



disponibile su [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: [www.elsevier.com/locate/itjm](http://www.elsevier.com/locate/itjm)



FARMACOLOGIA CLINICA

## Prasugrel

*Prasugrel*

Gianluca Airolidi\*, Mauro Campanini

SCDO Medicina Generale (Direttore: dott. M. Campanini), Azienda Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità", Novara

Ricevuto il 24 luglio 2009; accettato il 31 luglio 2009  
disponibile online il 10 febbraio 2010

### KEYWORDS

Prasugrel;  
Clopidogrel;  
Aspirin;  
Antiplatelet drug;  
Acute coronary  
sindrome;  
Percutaneous coronary  
intervention.

**Summary** Antiplatelet drugs are the cornerstone of treatment for patients with Acute Coronary Syndromes (ACS) undergoing percutaneous coronary intervention. Clopidogrel and aspirin improve longterm vascular clinical outcomes in these patients and have become a standard of care. However, many patients still experience ischemic/thrombotic events due to potential insufficient platelet inhibition. Prasugrel is a novel third-generation oral thienopyridine analog with a structure similar to that of clopidogrel and ticlopidine. Like the other thienopyridines, prasugrel is a pro-drug requiring hepatic metabolism to its active form to inhibit platelet aggregation induced by Adenosine Diphosphate (ADP) by irreversibly binding to the ADP purinergic receptor (P2Y<sub>12</sub>) on the platelet surface. Laboratory results with prasugrel support more potent antiplatelet effects, a lower interpatient variability in antiplatelet response, and a reduced time to onset of antiplatelet activity compared with clopidogrel, even when clopidogrel is administered at doses higher than the currently approved 300-mg loading dose and 75-mg/day maintenance dose. These differences may have mainly a pharmacokinetic basis. While the active metabolites of prasugrel and clopidogrel show similar levels of platelet inhibition *in vitro*, the amount of each active metabolite generated *in vivo* may be quite different, especially in some subset of patients (e.g., the so called "CYP2C9 poor metabolizers"). However, it is not yet clear whether these pharmacologic improvements can translate to clinical benefits. The results of the large TRITON-TIMI 38 trial, which compared prasugrel and clopidogrel in patients with acute coronary syndrome who were scheduled to receive coronary stents, demonstrated a significant reduction in ischemic events with prasugrel, although this was associated with a greater risk of bleeding. More studies with prasugrel should determine its optimal dosage regimen to minimize bleeding risks and evaluate its outcomes in ACS in various subset of patients. The exact role of prasugrel in the management of coronary heart disease remains to be defined.

© 2010 Elsevier Srl. All rights reserved.

\* Corrispondenza: Azienda Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità", c.so Mazzini 11- 28100 Novara.  
E-mail: [gianluca.airolidi@maggioreosp.novara.it](mailto:gianluca.airolidi@maggioreosp.novara.it) (G. Airolidi), [mauro.campanini@maggioreosp.novara.it](mailto:mauro.campanini@maggioreosp.novara.it) (M. Campanini).

## Introduzione

Prasugrel (CS-747; LY-640315) è un profarmaco tienopiridinico somministrabile per via orale, in grado di espletare una rapida e potente inibizione della reazione di aggregazione piastrinica, generando, in vivo, un metabolita sulfidrilico attivo capace di inibire selettivamente e irreversibilmente il recettore per l'adonosina difosfato (ADP) P2Y<sub>12</sub> delle piastrine circolanti. Pur condividendo il meccanismo d'azione degli altri agenti tienopiridinici correntemente impiegati nella pratica clinica (ticlopidina e clopidogrel), può garantire, rispetto a questi, significativi vantaggi in termini di rapidità e costanza dell'effetto farmacologico, sicurezza d'impiego e maneggevolezza.

## Meccanismo d'azione

Gli agenti tienopiridinici si comportano, in vivo, da inibitori irreversibili del recettore piastrinico per l'ADP (purinocettore P2RY<sub>12</sub>), fisiologicamente preposto a inibire l'attività adenilato-ciclasica responsabile della fosforilazione della Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein (VASP) e delle reazioni di aggregazione ADP-mediate. Le tienopiridine sono profarmaci inattivi; il loro effetto farmacologico dipende dalla conversione, nell'organismo, in metaboliti dotati di un gruppo tiolico reattivo, capace di legare stabilmente un residuo cisteinico del recettore P2Y<sub>12</sub> con un ponte disolfuro. Essendo elementi anucleati, privi di genoma, le piastrine non possono superare il blocco funzionale sintetizzando nuovi recettori. La completa scomparsa dell'effetto antiaggregante richiede, quindi, il ricambio delle piastrine circolanti inattivate, processo che impiega in media 7-10 giorni per completarsi, considerando un tasso fisiologico di turnover del pool piastrinico ematico intorno al 10-15% al giorno.

## Principali problematiche relative all'impiego degli antiaggreganti tienopiridinici

### Efficacia comparativa

Diversi studi, randomizzati e non randomizzati, hanno confrontato direttamente ticlopidina e clopidogrel nella prevenzione degli eventi coronarici acuti dopo impianto di stent. Due metanalisi basate su otto di questi studi hanno concluso che non esistono rilevanti differenze di efficacia tra le due molecole [1,2], salvo una superiorità statisticamente non significativa a favore della ticlopidina nella prevenzione degli eventi coronarici precoci (a 30 giorni) e nella mortalità globale e una minore incidenza di effetti indesiderati (soprattutto eruzioni cutanee e disturbi gastrointestinali) a favore di clopidogrel [3].

