



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



FARMACOLOGIA CLINICA

Ticagrelor

Ticagrelor

Gianluca Airoidi^{a,*}, Mauro Campanini^b

^a SC Medicina Generale (Direttore: dott. Gianluca Airoidi), ASL Novara

^b SCDO Medicina Generale (Direttore: dott. Mauro Campanini), AOU Maggiore della Carità, Novara

Ricevuto il 19 aprile 2010; accettato il 27 maggio 2010

disponibile online il 22 dicembre 2010

KEYWORDS

Ticagrelor;
Prasugrel;
Clopidogrel;
Antiplatelet drug;
Percutaneous coronary
intervention.

Summary Antiplatelet drugs are the cornerstone of treatment for patients with acute coronary syndromes (ACS) who undergo percutaneous coronary intervention. Clopidogrel and aspirin improve long-term clinical outcomes in these patients and have become a standard of care. However, many patients still experience ischemic/thrombotic events, and it appears that insufficient response to both aspirin and clopidogrel contribute to this failure. Clopidogrel is a prodrug that is metabolized in the liver to its active form. It inhibits platelet aggregation induced by adenosine diphosphate (ADP) by irreversibly binding to the ADP purinergic receptor (P2Y12) on the platelet surface. Prasugrel, a novel thienopyridine, exhibits more potent antiplatelet effects with lower interpatient variability and more rapid onset of activity. All thienopyridines, however, have pharmacological limitations, which have fueled the search for more effective non-thienopyridine P2Y12 inhibitors. Promising results have been reported with ticagrelor, the first oral P2Y12 receptor antagonist with reversible effects. Ticagrelor does not require metabolic activation. In vivo one active metabolite is formed whose potency and pharmacokinetic properties are very similar to those of the parent compound, but it probably plays a minor role in ticagrelor's antiplatelet effects. Ticagrelor offers more rapid and more pronounced platelet inhibition than other antiplatelet agents. Furthermore, the reversibility of its effects may allow shorter periods of suspension of antiplatelet treatment prior to surgery, reducing the risk of perioperative thrombotic and hemorrhagic events. Preliminary results show a trend toward protection from coronary events and no increased risk for major bleeding compared with clopidogrel.

Abbreviazioni: ACCP, American College of Chest Physicians; ACP, Angioplastica coronarica percutanea; ADP, Adenosindifosfato; APRM, Aggregabilità piastrinica residua massimale; ASA, Acido acetilsalicilico; ATP, Adenosintrifosfato; AUC, Area sotto la curva concentrazione-tempo; BPC, By-pass coronarico; cAMP, Adenosinmonofosfato ciclico; C_{max}, Concentrazione plasmatica di picco; DC, Dose di carico; DM, Dose di mantenimento; Gp, Glicoproteina; HR, Hazard ratio; IC, Intervallo di confidenza; IAP, Inibizione dell'aggregazione piastrinica da ADP; IMA, Infarto miocardico acuto; SCA, Sindrome coronarica acuta; T_{max}, Tempo di picco plasmatico; TxA2, Trombossano A2; VASP, Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein.

* Corrispondenza: c.so Mazzini 11 - 28100 Novara.

E-mail: gianluca.airoidi@asl.novara.it (G. Airoidi).

Further investigation is needed, however, to determine the optimal dosage for minimizing bleeding risks and to evaluate its impact on outcomes in various subsets of ACS patients.
© 2010 Elsevier Srl. All rights reserved.

Introduzione

Ticagrelor (AZD6140, precedentemente AR-C126532) è il primo rappresentante di una nuova classe di farmaci antiaggreganti piastrinici attivi per via orale, strutturalmente definibili come ciclopentil-triazolopirimidine. Il suo meccanismo d'azione (inibizione selettiva del recettore piastrinico P2Y₁₂ per l'ADP) è identico a quello degli antiaggreganti tienopiridinici attualmente in uso (ticlopidina e clopidogrel), rispetto ai quali, tuttavia, può garantire significativi vantaggi in termini di rapidità e costanza dell'effetto farmacologico, sicurezza d'impiego e maneggevolezza.

Meccanismo d'azione

Il ticagrelor si comporta, in vivo, da inibitore reversibile del purinocettore P2Y₁₂ per l'ADP [1], presente sulle piastrine, sulle fibrocellule muscolari lisce dei vasi e su alcune cellule del sistema nervoso centrale e periferico. Il recettore P2Y₁₂ è una proteina integrale di membrana, formata da 342 aminoacidi, accoppiata all'adenilato-ciclastasi intracellulare mediante una proteina G inibitoria. Nelle piastrine, la sua stimolazione da parte dell'ADP induce una rapida diminuzione della concentrazione di cAMP, cui conseguono la mobilitazione di ioni calcio, la liberazione di TxA₂, l'innescamento della reazione di degranolazione e la fosforilazione della VASP, evento correlato all'attivazione della GpIIb/IIIa (recettore di membrana per il fibrinogeno, responsabile dell'aggregazione piastrinica stabile). Sono state identificate, nell'uomo, due varianti strutturali del recettore P2Y₁₂; la meno comune (H2) conferisce alle piastrine maggiore reattività rispetto alla variante selvatica (H1) ed è associata a un rischio maggiore di aterosclerosi.

