

PRASUGREL VS CLOPIDOGREL: EFFICACIA CLINICA E PROFILO FARMACOLOGICO

La terapia antiaggregante rappresenta il trattamento cardine dei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta e/o sottoposti a rivascolarizzazione coronarica percutanea con impianto di stent. Il trattamento standard per la prevenzione delle recidive ischemiche e della trombosi di stent è rappresentata dalla doppia terapia antiaggregante di associazione aspirina + tienopiridina¹: i meccanismi diversi d'azione assicurano un effetto sinergico sull'aggregazione piastrinica. Le tienopiridine sono pro-farmaci i cui metaboliti attivi agiscono come antagonisti del recettore piastrinico dell'ADP, inibendo l'aggregazione e l'attivazione piastrinica. Gli agenti tienopiridinici approvati, ad oggi, comprendono: ticlopidina, clopidogrel e prasugrel.

La ticlopidina, tienopiridina di prima generazione, ha dimostrato, in associazione all'aspirina, una maggiore efficacia nella riduzione del rischio di trombosi di stent quando paragonata alla sola aspirina o all'associazione aspirina-warfarin².

Nella pratica clinica il clopidogrel, tienopiridina di seconda generazione, ha largamente sostituito la ticlopidina, grazie alla sua migliore tollerabilità.

Il clopidogrel inibisce l'aggregazione piastrinica attraverso l'antagonismo selettivo ed irreversibile dei recettori piastrinici dell'ADP, sottotipo P2Y₁₂; il metabolita attivo viene prodotto a seguito di biotrasformazione epatica mediata dal citocromo P450.

L'efficacia del trattamento a lungo termine con clopidogrel, in aggiunta al trattamento standard con aspirina, è stata sancita dallo studio CURE³ che ha documentato una riduzione significativa dell'incidenza dell'end-point combinato, comprendente mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus, nei pazienti con angina instabile e infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST trattati con clopidogrel rispetto al placebo. Lo studio ha incluso 12.562 pazienti che sono stati randomizzati entro 24 ore dall'inizio dei sintomi a ricevere, in doppio cieco, una dose di carico di 300mg di clopidogrel, seguita da una dose giornaliera di 75mg per i 12 mesi successivi, oppure a ricevere placebo. La somministrazione di clopidogrel ha prodotto un effetto precoce, significativo già dopo il primo giorno di trattamento, che si è mantenuto stabile dopo un anno, con una riduzione del rischio relativo dell'endpoint complessivo del 20%. Tutti gli eventi che compongono l'end-point complessivo hanno mostrato lo stesso andamento: singolarmente, il rischio di infarto miocardico è risultato ridotto del 23%, la mortalità cardiovascolare del 7%, e l'ictus del 14%. Il beneficio è stato accompagnato da un aumento significativo del rischio di emorragie minori (che sono risultate circa il doppio nel gruppo trattato con clopidogrel) e di emorragie maggiori (definite come tali se richiedenti una trasfusione

di 2 o più unità di sangue) per le quali è stato evidenziato un rischio relativo aumentato del 30%, ma non di emorragie minacciose per la vita, con un beneficio clinico netto a favore del clopidogrel.

Circa un quinto dei pazienti dello studio CURE sono stati sottoposti ad angioplastica coronarica; questo gruppo di pazienti è stato oggetto di uno studio prospettico ad hoc, il PCI-CURE⁴ il cui obiettivo era di valutare se, in aggiunta all'aspirina, il trattamento con clopidogrel prima dell'angioplastica, seguito da una terapia a lungo termine, riducesse l'incidenza dell'end-point combinato, costituito in questo caso da morte cardiovascolare, infarto miocardico e rivascolarizzazione d'urgenza, rispetto a una strategia comprendente la sola angioplastica. I risultati hanno indicato una riduzione significativa del 30% dell'end-point nel gruppo randomizzato a clopidogrel, senza differenze significative in termini di emorragie maggiori.

