

TERAPIA ANTIAGGREGANTE PIASTRINICA: COSA C'È DI NUOVO

C. Carrescia, R. Carletti, M. Valgimigli

Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara.

Il ruolo centrale delle piastrine nella fisiopatologia della sindrome coronarica acuta (SCA) e nelle complicanze post-angioplastica percutanea (PCI) ha portato allo sviluppo di farmaci antiaggreganti che sono tutt'oggi il cardine nel trattamento dei pazienti con sindrome coronarica acuta o che vengono sottoposti a PCI¹. Al momento sono solo 2 le famiglie di antiaggreganti (acido acetilsalicilico e tienopiridine) disponibili per via orale per la prevenzione a breve e lungo termine delle complicanze aterotrombotiche nei pazienti con SCA o post-PCI².

L'utilizzo di questi farmaci di routine nella pratica clinica ha migliorato significativamente l'outcome di questi pazienti. Diversi trial di grosso impatto scientifico hanno confermato il beneficio clinico della doppia terapia antiaggregante, acido acetilsalicilico (ASA) + tienopiridina, nei pazienti ad alto rischio³⁻⁸. Nonostante i buoni risultati della doppia terapia antiaggregante, in termini di riduzione di eventi cardiovascolari, un discreto numero di pazienti non ne trae alcun beneficio, continuando a sviluppare eventi⁹. Da qui è nata l'esigenza di sviluppare terapie con miglior profilo clinico rispetto a quelle attualmente in uso¹⁰⁻¹¹.

Dopo quasi dieci anni di stasi, il campo dei farmaci antiaggreganti piastrinici sta vivendo una stagione di relativa innovazione. Cercheremo quindi di focalizzarci sulle molecole emergenti che si trovano attualmente in fase di sperimentazione già avanzata.

Prasugrel

Il prasugrel è una tienopiridina di terza generazione che, come il clopidogrel, è un antagonista irreversibile del recettore piastrinico P2Y₁₂ per l'adenosina difosfato (ADP), prevenendo così la degranolazione piastrinica e il rila-

scio da parte delle piastrine attivate di mediatori pro-infiammatori e pro-trombotici, inibendo anche la trasformazione dei recettori GPIIb/IIIa nella loro forma attiva che lega la piastrina al fibrinogeno. La molecola che viene assunta per via orale è un pro-farmaco, così come il clopidogrel, pertanto necessita della conversione epatica da parte del citocromo P450 per attivarsi ed esercitare l'azione antiaggregante. Viene rapidamente assorbito e metabolizzato, con un tempo medio per raggiungere la concentrazione ematica massima del metabolita attivo di circa 30 minuti¹²⁻¹³. L'emivita media del metabolita attivo del prasugrel è di circa 3.7 ore; viene eliminato prevalentemente dall'emuntorio renale (70%)¹⁴.

A differenza del clopidogrel, di cui solo circa il 15% della dose assunta viene metabolizzata dal citocromo P450 e risulta quindi attiva, mentre il restante 85% viene idrolizzato da un'esterasi e inattivato, il prasugrel viene interamente e rapidamente convertito da una carbossilesterasi a tiolactone (R-95913), che a sua volta verrà poi trasformato nel metabolita attivo (R-138727) da diversi isotipi del citocromo P, in particolare CYP3A e CYP2B6¹⁵.

Secondo quanto dimostrato da studi pre-clinici, è fino a 10 volte più potente ed ha un'insorgenza d'azione più rapida rispetto al clopidogrel¹⁶.

Alcuni studi di fase I su soggetti umani sani non trattati con ASA hanno dimostrato che l'inibizione dell'aggregazione piastrinica era maggiore con un'unica dose di prasugrel da 60 mg che con un'unica dose da 300 mg di clopidogrel e che il dosaggio di mantenimento di 10 mg di prasugrel presentava una maggiore inibizione dell'aggregazione piastrinica rispetto al clopidogrel 75 mg. Inoltre, nei volontari sani sembra che la resistenza alla tienopiridina sia meno frequente con una dose di 60 mg di prasugrel che con 300 mg di clopidogrel¹⁷. Questi dati hanno risvegliato l'interesse nel valutare prasugrel per la prevenzione di eventi trombotici in seguito a PCI. La maggiore efficacia di prasugrel rispetto a clopidogrel è stata osservata anche in un altro studio¹⁸, in cui sono stati presi in considerazione non più e non solo pazienti sani, ma pazienti con coronaropatia stabile (angina cronica, pregressa angina instabile, pregresso infarto acuto del miocardio non necessariamente sottoposti ad intervento di rivascularizzazione). In particolare va sottolineato che questi pazienti, a differenza di quelli presi in considerazione dagli studi precedenti, erano già in terapia con Cardioaspirina. In senso specifico, questo lavoro era teso a valutare la maggior efficacia di prasugrel rispetto a clopidogrel nell'inibire l'aggregazione piastrinica, misurata come attività piastrinica massima (MPA) ed indice di reattività piastrinica, inibendo il recettore P2Y₁₂. I risultati sono stati molto incoraggianti perché hanno mostrato che sia la dose di carico di 60 mg che quella di mantenimento di 10 mg, valutata nei 28 giorni successivi alla prima somministrazione, determinavano una maggiore e più rapida inibizione piastrinica rispetto al clopidogrel (dose carico di 300 mg e dose di mantenimento di 75 mg) in una categoria di pazienti con coronaropatia stabile già in trattamento con Cardioaspirina. In particolare, questa maggiore capacità di antiaggregazione era determinata da una più elevata concentrazione di metabolita attivo di prasugrel rispetto al metabolita attivo di clopidogrel nei campioni di sangue prelevati sia dopo la somministrazione della dose di carico che di quella di mantenimento.