Diversamente dalle tienopiridine, che inattivano il recettore P2Y₁₂ in modo permanente stabilendo un legame covalente con un suo residuo cistinico, il ticagrelor si lega al recettore reversibilmente, determinandone una temporanea transizione conformazionale che preclude la sua attivazione da parte dell'ADP (inibizione non competitiva) [2].

Il ticagrelor è stato sviluppato come analogo strutturale dell'ATP (inibitore naturale a breve emivita del purinocettore P2Y₁₂), rispetto al quale presenta un gruppo sostituito in posizione 2 dell'anello dell'adenina, che ne aumenta l'affinità recettoriale, e sostituenti β, γ -metilenici del gruppo trifosfato che garantiscono alla molecola la stabilità necessaria per la somministrazione orale (relativa resistenza al degrado da parte delle ectonucleotidasi) [2].

L'effetto antiaggregante del ticagrelor è evidenziabile sia *ex vivo* (in test di aggregazione eseguiti su campioni ematici prelevati da pazienti trattati col farmaco), sia *in vitro* (in test eseguiti su piastrine di volontari sani esposte al farmaco in laboratorio). Contrariamente alle tienopiridine, quindi, il composto non richiede alcuna biotrasformazione preliminare da parte dell'organismo per esplicare la propria attività terapeutica. Benché nei soggetti trattati con ticagrelor sia

stato identificato un metabolita circolante (AR-C124910) dotato di potenza antiaggregante sovrapponibile alla molecola parentale [3], è improbabile che in vivo questo derivato contribuisca in maniera determinante all'effetto farmacologico globale, poiché alle dosi usualmente impiegate in terapia la sua concentrazione plasmatica rimane relativamente bassa.

Farmacocinetica

Per singole dosi orali comprese tra 0,1 e 400 mg/24 h la cinetica plasmatica del ticagrelor e del metabolita attivo AR-C124910 risulta pressoché lineare ed è meglio descritta da un modello bicompartimentale [4,5]. L'emivita plasmatica terminale apparente di entrambi i composti attivi varia tra 6 e 13 h, indipendentemente dal dosaggio (in media, ticagrelor 7-8,5 h; AR-C124910 8,5-10 h). I livelli plasmatici raggiungono lo stato stazionario dopo 2-3 giorni di trattamento, con stabile assestamento dell'AUC di AR-C124910 intorno al 20-50% [6] (media 35%) dell'AUC del ticagrelor. Dopo 28 giorni di terapia continuativa le concentrazioni ematiche medie del ticagrelor (espresse come AUC) risultano proporzionali alla dose tra 100 e 200 mg/die (rispettivamente, 2.688 e 5.337 ng/h/mL), mentre aumentano poco più che proporzionalmente (di circa il 30%) intorno a 400 mg/die (15.104 ng/h/mL), per una corrispondente riduzione della clearance corporea (da circa 23 a 15 L/h) [3]. A ogni dosaggio, il T_{max} del ticagrelor cade 1,5-4 h dopo l'assunzione orale e coincide con il picco di inibizione dell'aggregazione piastrinica misurata in turbidimetria. I principali parametri farmacocinetici di ticagrelor e AR-C124910 (C_{max}, T_{max}, AUC) non sono influenzati dall'età e dal sesso dei pazienti.

Farmacodinamica

Nei volontari sani l'assunzione di singole dosi orali di ticagrelor da 100 a 400 mg determina un'inibizione dell'aggregazione piastrinica da ADP (IAP) dose e tempo dipendente (stimata *ex vivo* come riduzione percentuale dell'aggregazione rispetto al basale, in test turbidimetrici eseguiti su plasma ricco in piastrine dopo 6' di incubazione con ADP 20 μ mol). L'effetto antiaggregante raggiunge il picco a distanza di 2 h (IAP_{20 μ mol} vicina al 100%) e si attenua consistentemente dopo circa 24 h [4].

In pazienti asintomatici con aterosclerosi clinicamente conclamata (del circolo coronarico, cerebrale o periferico) di età compresa tra 25 e 85 anni [3], 2 h dopo l'ingestione di una singola dose di ticagrelor da 100 a 400 mg la IAP_{20 μ mol} raggiunge l'80-95%, proporzionalmente alla dose. L'effetto antiaggregante declina pressoché linearmente nel tempo, pur risultando ancora clinicamente rilevante alla dodicesima ora (IAP_{20 μ mol} del 70-90% rispetto al basale, proporzionalmente alla dose). Nelle stesse condizioni sperimentali, la IAP_{20 μ mol} indotta da 75 mg di clopidogrel si aggira intorno al

15-20% sia a 2 h che a 12 h. Dopo 28 giorni di trattamento continuativo con ticagrelor a dosi di 200-400 mg/die, la $IAP_{20 \mu\text{mol}}$, a 24 h dall'ultima somministrazione, varia tra il 65 e l'80% (proporzionalmente alla dose), mentre la $IAP_{20 \mu\text{mol}}$ da clopidogrel si aggira intorno al 50%. Risultati virtualmente sovrapponibili si ottengono dopo 28 giorni di trattamento con ticagrelor a dosi di 90-180 mg/12 h in pazienti con SCA: la $IAP_{20 \mu\text{mol}}$ si mantiene tra il 78 e l'88% (proporzionalmente alla dose) nelle 12 h successive alla somministrazione, e scende al 62-70% 24 h dopo l'ultima assunzione (nelle stesse condizioni sperimentali i valori di IAP ottenuti con clopidogrel 75 mg/24 h variano tra il 55% e il 65%, senza consistenti modificazioni nell'arco delle 24 h dopo l'assunzione) [6].

