

TIENOPIRIDINE E SINDROME CORONARICA ACUTA: NUOVI SCENARI TERAPEUTICI

P. Angioli, L. Bolognese

**Dipartimento Cardiovascolare e Neurologico
Azienda Ospedaliera, Arezzo.**

La duplice terapia antiaggregante con aspirina e tienopiridine rappresenta ad oggi un caposaldo nel trattamento delle sindromi coronariche acute (SCA). L'utilizzo di questa strategia viene attualmente raccomandato dalle linee guida internazionali delle più importanti società scientifiche ^{1,2}: l'associazione delle due classi di farmaci ha infatti dimostrato, rispetto al trattamento con sola aspirina, di migliorare la prognosi nei pazienti con infarto miocardico ad ST sopralivellato (STEMI) e non sopralivellato (NSTEMI), e più in generale in tutti i pazienti sottoposti a rivascolarizzazione percutanea coronarica (PCI) con impianto di stent ³.

Il razionale fisiopatologico di questa associazione è determinato dalla sinergia dei due farmaci che presentano meccanismi d'azione diversi. L'acido acetil-salicilico (ASA) inattiva irreversibilmente la ciclossigenasi piastrinica, inibendo di fatto la conversione dell'acido arachidonico a prostaglandina G2 e la conseguente produzione di trombossano A2, un potente agente pro-aggregante ⁴. I farmaci tienopiridinici sono una categoria di antiaggreganti piastrinici in grado di inibire l'attività del recettore piastrinico P2Y12. Quest'ultimo è una proteina presente sulla membrana delle piastrine, appartenente alla famiglia dei recettori purinergici. Esso esercita la propria azione attivando la proteina G inibitoria, presente sulla parte interna della membrana piastrinica, inibendo l'adenilato ciclasi, con conseguente diminuzione della concentrazione intraplastrinica di AMPc.

L'associazione delle due classi di farmaci comporta quindi l'inibizione sinergica di due distinte vie di attivazione piastrinica, il cui utilizzo nelle SCA ha mostrato benefici in termini di prognosi sia a breve che a lungo termine ⁵⁻⁷, indipendentemente dalla scelta di una strategia invasiva o conservativa ^{8,9}.

Il primo farmaco sintetizzato appartenente alla famiglia delle tienopiridine è stato la ticlopidina, mentre il clopidogrel rappresenta una tienopiridina di seconda generazione. È recente inoltre la disponibilità in commercio di una tie-

nopiridina di terza generazione, il prasugrel, molecola con diverse caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche, e dotata di numerose evidenze in letteratura nei pazienti con SCA. Tutte le tienopiridine vengono facilmente e rapidamente assorbite a livello intestinale e convertite nel fegato e nell'intestino in metaboliti attivi, che si legano al recettore piastrinico P2Y₁₂, inibendo in modo irreversibile l'aggregazione piastrinica; la formazione del metabolita attivo di queste tre molecole avviene attraverso il citocromo P450, con passaggi tuttavia differenti.

Ticlopidina

La ticlopidina è una molecola metabolizzata da almeno 5 processi con la produzione di un minimo di 13 metaboliti per la maggior parte inattivi ed un solo metabolita dotato di attività antiaggregante^{10,11}. A differenza delle altre tienopiridine più recenti, la farmacocinetica di questa molecola non è mai stata studiata approfonditamente: la concentrazione massima plasmatica si raggiunge dopo 1-3 ore dalla somministrazione di una dose di 250 mg, raggiungendo lo steady-state plasmatico dopo 3-5 giorni dalla somministrazione di 500 mg/die.

Il razionale nell'utilizzo della ticlopidina in associazione ad ASA deriva dallo studio STARS (In stent anticoagulation restenosis study)¹², che per la prima volta ha dimostrato la superiorità della duplice terapia antiaggregante con aspirina e ticlopidina, nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione percutanea con impianto di stent, rispetto alla sola terapia con aspirina o alla sua associazione con warfarin, con una significativa riduzione dell'end point composto morte-infarto-trombosi intrastent e nuova procedura di rivascolarizzazione a 30 giorni. I risultati di questo primo trial, confermati da successivi lavori^{13,14}, hanno posto le basi per cui la duplice terapia antiaggregante oggi giorno rappresenta indiscutibilmente la terapia di scelta in caso di impianto di stent. La presenza tuttavia di effetti collaterali potenzialmente fatali quali la neutropenia, l'aplasia midollare e la porpora trombotica trombocitopenica, oltre alla lenta farmacocinetica di questo farmaco, hanno stimolato la ricerca e lo sviluppo di tienopiridine di seconda generazione.

Clopidogrel

Il clopidogrel è un profarmaco, attivato durante il primo passaggio epatico: circa l'85% del profarmaco viene idrolizzato da un'esterasi plasmatica in una forma inattiva, mentre solo il 15% del profarmaco viene ossidato a livello epatico nel metabolita attivo attraverso due step sequenziali in cui sono coinvolti diversi citocromi appartenenti al sistema P450 (CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9, e CYP1A2 nella prima ossidazione; CYP2B6 e CYP2C19 in entrambe)^{15,16}. Tra i numerosi sistemi enzimatici scoperti, il CYP1A2, il CYP3A4/5 e soprattutto il CYP2C19 rappresentano le principali isoforme coinvolte nella produzione del metabolita attivo. Dal punto di vista farmacocinetico, il raggiungimento della massima concentrazione di metabolita attivo del clopidogrel si ha dopo un'ora dalla somministrazione¹⁷; il picco dei livelli ematici del metabolita attivo viene raggiunto più rapidamente all'aumentare della dose di carico, e attualmente non vi sono evidenze di maggiori benefici