La sperimentazione JUMBO TIMI 26, studio randomizzato di fase 2, è stata disegnata per valutare la posologia più adeguata e sicura sia del dosaggio

di carico sia di quello di mantenimento di prasugrel rispetto alla terapia standard con clopidogrel. Nel complesso, questi dati hanno dimostrato che il trattamento con prasugrel comportava, in pazienti sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione percutanea elettiva o d'urgenza e pretrattati con Cardioaspirina e, a discrezione dell'operatore, con inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa, basse percentuali di sanguinamento; in particolare, vi erano basse percentuali di sanguinamenti maggiori, di sanguinamenti significativi (maggiori e/o minori) e di necessità di trasfusione successivamente a PCI. In ultimo si osservava, rispetto al trattamento con clopidogrel, una più alta, ma non significativa, frequenza di sanguinamenti minori. Sebbene la percentuale di sanguinamento, molto più bassa rispetto a quella attesa, in particolare per il gruppo clopidogrel, renda necessaria molta cautela nella valutazione della sicurezza del prasugrel, nello stesso tempo questi risultati hanno spinto alla realizzazione di un importante studio di fase 3 per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia clinica di questa tienopiridina di nuova generazione ¹⁹.

Riguardo questo argomento si deve fare riferimento ad un altro studio di fase 2, randomizzato ed in doppio cieco, il PRINCIPLE-TIMI 44, in cui pazienti con coronaropatia nota sottoposti a rivascolarizzazione percutanea sono stati pretrattati, dopo la randomizzazione, con una dose di carico di 60 mg di prasugrel o 600 mg (dose doppia rispetto a quella approvata) di clopidogrel e successivamente con una dose di mantenimento di 10 mg di prasugrel o 150 mg di clopidogrel (anch'essa doppia rispetto a quella approvata). I risultati hanno mostrato che il prasugrel aveva un significativo maggior potere di inibizione sull'aggregazione piastrinica, sia nella misurazione effettuata dopo 6 ore dalla dose di carico (prasugrel $74.8 \pm 13\%$ vs clopidogrel $31.8 \pm 21.1\%$) che dopo 14 giorni dall'inizio della dose di mantenimento (prasugrel $61.3 \pm 17.8\%$ vs clopidogrel $46.1 \pm 21.3\%$).

Da ultimo, sebbene nello studio non vi fosse un end-point clinico, va detto che entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati e non vi sono stati sanguinamenti maggiori, né dopo la dose di carico né dopo quella di mantenimento ²⁰.

Lo studio TRITON-TIMI 38, infine, è una sperimentazione clinica di fase 3, internazionale, multicentrica, randomizzata ed in doppio cieco, in cui sono stati randomizzati 13608 pazienti con sindrome coronarica acuta (angina-NSTEMI e STEMI); i due gruppi sono stati trattati con prasugrel (dose di carico 60 mg, dose di mantenimento 10 mg al giorno) vs. clopidogrel (dose di carico 300 mg, dose di mantenimento 75 mg al giorno). Tutti i soggetti arruolati in questo studio sono stati trattati anche con ASA. La durata del trattamento è stata di un minimo di sei mesi fino ad un massimo di 15 (obiettivo di trattamento medio: 12 mesi) ²¹. Gli end-point primari considerati sono stati: morte per cause cardiovascolari, infarti miocardici e stroke non fatali per la valutazione dell'efficacia del farmaco, e la presenza di sanguinamenti maggiori per la valutazione della sicurezza. I risultati hanno mostrato una maggiore efficacia di prasugrel rispetto a clopidogrel in termini di significativa riduzione dell'end point di efficacia combinato, necessità di target vessel revascularization urgente e trombotosi dello stent. Questa riduzione di trombotosi è stata molto marcata e ha riguardato, per quanto riguarda i DES, sia la fase acuta che subacuta (primi 30 giorni dall'impianto), e anche la fase tardiva ²².

Il gruppo prasugrel ha però mostrato una significativa maggior percentuale di sanguinamenti maggiori ed in particolare, sia di sanguinamenti non fata-

li che di sanguinamenti fatali. La conclusione del TRITON-TIMI 38 indica dunque una maggior capacità antiaggregante del prasugrel rispetto al clopidogrel, confermata dalla minor incidenza di eventi ischemici, compresa la trombosi, indipendentemente dallo stent impiantato (BMS o DES), ma anche un significativo aumento dei sanguinamenti maggiori, inclusi quelli fatali, sebbene la mortalità totale non sia statisticamente differente nei due gruppi.

La riflessione da fare di fronte a questi dati è che risulta quanto mai importante effettuare un'attenta valutazione del paziente con sindrome coronarica acuta, considerando contestualmente sia il rischio ischemico che di trombosi dopo rivascolarizzazione percutanea con impianto di stent ma anche il rischio emorragico, prima di scegliere la terapia antiaggregante più adatta. In pazienti anziani con storia di sanguinamenti, ad esempio, potrebbe essere più sicura una doppia antiaggregazione con ASA e clopidogrel; viceversa, nei pazienti con diabete mellito, insufficienza renale e molteplici fattori di rischio, l'associazione ASA + prasugrel parrebbe migliore. Sono necessari, tuttavia, in questa direzione, studi nuovi e più approfonditi, tesi alla valutazione della scelta più sicura ed efficace nel trattamento antiaggregante doppio in setting specifici di pazienti ²³.