Allo stato stazionario la relazione dose- $IAP_{20 \mu\text{mol}}$ per ticagrelor non è lineare; l'incremento della dose giornaliera oltre i 200 mg/die (corrispondenti a una C_{max} media di 800 ng/mL) determina solo modesti incrementi aggiuntivi della $IAP_{20 \mu\text{mol}}$ (di circa il 15%), a fronte di aumenti più che proporzionali dei livelli plasmatici (rapporto $\Delta\text{dose}/\Delta\text{AUC} \approx 1/1,32$). Nessuna relazione è invece evidenziabile tra dose e tempo di sanguinamento (valutato con il metodo Simplate a pressione venosa costante di 40 mmHg): indipendentemente dalla dose impiegata (100-400 mg/die per 28 giorni) il tempo di sanguinamento aumenta di 2,7-4,6 volte rispetto al basale (nel trattamento continuativo con clopidogrel a 75 mg/die aumenta di circa 2 volte). L'aggregazione piastrinica indotta da collagene è poco meno influenzata dal ticagrelor rispetto a quella indotta da ADP [3]: a 2 h dalla somministrazione di una dose orale da 100 a 400 mg la IAP misurata in turbidimetria su plasma ricco in piastrine con collagene 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ($IAP_{\text{Coll } 4 \mu\text{g}/\text{mL}}$) raggiunge il 55% rispetto al basale e a distanza di 12 h varia tra il 45 e il 55%, proporzionalmente alla dose (in analoghe condizioni sperimentali la IAP da clopidogrel 75 mg si attesta intorno al 20%). Dopo 28 giorni di assunzione a 200-400 mg/die, la $IAP_{\text{Coll } 4 \mu\text{g}/\text{mL}}$ a 24 h dall'ultima dose è del 40% rispetto al basale (30% circa con clopidogrel).

Confronto con gli antiaggreganti tienopiridinici

Condividendo lo stesso meccanismo d'azione (inibizione del recettore piastrinico P2Y₁₂ per l'ADP), gli agenti tienopiridinici costituiscono il naturale termine di paragone per la valutazione del ticagrelor in ambito clinico. Nell'ultimo decennio le tienopiridine di prima generazione (ticlopidina e, soprattutto, clopidogrel), impiegate in associazione con

ASA, si sono affermate come asse portante del trattamento antitrombotico delle SCA [7]. Rispetto alla monoterapia con ASA, l'associazione ASA-clopidogrel riduce del 20% la frequenza di complicazioni ischemiche nei pazienti con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST (non-ST) [7], riduce del 25-30% la frequenza composita di eventi cardiaci acuti, come l'IMA, la rivascolarizzazione d'urgenza e la mortalità cardiaca a 30 giorni [8] e a 12 mesi [9] 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, e riduce del 7% la mortalità globale dei pazienti con IMA, anche in età avanzata (75-100 anni) [10].

Ciò nonostante, molti pazienti sottoposti a questo doppio trattamento antiaggregante sviluppano ancora complicanze trombotiche maggiori (recidiva precoce di ischemia miocardica, ristenosi coronarica dopo angioplastica, trombosi dello stent ecc.), e molti di essi mostrano, ai test di aggregazione piastrinica eseguiti in laboratorio, una risposta subottimale all'ASA (fino al 70%) [11] e/o alle tienopiridine [12-14] ("resistenza farmacologica").

Latenza d'azione delle tienopiridine di prima generazione

La latenza dell'effetto farmacologico delle tienopiridine (in media più di 4 h per ottenere la massima IAP) (tabella 1) [15-23] si è dimostrata un fattore limitante per l'efficacia terapeutica nelle SCA, contesto in cui dovrebbe risultare vantaggioso ottenere un'inibizione precoce e virtualmente completa dell'aggregazione piastrinica. Questa problematica è stata inizialmente affrontata somministrando dosi iniziali "di carico" (DC) di tienopiridine molto superiori a quelle ordinarie "di mantenimento" (DM) e, ove possibile, iniziando 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). In effetti la valutazione ex vivo dell'andamento temporale dell'aggregazione piastrinica indotta da ADP (5 μmol) dopo assunzione di una singola dose di clopidogrel ha dimostrato che il picco dell'effetto antiaggregante (IAP_{max}) è raggiunto dopo 18-24 h con 300 mg, ma già dopo 2-8 h con 600 mg [24]. L'insieme dei riscontri sperimentali circa il dosaggio e il timing ottimale per l'impiego degli antiaggreganti tienopiridinici è riflesso nelle linee guida dell'ACCP sull'argomento, in cui si raccomanda la somministrazione di clopidogrel alla dose iniziale di 600 mg *almeno*

Tabella 1 Andamento dell'effetto antiaggregante nelle 2-6 h successive all'assunzione di una DC orale.

	Tasso di inibizione dell'aggregazione piastrinica ($IAP_{20 \mu\text{mol}}$)			
	Dose (mg)	T _{2 h} (%)	T _{4 h} (%)	T _{6 h} (%)
Clopidogrel	300	24-29	30-33	32
Prasugrel	60-75	60-84	68-79	75
Ticlopidina	250	25	ND	35-50
Ticagrelor	100-200	80-95	78-87	79-85

Legenda: ND = non disponibile.