La dose di mantenimento di 75mg del clopidogrel è stata selezionata per assicurare la stessa inibizione piastrinica della dose standard di ticlopidina (500mg) con un tempo per ottenere lo steady-state che risulta di 5-7 giorni; la dose di carico al contrario è stata ottimizzata negli anni per ridurre la latenza dell'effetto e gli effetti avversi. I due studi CURE e PCI-CURE hanno validato la dose di 300mg per ridurre a 6-15 ore la latenza dell'effetto. Studi successivi hanno testato dosi superiori (600-900mg) trovando una forte associazione con una più rapida e intensa inibizione piastrinica e una riduzione degli eventi avversi precoci^{5,6,7}.

Le linee guida americane⁸ ed europee⁹ per la gestione dei pazienti con SCA- STEMI raccomandano in classe I una dose carico di clopidogrel di 300/600 mg sottolineando come, nonostante più alti dosaggi (600/900 mg)¹⁰ siano associati ad una più rapida e completa inibizione dell'aggregazione piastrinica, l'efficacia clinica aggiuntiva e la sicurezza non siano state ancora rigorosamente stabilite.

La sicurezza del clopidogrel è stata comparata con quella della ticlopidina nello studio CLASSICS¹¹, trial in doppio cieco in cui entrambi i farmaci sono stati associati ad aspirina in pazienti sottoposti a stenting coronarico. L'incidenza di eventi cardiaci maggiori quali mortalità cardiaca, IMA, o necessità di rivascolarizzazione a 28 giorni era comparabile nei 2 gruppi mentre l'incidenza di effetti collaterali quali complicanze a livello periferico, complicanze emorragiche, neutropenia, trombocitopenia, interruzione precoce a causa di un evento avverso o non-cardiaco era più basso tra i pazienti in trattamento con clopidogrel che in quelli in trattamento con ticlopidina (4.6% vs 9.1%; p = 0.005), soprattutto a causa di una incidenza più bassa di interruzioni non-cardiache (3.5% vs 8.2%).

Nonostante la documentata efficacia, il clopidogrel presenta un importante limite: la risposta antiaggregante indotta è molto variabile; circa il 25% dei pazienti trattati risultano "resistenti" o iporesponsivi, ovvero mostrano un'attività piastrinica

residua^{12,13}. Le ragioni di questo fenomeno, clinicamente rilevante in quanto espone ad un incremento del rischio di morte, infarto ed ictus¹⁴, sono legate a numerosi fattori.

Il clopidogrel presenta una ridotta biodisponibilità: l'85% del farmaco viene idrolizzato da esterasi plasmatiche in metabolita inattivo e solo il 15% è disponibile per i processi di biotrasformazione epatica.

Il metabolismo epatico che genera il metabolita attivo è catalizzato dagli isoenzimi del citocromo P450, soprattutto CYP2C19, CYP3A4 e 3A5 i cui geni presentano un notevole grado di polimorfismo. La risposta farmacologica al clopidogrel è quindi influenzata da varianti genetiche^{14,15}: alcuni alleli conferiscono una diminuita funzione enzimatica, con una conseguente riduzione della concentrazione della forma attiva del farmaco. Tra i diversi polimorfismi quello più comune è il CYP2C19*2 una variante allelica che comporta una perdita di funzione dell'attività enzimatica con una riduzione fino ad un terzo sia della farmacodinamica sia della farmacocinetica del clopidogrel¹⁶. In base alla diversa capacità di metabolizzazione del clopidogrel si distinguono metabolizzatori rapidi, intermedi e lenti: questi ultimi rappresentano circa il 30% della popolazione di razza caucasica, il 40% della popolazione afroamericana e il 50% degli asiatici¹⁷.

Anche il recettore dell'ADP- P2Y12 presenta un certo grado di polimorfismo genico che interessa il sito di legame e la sua attività metabolica, modulando in questo modo l'attività biologica del clopidogrel.