Cangrelor

Il cangrelor è un analogo dell'ATP, che presenta un'elevata affinità per i recettori P2Y₁₂, per i quali si comporta da antagonista reversibile dose-dipendente il cui effetto cessa circa 20 minuti dopo l'interruzione della somministrazione e senza effetto rebound sull'attività piastrinica. L'unica via di somministrazione è endovenosa ed è attivo dal momento dell'infusione: non richiede infatti alcuna conversione enzimatica per esercitare il suo effetto. Raggiunge rapidamente lo steady-state ed ha un'emivita brevissima, di 2.6-3.3 minuti ²⁴. Studi condotti su animali con dosi terapeutiche di cangrelor hanno dimostrato l'inibizione dell'aggregazione piastrinica ADP-indotta associata a effetto anti-trombotico senza un significativo aumento del tempo di sanguinamento ²⁵⁻²⁹. Questi modelli pre-clinici hanno dimostrato una separazione tra l'aumento del tempo di sanguinamento e l'inibizione piastrinica e un rapido ritorno alla normale funzione piastrinica non appena si interrompe il trattamento con cangrelor ²⁵⁻²⁷. Studi su modelli canini hanno dimostrato l'efficacia nella prevenzione della formazione di trombi ²⁵⁻²⁶. Il cangrelor, inoltre, riduce il numero e la dimensione degli emboli in studi condotti su modelli tromboembolici di conigli ²⁸ e, quando associato all'utilizzo di fibrinolitici, riduce la dose di fibrinolitico necessaria per ottenere la ricanalizzazione dell'arteria su modelli canini ²⁹. Pertanto, sembra che il cangrelor possa potenzialmente prevenire la formazione di trombi e ridurre la formazione di emboli, oltre a ricanalizzare il lume arterioso e migliorarne il flusso sanguigno se usato in associazione a fibrinolitici.

Il trial STEP-AMI ha studiato l'infusione continua di cangrelor associato all'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) in 101 pazienti con STEMI. I pazienti sono stati randomizzati in 3 bracci: cangrelor (280 µg/min), t-PA dose piena, o dose ridotta di t-PA (50 mg) più una di 3 dosi di cangrelor: 35, 140 o 280 µg/min. L'endpoint primario, efficacia della trombolisi valutata come flusso TIMI 3 a 60 min, non è cambiato significativamente in presenza o assenza del cangrelor. Il cangrelor somministrato da solo non ha mostrato al-

cun effetto sulla riperfusione; anche se il numero di pazienti che hanno raggiunto più del 70% di risoluzione del tratto ST si è dimostrato maggiore in chi aveva ricevuto trattamento combinato cangrelor e t-PA. In questo studio il farmaco è stato ben tollerato dai pazienti di tutti i bracci in assenza di eventi clinici avversi maggiori o sanguinamenti maggiori³⁰.

Uno studio di fase II è stato condotto su pazienti con angina instabile e infarto miocardico acuto non-Q³¹. I pazienti ricevevano cangrelor a dosi crescenti in associazione con aspirina, nitrati (se necessari) e terapia scoagulante. Lo steady-state veniva raggiunto in circa 30 minuti di infusione di cangrelor, e il livello medio di inibizione piastrinica era simile per dosi comprese tra 0.2 e 2.0 µg/kg al minuto. Aumentando l'infusione di cangrelor > 2 µg/kg al minuto si raggiungeva circa l'80% di inibizione piastrinica, e per dosi comprese tra 2 e 4 µg/kg al minuto il 74% dei pazienti aveva raggiunto il 100% di inibizione. Sono stati numerosi gli eventi avversi, in particolare nella puntura di accesso; nessun sanguinamento maggiore è stato riportato, così come non sono state riportate correlazioni tra i sanguinamenti e le dosi di cangrelor.

Da citare un altro trial di fase II, disegnato per valutare la sicurezza e la tollerabilità del cangrelor su 91 pazienti con angina instabile o infarto miocardico acuto non-STEMI, in cui i pazienti sono stati randomizzati a ricevere infusione continua di cangrelor 4 µg/kg al minuto versus placebo per 72 ore, in associazione con ASA e eparina a basso peso molecolare³². Il cangrelor ha raggiunto lo steady-state calcolato come concentrazione plasmatica pari a 401 ng/ml ed è stato eliminato rapidamente dalla circolazione (44.3 ± 6.4 l/h). Gli effetti avversi del cangrelor sono risultati simili a quelli del placebo, compresi i sanguinamenti. Gli episodi di angina sono stati significativamente inferiori nel gruppo del cangrelor, anche se un episodio di angina instabile si è verificato dopo 27 ore di infusione di cangrelor, probabilmente da mettere in relazione con la riattivazione piastrinica.

Trial Clinici di fase 2 hanno considerato la sicurezza e l'efficacia del cangrelor in pazienti con intervento di PCI programmato. In uno studio clinico che confrontava cangrelor e clopidogrel in pazienti con cardiopatia ischemica durante PCI, un piccolo gruppo di 13 pazienti con non-STEMI ha ricevuto il farmaco a una dose di 2 µg/kg al minuto (n=8) o 4 µg/kg al minuto (n=5). Il cangrelor ha portato ad un'inibizione dell'aggregazione piastrinica pressoché totale in 4 minuti dall'inizio dell'infusione mentre il clopidogrel ha raggiunto solo il 60% di inibizione³³. La normale funzione piastrinica è stata ripristinata dopo un'ora dalla sospensione del cangrelor.