Fonti: [3,5,6,16-24].

2 h prima dell'angioplastica (grado 1B), o la somministrazione di ticlopidina (500 mg) *almeno* 6 h 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 della GpIIb/IIIa). Nei casi in cui non sia possibile impiegare ASA è prudenzialmente suggerito di anticipare la somministrazione della tienopiridina ad almeno 24 h prima della procedura (con un basso grado di evidenza, 2C).

Farmacoresistenza alle tienopiridine di prima generazione

L'effetto antiaggregante delle tienopiridine, misurato *ex vivo* con varie tecniche di laboratorio, è soggetto a una marcata variabilità interindividuale. In generale, in quasi il 20% dei pazienti trattati con le dosi ordinarie di clopidogrel, più del 50% delle piastrine sono ancora potenzialmente aggregabili, e la IAP_{20 μmol} rimane < 20% rispetto al basale ("iporesponsività al clopidogrel") [18,25]. Nel 4,8% dei casi l'effetto del farmaco risulta addirittura quasi nullo. Questa condizione di "farmacoresistenza" evidenziabile in laboratorio correla con la frequenza di esiti clinici sfavorevoli nei pazienti candidati ad ACP. Una metanalisi [26] degli 8 studi di più alta qualità in questo ambito (1.205 pazienti in totale) ha evidenziato che la resistenza "laboratoristica" al clopidogrel (IAP_{20 μmol} < 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 e 2,2 per la necrosi miocardica). Diversi fattori sono stati invocati quali cause dell'iposensibilità alle tienopiridine, quali il peso corporeo, il grado di insulinoresistenza, la natura dell'evento coronarico, o particolari assetti individuali del recettore P2Y₁₂ (struttura, densità di espressione sulla superficie piastrinica, efficienza nell'attivazione dell'adenilato-ciclastasi ecc.) [27] del recettore GpIIb/IIIa (gene *ITGB3*) [28], o delle vie alternative (non ADP-dipendenti) di aggregazione piastrinica (trombina, TxA₂, adrenalina, collagene ecc.). Numerosi studi, tuttavia, hanno chiarito che gran parte della variabilità interindividuale osservata nella IAP indotta dalle tienopiridine dipende in effetti da fenomeni farmacocinetici, strettamente legati alle specificità strutturali delle singole molecole e al fenotipo metabolico dei pazienti.

Basi farmacologiche della resistenza alle tienopiridine di prima generazione

Tutte le tienopiridine attualmente in uso si comportano *in vivo* come profarmaci. Prive di per sé di significativa attività biologica, richiedono una preliminare biotrasformazione nell'organismo in metaboliti attivi per poter espletare il proprio effetto farmacologico. L'attivazione di clopidogrel e ticlopidina si verifica quasi integralmente nel fegato, dopo assorbimento attraverso la mucosa enterica, limitato dalla glicoproteina P degli enterociti (gene *ABCB1*). La biodisponibilità orale è marcatamente ridotta dal metabolismo pre-sistemico a opera della carbossiesterasi-1 epatica, che inattiva la maggior parte della dose ingerita (circa l'85%)

[29]. La quota rimanente viene convertita nel fegato, principalmente dal CYP2C19, in 2-oxo-derivati, a loro volta convertiti in composti tiolici ad anello aperto interamente responsabili dell'effetto antiaggregante [30]. Nei soggetti con fenotipo CYP2C19 difettivo la ridotta produzione di derivati attivi favorisce il metabolismo alternativo da parte delle carbossiesterasi-1, attenuando l'effetto antiaggregante. La vasta diffusione in ogni etnia di alleli difettivi del gene *CYP2C19* (20-30% dei caucasici, 30-45% degli afro-americani, 50-65% degli asiatici) comporta un'alta prevalenza nella popolazione di individui con funzionalità enzimatica inferiore alla norma del 25-35% (fenotipo CYP2C19 "lento" o "intermedio"). È stato ripetutamente dimostrato [31–33] che questi soggetti hanno una ridotta capacità di attivare il clopidogrel (l'esposizione plasmatica al metabolita attivo è mediamente inferiore del 32,4% rispetto ai soggetti con fenotipo "regolare") [32], cui corrisponde un'efficacia antiaggregante significativamente inferiore alla norma [32]. Nella pratica clinica, inoltre, va considerato che, oltre all'assetto genetico, anche fattori esogeni potrebbero inficiare gli effetti delle tienopiridine. Per esempio, soggetti con fenotipo CYP2C19 "regolare" potrebbero sviluppare una resistenza "acquisita" al clopidogrel in caso di concomitante assunzione di inibitori esogeni forti del CYP2C19 (per esempio farmaci) [34].