a dosi superiori a 600 mg¹⁸. Il motivo del successo del clopidogrel risiede soprattutto nel profilo farmacodinamico, estremamente più rapido della ticlopidina, che consente di raggiungere una buona efficacia antiaggregante dopo 6 ore dalla somministrazione di 300 mg di carico, efficacia mantenuta per 24 ore¹⁹⁻²⁵ ed un completo wash-out farmacologico dopo circa una settimana dalla sospensione del trattamento^{17,26-28}. L'azione antiaggregante del clopidogrel è dose-dipendente, ma non dose-proporzionale, non incrementando ulteriormente oltre i 600 mg di carico^{24,29}. Raddoppiare la dose di carico da 300 mg a 600 mg determina pertanto solo una più rapida (dopo 2-3 ore) ed efficace azione antiaggregante^{18,20,22,30-32}. Numerosi sono i trial clinici randomizzati condotti fino ad oggi, che hanno fornito evidenze a favore della duplice terapia antiaggregante con ASA e clopidogrel nei pazienti con SCA. Nello studio CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events)⁵, 12562 pazienti con SCA ad ST non sopralivellato, sono stati randomizzati a ricevere clopidogrel (dose di carico di 300 mg seguita da 75 mg/die) o placebo più aspirina, dimostrando una significativa riduzione dell'endpoint composito morte-infarto miocardico non fatale ed ictus sia ischemico che emorragico nei pazienti trattati con clopidogrel. Risultati estremamente positivi sono stati raccolti anche nello studio COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial)⁶, su 45852 pazienti con STEMI: anche in questo studio la duplice terapia antiaggregante con ASA e clopidogrel ha dimostrato di ridurre la morbilità e la mortalità rispetto al solo placebo, senza apparente aumento dei sanguinamenti maggiori. Questi dati nei pazienti con STEMI sono infine stati confermati nel CLARITY-TIMI 28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction 28)⁷, dove l'utilizzo di clopidogrel in associazione a terapia riperfusiva farmacologica fibrinolitica, ha determinato una riduzione statisticamente significativa del rischio di morte, infarto od occlusione dell'arteria infartuale all'angiografia del 36%, ed una riduzione del 20% a 30 giorni dell'endpoint composito di morte, infarto ricorrente e rivascolarizzazione urgente.

Estremamente interessanti sono anche i risultati del PCI-CURE (Percutaneous Coronary Intervention in the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events)⁸, un sottostudio prospettico su 2658 pazienti arruolati nel trial CURE e sottoposti a rivascolarizzazione miocardica percutanea, in cui la duplice terapia antiaggregante con ASA e clopidogrel ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa, pari al 31%, dell'incidenza cumulativa di morte cardiovascolare ed infarto miocardico; nei pazienti in cui è stato impiantato uno stent, la riduzione dell'endpoint primario (morte cardiaca-infarto miocardico-rivascolarizzazione urgente) con il pretrattamento con clopidogrel è stata del 44%; tali dati sono stati sostanzialmente confermati nell'analisi a lungo termine.

Variabile risposta al clopidogrel

Malgrado un così ampio corpo di evidenze, è ad oggi noto quello che rappresenta il principale limite del clopidogrel, ossia la variabilità interindividuale di efficacia in termini di azione antiaggregante. Numerosi studi hanno confermato che il livello di inibizione piastrinica è altamente variabile dopo la somministrazione di clopidogrel, con una distribuzione nella popolazione di ti-

po normale. Come per altre variabili biologiche, la risposta al clopidogrel non è dicotomica, ma di tipo continuo³³. La percentuale dei pazienti non rispondenti alla terapia varia a seconda delle casistiche prese in esame, e può arrivare fino al 40%³⁴⁻³⁷. Tale fenomeno è stato ormai chiaramente correlato con l'outcome clinico, sia in termini di aumento di trombosi intrastent che di eventi ischemici in generale¹⁵, non trattandosi quindi di una semplice curiosità di laboratorio. La variabile risposta interindividuale è verosimilmente di tipo multifattoriale, sebbene non tutti i meccanismi eventualmente coinvolti siano stati identificati e chiariti in modo definitivo, ed è riconducibile in primo luogo a fattori clinici, cellulari e genetici. Tra i primi ha una indiscutibile rilevanza la ridotta compliance del paziente alla terapia prescritta, come generalmente osservato nella pratica clinica, in particolar modo nei soggetti anziani. Un ruolo importante è giocato anche dallo scarso assorbimento intestinale, soprattutto in pazienti sottoposti a pregressi interventi di chirurgia addominale o con patologie infiammatorie intestinali croniche. Sono infine state prese in considerazione possibili interazioni con altri farmaci, che possono interagire a vari livelli farmacocinetici, come osservato in vitro con molecole lipofile, quali per esempio l'atorvastatina, effetto che però è risultato privo di rilevanza clinica in vivo³⁸.

Più recentemente, è stata dibattuta in letteratura la possibile interazione tra gli inibitori di pompa protonica (PPI) ed il CYP2C19, responsabile di una ridotta produzione di metabolita attivo di clopidogrel e conseguente ridotta efficacia terapeutica. Gli inibitori di pompa sono infatti spesso somministrati insieme alla doppia terapia antiaggregante per ridurre il rischio di sanguinamento gastrointestinale: Gilard e coll³⁹, per primi, hanno riportato che la contemporanea somministrazione di clopidogrel e omeprazolo si associa ad una minor inibizione piastrinica a livello del recettore P2Y12. Altre esperienze invece non hanno riscontrato tale interazione né con l'omeprazolo né con gli altri inibitori di pompa⁴⁰. Lo studio COGENT (Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease)⁴¹, eseguito su pazienti con SCA trattati con rivascularizzazione percutanea, ha dimostrato che l'associazione clopidogrel-omeprazolo non è correlata ad un aumento degli eventi ischemici, mentre la mancata somministrazione del gastroprotettore è associata ad un aumento significativo dei sanguinamenti gastrointestinali. Recentemente, lo scenario si è ulteriormente complicato quando la Food and Drugs Administration (FDA) e l'EMA hanno sconsigliato la terapia con PPI nei pazienti in trattamento con clopidogrel, soprattutto se giovani e senza storia di pregressa ulcera, suggerendo, come alternativa, l'uso degli inibitori dei recettori H2 (cimetidina, ranitidina, famotidina), sebbene questi ultimi abbiano una documentata minore efficacia protettiva rispetto ai PPI. Alla luce di tali raccomandazioni, il profilo di rischio emorragico nei pazienti già in trattamento con duplice terapia antiaggregante e PPI dovrebbe essere complessivamente rivalutato, sospendendo la gastroprotezione nei pazienti più giovani e sconsigliando la concomitante somministrazione di farmaci gastrolesivi. Dati più recenti derivanti da una sottoanalisi di due megatriali quali il TRITON TIMI-38 (Trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel) e del PRINCIPLE-TIMI 44 (Prasugrel in comparison to clopidogrel for inhibition of platelet activation and aggregation) dimostrano che il trattamento con qualsiasi tipo di PPI riduce lievemente l'effetto antiaggregante del clopidogrel, senza