Sono stati riportati i risultati di uno studio in due fasi di sicurezza e tollerabilità del cangrelor³⁴. I pazienti ricevevano ASA 325 mg ed eparina in infusione; nella prima parte dello studio 200 pazienti sono stati randomizzati a infusione continua di cangrelor a 1, 2, o 4 µg/kg al minuto o placebo, iniziati prima della coronarografia e continuati per 18-24 ore. Quattro pazienti (8%) in terapia con le dosi più alte di cangrelor hanno avuto sanguinamenti maggiori, mentre nessuno nel gruppo placebo (p=.052). Alle dosi minori di cangrelor non si è evidenziata alcuna relazione tra dose e incidenza di sanguinamenti minori. È da sottolineare che altri fattori di rischio per sanguinamento hanno confuso l'associazione tra aumento dei sanguinamenti maggiori e il cangrelor, incluso l'utilizzo concomitante degli inibitori delle GPIIb/IIIa e la rivascolarizzazione chirurgica. I pazienti nel gruppo placebo hanno avuto un maggior

numero di reinterventi tra la prima settimana e la fine dello studio, che potrebbe indicare un beneficio ritardato per l'inibizione dei mediatori pro-infiammatori. La seconda parte dello studio ha coinvolto 199 pazienti con PCI programmata randomizzati a ricevere cangrelor 4 µg/kg al minuto o abciximab per la durata della PCI. cangrelor è stato ben tollerato da tutti i pazienti, e non si sono verificati episodi di sanguinamento maggiori o minori secondo classificazione TIMI. Il tempo di sanguinamento nei pazienti trattati con cangrelor era circa il doppio rispetto al gruppo placebo, e in quelli trattati con abciximab era circa tre volte maggiore. Si è verificato l'1% di trombocitopenia nei pazienti trattati con cangrelor, rispetto al 7% del gruppo trattato con abciximab ($p=.025$). In entrambe le parti dello studio si è avuta una rapida inibizione dell'aggregazione piastrinica ex-vivo con un ritorno alla funzione piastrinica normale in soli 15 minuti dalla sospensione dell'infusione del farmaco. I pazienti in trattamento con abciximab hanno mantenuto un'inibizione dell'aggregazione piastrinica per più di 24 ore.

Il cangrelor sarà oggetto di studio in due trial di fase 3, prospettici, randomizzati, doppio-cieco, controllo³⁵⁻³⁶. L'obiettivo del trial CHAMPION-PLATFORM sarà di valutare se l'efficacia del cangrelor sia superiore al placebo in aggiunta alla terapia standard in più di 4000 pazienti con PCI programmata non pretrattati con clopidogrel. I pazienti saranno randomizzati a clopidogrel (carico di 600 mg, mantenimento 75 mg/die) e a cangrelor (carico 30 µg/kg, mantenimento 4 µg/kg al minuto). L'endpoint clinico composito di morte, infarto miocardico, o rivascolarizzazione per ischemia documentata sarà valutato entro 48 ore di infusione di cangrelor.

Il secondo trial di fase 3, CHAMPION-PCI, si propone di valutare la superiorità, o almeno la non inferiorità del cangrelor rispetto al clopidogrel in pazienti con indicazione a PCI³⁷⁻³⁸. Verranno randomizzati circa 9000 pazienti a bolo di cangrelor di 30 µg/kg e infusione di mantenimento 4 µg/kg al minuto per un massimo di 4 ore a partire dall'inizio della procedura di PCI programmata, o un bolo seguito da infusione di placebo + una dose di carico di clopidogrel durante la PCI.

L'endpoint combinato valutato dopo 48 ore sarà composto da morte, infarto miocardico e rivascolarizzazione urgente.

In conclusione, il cangrelor è un potente antagonista piastrinico dei recettori P2Y₁₂ per l'ADP, con breve durata d'azione, che può essere utile quando si necessita di rivascolarizzazione chirurgica. Nei confronti farmacodinamici con il clopidogrel ha dimostrato superiorità nell'inibizione dell'aggregazione piastrinica anche quando era già stata somministrata una dose di carico adeguata del clopidogrel³³.

Quando entrambi i farmaci vengono somministrati contemporaneamente, il clopidogrel non è capace di esercitare il suo effetto antiaggregante. I risultati di diversi studi, infatti, ci indicano che la forte affinità del cangrelor per i recettori P2Y₁₂ arresta la conversione del clopidogrel nel suo metabolita attivo durante tutta la durata di infusione di cangrelor. Inoltre, il metabolita attivo del clopidogrel è altamente instabile, e anche per una dose di carico di 600 mg il legame ai recettori P2Y₁₂ non avviene prima di almeno due ore³⁸.

Tutto questo potrebbe avere un grosso impatto clinico ed è un punto interrogativo ancora aperto. Il cangrelor è infatti un farmaco potenzialmente molto utile nei pazienti in fase acuta, vista la sua rapidità d'azione e l'altret-

tanto rapido rientro alla normale funzione piastrinica non appena finita l'infusione. La maggior parte di quei pazienti però, SCA sottoposti a PCI, dovranno essere trattati a lungo termine con terapia orale antiaggregante, ma come e soprattutto quando, visto che, se la terapia di mantenimento iniziata contemporaneamente all'infusione di cangrelor non è efficace, e se si inizia dopo l'interruzione dell'infusione di cangrelor, c'è un gap importante nell'inibizione piastrinica.

Ticagrelor (AZD6140)

Il ticagrelor, così come il cangrelor, è un analogo dell'ATP che agisce attraverso un legame reversibile ad alta affinità e specificità con il recettore P2Y₁₂. Studi di fase 1 hanno chiarito la farmacodinamica del ticagrelor, che raggiunge la massima concentrazione plasmatica da 1.5 a 3 ore dopo la somministrazione per via orale, con raggiungimento dello steady-state dopo 2-3 giorni. Il ticagrelor non richiede attivazione metabolica e porta all'inibizione quasi completa dell'aggregazione piastrinica ADP mediata; è stato inoltre individuato un metabolita attivo con potenza analoga rispetto alla molecola di origine, che contribuisce al mantenimento dell'attività antiplastrinica del ticagrelor. L'emivita di eliminazione, invece, varia fra le 6 e le 12 ore³⁹⁻⁴⁰.

Con un dosaggio di 300 e 400 mg/die, il ticagrelor ha dimostrato una percentuale di inibizione dell'attività piastrinica (IPA) costantemente superiore al 90% in un periodo di 24 ore dopo la somministrazione, mentre con un dosaggio di 100 mg/die l'IPA a 24 ore scende attorno al 57%⁴¹.