Ulteriori e più recenti studi retrospettivi condotti nello stesso ambito clinico in associazione con acido acetilsalicilico (ASA) hanno sostanzialmente confermato i precedenti risultati [4,5].

Pertanto, salvo che nel trattamento dell'infarto miocardico acuto (indicazione registrata solo per clopidogrel), le due molecole possono essere considerate intercambiabili, con il vantaggio per ticlopidina del minor costo e per clopidogrel della superiore tollerabilità e comodità d'uso (monosomministrazione giornaliera).

## Tempo di somministrazione e dose di carico

La consistente latenza dell'effetto farmacologico delle tienopiridine (in media più di 4 ore per ottenere la massima inibizione piastrinica) è ritenuta un fattore limitante l'efficacia terapeutica nelle situazioni cliniche di acuzie (per esempio, le sindromi coronariche acute), in cui dovrebbe risultare vantaggioso ottenere un'inibizione precoce e virtualmente completa dell'aggregazione piastrinica.

Nell'intento di ovviare a questa problematica è stato proposto di somministrare le tienopiridine a dosi iniziali "di carico" (DC) molto superiori a quelle ordinarie "di mantenimento" (DM) e, ove possibile, di iniziare il trattamento con consistente anticipo rispetto al tempo in cui è richiesto il picco dell'effetto farmacologico (per esempio, ore o giorni prima di un'angioplastica coronarica programmabile). La verifica sperimentale ha fornito importanti chiarimenti sulla consistenza di queste ipotesi.

Due ampi studi condotti su pazienti candidati all'angioplastica coronarica percutanea (ACP) elettiva hanno dimostrato che il pretrattamento con una DC di clopidogrel (300 mg, 3-24 ore prima della procedura) non garantisce significative riduzioni nella frequenza di eventi clinici o di aumenti dei livelli plasmatici di enzimi miocardiospecifici [6,7] rispetto alla terapia a dosi standard (75 mg/die) iniziata appena dopo la procedura. Tuttavia, l'analisi per sottogruppi mostra che, in effetti, tra i pazienti pretrattati, l'inizio del trattamento oltre 6 ore prima dell'angioplastica è associata a una frequenza significativamente inferiore di eventi avversi coronarici rispetto all'inizio più tardivo. Questa differenza, però, tende a estinguersi se si impiega una DC doppia (nessuna differenza tra l'assunzione 2-3 ore prima dell'angioplastica rispetto a 12 ore) [8], probabilmente per la possibilità di ottenere un'inibizione piastrinica clinicamente utile anche in tempi più brevi con questa dose.

La valutazione ex vivo dell'andamento temporale dell'aggregazione piastrinica indotta da ADP (5 μmol) dopo una DC di clopidogrel (300 o 600 mg) consente di fornire elementi utili per l'interpretazione degli studi clinici, dimostrando che il picco dell'effetto antiaggregante è raggiunto 18-24 ore dopo l'assunzione di 300 mg, ma già 2-8 ore dopo l'assunzione di 600 mg [9].

Pare quindi di poter concludere che, nei pazienti candidati all'APC, la somministrazione di clopidogrel prima anziché appena dopo la procedura possa garantire significativi vantaggi, anche iniziando il trattamento nelle immediate vicinanze dell'intervento (2-3 ore prima), se si impiega una DC di almeno 600 mg. Per contro, è improbabile che DC ancora superiori (per esempio, 900 mg) possano ulteriormente incrementare i benefici terapeutici, poiché l'esposizione organica al principio attivo raggiunge un plateau intorno a dosi di 600 mg (si veda oltre, paragrafo "Farmacocinetica"), e così pure l'effetto antiaggregante piastrinico [10].

L'insieme dei riscontri sperimentali appena discussi circa il dosaggio e il timing ottimale per l'impiego degli antiaggreganti tienopiridinici si riflette nelle linee guida dell'American College of Chest Physicians sull'argomento, in cui è raccomandata la somministrazione di clopidogrel alla dose iniziale di 600 mg *almeno* 2 ore prima dell'angioplastica (grado 1B), oppure la somministrazione di ticlopidina (500 mg) almeno 6 ore prima (grado 2C), associando ASA e, se il profilo di rischio del paziente non è molto favorevole,

anche un inibitore piastrinico a effetto immediato (antagonisti GP IIb/IIIa). Nei casi in cui non sia possibile impiegare ASA, è prudenzialmente suggerito di anticipare la somministrazione della tienopiridina ad almeno 24 ore prima della procedura (con un basso grado di evidenza, 2C).