Durata d'azione delle tienopiridine di prima generazione

Le tienopiridine inattivano il recettore piastrinico P2Y₁₂ irreversibilmente. Essendo elementi anucleati, privi di genoma, le piastrine non possono superare il blocco recettoriale sintetizzando nuovi recettori. La completa scomparsa dell'effetto antiaggregante richiede, quindi, il ricambio delle piastrine circolanti inattivate, processo che impiega 7-10 giorni per completarsi, considerando un tasso fisiologico di turnover del pool piastrinico ematico intorno al 10-15% al giorno (*tabella 2*) [35,36]. Nei pazienti in trattamento con tienopiridine candidati a subire interventi chirurgici urgenti, l'impossibilità di attenuare con sufficiente anticipo l'effetto antiaggregante può aumentare il rischio di eventi emorragici postoperatori. Nello studio CURE [37], condotto su oltre 2.000 pazienti con SCA, i soggetti sottoposti a BPC) mentre assumevano clopidogrel hanno presentato nel periodo postoperatorio un eccesso assoluto di complicazioni emorragiche gravi del 2,8% rispetto ai pazienti cui il farmaco era stato sospeso almeno 5 giorni prima dell'intervento. Nello studio CRUSADE [38], tra i 2.858 pazienti arruolati con SCA non-ST, quelli sottoposti a BPC che avevano assunto clopidogrel nei 5 giorni precedenti l'intervento hanno richiesto più emotrasfusioni (*odds ratio* 1,36; IC 95% 1,10-1,68) e più emotrasfusioni massive (> 3 U di emazie concentrate) (*odds ratio* 1,70; IC 95% 1,32-2,19) rispetto a quelli mai trattati con clopidogrel o in cui il farmaco era stato sospeso almeno 5 giorni prima dell'operazione. L'*American College of Cardiology/American Heart Association* raccomanda quindi di sospendere la somministrazione di clopidogrel almeno 5 giorni prima dell'intervento chirurgico, con l'ovvio rischio, tuttavia, di aumentare l'incidenza delle complicazioni trombotiche perioperatorie.

Tabella 2 Andamento dell'effetto antiaggregante da 24 h a 28 giorni dopo l'inizio di un'assunzione continuativa alle DM e durata dell'effetto (tempo medio di ritorno dalla IAP ai valori basali) dopo la somministrazione dell'ultima dose.

	Tasso di inibizione dell'aggregazione piastrinica (IAP ₂₀ μ mol)			Durata (giorni)
	Dose	T _{18-24 h} (%)	T _{7-28 giorni} (%)	
Clopidogrel	75-150 mg/die	29-54*	40-64*	7-14
Prasugrel	10-20 mg/die	69-79	61-71	7-10
Ticlopidina	250 mg/12 h	30-55*	30-70*	11-13
Ticagrelor	100-200 mg/12 h		70-95	2-2,5

Fonti: [3,6,15–23,35,36].

* 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).

Tienopiridine di seconda generazione

Da poco introdotto nella pratica clinica, il prasugrel [39] pare dotato di caratteristiche farmacocinetiche potenzialmente vantaggiose rispetto alle tienopiridine di prima generazione, poiché la sua attivazione si verifica in gran parte già nella mucosa intestinale e non dipende criticamente dal CYP2C19. La quasi totalità della dose ingerita viene rapidamente idrolizzata dalle carbossiesterasi-2 e poi convertita da numerosi enzimi (principalmente CYP3A; in minor misura CYP2B6, 2C9, 2D6 e 2C19) in due metaboliti sulfidrilici: M3 (R-138727, ad anello aperto) [40], interamente responsabile dell'effetto antiaggregante, e M4, inattivo. Entrambi i derivati subiscono poi una graduale detossificazione per S-metilazione e coniugazione cistinica e vengono eliminati con l'urina (circa il 70% di una dose) e con le feci (30%) [17,41].

La precoce attivazione del prasugrel a livello intestinale consente di ridurre la latenza dell'effetto antiaggregante dopo la somministrazione (tabella 1). Per esempio, in pazienti con cardiopatia ischemica stabile, 2 h dopo una DC di prasugrel 60 mg o di clopidogrel 600 mg, il tasso di APRM è, rispettivamente, del 31% e del 54%. Inoltre, l'effetto antiplastrinico del prasugrel a 30' dall'assunzione (APRM 37,8%) è già prossimo al valore di picco e, in assoluto, è superiore al miglior risultato fornito dal clopidogrel a qualunque distanza di tempo dall'assunzione (53%) [42]. Similmente, nei pazienti con SCA candidati ad ACP, 6 h dopo una DC di prasugrel 60 mg o di clopidogrel 600 mg la IAP₂₀ μ mol è risultata, rispettivamente, del 75% e del 32%. La differenza a favore del prasugrel è già rilevabile a 30' (4,9% contro 30,8%) e si mantiene significativa anche dopo 18-24 h (35% contro 71%) e dopo 15 giorni di terapia alle DM (46% con clopidogrel 150 mg/die 46%, 61% con prasugrel 10 mg/die) [16].

L'ampia diffusione nella popolazione generale di alleli funzionanti per gli enzimi coinvolti nel metabolismo del prasugrel riduce marcatamente la variabilità interindividuale nella biotrasformazione del farmaco e, di conseguenza, la prevalenza del fenomeno della "resistenza" (tabelle 1 e 2). Per esempio, definendo arbitrariamente "farmacoresistenza" un tasso di APRM > 50%, la resistenza al clopidogrel è molto più frequente della resistenza al prasugrel, sia dopo la DC iniziale (79,7% contro 8,1% a 2 h; 50% contro 0% a 6-24 h) sia dopo 15 giorni di terapia continuativa alle DM (23% contro 8,1%) [16].

Analogamente alle tienopiridine di prima generazione, il prasugrel inattiva le piastrine irreversibilmente; la lunga

durata dell'effetto farmacologico (tabella 2) rimane quindi un limite per la maneggevolezza del suo impiego nei pazienti candidati a BPC.