Il trial di fase 2 DISPERSE⁴², condotto su 200 pazienti con malattia aterosclerotica, mirava alla conferma della dose efficace del ticagrelor, confrontando l'associazione ASA 75/100 mg + ticagrelor a vari regimi di dosaggio (50, 100 o 200 bid o 400/die) con la classica associazione ASA 75/100 mg + clopidogrel 75 mg/die. Dosaggi a partire da 100 mg/bid di ticagrelor hanno consentito il raggiungimento di un'inibizione piastrinica più rapida e spinta rispetto al clopidogrel (IPA rispettivamente > 90% e circa 60%), con solo un sanguinamento maggiore in un paziente con regime di assunzione del ticagrelor 400 mg/die. Il ticagrelor, quindi, risulta essere ben tollerato, con un profilo di eventi avversi simile rispetto a quello del clopidogrel. Nel trial di fase 2 DISPERSE-II⁴³, 990 pazienti con NSTEMI-ACS sono stati randomizzati a ricevere, in aggiunta all'acido acetilsalicilico, una dose di ticagrelor 90 o 180 mg/bid oppure clopidogrel 75mg/die per 12 settimane. Metà dei pazienti che assumevano ticagrelor aveva ricevuto una dose di carico di 270 mg, mentre l'altra metà aveva iniziato la terapia con la dose di mantenimento. Gli outcomes dello studio erano come endpoint primari l'incidenza dei sanguinamenti, gli eventi cardiovascolari maggiori (MI, morte cardiovascolare, stroke), oltre che la determinazione dell'inibizione piastrinica. Non sono state rilevate differenze significative di sanguinamento fra i due gruppi, con incidenze simili di sanguinamenti minori e maggiori. Al contrario, il ticagrelor ha dimostrato, pur non raggiungendo la significatività statistica, un trend favorevole nella riduzione di infarto del miocardio, specialmente con il regime di 180 mg/bid (incidenza di MI 5.6% nel gruppo clopidogrel vs 3.8 e 2.5% nel gruppo ticagrelor 90 mg bid e 180 mg bid, p rispettivamente 0.41 e 0.06). Anche se il tica-

grelor ha dimostrato di essere ben tollerato, alcuni eventi avversi, come ad esempio lo sviluppo di dispnea e bradicardia, necessiteranno di essere meglio valutati in studi di fase 3. Tali eventi avversi, comunque, si sono dimostrati autolimitanti e dose-dipendenti e non hanno portato alla discontinuazione del trattamento. La dispnea si è rivelata essere un disturbo soggettivo, senza alcuna anomalia dal punto di vista dell'obiettività clinica e della funzione respiratoria. Per quanto riguarda la bradicardia, essa risulta essere causata principalmente da una maggiore incidenza di pause sinusali e di blocchi AV. È stato condotto, inoltre, un interessante sottostudio di farmacocinetica e farmacodinamica, su due gruppi di pazienti, 45 non in terapia con tienopiridine e 44 pretrattati con clopidogrel⁴⁴. I 45 pazienti del primo gruppo sono stati randomizzati a ticagrelor 90 o 180 mg bid oppure a clopidogrel 75 mg/die. La metà dei pazienti del gruppo ticagrelor ha ricevuto una dose di carico di 270 mg, mentre i pazienti del gruppo clopidogrel hanno ricevuto una dose di carico di 300 mg. L'IPA valutata a 4 settimane è risultata essere consistentemente maggiore nei pazienti trattati con ticagrelor rispetto a quelli trattati con clopidogrel (90 mg/bid 79±22%, 180mg/bid 95±8%, clopidogrel 64±22%). Il ticagrelor, quindi, ha dimostrato un'inibizione piastrinica più rapida e consistente rispetto al clopidogrel nei pazienti non in doppia terapia antiaggregante. Il secondo gruppo, di 44 pazienti già in terapia con clopidogrel, è stato analogamente suddiviso in base al trattamento con ticagrelor 90 o 180 mg/bid o clopidogrel 75 mg/die. La metà dei pazienti ha ricevuto una dose di carico di ticagrelor di 270 mg. Tutti i pazienti trattati con ticagrelor hanno mostrato un marcato aumento dell'inibizione piastrinica, mentre i pazienti trattati con clopidogrel non hanno dimostrato alcuna diminuzione dell'aggregazione piastrinica rispetto al basale. Il ticagrelor, quindi, ha il potenziale di superare alcune limitazioni del clopidogrel, grazie ad una maggiore potenza, più rapida insorgenza e cessazione dell'effetto farmacologico ed una minore variabilità interpaziente. Proprio la rapida cessazione dell'effetto farmacologico può rappresentare un problema nell'impiego a lungo termine del farmaco, specialmente in pazienti poco compliant con la regolare assunzione della terapia. Gli studi, tuttavia, hanno dimostrato che nei pazienti che saltano un'assunzione di ticagrelor, il grado di inibizione piastrinica resta comunque superiore rispetto ai pazienti che assumono clopidogrel.

Ulteriori informazioni circa l'impiego clinico del ticagrelor verranno fornite dallo studio di fase 3 PLATO, attualmente in corso, che mira a confrontare il ticagrelor (180 mg dose carico, 90 mg/bid mantenimento) con il clopidogrel (300 mg carico, 75 mg mantenimento). L'endpoint primario sarà un endpoint composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico e stroke ad un follow-up medio di 11 mesi.

