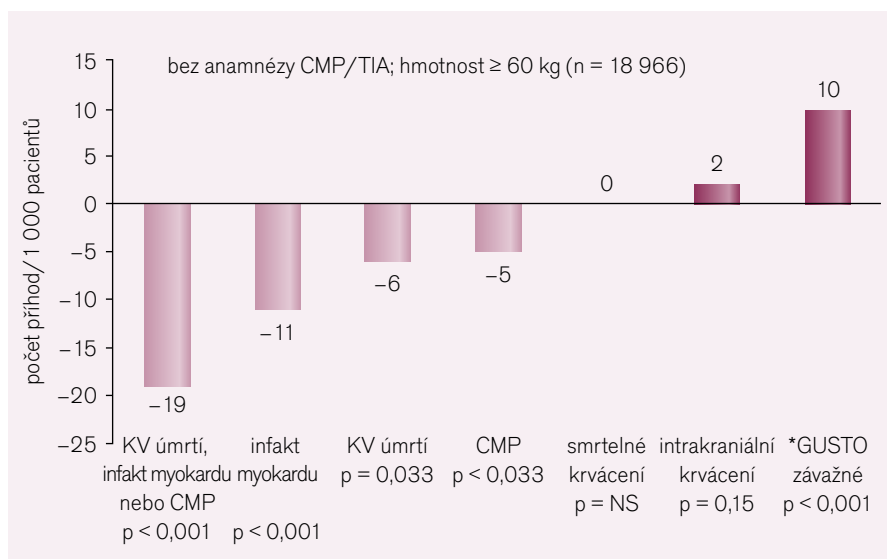
Charakteristika	Vorapaxar (n = 13 225)	Placebo (n = 13 224)
věk (medián)	61	61
nad 75 let – n (%)	1 514 (11,4)	1 506 (11,4)
ženy – n (%)	3 154 (23,8)	3 172 (24,0)
infarkt myokardu – n (%)	8 898 (67,3)	8 881 (67,2)
ischemická CMP – n (%)	2 435 (18,4)	2 448 (18,5)
onemocnění periferních cév – n (%)	1 892 (14,3)	1 895 (14,3)
diabetes mellitus – n (%)	3 368 (25,5)	3 356 (25,4)
hypertenze – n (%)	9 047 (68,4)	9 127 (69,0)
dyslipidemie	10 983 (83,1)	11 011 (83,3)



Obr. 5. Sekundární cíle ve studii TRA-2P TIMI 50.



Obr. 6. Krvácení ve studii TRA-2P TIMI 50.



Obr. 7. Souhrn klinických výsledků a krvácení ve studii TRA-2P TIMI 50.

Tento vysoce pozitivní efekt byl vyvážen zvýšeným výskytem krvácení (tab. 3, obr. 6).

Předchozí klinické studie nedaly jasný výsledek, zda přidání dalšího antiagregačního léku ke kyselině acetylsalicylové a clopidogrelu přinese další prospěch pro nemocného. Klinická studie TRA-2P TIMI 50 toto jasně prokázala, tento klinický prospěch je ale vyvážen zvýšeným výskytem krvácení, ne však krvácení smrtelného, jehož výskyt byl v obou větvích stejný. Tento výsledek se objevil velmi časně a přetrvával po celou dobu studie.

Během studie bezpečnostní komise doporučila pozastavení větve nemocných s anamnézou cévní mozkové příhody. Proto byla provedena samostatná analýza nemocných bez anamnézy CMP a ta zjistila významný prospěch z léčby u těchto pacientů. U 3 846 nemocných byl navíc další infarkt myokardu v anamnéze a zde bylo snížení primárního cíle o 23%! Nejzávažnější komplikací bylo intrakraniální krvácení, které bylo častější u nemocných léčených vorapaxarem. Při další analýze se zjistilo, že intrakraniální krvácení se vyskytlo pouze u 0,2% nemocných bez anamnézy CMP a u 0,8% nemocných s anamnézou CMP. Důležité je, že nebyl zvýšen výskyt smrtelného krvácení.

Obr. 7 shrnuje výsledky studie TRA-2P TIMI.

Závěr

Při léčbě 1 000 nemocných vorapaxarem, přidaným k standardní antiagregační léčbě se zabrání:

- 19 kardiovaskulárním příhodám, infarktu myokardu či cévní mozkové příhodě
- 11 infarktům myokardu
- 6 kardiovaskulárním úmrtím
- 5 cévním mozkovým příhodám
- nezvýší se smrtelné krvácení
- 2 nemocní budou mít navíc intrakraniální krvácení
- 10 nemocných bude mít navíc závažné krvácení

Studie TRA-2P TIMI 50 je jednou z nejspěšnějších studií v historii a významnou měrou se na tom podílela Česká republika. V České republice bylo zařazeno 1 356 nemocných ve 23 centrech, to je 59 nemocných na jedno centrum, což znamenalo nejlepší nábor na světě. Národním koordinátorem byl prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., který touto formou všem řešitelům v České republice moc děkuje a těší se na další spolupráci v rámci TIMI skupiny.

Tab. 3. Výsledky studie TRA-2P TIMI 50.

	Vorapaxar (n = 13 225)	Placebo (n = 13 224)	HR	p
primární cíl n (%)	1 028 (9,3)	1 176 (10,5)	0,87	< 0,001
KV úmrtí nebo infarkt myokardu n (%)	789 (7,3)	913 (8,2)	0,86	0,002
KV úmrtí n (%)	285 (2,7)	319 (3,0)	0,89	0,15
infarkty myokardu n (%)	564 (5,2)	673 (6,1)	0,83	0,001
CMP n (%)	315 (2,8)	324 (2,8)	0,97	0,73
krvácení – GUSTO závažné n (%)	438 (4,2)	267 (2,5)	1,66	< 0,001
TIMI krvácení n (%)	1 759 (15,8)	1 241 (11,1)	1,46	< 0,001
smrtelné krvácení n (%)	29 (0,3)	20 (0,2)	1,46	0,19
intrakraniální krvácení n (%)	102 (1,0)	53 (0,5)	1,94	< 0,001

Literatura

1. Karetová D. Aktuality v antiagregační léčbě. *Medicína po promoci* 2011; 12: 45–46.
2. Špinar J, Vítovec J. Novinky z American Heart Association 2011. *Kardiol Rev* 2012; 14: 49–51.
3. Tricoci P, Huang Z, Held C et al. TRACER Investigators. Thrombin-Receptor Antagonist Vorapaxar in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2012; 366: 20–33.

4. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP et al. TRA 2P–TIMI 50 Steering Committee and Investigators. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012; 366: 20–33.

5. Meadows TA, Bhatt DL. Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation. *Circ Res* 2007; 100: 1261–1275.

6. Desai NR, Bhatt DL. The state of periprocedural antiplatelet therapy after recent trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 571–583.

Doručeno do redakce 5. 4. 2012

Přijato po recenzi 24. 4. 2012

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC¹
prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC²
prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC²

¹ Interní kardiologická klinika FN Brno, LF MU a ICRC, Brno

² I. interní kardiologická klinika FN u sv. Anny, LF MU a ICRC, Brno
jspinar@fnbrno.cz