tuttavia tradursi clinicamente in aumento degli eventi ischemici ⁴².

Ulteriori cause che possono entrare in gioco nella variabilità della risposta al clopidogrel possono essere secondarie ad un più rapido turnover delle piastrine circolanti, all'aumentata esposizione piastrinica all'ADP o alla sovraespressione di mediatori purinergici (P2Y1 e P2Y12).

Infine, vi è un crescente interesse riguardo fattori genetici, soprattutto dopo l'identificazione di polimorfismi allelici del citocromo P450 (in particolare il CYP2C19), responsabili di una ridotta produzione di metabolita attivo del clopidogrel circolante, sia di isoforme diverse del recettore P2Y12, responsabile di una ridotta sensibilità piastrinica al farmaco.

In un recente studio condotto su 2208 pazienti con infarto miocardico acuto trattati con clopidogrel ⁴³, è stato dimostrato come i soggetti portatori di due alleli con perdita di funzione del CYP2C19 presentino un aumentato rischio di sviluppare gli eventi clinici (morte, ictus non fatale e infarto miocardico acuto). In questo lavoro non è stata riscontrata peraltro alcuna associazione tra i polimorfismi del gene P2RY12 (che codifica per il recettore P2Y12), e l'aumento del rischio cardiovascolare. Un altro studio condotto su 162 soggetti sani e 1477 pazienti con sindrome coronarica acuta, in terapia con clopidogrel, ha mostrato che i soggetti portatori di almeno un allele associato a ridotta funzionalità del CYP2C19, presentano una significativa riduzione del metabolita attivo rispetto ai soggetti non portatori, ed un significativo calo nella riduzione dell'aggregazione piastrinica massima in risposta al clopidogrel ⁴⁴.

Pertanto, come per i PPI, anche in questo caso la FDA ha ufficialmente pubblicato una "warning box", in cui sensibilizza gli operatori sanitari a considerare tale problematica nella popolazione dei pazienti trattati, ricordando l'esistenza in commercio di numerosi test genetici di screening, estremamente semplici da utilizzare, in grado di identificare questa popolazione ed esponendo anche i possibili trattamenti alternativi da intraprendere, lasciando tuttavia tali valutazioni a discrezione dello stesso operatore. Tutto ciò ha, ovviamente, aperto un acceso dibattito all'interno della comunità cardiologica internazionale da parte dei principali "opinion leaders" e con la partecipazione attiva delle società scientifiche cardiologiche, portando al momento a sconsigliare l'uso indiscriminato dello screening genetico (che potrebbe comportare, fattore non trascurabile, un sensibile incremento della spesa sanitaria), non ancora peraltro contemplato nelle linee guida, mentre viene consigliata la valutazione della reattività piastrinica residua (con uno dei vari "point of care" presenti in commercio e validati in letteratura), ma solo nei pazienti con lesioni ad alto rischio trombotico od in cui la trombosi potrebbe essere letale o catastrofica ⁴⁵. Questo atteggiamento prudentiale da parte delle società scientifiche è giustificato dalla scarsità dei dati presenti in letteratura, che derivano soprattutto da esperienze monocentriche e non da trial clinici randomizzati.

Attualmente le strategie terapeutiche alternative da considerare nei pazienti iporispondenti sono varie: alcuni autori hanno implementato la sola dose di carico; Gurbel infatti, per primo, ha dimostrato che il carico con 600 mg di clopidogrel riduce il numero dei pazienti resistenti all'8%, rispetto al 28-32% dei pazienti trattati con carico di 300 mg ³¹, ed un recente studio francese ha dimostrato che la reattività piastrinica residua diminuisce dopo somministrazioni di dosi di carico ripetute di 600 mg di clopidogrel (eseguite in alcuni soggetti anche quattro volte) ⁴⁶.

Altri autori, invece, hanno suggerito una diversa posologia per la dose di mantenimento (150 mg/die rispetto alla dose standard di 75 mg), dopo i confortanti risultati osservati nello studio Optimus (the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus) eseguito nei soli pazienti diabetici⁴⁷: la stessa strategia è al momento in esame nello studio Gravitass (Gauging Responsiveness with a VerifyNow Assay-Impact on Thrombosis and Safety) e nello studio ARCTIC (double randomization of a monitoring adjusted antiplatelet treatment versus a common antiplatelet treatment for DES implantation, and interruption versus continuation of double antiplatelet therapy), di cui attendiamo i risultati.

In realtà, dobbiamo considerare che l'aumento della posologia sia della dose di carico che di mantenimento, pur riducendo il numero dei non rispondenti, non lo abolisce completamente, residuando una percentuale relativamente elevata di pazienti con una ridotta risposta al farmaco, pur utilizzando dosaggi elevati⁴⁸. Le preoccupazioni sugli effetti sfavorevoli di un trattamento prolungato, in termini di eventi emorragici, sono amplificate nel caso di impiego di dosi elevate, mancando del tutto dati sulla sicurezza di queste dosi a lungo termine: studi clinici attualmente in corso saranno, probabilmente, in grado di fornire maggiori evidenze.