## Farmacoresistenza

L'efficacia di clopidogrel, in associazione all'ASA, nel ridurre gli eventi coronarici in pazienti ad alto rischio è stata dimostrata in numerosi studi clinici di ampie dimensioni. Rispetto alla monoterapia con ASA, l'associazione ASA-clopidogrel:

- riduce del 20% la frequenza di complicazioni ischemiche nei pazienti con sindromi coronariche acute (SCA) non-ST [11];
- riduce del 25-30% la frequenza composita di eventi cardiaci acuti (infarto miocardico acuto, IMA; rivascolarizzazione d'urgenza; mortalità cardiaca) a 30 giorni [12] e a 12 mesi [6] dal posizionamento di uno stent coronarico;
- riduce del 20% il rischio composito di morte, reinfarto e ischemia miocardica ricorrente nei pazienti con IMA sottoposti a trombolisi;
- riduce del 7% la mortalità globale dei pazienti con IMA, anche in età avanzata (75-100 anni) [13].

Tuttavia, l'entità dell'effetto antiaggregante di clopidogrel misurato ex vivo con varie tecniche di laboratorio è soggetta a una marcata variabilità interindividuale. Per esempio, i tassi di aggregabilità piastrinica residua (APR) rilevati in vitro (con ADP 5  $\mu$ mol come agente inducente) in campioni di piastrine prelevati da pazienti in trattamento con clopidogrel (> 5 giorni di assunzione continuativa, o 3-24 ore dopo una DC) si distribuiscono in modo pressoché gaussiano, con valori medi e deviazione standard di 41,9%  $\pm$  20,8%. In pratica, quindi, in quasi il 20% dei campioni testati, più del 50% delle piastrine presenti sono ancora potenzialmente aggregabili, e la riduzione del tasso di aggregabilità piastrinica, rispetto al basale, è risultata inferiore al 20% ("iporesponsività al clopidogrel") [14,15]; addirittura, nel 4,8% dei campioni l'effetto del farmaco risulta virtualmente nullo. Se questa condizione di "farmacoresistenza" evidenziata dai test di laboratorio corrispondesse a fenomeni clinicamente rilevanti in vivo, sarebbe logico ipotizzare che alcuni dei pazienti trattati con clopidogrel nelle sperimentazioni cliniche citate possano in realtà aver tratto scarso o nullo vantaggio dal farmaco. In questo caso i benefici complessivi rilevati nei gruppi di pazienti assegnati al trattamento tienopiridinico sarebbero "diluiti" dall'inclusione di soggetti meno sensibili e potrebbero essere superiori se si ovviasse al meccanismo della farmacoresistenza.

Una dozzina di studi condotti su pazienti candidati all'ACP (con o senza posizionamento di stent) ha cercato di chiarire se esista una corrispondenza tra la "farmacoresistenza in vitro" e una ridotta efficacia del trattamento in termini di esiti clinici ("farmacoresistenza clinica") indagando il rapporto tra la risposta piastrinica all'ADP in vitro (5-20  $\mu$ mol) dopo una DC di clopidogrel (300 o 600 mg) e la frequenza di esiti clinici sfavorevoli dopo la procedura (in genere le trombosi dello stent, gli eventi ischemici miocardici e i reinterventi).

Una metanalisi [16] degli otto studi di più alta qualità in questo ambito (1.205 pazienti in totale) ha evidenziato che la resistenza "laboratoristica" al clopidogrel (definita per lo più come APR dopo assunzione del farmaco > 70-90% rispetto al basale, o riduzione rispetto al valore basale di meno del 15%)

si riscontra nel 17% dei pazienti, ed è significativamente correlata a un aumento del rischio di sviluppare eventi cardiovascolari avversi (le odds ratio sono state stimate in 7,0 per le trombosi dello stent; 12,0 per gli eventi cardiovascolari come esito composito; 2,2 per la necrosi miocardica).

Estendendo la metanalisi ad altri 17 studi in cui non era stata specificamente indagata la correlazione tra resistenza "laboratoristica" ed esiti clinici (per un totale di 3.688 pazienti), il tasso di resistenza laboratoristica al clopidogrel è risultato del 21% (IC 95%: 17-25%) e significativamente correlato sia alla DC impiegata (7% con 600 mg; 22% con 300 mg) sia alla durata del trattamento (35% per le prime 24 ore; 10% dopo 7 giorni). Alla regressione lineare questi due fattori sono risultati indipendenti tra loro e da altre variabili potenzialmente interferenti.

Confermata l'esistenza di una "farmacoresistenza clinica", l'obiettivo del suo superamento richiede innanzitutto la comprensione dei meccanismi. Almeno in parte, l'ipotesibilità al clopidogrel mostrata da alcuni soggetti potrebbe dipendere dal peso corporeo, dal grado di insulinoresistenza, dalla natura dell'evento coronarico [6] o da particolari assetti individuali del recettore P2Y<sub>12</sub> (struttura, densità di espressione sulla superficie piastrinica, efficienza nell'attivazione dell'adenilato-ciclastasi...) [17], del recettore GPIIb/IIIa (gene ITGB3) [18] o delle vie alternative (non ADP-dipendenti) di aggregazione piastrinica (trombina, trombassano A2, adrenalina, collagene...). Questi fattori, tuttavia, dipendono più da attributi dell'organismo ospite che dalle caratteristiche fisico-chimiche specifiche del farmaco agente, cosicché dovrebbero condizionare al più una farmacoresistenza di classe (a tutte le tienopiridine), anziché a un singolo composto, e questo non sembra verosimile. Gli studi di crossover, in cui i test di aggregazione piastrinica sono stati eseguiti dopo trattamento sequenziale degli stessi pazienti con diverse tienopiridine, hanno infatti mostrato che il fenomeno della resistenza si osserva con alcune molecole e non con altre [15,19]. Piuttosto, la relazione riscontrata tra resistenza laboratoristica al clopidogrel ed entità della DC e durata del trattamento suggerisce il possibile ruolo di fattori farmacocinetici, più strettamente legati alle specificità strutturali dei singoli composti (per esempio, la velocità di assorbimento attraverso le mucose enteriche, la biodisponibilità orale, la velocità, la sede e l'efficienza nella conversione in forma attiva, la frazione plasmatica libera, il volume di distribuzione e l'emivita terminale dei metaboliti attivi). Quest'ultimo aspetto, se confermato, potrebbe porre le basi teoriche per lo sviluppo, nell'ambito della stessa classe farmacologica, di molecole congeneri dotate di caratteristiche farmacocinetiche potenzialmente più "favorevoli" per l'efficacia clinica.