Ticagrelor

Rispetto alle tienopiridine, il ticagrelor non necessita di attivazione metabolica per esplicare il proprio effetto antiaggregante. Non sono quindi prevedibili fenomeni di latenza d'azione o di farmacoresistenza (congenita o acquisita) basati su questo meccanismo. In effetti, i dati di correlazione farmacocinetico-farmacodinamica suggeriscono che la latenza dell'effetto antiaggregante del ticagrelor dipenda essenzialmente dalla velocità di assorbimento intestinale del farmaco (coincidenza tra T_{max} e IAP_{max}) (tabella 3) e la "resistenza" all'effetto antiaggregante nel trattamento continuativo si verifica raramente (tabelle 1 e 2). Nei test eseguiti su campioni ematici prelevati a 4 h dall'ultima dose, valori di IAP₂₀ μ mol > 70% si osservano in oltre il 90% dei pazienti in terapia prolungata con ticagrelor (100-200 mg/12 h per 14 giorni), ma in meno del 50% dei soggetti in terapia con clopidogrel (75 mg/die per 14 giorni) [3]. Inoltre, nei pazienti trattati con clopidogrel, una singola somministrazione di ticagrelor da 180 o 270 mg determina, nelle successive 5-12 h, un'ulteriore significativa diminuzione del tasso di aggregabilità piastrinica (dal 2,2 al 62,3% rispetto al valore registrato con il solo clopidogrel), riducendo i valori medi di aggregabilità piastrinica del gruppo dal 28-38% (solo clopidogrel) a circa il 5% (dopo ticagrelor) e portando il tasso di soggetti con inibizione piastrinica profonda (aggregabilità residua < 10%) dal 20% (solo clopidogrel) a oltre il 90% [6] (dopo ticagrelor). Il ticagrelor sembra quindi in grado di "recuperare" quasi completamente il pool piastrinico clopidogrel-resistente nella maggior parte dei pazienti in trattamento (perfino in quelli più responsivi alla tienopiridina).

L'effetto antiaggregante del ticagrelor si estingue entro 2-2,5 giorni dall'ultima somministrazione; è pertanto prevedibile una maneggevolezza d'impiego superiore alle tienopiridine nei pazienti candidati a BPC.

Rilevanza clinica delle differenze farmacocinetico-farmacodinamiche

L'evidenza sperimentale accumulata durante gli ultimi 10 anni nel trattamento antitrombotico dei pazienti con SCA

Tabella 3 Principali parametri farmacocinetici in adulti con normale funzionalità renale ed epatica. Tutti i valori riportati (tranne il tasso di assorbimento intestinale) si riferiscono ai composti attivi. I dati mancanti per clopidogrel dipendono dalle difficoltà sperimentali legate all'instabilità del metabolita attivo.

	Assorbimento intestinale (%)	T _{max} (h)	Legame proteico (%)	Emivita terminale (h)	Eliminazione (% di una dose)		
					Metabolica	Renale	Fecale
Clopidogrel	> 50	1,4	ND	ND*	> 50	0	ND
Prasugrel	≈ 100	0,5	98	3,7*	100	0	0
Ticagrelor	ND	1,3-3	ND	6-13	ND	ND	ND

Legenda: ND = non disponibile.

Fonti: [5,39].

* L'emivita plasmatica del composto attivo non riflette la durata dell'effetto farmacologico (l'inattivazione piastrinica da tienopiridine è irreversibile; la durata dell'effetto antiaggregante dipende quindi dalla velocità di ricambio delle piastrine circolanti inattivate).

consente di formulare un profilo ipotetico del farmaco antiaggregante "ideale" per il trattamento di questa patologia:

- 1) possibilità di somministrazione (anche) per via orale;
- 2) minima latenza d'effetto (per esempio, pressoché massimale entro 2 h dall'assunzione);
- 3) inibizione profonda dell'aggregazione piastrinica da ADP (per esempio, IAP_{20 μmol} massimale > 60%);
- 4) efficacia uniforme nella popolazione (tasso di "farmaco-resistenza" tendente a zero);
- 5) breve durata dell'effetto antiaggregante (< 24 h).

Nella *tabella 4* [43] i più efficaci antiaggreganti piastrinici orali attualmente in corso di valutazione sono presentati in funzione di queste caratteristiche. Per l'estrazione dei dati sono stati privilegiati, ove disponibili, gli studi di confronto diretto tra le molecole, nell'intento di minimizzare il contributo fornito da eventuali eterogeneità metodologiche sperimentali alle differenze osservate nei parametri farmacodinamici.

Alle dosi testate, appaiono evidenti i vantaggi farmacodinamici di prasugrel e ticagrelor rispetto al clopidogrel. Rimane tuttavia da verificare se questi fattori si traducono in effettivi vantaggi clinici, in particolare rispetto al possibile aumento delle complicazioni emorragiche, soprattutto alla luce dei risultati di alcuni recenti studi. Nello studio TRITON-TIMI 38 [44], per esempio, 13.600 pazienti con SCA sottoposti ad ACP sono stati trattati per 15 mesi con ASA a basso dosaggio in associazione a prasugrel (60 mg DC/10 mg DM)