Altri autori hanno invece preso in considerazione l'associazione di un terzo antiaggregante come il cilostazolo⁴⁹, intraprendendo un trattamento con una triplice terapia antiaggregante, con dei risultati interessanti sotto il profilo di efficacia, che tuttavia devono essere validati per quanto riguarda la sicurezza e la tollerabilità di tale associazione. Attualmente la soluzione alle problematiche del clopidogrel sembra essere rappresentata da alcune novità nel campo degli antiaggreganti piastrinici ed in particolar modo dall'ultima tienopiridina da poco immessa nel mercato.

Prasugrel

Il prasugrel è una tienopiridina orale di terza generazione, approvata dalla FDA e dall'EMA, nel trattamento delle sindromi coronariche acute sottoposte a rivascolarizzazione percutanea ed impianto di stent, inserita nelle linee guida internazionali con indicazioni diverse: IB nei pazienti con infarto miocardico ad ST sopralivellato trattati con PCI, sia in quelle americane che europee, ed indicazione IB nei pazienti con NSTEMI trattati per via percutanea in quelle americane e IIa B in quelle europee¹.

Le caratteristiche di farmacocinetica e di farmacodinamica del farmaco sono molto interessanti: studi di fase I e II hanno dimostrato che il prasugrel presenta una più rapida insorgenza di azione rispetto al clopidogrel, grazie ad una maggiore produzione di metabolita attivo derivante da una più efficiente conversione delle esterasi plasmatiche del profarmaco nel metabolita intermedio (tiolactone) e da un unico processo di conversione da parte di numerosi isoenzimi del complesso citocromiale in metabolita attivo. La massima concentrazione del metabolita attivo è raggiunta dopo 0.5 ore dalla somministrazione^{16,19,29,50-54} ed aumenta in modo dose-dipendente e dose-proporzionale fino ad un carico di 60-80 mg^{50,51,55,56}, con completo washout a 10 giorni dall'ultima somministrazione⁵³. L'azione antiaggregante del prasugrel inizia già dopo 15-30 minuti dalla somministrazione della dose di carico di 60 mg, con il

raggiungimento del 60-70% dell'inibizione piastrinica dopo 2-4 ore^{19,21,29,50,51,54}. L'inibizione piastrinica è dose dipendente, raggiungendo la massima attività (65-70%) dopo somministrazione di 20-30 mg, mentre non aumenta in modo significativo con dosaggi maggiori^{19,21,51,57}. Le differenze farmacodinamiche tra clopidogrel e prasugrel sono rappresentate essenzialmente da una più rapida produzione e concentrazione di metabolita attivo nel plasma del prasugrel rispetto a quello del clopidogrel^{19,54,56}, caratteristica importante che ne conferisce una minore variabilità di risposta cui discende un più basso (se non assente) numero di pazienti iporispondenti. Inoltre, attualmente non vi sono evidenze che documentino interazioni con farmaci quali statine o gastroprotettori e neppure polimorfismi genetici responsabili di una ridotta metabolizzazione della molecola⁴⁴.

La dose di carico di 60 mg di prasugrel determina un'inibizione piastrinica più precoce ed intensa rispetto alle dosi di carico sia di 300 che di 600 mg di clopidogrel⁵⁸; questa superiorità è confermata anche per la dose di mantenimento, visto che 10 mg di prasugrel sono più efficaci addirittura di 150 mg di clopidogrel⁵⁹.

Lo studio JUMBO-TIMI 26 (Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally)⁶⁰, è stato il primo studio di fase 2, randomizzato, disegnato per ricercare il dosaggio ottimale (di carico e di mantenimento) e valutare la sicurezza del prasugrel rispetto a clopidogrel: in 902 soggetti sottoposti a PCI è stato dimostrato che una dose di carico di 60 mg ed un mantenimento di 10 mg di prasugrel presentano un soddisfacente profilo di sicurezza, senza documentazione di significative differenze statistiche dei sanguinamenti maggiori tra i 2 gruppi di trattamento, ma anzi con dimostrazione di una favorevole riduzione degli eventi ischemici a 30 giorni nel gruppo trattato con prasugrel.

Le principali evidenze sul prasugrel derivano però dal TRITON-TIMI 38⁶¹, studio internazionale multicentrico in doppio cieco di fase III, che ha confrontato prasugrel e clopidogrel in 13.608 pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti a PCI: la maggioranza degli arruolati (10.074) presentavano angina instabile a medio-alto rischio o NSTEMI, mentre erano 3.534 i pazienti con STEMI. I pazienti sono stati randomizzati a trattamento con clopidogrel (300 mg dose di carico e 75 mg/die di mantenimento) o prasugrel (60 mg dose di carico e 10 mg/die di mantenimento) dopo coronarografia diagnostica (eccetto i pazienti con STEMI arruolati anche prima dell'esame) con una durata della duplice terapia antiaggregante di 15 mesi: ciò ha permesso di valutare l'efficacia del prasugrel nella rapida gestione dei pazienti con sindrome coronarica acuta ad alto rischio. L'endpoint primario di efficacia dello studio (morte cardiovascolare, infarto miocardico ed ictus ischemico non fatale) ha mostrato una significativa superiorità del prasugrel rispetto al clopidogrel (9.9% vs 12.1% $p < 0.001$), documentata già a tre giorni dalla randomizzazione (4.7% vs 5.6% $p = 0.01$) e confermata poi durante tutto il periodo di follow-up^{61,62}. Proprio la riduzione nella frequenza di infarto miocardico precoce, in assenza di un pretrattamento, è una testimonianza clinica di una più rapida e maggiore attività antiaggregante del prasugrel rispetto al clopidogrel; la significativa riduzione degli eventi ischemici nel follow-up conferma la persistente superiorità del prasugrel anche come terapia di mantenimento. Tale superiorità è confermata anche per endpoint secondari ed in particolare nella ridotta trombosi in-

trastent, oltretutto in sottogruppi di pazienti che presentano di base un'aumentata reattività piastrinica, come per esempio i soggetti diabetici ⁶³.