SCH 530348

L'SCH530348 appartiene ad una famiglia di molecole con bersaglio farmacologico diverso rispetto al recettore P2Y₁₂, costituito dal recettore per la trombina. La trombina, infatti, oltre a giocare un ruolo fondamentale nella cascata della coagulazione, ha un ruolo importante sull'attivazione dell'aggregazione piastrinica. L'inibizione selettiva dell'attivazione piastrinica indotta dalla trombina senza interferenze su fibrinogeno/fibrina, può costituire un importan-

te bersaglio per la terapia antiplastrinica nelle sindromi coronariche acute ed in corso di PCI. La trombina attiva le piastrine e le cellule muscolari lisce mediante l'interazione con il recettore PAR-1 (protease-activated receptor-1), noto anche come "recettore della trombina". Il legame con la trombina provoca l'attivazione del recettore mediante un clivaggio a livello del dominio N-terminale, con trasduzione del segnale all'interno della membrana cellulare e successiva modificazione nella forma della piastrina, degranolazione ed attivazione dei recettori per GP IIb/IIIa⁴⁵⁻⁵⁹. È fondamentale la considerazione che un agente selettivo diretto contro il recettore della trombina, non interagendo con la normale cascata della coagulazione, dovrebbe causare meno eventi emorragici rispetto ai tradizionali anticoagulanti.

Sulla scorta di tale considerazione è stato sviluppato il primo agente inibitore diretto del recettore della trombina, l'SCH530348. Studi di farmacocinetica su individui sani hanno dimostrato che una singola assunzione orale di SCH530348 risulta ben tollerata e provoca una significativa inibizione dell'aggregazione plastrinica trombin-indotta, senza effetti sull'aggregazione indotta da ADP o collagene. Tale molecola, inoltre, non aumenta il tempo di sanguinamento né altera i parametri coagulativi come PT e aPTT. Negli studi di fase 1 (range di dose fra 5 e 40 mg), è stata necessaria una dose di almeno 10 mg per raggiungere un'inibizione dell'attività plastrinica indotta dalla trombina superiore all'80%. Entro 1 ora dalla somministrazione, solo la dose di 40 mg si è dimostrata in grado di inibire l'attivazione plastrinica in misura superiore all'80% (82% di pazienti), mentre a 2 ore quasi la totalità dei pazienti trattati con 20 mg e la totalità di quelli trattati con 40 mg hanno ottenuto una tale inibizione dell'attività plastrinica. Il ripristino dell'attività plastrinica trombin-mediata (definito come il ritorno al 50% del valore basale) dopo una singola assunzione del farmaco è lenta e dose-dipendente (1, 2 e 3 settimane rispettivamente dopo dosi di 10 mg, 20 mg e 40 mg).

SCH530348 è rapidamente assorbito per via orale ed eliminato lentamente, con un'emivita compresa fra 159 e 311 ore: attraversa infatti un esteso metabolismo ossidativo prima dell'escrezione, che avviene principalmente per via fecale.

Nello studio di fase 2 TRA-PCI sono stati randomizzati 1031 pazienti, che dovevano essere sottoposti a studio coronarografico ed eventuale PCI, a SCH530348 oppure a placebo⁵⁰. Il restante trattamento includeva duplice terapia antiaggregante ed eparina o bivalirudina. I pazienti hanno assunto una dose di carico di 10, 20 o 40 mg di SCH530348 e, se sottoposti a PCI, ad un regime di mantenimento del farmaco con 0,5, 1 o 2,5 mg/die per 60 giorni. L'endpoint primario, dopo un follow-up di 60 giorni dalla sospensione del farmaco, era costituito da un endpoint composito di sanguinamenti TIMI nel gruppo di pazienti sottoposti a PCI. Non sono state riscontrate differenze fra il gruppo placebo ed il gruppo trattato con SCH530348 nell'endpoint primario. Anche nei pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico (che avevano assunto quindi la sola dose di carico), non si sono verificate differenze significative in termini di sanguinamenti. Il trial ha quindi dimostrato con successo che l'aggiunta di SCH530348 alla terapia antiplastrinica ed antitrombotica standard non aumenta il rischio di sanguinamento. Anche se lo studio non aveva dimensioni sufficienti per la valutazione di endpoint di efficacia, è stata notata una riduzione del 46% degli eventi cardiovascolari nel gruppo trattato

con il dosaggio più elevato di SCH530348, pur non raggiungendo la significatività statistica. Tale trend verso la riduzione degli eventi cardiovascolari è inversamente correlato al livello di inibizione piastrinica raggiunta.

Lo sviluppo clinico di fase 3 includerà due grandi studi per valutare la riduzione del rischio di eventi cardiovascolari con l'aggiunta di SCH530348 alla terapia antiplastrinica standard. Lo studio TRACER sarà uno studio internazionale randomizzato, controllato in doppio cieco, che valuterà l'aggiunta dell'inibitore del recettore trombinico (carico 40 mg, mantenimento 2.5 mg/die) alla terapia standard in pazienti con sindromi coronariche acute, con un follow up superiore ad un anno. L'endpoint primario composito sarà: morte cardiovascolare, MI, stroke, rivascolarizzazione urgente. Lo studio TRA-2P-TIMI 50, invece, includerà pazienti con pregresso infarto miocardico o stroke oppure con arteriopatia obliterante periferica. I pazienti saranno randomizzati a SCH530348 2.5 mg/die o placebo come prevenzione secondaria in aggiunta alla terapia standard.

L'endpoint composito sarà costituito, come nel TRACER, da: morte cardiovascolare, infarto miocardico, stroke, rivascolarizzazione urgente.

Sono ancora nelle prime fasi dello sviluppo clinico altri due nuovi agenti antiplastrinici emergenti.