## Farmacocinetica comparativa

### Clopidogrel

L'assorbimento gastrointestinale di clopidogrel è limitato dalla glicoproteina P (P-gp) degli enterociti (gene ABCB1), di cui il farmaco è substrato, mentre non è significativamente influenzata dalla concomitante assunzione di cibo o antiacidi. La biodisponibilità orale è inoltre marcatamente ridotta dal consistente metabolismo presistemico di primo

passaggio da parte della carbossiesterasi-1 epatica, che converte circa l'85% della dose somministrata nel metabolita acido carbossilico inattivo SR 26334, eliminato in gran parte con l'urina [20]. La quota rimanente viene convertita nel fegato dai CYP 2C19, 2B6 e 1A2 in 2-oxo-clopidogrel, composto a sua volta rapidamente idrolizzato dai CYP 2C19, 2B6, 3A e 2C9 in un derivato tiolico dotato di potente attività anti-aggregante, interamente responsabile dell'effetto farmacologico [21]. L'esposizione organismica al metabolita attivo aumenta meno che proporzionalmente rispetto alla dose, raggiungendo un plateau per dosi intorno a 600 mg (cinetica non lineare) [10]. In caso di insufficienza renale avanzata si osserva un accumulo plasmatico del metabolita inattivo SR 26334 e in caso di disfunzione epatica (anche lieve) un accumulo di clopidogrel, in assenza, tuttavia, di significative variazioni del tasso di inibizione piastrinica e del tempo di sanguinamento. Nei soggetti con fenotipo CYP2C19 difettivo (metabolizzatori "lenti" o "intermedi") la ridotta produzione di 2-oxo-clopidogrel limita la sintesi del derivato tiolico farmacologicamente attivo, favorendone l'inattivazione a SR 26334 da parte della carbossiesterasi-1, con possibile attenuazione dell'effetto antiaggregante.

### Prasugrel

L'assorbimento gastrointestinale di prasugrel è pressoché completo (tabella 1) e non risulta significativamente influenzato dalla concomitante assunzione di cibo o antiacidi. Virtualmente, l'intera dose di farmaco assunta per via orale è rapidamente idrolizzata nell'intestino nel metabolita tiolato inattivo R-95913 (M2) dalla carbossiesterasi-2, e poi convertita dal CYP3A nel metabolita sulfidrilico ad anello aperto R-138727 (M3), dotato di potente attività antiaggregante (equipotente rispetto al metabolita attivo di clopidogrel, su base molare) [22], interamente responsabile dell'effetto farmacologico. L'idrolisi iniziale a R-95913 può essere espletata anche dalle esterasi plasmatiche, mentre il fegato è in grado di eseguire l'intero processo biotrasformativo, attraverso la carbossiesterasi-1 e i CYP3A4 e 2B6 (e, in minor misura, 2C9 e 2C19).

Eventuali minime quote di prasugrel sfuggite al primo massiccio metabolismo intestinale possono quindi essere anch'esse convertite in forma farmacologicamente attiva prima di raggiungere il circolo sistemico. Seguendo una via metabolica alternativa, il metabolita M2 può essere convertito in un composto sulfidrilico inattivo (M4). Entrambi i metaboliti sulfidrilici intermedi (M3 e M4) subiscono una graduale detossificazione per S-metilazione e coniugazione cistinica, e i derivati, tutti inattivi, vengono eliminati in prevalenza con l'urina (70% circa di una dose; rispettivamente: R-106583 e

R-119251 da M3; R-100932 e R-118443 da M4) [23], in parte come coniugati glucuronici (M14 da R-106583; M15 e M16 da R-100932) [24]. L'eliminazione fecale è minoritaria (30% di una dose).

La disfunzione epatica e l'insufficienza renale di grado lieve o moderato non influenzano la farmacocinetica di prasugrel; al contrario l'insufficienza renale grave (uremia) riduce l'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo del metabolita attivo R-138727 di circa il 42%.