Questi soddisfacenti benefici in termini di efficacia non sono stati tuttavia accompagnati da analoghi risultati riguardo gli endpoint di sicurezza: i sanguinamenti maggiori, secondo il criterio TIMI, sono stati infatti significativamente più alti nel gruppo trattato con prasugrel (2.5% vs 1.8%, $p=0.03$), come del resto i sanguinamenti gravi (1.4 vs 0.9%, $p=0.01$) e quelli fatali (0.4% vs 0.1%, $p=0.01$). Nei 437 pazienti che sono stati sottoposti a rivascolarizzazione miocardica chirurgica, la percentuale di sanguinamenti maggiori o minori (TIMI) è stata significativamente più elevata nei pazienti trattati con prasugrel ed operati entro 7 giorni dall'ultima dose assunta, mentre non vi sono differenze significative tra i due gruppi di trattamento, per gli interventi eseguiti ad oltre una settimana dalla sospensione: tali risultati suggeriscono pertanto un atteggiamento prudentiale nel pretrattamento in tutti quei pazienti in cui l'anatomia coronarica non è stata definita e dove è possibile un intervento di rivascolarizzazione miocardica (CABG) urgente.

Tuttavia, considerando sia la protezione antischemica che il rischio emorragico, il beneficio clinico netto nello studio TRITON è risultato in favore del prasugrel sia entro i primi 3 giorni dall'arruolamento che nel periodo di follow-up (450 giorni) ⁶⁴.

Un'analisi successiva ha mostrato che alcuni sottogruppi di pazienti possono essere più sensibili all'aumentata attività antiplastrinica del prasugrel: in particolare un'analisi post-hoc ⁶², ha identificato tre sottogruppi di pazienti con maggior rischio di sanguinamento e minore beneficio clinico netto, rappresentati dai soggetti con peso inferiore ai 60 kilogrammi (in cui si ha un accumulo di metabolita attivo), in soggetti con età maggiore di 75 anni (per una maggiore suscettibilità al sanguinamento) e i pazienti con storia di pregresso attacco ischemico transitorio (TIA) o ictus (a maggior rischio emorragico). In assenza, in letteratura, di dati clinici prospettici ma in presenza solo di dati derivanti da analisi farmacocinetiche e farmacodinamiche, è comunque consigliata (come precisato in scheda tecnica) al momento una dose di mantenimento di 5 mg/die nei pazienti con peso <60 Kg e con età >75 anni, mentre è controindicato l'uso del prasugrel nei pazienti con storia di TIA o ictus.

Siamo in attesa dei risultati di numerosi trial clinici in corso, che aumenteranno non solo le evidenze a carico del prasugrel, ma che potenzialmente ne potrebbero ampliare le indicazioni terapeutiche:

- Lo studio TRILOGY ACS (the Targeted platelet Inhibition to clarify the Optimal strategy to medically manage Acute Coronary Syndromes) per esempio, confronta l'efficacia terapeutica ed il profilo di sicurezza del prasugrel rispetto al clopidogrel su 10.000 pazienti con sindrome coronarica acuta, trattati conservativamente con terapia farmacologica e non sottoposti a rivascolarizzazione percutanea.
- Nel trial ACCOAST (A Comparison of Prasugrel at PCI or Time of Diagnosis of Non-ST Elevation Myocardial Infarction) saranno invece investigati rischi e benefici di due diverse strategie nel pretrattamento con prasugrel in pazienti con NSTEMI. Un braccio è rappresentato dalla somministrazione di 30 mg di farmaco al momento dell'arruolamento, e successivi 30 mg una volta effettuata la procedura diagnostica, prima di procedere alla PCI, mentre nell'altro braccio di trattamento i soggetti riceveranno place-

bo al momento dell'arruolamento, seguito da un carico di 60 mg dopo la procedura diagnostica coronarografica e prima della PCI. Lo studio prevede un trattamento di 30 giorni e un follow-up di 90. Endpoint primario sarà un composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico, stroke, rivascolarizzazione urgente e utilizzo di inibitori della GP IIb/IIIa in bailout. Nell'analisi secondaria saranno inoltre considerati l'incidenza di sanguinamenti maggiori e le variazioni di troponina dall'arruolamento fino alla PCI.

- Lo studio OPTIMUS-3 (Optimizing anti-Platelet Therapy In diabetes Mellitus-3), in cui viene confrontato il trattamento con prasugrel a dose standard rispetto a clopidogrel ad alte dosi nei pazienti con diabete mellito.
- Estremamente interessanti sono anche i trial in corso di confronto tra prasugrel e clopidogrel, quali lo studio TRIGGER-PCI, che confronta le due molecole (monitorate con valutazione della reattività piastrinica residua con sistema "Verify now") nei pazienti in cui è stato impiantato uno stent medicato o lo studio SWAP (Effect of Prasugrel on Platelets After One Week in Patients Already Taking Clopidogrel After a Cardiac Event), studio di fase 2 disegnato per valutare l'efficacia del passaggio al prasugrel nei soggetti resistenti al clopidogrel in corso di sindrome coronarica acuta: quest'ultimo studio, recentemente pubblicato, ha dimostrato che il passaggio da clopidogrel a prasugrel è efficace e sicuro, anche dopo dose di carico di 60 mg di prasugrel ⁶⁵.

Il limite principale del prasugrel, al momento, è di natura economica, visto l'elevato costo terapeutico a confronto del clopidogrel (che nel 2011 avrà la scadenza del brevetto ed entrerà nel prontuario dei farmaci generici): proprio per questo è stata eseguita una valutazione costo-efficacia nella popolazione dei pazienti arruolati al TRITON-TIMI 38 negli otto principali paesi partecipanti (fra cui l'Italia), in cui si è dimostrato che al momento è nettamente superiore la terapia con prasugrel rispetto al clopidogrel, per la significativa riduzione dei costi correlabili a riospedalizzazioni per eseguire nuove procedure di rivascolarizzazione o per recidive ischemiche, a scapito di un minimo aumento dei sanguinamenti maggiori ⁶⁶.