o clopidogrel (300 mg DC/75 mg DM). Nei pazienti assegnati al prasugrel è stata osservata una minore frequenza dell'esito composito primario di morte cardiovascolare/IMA non fatale/ictus non fatale a 12 mesi (9,9% contro 12,1%; HR, 0,81; IC 95% 0,73-0,90; p < 0,001) e di vari esiti clinici secondari (IMA: 7,4% contro 9,7%, p < 0,001; interventi di rivascularizzazione: 2,5% contro 3,7%, p < 0,001; trombosi dello stent: 1,1% contro 2,4%, p < 0,001), a fronte però di un numero più alto di emorragie maggiori (2,4% contro 1,8%, p = 0,03), emorragie minacciose per la vita (1,4% contro 0,9%, p = 0,01), non fatali (1,1% contro 0,9%, p = 0,23) e fatali (0,4% contro 0,1, p = 0,002), e di una mortalità totale sovrapponibile tra i due gruppi. Un'analisi post hoc ha mostrato, in particolare, che in tre sottogruppi di pazienti la maggiore tossicità del prasugrel eccede i vantaggi della superiore efficacia: i soggetti con storia di ictus o ischemia transitoria, quelli di età > 75 anni e quelli di peso < 60 kg. Al contrario, i benefici superano consistentemente i rischi nei diabetici, nei pazienti portatori di stent e nei soggetti con eventi aterotrombotici ricorrenti.

Problematiche in parte simili sono emerse con il ticagrelor. Nello studio PLATO [45], su 18.624 pazienti con SCA (con o senza ST sopraslivellato), la somministrazione di ticagrelor per 12 mesi (180 mg DC/90 mg/12 h DM) ha ridotto del 16% la frequenza dell'esito composito primario di morte cardiovascolare/IMA/ictus cerebrale rispetto al clopidogrel (300-600 mg DC/75 mg/24 h DM) (9,8% contro 11,7%; HR 0,84; IC

Tabella 4 Caratteristiche farmacodinamiche clinicamente rilevanti degli antiaggreganti piastrinici orali impiegati nel trattamento delle SCA.

	Latenza d'azione ^a (h)	Resistenza a 4 h ^b (%)	Resistenza a 4 settimane ^c (%)	IAP _{20 μmol} mantenimento ^d	Durata ^e (giorni)
Clopidogrel	4-8 (300 mg)	92	45	40-73	7-14
Prasugrel	2-4 (60 mg)	10-22	25	58-88	7-10
Ticagrelor	2-4 (200 mg)	13	10	70-90	2-2,5

^a Latenza d'azione = picco della IAP_{20 μmol} (IAP_{max}) dopo la DC iniziale. Fonti: [3,6,18].

^b Resistenza a 4 h = tasso di pazienti con IAP_{20 μmol} < 70% a 4 h da una DC. Fonti: [3,18,43].

^c Resistenza a 4 settimane = tasso di pazienti con IAP_{20 μmol} < 50% dopo 4 settimane di terapia continuativa alle DM (su campioni ematici prelevati appena prima di una somministrazione). Fonti: [6,15].

^d IAP_{20 μmol} mantenimento = valori medi di IAP_{20 μmol} prima dell'assunzione durante la terapia continuativa (28 giorni) alle DM. Fonti: [3,6,16].

^e Durata = tempo medio di ritorno dalla IAP_{20 μmol} ai valori basali. Fonti: [17,20,35,36].

95% 0,77-0,92; $p < 0,001$). Inoltre ha ridotto la frequenza di vari esiti clinici secondari, quali IMA (5,8% contro 6,9%; $p = 0,005$), morte vascolare (4,0% contro 5,1%; $p = 0,001$), morte da ogni causa (4,5% contro 5,9%; $p = 0,001$), trombosi dello stent (1,3% contro 1,9%; $p = 0,009$) e insieme di morte da ogni causa/IMA/ictus cerebrale (10,2% contro 12,3%; $p < 0,001$), mentre la frequenza di ictus cerebrale è risultata sovrapponibile nei due gruppi (1,5% contro 1,3%; $p = 0,22$), benché gli ictus emorragici siano più frequenti con il ticagrelor (0,2% contro 0,1%; $p = 0,1$). Nell'analisi dei dati aggregati non sono emerse differenze significative nell'incidenza di sanguinamenti maggiori (11,6% contro 11,2%; $p = 0,43$), ma escludendo dal computo i sanguinamenti correlati all'intervento di BPC, i sanguinamenti maggiori da ticagrelor (incluse le emorragie cerebrali e le emorragie extracraniche fatali) sono significativamente più frequenti (4,5% contro 3,8%; $p = 0,03$). Pare quindi che il ticagrelor sia più sicuro del clopidogrel nei pazienti sottoposti a BPC (come prevedibile a causa della più rapida reversibilità del suo effetto), ma più rischioso negli altri.

In effetti anche lo studio DISPERSE-2 [46], eseguito su 980 pazienti con SCA trattati per 12 settimane con clopidogrel (300 mg DC/75 mg/24 h DM) o ticagrelor (270 mg DC, somministrata solo nella metà dei casi/180 mg/12 h DM), sembra confermare la maggiore sicurezza del ticagrelor: negli 84 soggetti sottoposti a BPC la frequenza relativa di sanguinamenti perioperatori maggiori è risultata identica nei due gruppi di trattamento (intorno al 50%) se l'antiaggregante era stato assunto il giorno dell'intervento, ma inferiore con ticagrelor se il farmaco era stato sospeso 1-5 giorni prima della procedura (64% contro 36%). In caso di sospensione ancora più precoce (> 5 giorni prima dell'intervento) la differenza a favore del ticagrelor è risultata più contenuta (60% contro 50%). La frequenza globale di emorragie maggiori o minori, che rappresentava l'esito clinico primario dello studio, è risultata invece sovrapponibile nei due gruppi (8,1% con clopidogrel, 8,0% con ticagrelor 180 mg; $p = 0,96$), così come la frequenza degli esiti clinici secondari (IMA, morte cardiovascolare, morte da ogni causa) e nell'esito composito di IMA/ictus cerebrale/morte cardiovascolare.