Risultano evidenti alcune differenze di potenziale rilievo clinico nel metabolismo e nella cinetica dei due farmaci:

- la conversione di prasugrel nel derivato attivo R-138727 si può compiere interamente a livello della parete intestinale, ove sono abbondanti entrambi gli enzimi necessari (carbossiesterasi-2 e CYP3A), mentre l'attivazione di clopidogrel deve avvenire necessariamente nel fegato, sede esclusiva dei maggiori enzimi coinvolti. Questa discrepanza potrebbe contribuire a motivare il più breve tempo di picco plasmatico ( $T_{max}$ ) del metabolita R-138727 ( $\leq 30'$ ) rispetto al metabolita attivo di clopidogrel (60') e il più rapido effetto antiaggregante riscontrabile nei test di laboratorio dopo una DC di prasugrel rispetto a clopidogrel [25] (anche a dose elevata) [26];
- il principale enzima epatico responsabile dell'attivazione di clopidogrel, il CYP2C19, è soggetto a marcato polimorfismo allelico nel genere umano, a differenza del CYP3A4, che attiva prasugrel. La vasta diffusione in ogni etnia di alleli difettivi del gene CYP2C9 (principalmente il \*2, in minor misura \*3, \*4 e \*5) comporta un'elevata prevalenza nella popolazione di soggetti con funzionalità enzimatica inferiore alla norma del 25-35% (metabolizzatori a fenotipo CYP2C19 "lento" o "intermedio") potenzialmente meno efficienti nell'attivare il farmaco;
- l'assorbimento intestinale di clopidogrel è influenzato dall'attività della P-gp degli enterociti, codificata dal gene *ABCB1*, anch'esso soggetto a polimorfismo allelico nella popolazione.

### Rilevanza farmacodinamica e clinica degli aspetti farmacocinetici

È stato ripetutamente dimostrato [27–29] che soggetti sani con fenotipo CYP2C19 costitutivamente deficitario hanno una ridotta capacità di attivare clopidogrel (l'esposizione plasmatica al metabolita attivo è mediamente inferiore del 32,4% rispetto ai soggetti con fenotipo "regolare") [28], cui corrisponde un'efficacia antiaggregante significativamente inferiore alla norma (a 24 ore dalla somministrazione del farmaco, nei soggetti con fenotipo difettivo, la riduzione

**Tabella 1** Principali parametri farmacocinetici in adulti con normale funzionalità renale ed epatica\*.

	Assorbimento intestinale (%)	Tmax (ore)	Legame proteico	AUC ( $\mu\text{m h}$ ) (mantenimento)	Eliminazione (% di una dose)		
					Metabolica	Renale	Fecale
Clopidogrel	> 50	1,0	ND	0,062	> 50	0	ND
Prasugrel	≈ 100	0,5	98%	0,16	100	0	0

\* Tutti i valori riportati (tranne il tasso di assorbimento intestinale) si riferiscono ai metaboliti attivi. I dati mancanti (ND = non disponibile) per clopidogrel dipendono dalle difficoltà sperimentali legate all'instabilità del metabolita attivo.

dell'APR è di 9 punti percentuali inferiore rispetto ai soggetti con fenotipo "regolare", per dosi tra 75 e 600 mg) [28]. Opposte conseguenze sono state osservate nei portatori della mutazione puntiforme C3435T del gene ABCB1 (allele T), che può condizionare un'iperpressione intestinale di P-gp: rispetto ai soggetti con genotipo selvatico (CC) o eterozigoti (CT), gli omozigoti TT presentano ridotti livelli plasmatici di clopidogrel e del suo metabolita attivo dopo una DC del farmaco [30].

La rilevanza clinica di questi reperti è stata verificata in diversi studi di alta qualità. In una coorte di 1.477 pazienti con SCA (29% IMA, 71% SCA non-ST; età media 61 anni) sottoposti ad ACP e trattati con 300 mg di clopidogrel come DC iniziale, e poi 75 mg/die per 15 mesi [27], i portatori di almeno un allele CYP2C19 difettivo mostrano un aumento del 53% della frequenza dell'end-point primario (composito: morte cardiovascolare, infarto miocardico e ictus cerebrale) e un aumento del 209% delle trombosi dello stent, rispetto ai soggetti con fenotipo CYP2C9 "regolare".

Risultati concettualmente simili sono stati ottenuti anche con DC di clopidogrel più elevate (600 mg, somministrati mediamente 6 ore prima di un'angioplastica coronarica elettiva, su 797 pazienti) [31]. In questo studio, nei portatori di almeno un allele CYP2C19 difettivo è stata riscontrata una frequenza di resistenza al clopidogrel (definita come APR > 14% con ADP 5 µmol) significativamente superiore rispetto ai soggetti con genotipo selvatico omozigote, sia al momento dell'angioplastica (62,4% vs 43,3%) sia alla dimissione (41,3% vs 22,5%). A distanza di un anno, nei soggetti con resistenza al clopidogrel la frequenza di morte o infarto miocardico è risultata tre volte superiore rispetto ai soggetti non resistenti, e nel primo mese dopo la dimissione la frequenza dell'end-point composito di morte, IMA e rivascolarizzazione urgente in sede di stent è risultata 6 volte superiore.