Tali benefici sono presenti sia nel breve che nel lungo termine e risultano particolarmente evidenti in specifici sottogruppi di pazienti quali i soggetti diabetici, i soggetti con STEMI o con NSTEMI ad alto rischio, mentre l'analisi costo-efficacia dimostra l'inferiorità del prasugrel solo nei pazienti con storia di TIA od ictus, per la loro ridotta aspettativa di vita che peraltro, come discusso, ne rappresenta una controindicazione. È stato inoltre calcolato che quando il clopidogrel diventerà generico ed avrà un costo stimato negli Stati Uniti di 1\$ al giorno, il prasugrel sarà superiore per costo/efficacia al clopidogrel solo nel primo mese di trattamento. Tali analisi non sono comunque scritte da critiche, in quanto sono state eseguite su una popolazione selezionata come quella di uno studio randomizzato, che naturalmente si discosta da quella riscontrata nella pratica clinica quotidiana ⁶⁶.

Dal trial randomizzato alla pratica clinica

Partendo dalla popolazione ideale, che rappresenta l'80% della popolazione arruolata nel TRITON, si possono identificare alcuni rilevanti contesti clinici in cui l'impiego del prasugrel ha un ottimo rapporto rischio/beneficio.

Pazienti con STEMI: nella sottoanalisi pubblicata su Lancet⁶⁷ (da cui derivano le raccomandazioni delle linee guida) si ha il 21% di riduzione dell'endpoint di efficacia a favore del prasugrel, senza differenza significativa nell'incidenza di complicanze emorragiche.

Ricorrenza di eventi cardiovascolari: generalmente negli studi randomizzati il paziente viene "censurato" dall'analisi dopo la comparsa di uno degli eventi facenti parte dell'end-point primario. Questo tipo di analisi, seppur corretta e rigorosa dal punto di vista metodologico, non consente di valutare la ricorrenza di eventi, che è invece molto rilevante dal punto di vista clinico. Lo studio TRITON ha consentito questo tipo di analisi, dimostrando che il prasugrel è in grado di ridurre del 50% gli eventi ricorrenti dopo l'evento indice⁶⁸. Due rilevanti implicazioni cliniche derivanti da questi risultati sono:

1. dopo una sindrome coronarica acuta è necessario mantenere elevati livelli di inibizione piastrinica per ridurre gli eventi ricorrenti;
2. i pazienti che presentano eventi coronarici acuti in trattamento con clopidogrel dovrebbero essere trattati con prasugrel (probabili non rispondenti o comunque non ottimali livelli di inibizione piastrinica)

Pazienti diabetici: il rapporto rischio/beneficio del prasugrel nei pazienti diabetici con SCA è particolarmente favorevole, con il 30% di riduzione dell'endpoint di efficacia e, analogamente ai pazienti con STEMI, con nessuna differenza nell'incidenza di complicanze emorragiche⁶³: la ragione probabilmente risiede nell'elevata reattività piastrinica che caratterizza i pazienti diabetici.

Trombosi intrastent: nello studio TRITON il prasugrel riduce l'incidenza di trombosi intrastent del 64% nei pazienti trattati con DES e del 48% nei pazienti trattati con clopidogrel⁶⁹. Implicazioni: la trombosi intrastent, evento raro, ma drammatico e ricorrente dal punto di vista prognostico, è direttamente correlata al livello di inibizione piastrinica. Pazienti con esaltata attività piastrinica e lesioni/procedure a maggior rischio di trombosi intrastent o le cui conseguenze potrebbero risultare esiziali dal punto di vista prognostico (es. TC o last remaining vessel) dovrebbero essere trattati con prasugrel.

NSTEMI: le linee guida chiaramente raccomandano il prasugrel (con diversi livelli di raccomandazione tra le americane e quelle europee) solo al momento della PCI in assenza di pretrattamento con clopidogrel. Questo tipo di raccomandazione deriva dal disegno dello studio TRITON, che non prevedeva il pretrattamento né con clopidogrel né con il prasugrel (e questo è il motivo della pianificazione dello studio ACCOAST). Ne deriva che i pazienti con NSTEMI candidati al trattamento con prasugrel sono quei pazienti indirizzati rapidamente alla strategia invasiva "fast track strategy" e in generale tutti i pazienti non pretrattati. In clinica può accadere che pazienti pretrattati con clopidogrel dimostrino all'angiografia coronarica un'anatomia coronarica a rischio elevato o siano considerati non rispondenti. In questo caso si pone il problema dello switching. Studi di fase II^{65,70,71} hanno dimostrato che: lo switching al prasugrel non induce aumento di eventi emorragici e consente di ottenere un maggiore livello di inibizione piastrinica rispetto al clopidogrel 75 mg, sia con dose di carico di 60 mg che di mantenimento di 10 mg; con la dose di carico si ottiene una più rapida ed efficace risposta in termini di inibizione piastrinica, quindi l'impiego di una o l'altra delle dosi di prasugrel deve dipendere dal livello di rischio ischemico del paziente e da quanto rapidamente vogliamo ot-

tenere un'ulteriore riduzione dell'attività piastrinica rispetto a quella ottenuta con il clopidogrel.

Il futuro

Stiamo assistendo all'introduzione in terapia di numerose nuove molecole nel trattamento delle sindromi coronariche acute. Il *ticagrelor*, (AZD6140), è un potente inibitore orale del recettore P2Y₁₂, che presenta una rapida cinetica e che si lega reversibilmente al recettore (a differenza del prasugrel che è irreversibile), con un'emivita di sole 6-12 ore indipendentemente dalla dose assunta, che gli conferisce un'azione "fast-on/fast-off" estremamente interessante e rassicurante per i pazienti che devono essere sottoposti a chirurgia maggiore.