Il primo è il PRT060128, un inibitore reversibile diretto del recettore P2Y₁₂, disponibile sia per via orale che per via endovenosa. In un trial randomizzato e controllato, la somministrazione del farmaco per via endovenosa, con dosaggio fra 1 e 40 mg, ha dimostrato un'inibizione completa e dose dipendente dell'aggregazione piastrinica ADP indotta, raggiunta già dopo 20 minuti, sinergica con la contemporanea somministrazione di aspirina. PRT 060128, inoltre, promuove la destabilizzazione del trombo ed inibisce la crescita del trombo a partire da una dose di 30 mg. Tutti i dosaggi sono stati ben tollerati, senza effetti avversi seri^{51,52}. Un secondo trial in corso è l'ERASE-MI, un trial di fase 2 con l'obiettivo di valutare la somministrazione endovenosa di PRT060128 in 200 pazienti con STEMI, fra Europa e Nord America.

Il secondo agente antiplastrinico in fase di studio è l'E5555, della famiglia degli inibitori della trombina, attualmente sottoposto a trial di fase 2. In vitro, l'E5555 inibisce il rilascio e l'espressione dei marker infiammatori associati ad un alto rischio di eventi in pazienti con sindrome coronarica acuta⁵³. Sono attualmente in corso due studi, con l'obiettivo di valutare, oltre al profilo di sicurezza e tollerabilità del farmaco, gli effetti sull'inibizione dell'aggregazione piastrinica, i processi infiammatori e l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti con sindromi coronariche acute.

È questo un campo in grande divenire: è verosimile, quindi, che a breve termine altre importanti informazioni saranno disponibili su farmaci che andranno ad aumentare il nostro armamentario terapeutico per ridurre i rischi procedurali e migliorare l'outcome dei pazienti sottoposti a PCI.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Fuster V, Stein B, Ambrose JA, et al.* Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis. Evolving concepts. *Circulation* 1190; 82(3 suppl):1147-59
- 2) *Duffy B, Bhatt DL.* Antiplatelet agents in patients undergoing percutaneous coro-

- nary intervention: how many and how much? *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5:307-318
- 3) Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al, for the clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Event (CURE) trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Eng J Med* 2001; 345:494-502
 - 4) Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al, for the clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358:527-33
 - 5) Steinhubl SR, Berger PB, Mann III JT, et al, for the CREDO Investigators. Clopidogrel for the of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial (CREDO). *JAMA* 2002; 288:2411-20
 - 6) Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al, for the clopidogrel as adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. *N Eng J Med* 2005; 352:1179-89
 - 7) Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al, for the COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1607-21
 - 8) Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al, for the clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. Effect of pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005; 294:1224-32
 - 9) Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management and future perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1505-16
 - 10) Alfonso F, Angiolillo DJ. Platelet function assessment to predict outcomes after coronary interventions: hype or hope? *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1751-4
 - 11) Angiolillo DJ. ADP receptor antagonism: what's in the pipe line? *Am J Cardiovasc Drugs* 2007; 7:423-32
 - 12) Wallentin L, Varenhorst C, James S, et al. prasugrel achieves greater and faster P2Y12 receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008; 29:21-30
 - 13) Payne CD, Li YG, Small DS, et al. Increased active metabolite formation explains the greater platelet inhibition with prasugrel compared to high dose clopidogrel. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50:555-62
 - 14) Farid NA, Smith RL, Gillespie TA, et al. The disposition of prasugrel, a novel thienopyridine, in humans. *Drug Metab Dispos* 2007; 35:1096-104
 - 15) Rehmel JL, Eckstein JA, Farid NA, et al. Interaction of two major metabolites of prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent with the cytochromes P450. *Drug Metab Dispos* 2006; 34:600-7
 - 16) Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, Macaluso G, Commeau P, Comet B, et al. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-simulated phosphorylation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 59:295-302
 - 17) Sugidachi A, Asai F, Ogawa T, Inoue T, Koike H. The in vivo pharmacological profile of CS-747, a novel antiplatelet agent with platelet ADP receptor antagonist properties. *Br J Pharmacol* 2000; 129:1439-46
 - 18) Brandt JT, Payne CD, Weerakkody G, Behounek BD, Nagauma H, Jakubowski JA, et al. Superior responder rate for inhibition of platelet aggregation with a 60 mg