Un altro studio [32] su 2.208 pazienti con SCA (ST e non-ST) trattati con 300 mg di clopidogrel come DC (media) iniziale, seguita da 75 mg/die per 12 mesi, ha evidenziato che nei portatori di due alleli CYP2C19 difettivi (qualunque combinazione tra \*2, \*3, \*4 e \*5) il rischio di sviluppare l'end-point primario (composito: morte, infarto miocardico e ictus cerebrale) aumentava del 98% rispetto ai soggetti con fenotipo CYP2C9 "regolare", e questo aumento è risultato ancora più consistente (258%) nel sottogruppo di 1.535 pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica. Inoltre, indipendentemente dal fenotipo CYP2C19, nei portatori di almeno un allele difettivo ABCB1 T è stato dimostrato un aumento di frequenza dell'end-point primario del 72%. Coerentemente, nei portatori di due alleli CYP2C19 difettivi e almeno un allele ABCB1 T il rischio di un evento maggiore aumentava del 431% rispetto ai soggetti con genotipo selvatico omozigote per entrambi i geni. Al contrario, non è stata rilevata correlazione significativa tra l'end-point primario dello studio e la frequenza di alleli difettivi nei loci genici CYP3A5, P2RY<sub>12</sub> e ITGB3, coinvolti nel metabolismo e nell'azione del farmaco.

Meccanismi farmacocinetici, legati soprattutto al fenotipo CYP2C19, parrebbero quindi contribuire in maniera determinate al fenomeno della "resistenza" (laboratoristica e clinica) al clopidogrel. In quest'ottica si può ipotizzare che, oltre all'assetto genetico, possano svolgere un ruolo anche fattori esogeni. Per esempio, soggetti con fenotipo CYP2C19 "regolare" potrebbero sviluppare una resistenza "acquisita"

a clopidogrel in caso di concomitante assunzione di inibitori esogeni del CYP2C19 (per esempio, farmaci) [33].

## Farmacodinamica comparativa

L'importanza degli aspetti farmacocinetici CYP2C19-correlati nel limitare l'efficacia terapeutica di clopidogrel è stata ulteriormente verificata dagli studi farmacodinamici di confronto con prasugrel, che nell'organismo viene convertito in un derivato di potenza equivalente a quello di clopidogrel [22] attraverso vie enzimatiche alternative.

Diversi autori hanno paragonato l'entità e l'andamento dell'effetto antiaggregante piastrinico ottenibile con clopidogrel e prasugrel, dopo singole DC o DM multiple. L'eterogeneità delle metodologie adottate preclude un ampio confronto tra questi lavori; tutti, però, hanno mostrato una superiorità di prasugrel in termini di rapidità, entità e durata d'azione, non solo con le dosi di clopidogrel attualmente approvate [15,25,34], ma anche con DC iniziali più elevate. Per esempio, in pazienti con cardiopatia ischemica stabile (non-SCA), 2 ore dopo una DC di prasugrel 60 mg o clopidogrel 600 mg, il tasso di aggregazione piastrinica residua massima (APRM) è, rispettivamente, del 31% e del 54% ( $p < 0,001$ ; ADP 20 µmol); la differenza a favore di prasugrel si mantiene significativa anche dopo 24 ore (34% vs 54%) e, nella terapia di mantenimento, dopo 29 giorni (42% vs 53%). Inoltre, l'effetto antiplastrinico di prasugrel a soli 30' dall'assunzione è già quasi massimale (tasso APRM 37,8%) e in assoluto superiore al miglior risultato ottenibile con clopidogrel a qualunque intervallo di tempo dall'assunzione (53%) [26].

Simili risultati sono stati ottenuti nei pazienti candidati all'ACP: 6 ore dopo una DC di prasugrel 60 mg o clopidogrel 600 mg, il tasso di inibizione dell'aggregazione piastrinica rispetto al basale (IAP calcolato come  $[1 - (\text{APRM a } 6 \text{ h} / \text{APRM basale}) \times 100]$ ) è risultato, rispettivamente, del 75% e del 32% ( $p < 0,001$ ; ADP 20 µmol); la differenza a favore di prasugrel, già rilevabile a 30' (4,9% vs 30,8%) si mantiene significativa anche dopo 18-24 ore (35% vs 71%) e dopo 15 giorni di terapia alle DM (clopidogrel 150 mg/die, prasugrel 10 mg/die; 46% vs 61%) (tabella 2). Inoltre, definendo arbitrariamente come "resistenza" all'effetto antiaggregante valori di APRM > 50% nei test di aggregazione con ADP 20 µmol, il tasso di soggetti "resistenti" a clopidogrel è risultato significativamente superiore rispetto a prasugrel (tabella 3), sia dopo la DC (98,6% vs 50% a 30'; 79,7% vs 8,1% a 2 h; 0% vs 50% a 6-24 h), sia dopo 15 giorni con le DM (23% vs 8,1%) [19].

Infine, uno studio eseguito su 145 volontari sani ha mostrato che, dopo l'assunzione di una singola DC di prasugrel (60 mg), nei soggetti con fenotipo CYP2C19 deficitario (almeno un allele \*2) i livelli plasmatici del metabolita attivo R-138727 non differiscono significativamente rispetto ai soggetti con fenotipo "regolare" ( $\text{AUC}_{0-24} 544 \pm 26,5 \text{ ng h mL}^{-1}$  vs  $504 \pm 43,0 \text{ ng h mL}^{-1}$ ), e i valori di IAP nei test di aggregazione piastrinica con ADP 20 µmol sono pressoché sovrapponibili (78,4% vs 81,7% a 4 h). Al contrario, dopo l'assunzione di una DC di clopidogrel (300 mg), nei soggetti con fenotipo CYP2C19 deficitario sia i livelli plasmatici del metabolita attivo di clopidogrel sia i valori di IAP sono significativamente inferiori rispetto ai soggetti con fenotipo "regolare" ( $\text{AUC}_{0-24} 76,2 \pm 17,9 \text{ mL}^{-1}$  vs  $41,5 \pm 5,7 \text{ ng h mL}^{-1}$ ; IAP a 4 h: 39,1% vs 20,3%) [29].