I recenti risultati dello studio PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes), presentati al Congresso Europeo di Cardiologia, hanno dimostrato la superiorità del ticagrelor rispetto al clopidogrel nei pazienti con sindrome coronarica acuta, con una riduzione significativa degli eventi ischemici a 12 mesi (12.3% vs 10.2%, $p=0.0001$), a scapito di un lieve aumento degli eventi emorragici non correlati a CABG (4.5% vs 3.8%, $P=0.03$).

Interessanti sono anche i dati sull'*elinogrel*, un inibitore diretto e reversibile del recettore P2Y₁₂, che può essere somministrato sia per via infusiva sia per via orale, che ha presentato negli studi di fase I e II una rapida insorgenza di azione ed una rapida emivita, con un'azione antiaggregante superiore al clopidogrel anche nei pazienti iporispondenti a questo farmaco: l'elinogrel, infatti, rispetto al clopidogrel, non deve essere metabolizzato ed è proprio per tal motivo che non viene influenzato dal sistema citocromosomiale. Attualmente è stato testato solo nei pazienti con coronaropatia stabile, anche se sono in programma nuovi studi nei pazienti con sindrome coronarica acuta.

Infine, promettenti sono i risultati su una nuova classe di farmaci, fra cui il principale è l'*atopaxar* (E5555; Eisai), un inibitore del recettore proteasi attivato (PAR-1), che agisce su una nuova via dell'attivazione piastrinica, quella mediata dalla trombina, e che pertanto può essere associato al trattamento tienopiridinico, anche se al momento deve essere ancora validato nel profilo di sicurezza, viste le numerose segnalazioni di tossicità epatica ed allungamento del QT al monitoraggio elettrocardiografico.

Conclusioni

La duplice terapia antiaggregante con aspirina e tienopiridine rappresenta, ad oggi, un'associazione terapeutica consolidata nel trattamento delle sindromi coronariche acute, soprattutto nei pazienti sottoposti a rivascularizzazione percutanea, ed è pertanto ampiamente consigliata dalle linee guida internazionali. Il trattamento tienopiridinico con clopidogrel ha dimostrato una maggiore tollerabilità e sicurezza rispetto alla ticlopidina, oltre che una maggiore efficacia terapeutica correlata ad una migliore farmacodinamica e farmacocinetica. Limite del clopidogrel è tuttavia una variabile risposta terapeutica nella popolazione; tali limiti sembrano superati dal prasugrel, dotato di una più precoce e più elevata inibizione della funzione piastrinica rispetto al clopidogrel, con una

minore variabilità individuale, a scapito però di un aumentato rischio emorragico in alcuni sottogruppi di pazienti. La recente comparsa di nuovi farmaci antiaggreganti utilizzati nel trattamento delle sindromi coronariche acute, ha ulteriormente aumentato il prontuario farmaceutico a nostra disposizione, obbligandoci tuttavia a valutare clinicamente il profilo di rischio ischemico-emorragico di ogni singolo paziente, in modo tale da intraprendere il trattamento antiaggregante più appropriato.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al.* Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010; 31:2501-55
- 2) *Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr, et al.* 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:2205-41
- 3) *Price MJ.* Bedside evaluation of thienopyridine antiplatelet therapy. *Circulation* 2009; 119:2625-32
- 4) *Morant SV, McMahon AD, Cleland JG, Davey PG, MacDonald TM.* Cardiovascular prophylaxis with aspirin: costs of supply and management of upper gastrointestinal and renal toxicity. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57:188-98
- 5) *Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK.* Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502
- 6) *Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al.* Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1607-21
- 7) *Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al.* Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352:1179-89
- 8) *Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al.* 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
- 9) *Steinhuyl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, et al.* Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2411-20
- 10) *Picard-Fraire C.* Ticlopidine hydrochloride: relationship between dose, kinetics, plasma concentration and effect on platelet function. *Thromb Res Suppl* 1983; 4:119-28
- 11) *Picard-Fraire C.* Pharmacokinetic and metabolic characteristics of ticlopidine in relation to its inhibitory properties on platelet function. *Agents Actions Suppl* 1984; 15:68-75
- 12) *Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al.* A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339:1665-71
- 13) *Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al.* Randomized multicenter comparison of

- conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study. *Circulation* 1998; 98:1597-603
- 14) Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334:1084-9
 - 15) 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
 - 16) Farid NA, Payne CD, Small DS, et al. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81:735-41
 - 17) Caplain H, Donat F, Gaud C, Necciari J. Pharmacokinetics of clopidogrel. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25 Suppl 2:25-8
 - 18) von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schomig E, Kastrati A, Schomig A. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation* 2005; 112:2946-50
 - 19) Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J* 2007; 153:66 e9-16
 - 20) Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Benefit of a 600-mg loading dose of clopidogrel on platelet reactivity and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1339-45.
 - 21) Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27:1166-73
 - 22) Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:931-8
 - 23) Price MJ, Coleman JL, Steinhubl SR, Wong GB, Cannon CP, Teirstein PS. Onset and offset of platelet inhibition after high-dose clopidogrel loading and standard daily therapy measured by a point-of-care assay in healthy volunteers. *Am J Cardiol* 2006; 98:681-4
 - 24) Savcic M, Hauert J, Bachmann F, Wyld PJ, Geudelin B, Cariou R. Clopidogrel loading dose regimens: kinetic profile of pharmacodynamic response in healthy subjects. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25 Suppl 2:15-9
 - 25) Taubert D, Kastrati A, Harlfinger S, et al. Pharmacokinetics of clopidogrel after administration of a high loading dose. *Thromb Haemost* 2004; 92:311-6
 - 26) Caplain H, Cariou R. Long-term activity of clopidogrel: a three-month appraisal in healthy volunteers. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25 Suppl 2:21-4
 - 27) Thebault JJ, Kieffer G, Lowe GD, Nimmo WS, Cariou R. Repeated-dose pharmacodynamics of clopidogrel in healthy subjects. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25 Suppl 2:9-14
 - 28) Weber AA, Braun M, Hohlfeld T, Schwippert B, Tschope D, Schror K. Recovery of platelet function after discontinuation of clopidogrel treatment in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52:333-6
 - 29) Ernest CS, 2nd, Small DS, Rohatagi S, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel in aspirin-treated patients with