- loading dose of prasugrel (CS-747, LY640315) compared with a 300 loading dose of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45 (suppl):87A
- 19) *Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, Weerakkody G, Murphy SA, Behounek BD, et al., for the JUMBO-TIMI 26 Investigators.* Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y₁₂ antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention. Results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 Trial. *Circulation* 2005; 111:3366-73
 - 20) *Wiviott S MD, Trenk D PhD, Frelinger AL PhD, O'Donoghue M MD, Neumann FJ MD, Michelson HD MD, et al.* Prasugrel Compared With High Loading- and Maintenance-Dose clopidogrel in Patients With Planned Percutaneous Coronary Intervention The prasugrel in Comparison to clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial (PRINCIPLETIMI 44). *Circulation* 2007 Dec 18;116(25):2923-32. Epub 2007 Dec3
 - 21) *Wiviott S MD, Braunwald E MD, MC Cabe CG MD, Montalescot G MD, Ruzyllo W MD, Gottlieb S MD et al.* TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007 Nov 15; 357(20):2001-15 Epub 2007 Nov 4.
 - 22) *Wiviott S, MD, Braunwald E, MD, MC Cabe CG, MD, Hovarth I, MD, Keltai M, MD et al.* Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008 Mar 28; [Epub ahead of print]
 - 23) *Bhatt DL M.D.* Intensifying Platelet Inhibition — Navigating between Scylla and Charybdis. *N Engl J Med* 2007 Nov 15; 357(20):2078-81. Epub 2007 Nov 4
 - 24) *Nassim MA, Sanderson JB, Clarke C, et al.* Investigation of the novel P2Y receptor antagonist AR-C69931MX on ex-vivo adenosine diphosphate-induced platelet aggregation and bleeding time in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (2 Suppl A):255A (abstract)
 - 25) *Ingall AH, Dixon J, Bailey A, et al.* Antagonists of platelet P2Y receptor: a novel approach to antithrombotic therapy. *J Med Chem* 1999; 42:213-20
 - 26) *Huang J, Driscoll EM, Gonzales ML, et al.* Prevention of arterial thrombosis by intravenously administered platelet P2Y receptor antagonist AR-C69931MX in a canine model. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295:492-9
 - 27) *Humphries RG, Tomlinson W, Ingall AH, et al.* Effect of the novel P2Y receptor antagonist, AR-C69931MX, on thrombosis and hemostasis in the dog: comparison with GPIIb/IIIa antagonists. *Haematologica* 2000; 85(suppl):91-2 (abstract)
 - 28) *van Gestel MA, Heemskerk JW, Slaaf DW, et al.* In vivo blockade of platelet ADP receptor P2Y₁₂ reduces embolus and thrombus formation but not thrombus stability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:518-23
 - 29) *Wang K, Zhou Z, et al.* Blockade of the platelet P2Y₁₂ receptor by AR-C69931MX sustains coronary artery ricanalization and improves the myocardial tissue perfusion in a canine thrombosis model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:357-62
 - 30) *Greenbaum AB, Ohman EM, Gibson MS, et al.* Intravenous adenosine diphosphate P2T platelet receptor antagonism as an adjunct to fibrinolysis for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(suppl):281A
 - 31) *Storey RF, Oldroyd KG, Wilcox RG.* Open multicentre study of the P2Y receptor antagonist AR-C69931MX assessing safety, tolerability and activity in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Haemost* 2001; 85:401-7
 - 32) *Jacobsson F, Swahn E, Wallentin L, et al.* Safety profile and tolerability of intravenous AR-C69931MX, a new antiplatelet drug, in unstable angina pectoris and non-Q wave myocardial infarction. *Clin Ther* 2002; 24:752-65

- 33) *Storey RF, Wilcox RG, Heptinstall S.* Comparison of the pharmacodynamic effects of the platelet ADP receptor antagonists clopidogrel and AR-C69931MX in patients with ischaemic heart disease. *Platelets* 2002; 13:407-13
- 34) *Greenbaum AB, Grines CL, Bittl JA, et al.* Initial experience with an intravenous P2Y12 platelet receptor antagonist in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results from a 2-part, phase II, multicenter, randomized, placebo- and active- controlled trial. *Am Heart J* 2006; 151:689.e1-689.e10
- 35) *Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al.* Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management and future perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1505-16
- 36) *Angiolillo DJ.* ADP-receptor antagonism: what's in the pipeline? *Am J Cardiovasc Drugs* 2007;7: 423-32
- 37) *Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al.* Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management and future perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1505-16
- 38) *Steinhubl SR, OH JJ, Oestreich JH, et al.* Transitioning patients from cangrelor to clopidogrel: pharmacodynamic evidence of a competitive effect. *Thromb Res* 2008; 121:527-34
- 39) *van Giezen JJ, Humphries RG.* Preclinical and clinical studies with selective reversible direct P2Y12 antagonists. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31:195-204
- 40) *Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA.* AZD6140. *Exper Opin Investig Drugs* 2007; 16:225-9
- 41) *Peters G, Robie G.* Single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of AZD6140 – an oral reversible ADP receptor antagonist. *Haematologica* 2004; 989(Suppl 7):14
- 42) *Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, et al.* Pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of the oral reversible P²Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006; 27:1038-47
- 43) *Cannon CP, Husted S, Harrington RA, et al.* Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphonate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non ST segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1844-51
- 44) *Storey RF, Husted S, Harrington RA, et al.* Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1852-6
- 45) *Vu TKH, Hung DT, Wheaton V, et al.* Molecular cloning of functional thrombin receptor reveals a novel proteolytic mechanism of receptor activation. *Cell* 1991; 64:1057-68
- 46) *Zhang W, Colman RW.* Thrombin regulates intracellular cyclic AMP concentration in human platelets through phosphorylation/activation of phosphodiesterase 3A. *Blood* 2007; 100:1475-82
- 47) *Derian CK, Maryanoff BE, Zhang HC, et al.* Therapeutic potential of protease-activated receptor 1 antagonists. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12:209-21
- 48) *Coughlin SR, Camerer E.* PARTICipation in inflammation. *J Clin Invest* 2003; 111:25-7
- 49) *Kosoglou T, Larisa Reyderman L, Robert R, et al.* Pharmacodynamics and pharmacokinetics of a novel protease-activated receptor (PAR-1) antagonist SCH 530348. *Circulation* 2005; 112(Suppl):II-32
- 50) *Moliterno DJ, Becker RC, Jennings LK, et al.* Results of a multinational randomized, double-blind, placebo-controlled study of a novel thrombin receptor antagonist in percutaneous coronary intervention. Presented at the Late Breaking Clinical Trials at the American College of Cardiology Scientific Sessions, New Orleans,

Louisiana, March 24-27; 2007

- 51) *Gretler DD, Conley PB, Andre P, et al.* "First in Human" experience with PRT060128, a new direct acting, reversible, P2Y12 inhibitor for i.v. and oral use. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(Suppl): 326A
- 52) *Lieu HD, Conley PB, Andre P, et al.* Initial intravenous experience with PRT060128 (PRT128), an orally available, direct acting and reversible P2Y12 inhibitor. *J Thromb Haemost* 2007; 5(Suppl 2):P-T-292
- 53) *Kogushi M, Yokohama H, Kitamura S, et al.* Effects of E5555, a protease-activated receptor 1 antagonist, on the inflammatory markers in vitro. *J Thromb Haemost* 2007; 5(Suppl1):P-M-059