A tutt'oggi non sono stati eseguiti studi di confronto diretto tra prasugrel e ticagrelor.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitto di interessi.

Bibliografia

- Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, Li G, England L, Ramakrishnan V, et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 2001;409(6817):202-7.
- van Giezen JJ, Humphries RG. Preclinical and clinical studies with selective reversible direct P2Y12 antagonists. *Semin Thromb Hemost* 2005;31(2):195-204.
- Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006;27(9):1038-47.
- Peters G, Robbie G. Single dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of AZD6140. *Haematologica* 2004;89(Suppl 7):14-5.
- Teng R, Butler K. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of single ascending doses of ticagrelor, a reversibly binding oral P2Y12 receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66(5):487-96.
- Storey RF, Husted S, Harrington RA, Heptinstall S, Wilcox RG, Peters G, et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(19):1852-6.
- 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.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, 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.
- Steinhuyl SR, Berger PB, Mann 3rd JT, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, 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.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, 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.
- Kasotakis G, Pipinos II, Lynch TG. Current evidence and clinical implications of aspirin resistance. *J Vasc Surg* 2009;50(6):1500-10.
- Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003;107(23):2908-13.
- Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Goldenberg I, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109(25):3171-5.
- Gurbel PA, Bliden KP, Samara W, Yoho JA, Hayes K, Fissaha MZ, et al. Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(10):1827-32.
- Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, Darstein C, Brandt JT, Jakubowski JA, 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.
- Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, 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.
- Asai F, Jakubowski JA, Naganuma H, Brandt JT, Matsushima N, Hirota T, 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.
- Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, Weerakkody G, Farid NA, Small DS, 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.
19. 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.
 20. Matsushima N, Jakubowski JA, Asai F, Naganuma H, Brandt JT, Hirota T, 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(4):218–26.
 21. 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(4):357–74.
 22. Angiolillo DJ, Costa MA, Shoemaker SB, Desai B, Bernardo E, Suzuki Y, et al. Functional effects of high clopidogrel maintenance dosing in patients with inadequate platelet inhibition on standard dose treatment. *Am J Cardiol* 2008;101(4):440–5.
 23. Kuzniar J, Splawinska B, Malinga K, Mazurek AP, Splawinski J. Pharmacodynamics of ticlopidine: relation between dose and time of administration to platelet inhibition. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996;34(8):357–61.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. Fontana P, Dupont A, Gandrille S, Bachelot-Loza C, Reny JL, Aiach M, et al. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y₁₂ gene sequence variations in healthy subjects. *Circulation* 2003;108(8):989–95.
 28. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Sabaté M, Fernández C, et al. PLA polymorphism and platelet reactivity following clopidogrel loading dose in patients undergoing coronary stent implantation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004;15(1):89–93.
 29. Lins R, Broekhuysen J, Necciari J, Deroubaix X. Pharmacokinetic profile of ¹⁴C-labeled clopidogrel. *Semin Thromb Hemost* 1999;25(Suppl 2):29–33.
 30. Pereillo JM, Maftouh M, Andrieu A, Uzabiaga MF, Fedeli O, Savi P, et al. Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel. *Drug Metab Dispos* 2002;30(11):1288–95.
 31. Hulot JS, Bura A, Villard E, Azizi M, Remones V, Goyenvalle C, 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.
 32. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360(4):354–62.
 33. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, Payne CD, Farid NA, Ernest 2nd CS, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007;5(12):2429–36.
 34. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, 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.
 35. Weber AA, Braun M, Hohlfeld T, Schwippert B, Tschöpe D, Schrör K. Recovery of platelet function after discontinuation of clopidogrel treatment in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52(3):333–6.
 36. 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.
 37. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al., Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events Trial. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;110(10):1202–8.
 38. Mehta RH, Roe MT, Mulgund J, Ohman EM, Cannon CP, Gibler WB, et al. Acute clopidogrel use and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(2):281–6.
 39. Airolidi G, Campanini M. Prasugrel. *Italian J Med* 2010;4:43–50.
 40. Sugidachi A, Ogawa T, Kurihara A, Hagihara K, Jakubowski JA, Hashimoto M, 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;5(7):1545–51.
 41. Farid NA, Smith RL, Gillespie TA, Rash TJ, Blair PE, Kurihara A, et al. The disposition of prasugrel, a novel thienopyridine, in humans. *Drug Metab Dispos* 2007;35(7):1096–104.
 42. Wallentin L, Varenhorst C, James S, Erlinge D, Braun OO, Jakubowski JA, 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.
 43. Weerakkody GJ, Jakubowski JA, Brandt JT, Farid NA, Payne CD, Zhu J, 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.
 44. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al., TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357(20):2001–15.
 45. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009 Sep 10;361(11):1045–57.
 46. Cannon CP, Husted S, Harrington RA, Scirica BM, Emanuelsson H, Peters G, et al., DISPERSE-2 Investigators. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(19):1844–51.