- stable coronary artery disease. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2008; 35:593-618
- 30) *Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al.* High clopidogrel loading dose during coronary stenting: effects on drug response and interindividual variability. *Eur Heart J* 2004; 25:1903-10
 - 31) *Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, Yoho JA, Herzog WR, Tantry US.* The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005; 5:1392-6
 - 32) *Kastrati A, von Beckerath N, Joost A, Pogatsa-Murray G, Gorchakova O, Schomig A.* Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and without chronic clopidogrel therapy. *Circulation* 2004; 110:1916-9
 - 33) *Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ.* Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:246-51
 - 34) *Gori AM, Marcucci R, Migliorini A, et al.* Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:734-9
 - 35) *Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, et al.* Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:27-33
 - 36) *Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C.* Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1157-64
 - 37) *Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Jukema JW, Huisman MV.* Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007; 154:221-31
 - 38) *Saw J, Brennan DM, Steinhubl SR, et al.* Lack of evidence of a clopidogrel-statin interaction in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:291-5
 - 39) *Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al.* Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:256-60
 - 40) *Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B.* Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009; 157:148 e1-5
 - 41) *Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al.* Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2010
 - 42) *O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al.* Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009; 374:989-97
 - 43) *Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al.* Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360:363-75
 - 44) *Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al.* Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 2009; 119:2553-60
 - 45) *Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al.* Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:919-33
 - 46) *Bonello L, Harhour K, Sabatier F, et al.* Level of adenosine diphosphate receptor P2Y12 blockade during percutaneous coronary intervention predicts the extent of endothelial injury, assessed by circulating endothelial cell measurement. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1024-31
 - 47) *Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, et al.* Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary ar-

- tery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. *Circulation* 2007; 115:708-16
- 48) *Trenk D, Hochholzer W, Muller B, et al.* Antiplatelet response to the 150-mg maintenance dose of clopidogrel in patients with insufficient platelet inhibition after clopidogrel loading for elective coronary stent placement. *Euro Intervention* 2008; 4:214-21
 - 49) *Geeganage C, Wilcox R, Bath PM.* Triple antiplatelet therapy for preventing vascular events: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2010; 8:36
 - 50) *Asai F, Jakubowski JA, Naganuma H, et al.* Platelet inhibitory activity and pharmacokinetics of prasugrel (CS-747), a novel thienopyridine P2Y₁₂ inhibitor: a single ascending dose study in healthy humans. *Platelets* 2006; 17:209-17
 - 51) *Jakubowski JA, Payne CD, Brandt JT, et al.* The platelet inhibitory effects and pharmacokinetics of prasugrel after administration of loading and maintenance doses in healthy subjects. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47:377-84
 - 52) *Jakubowski JA, Winters KJ, Naganuma H, Wallentin L.* Prasugrel: a novel thienopyridine antiplatelet agent. A review of preclinical and clinical studies and the mechanistic basis for its distinct antiplatelet profile. *Cardiovasc Drug Rev* 2007; 25:357-74
 - 53) *Matsushima N, Jakubowski JA, Asai F, et al.* Platelet inhibitory activity and pharmacokinetics of prasugrel (CS-747), a novel thienopyridine P2Y₁₂ inhibitor: a multiple-dose study in healthy humans. *Platelets* 2006; 17:218-26
 - 54) *Wallentin L, Varenhorst C, James S, et al.* Prasugrel achieves greater and faster P2Y₁₂receptor-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
 - 55) *Jakubowski JA, Matsushima N, Asai F, et al.* A multiple dose study of prasugrel (CS-747), a novel thienopyridine P2Y₁₂ inhibitor, compared with clopidogrel in healthy humans. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63:421-30
 - 56) *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
 - 57) *Jakubowski JA, Payne CD, Li YG, et al.* The use of the VerifyNow P2Y₁₂ point-of-care device to monitor platelet function across a range of P2Y₁₂ inhibition levels following prasugrel and clopidogrel administration. *Thromb Haemost* 2008; 99:409-15
 - 58) *Jakubowski JA, Payne CD, Li YG, et al.* A comparison of the antiplatelet effects of prasugrel and high-dose clopidogrel as assessed by VASP-phosphorylation and light transmission aggregometry. *Thromb Haemost* 2008; 99:215-22
 - 59) *Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, 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. *Circulation* 2007; 116:2923-32
 - 60) *Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, et al.* 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
 - 61) *Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM, et al.* Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRIal to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Am Heart J* 2006; 152:627-35
 - 62) *Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-15

- 63) *Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al.* Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008; 118:1626-36
- 64) *Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, et al.* Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:2028-33
- 65) *Angiolillo DJ, Saucedo JF, Deraad R, et al.* Increased platelet inhibition after switching from maintenance clopidogrel to prasugrel in patients with acute coronary syndromes: results of the SWAP (SWitching Anti Platelet) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1017-23
- 66) *Mahoney EM, Wang K, Arnold SV, et al.* Cost-effectiveness of prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary intervention: results from the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction TRITON-TIMI 38. *Circulation* 2010; 121:71-9
- 67) *Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al.* Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373:723-31
- 68) *Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD, et al.* Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2008; 29:2473-9
- 69) *Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, 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; 371:1353-63
- 70) *Payne CD, Li YG, Brandt JT, et al.* Switching directly to prasugrel from clopidogrel results in greater inhibition of platelet aggregation in aspirin-treated subjects. *Platelets* 2008; 19:275-81
- 71) *Montalescot G, Sideris G, Cohen R, et al.* Prasugrel compared with high-dose clopidogrel in acute coronary syndrome. The randomised, double-blind ACAPULCO study. *Thromb Haemost* 2010; 103:213-23