**Tabella 2** Andamento dell'effetto antiaggregante dopo somministrazione orale di una DC (da 30' a 18-24 h) e dopo 15 giorni di trattamento alle DM ordinarie. Il tasso di inibizione dell'aggregazione piastrinica (IAP) è calcolato in base al tasso di aggregazione piastrinica massimale (APM) nei test con ADP 20  $\mu$ mol, con la seguente formula  $IAP = [1 - (APM_t/APM_{basale}) \times 100]$ .

Tasso di inibizione dell'aggregazione piastrinica (IAP)						
	t <sub>30'</sub>	t <sub>2 h</sub>	t <sub>4 h</sub>	t <sub>6 h</sub>	t <sub>18-24 h</sub>	t <sub>15 giorni</sub>
Clopidogrel	5%	24-29%	20-39%	30-52%	29-54%*	26-73%*
Prasugrel	31%	57-66%	75-82%	68-76%	71-79%	43-88%
Ticlopidina		25%		35-50%	30-55%*	30-70%*

\* Valore significativamente inferiore nei portatori di fenotipo lento o intermedio del CYP2C19 (per clopidogrel, di 10-15 punti percentuali) o del CYP2B6 (per clopidogrel, di circa 6 punti percentuali).

**Tabella 3** Frequenza di "resistenza" all'effetto antiaggregante (definita arbitrariamente come IAP < 20% ai test con ADP 20  $\mu$ mol) dopo somministrazione orale di una DC (da 30' a 18-24 h) o dopo 15 giorni di trattamento alle DM ordinarie.

Frequenza di "resistenza" all'effetto antiaggregante (farmacoresistenza "laboratoristica")						
	t <sub>30'</sub>	t <sub>2 h</sub>	t <sub>4 h</sub>	t <sub>6 h</sub>	t <sub>18-24 h</sub>	t <sub>15 giorni</sub>
Clopidogrel	88%	55%	50%	27%	30%	13-45%
Prasugrel	43%	3%	3%	0%	0%	2%

## Rilevanza clinica delle differenze farmacocinetico-farmacodinamiche

I vantaggi farmacocinetici e farmacodinamici di Prasugrel si traducono in vantaggi clinici?

Lo studio JUMBO-TIMI 26 [35] fu disegnato per stabilire il dosaggio ottimale e il profilo di sicurezza di prasugrel vs clopidogrel in 904 pazienti sottoposti ad ACP (elettiva o urgente). I pazienti furono randomizzati a clopidogrel 300 mg DC/75 mg DM, o prasugrel a dosaggio basso (40 mg LD/7,5 mg MD), intermedio (60 mg DC/10 mg DM) o elevato (60 mg LD/15 mg MD). La terapia di mantenimento fu mantenuta per 29-34 giorni, associando 325 mg/die di ASA. Non furono dimostrate significative differenze tra prasugrel e clopidogrel ( $p = 0,590$ ) nella frequenza di sanguinamenti maggiori o minori, mentre si rilevò un eccesso di sanguinamenti minori con le alte dosi di prasugrel (3,6%) rispetto alle dosi basse (2,0%) e intermedie (1,5%), e rispetto al gruppo trattato con clopidogrel (2,4%). Inoltre, nei pazienti trattati con prasugrel vi fu una riduzione non significativa dell'end-point combinato di morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus e ischemia miocardica ricorrente a 30 giorni, differenza determinata soprattutto da una minore frequenza di infarto miocardico e rivascolarizzazione urgente.

Nello studio TRITON-TIMI 38 [36] circa 13.600 pazienti con SCA sottoposti ad ACP (9.500 con SCA non-ST e 3.500 pazienti con IM-ST) furono randomizzati ad assumere prasugrel (60 mg DC/10 mg DM) o clopidogrel (300 mg DC/75 mg DM) per 15 mesi in combinazione con ASA a basso dosaggio, per testare l'ipotesi della superiorità di prasugrel sull'end-point composto di morte cardiovascolare, IMA non fatale e ictus non fatale a 12 mesi. L'end-point principale si manifestò nel 12% dei pazienti con prasugrel e nel 9,9% con clopidogrel

(HR 0,81; IC 95% 0,73-0,90;  $p < 0,001$ ). Il vantaggio di prasugrel divenne evidente entro i primi 3 giorni e persistette fino al termine dello studio; inoltre risultò indipendente dalle altre terapie cardiovascolari in acuto e a lungo termine (fra cui eparina, bivalirudina, inibitori GIIb/IIIa, beta-bloccanti, ipolipemizzanti e ACE-inibitori). Nel gruppo prasugrel, inoltre, si evidenziò una frequenza significativamente inferiore di IMA (9,7% vs 7,4%;  $p < 0,001$ ), di ricorso a interventi di rivascolarizzazione (3,7% vs 2,5%;  $p < 0,001$ ) e di trombosi dello stent (2,4% vs 1,1%;  $p < 0,001$ ), a fronte però di un maggior numero di eventi emorragici (soprattutto in età > 75 anni): sanguinamenti maggiori (2,4% vs 1,8%;  $p = 0,03$ ), sanguinamenti minacciosi per la vita (1,4% vs 0,9%;  $p = 0,01$ ), sanguinamenti non fatali (1,1% vs 0,9%;  $p = 0,23$ ) e fatali (0,4% vs 0,1%;  $p = 0,002$ ). La mortalità totale non differiva tuttavia fra i due gruppi. Un'analisi post-hoc ha dimostrato che tre sottogruppi di pazienti presentavano una minore efficacia clinica e un maggior rischio di sanguinamenti: quelli con storia di ictus o attacco ischemico transitorio, quelli di età > 75 anni e quelli di peso < 60 kg.

## Conflitto di interesse

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitto d'interesse.

## Bibliografia

- [1] Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(1):9-14.
- [2] Casella G, Ottani F, Pavesi PC, et al. Safety and efficacy evaluation of clopidogrel compared to ticlopidine after stent implantation: an updated meta-analysis. *Ital Heart J* 2003;4(10):677-84.

- [3] Müller C, Büttner HJ, Petersen J, Roskamm H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000;101(6):590–3.
- [4] Wolak A, Amit G, Cafri C, Gilutz H, Ilia R, Zahger D. Increased long term rates of stent thrombosis and mortality in patients given clopidogrel as compared to ticlopidine following coronary stent implantation. *Int J Cardiol* 2005;103(3):293–7.
- [5] Wenaweser P, Rey C, Eberli FR, et al. Stent thrombosis following bare-metal stent implantation: success of emergency percutaneous coronary intervention and predictors of adverse outcome. *Eur Heart J* 2005;26(12):1180–7.
- [6] Steinhubl SR, Berger PB, Mann 3rd JT, et al., CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(19):2411–20.
- [7] van der Heijden DJ, Westendorp IC, Riezebos RK, et al. Lack of efficacy of clopidogrel pre-treatment in the prevention of myocardial damage after elective stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(1):20–4.
- [8] Kandzari DE, Berger PB, Kastrati A, et al., ISAR-REACT Study Investigators. Influence of treatment duration with a 600-mg dose of clopidogrel before percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(11):2133–6.
- [9] Gurbel PA, Bliden KP, Zaman KA, Yoho JA, Hayes KM, Tantry US. Clopidogrel loading with eptifibatid to arrest the reactivity of platelets: results of the Clopidogrel Loading With Eptifibatid to Arrest the Reactivity of Platelets (CLEAR PLATELETS) study. *Circulation* 2005;111(9):1153–9.
- [10] von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schömig E, Kastrati A, Schömig A. Absorption, metabolization, 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(19):2946–50.
- [11] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345(7):494–502.
- [12] Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al., Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) 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(9281):527–33.
- [13] Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al., COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366(9497):1607–21.
- [14] 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(2):246–51.
- [15] 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(1). 66.e9–16.
- [16] 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(2):221–31.
- [17] Fontana P, Dupont A, Gandrille S, et al. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects. *Circulation* 2003;108(8):989–95.
- [18] Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. PIA polymorphism and platelet reactivity following clopidogrel loading dose in patients undergoing coronary stent implantation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004;15(1):89–93.
- [19] Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al., PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. 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(25):2923–32.
- [20] Lins R, Broekhuysen J, Necciari J, Deroubaix X. Pharmacokinetic profile of 14C-labeled clopidogrel. *Semin Thromb Hemost* 1999;25(Suppl 2):29–33.
- [21] Pereillo JM, Maftouh M, Andrieu A, et al. Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel. *Drug Metab Dispos* 2002;30(11):1288–95.
- [22] Sugidachi A, Ogawa T, Kurihara A, et al. The greater in vivo antiplatelet effects of prasugrel as compared to clopidogrel reflect more efficient generation of its active metabolite with similar antiplatelet activity to that of clopidogrel's active metabolite. *J Thromb Haemost* 2007;7(7):1545–51.
- [23] 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(4):209–17.
- [24] Farid NA, Smith RL, Gillespie TA, et al. The disposition of prasugrel, a novel thienopyridine, in humans. *Drug Metab Dispos* 2007;35(7):1096–104.
- [25] Weerakkody GJ, Jakubowski JA, Brandt JT, et al. Comparison of speed of onset of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel versus prasugrel in healthy volunteers and correlation with responder status. *Am J Cardiol* 2007;100(2):331–6.
- [26] 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(1):21–30.
- [27] Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006;108(7):2244–7.
- [28] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360(4):354–62.
- [29] Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007;7(12):2429–36.
- [30] Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80(5):486–501.
- [31] Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, et al. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(20):1925–34.
- [32] Simon T, Verstruyf C, Mary-Krause M, et al., French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360(4):363–75.
- [33] 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(3):256–60.

- [34] 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(10):1166–73.
- [35] Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, et al., JUMBO-TIMI 26 Investigators. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y<sub>12</sub> 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(25):3366–73.
- [36] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al., TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357(20):2001–15.