L'effetto del clopidogrel è influenzato inoltre da interazioni farmacologiche che riguardano prevalentemente i processi metabolici epatici mediati dal citocromo P450. In particolare alcuni inibitori di pompa protonica (es. omeprazolo ma non pantoprazolo) possono ridurre l'efficacia del clopidogrel inibendo l'attività dell'isoenzima CYP2C19^{18,19}; l'atorvastatina, metabolizzata dal CYP3A4, analogamente può ridurre la concentrazione attiva del farmaco e l'inibizione piastrinica indotta²⁰. Sulla scorta di queste interazioni farmacocinetiche nel 2009 la FDA ha emesso un avviso relativo alla riduzione di efficacia derivante dalla concomitante somministrazione di omeprazolo e clopidogrel e ha raccomandato di evitare la co-assunzione di clopidogrel ed esomeprazolo, cimetidina, fluconazolo, ketoconazolo, felbamato, fluoxetina²¹.

I limiti descritti hanno costituito la premessa per la ricerca di ulteriori strategie terapeutiche e di nuovi farmaci antiaggreganti più potenti e con una minore variabilità di risposta interindividuale.

Il prasugrel è una tienopiridina di terza generazione, antagonista selettivo ed irreversibile del recettore ADP P2Y12, come il clopidogrel, che dai risultati dei trial

clinici e per il profilo farmacologico sembra possedere la capacità di superare le limitazioni associate alla somministrazione del clopidogrel²².

Gli studi preclinici hanno documentato un più potente effetto di inibizione piastrinica. In uno studio di fase I²³, 68 soggetti sani hanno ricevuto una dose carico di 300mg di clopidogrel o 60mg di prasugrel seguiti da una dose di 75mg e 10mg rispettivamente: una maggiore inibizione dell'aggregazione piastrinica è stata osservata nel gruppo prasugrel (78,8% vs 35%), in aggiunta ad un più rapido inizio d'azione (evidenziabile dopo 15 minuti e massimo dopo 60 minuti contro 4-6 ore del clopidogrel) e una minore incidenza di non-responder. La minore variabilità di risposta inter-individuale è stata osservata in molti altri studi^{24,25,26}: le analisi farmacocinetiche indicano come elemento chiave una più efficiente generazione del metabolita attivo. Il prasugrel viene rapidamente assorbito, la massima concentrazione plasmatica si raggiunge in 30 minuti²⁷, è idrolizzato da esterasi in composti intermedi che vengono ossidati dal citocromo P450 nel metabolita attivo, R-138727. Gli isoenzimi maggiormente coinvolti nella biotrasformazione sono CYP2B6 e CYP3A4, un minore ruolo hanno il CYP2C9 e CYP2C19^{28,29}. Il polimorfismo dei geni che codificano per il CYP2C9 e CYP2C19 non ha effetto sulla cinetica del prasugrel^{30,31}. Il prasugrel mostra un minor profilo di interazioni farmacologiche: gli studi condotti da Farid et al³²⁻³⁵ indicano che nonostante i modesti effetti sulla generazione del metabolita attivo, il prasugrel non richiede modifiche di dosaggio quando co-somministrato con substrati degli isoenzimi CYP2B6 e CYP3A4, induttori o inibitori (es. atorvastatina, ketoconazolo, rifampicina) in quanto le ricadute sull'inibizione dell'aggregazione piastrinica non risultano significative. La minore dipendenza metabolica CYP2C19 spiega l'assenza di interazioni clinicamente significative con il lansoprazolo osservata da Small et al³⁶. L'FDA ha condotto un'analisi ad hoc riguardante la concomitante assunzione di inibitori di pompa protonica che suggerisce l'assenza di differenze sull'entità di inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta dal prasugrel in presenza o in assenza di inibitori di pompa protonica³⁷; in merito a tale argomento tuttavia i dati disponibili sono limitati e nuovi studi risultano essere necessari. Tutti questi elementi contribuiscono a ridurre la quota di pazienti resistenti o iporesponsivi.

Il trial clinico di riferimento che ha valutato l'efficacia e la sicurezza del prasugrel a confronto con il clopidogrel è il TRITON-TIMI 38³⁸; uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, che ha arruolato 13.608 pazienti con sindrome coronarica acuta (10.074 con UA/NSTEMI e 3.534 con STEMI) che dovevano essere sottoposti ad intervento di rivascularizzazione coronarica percutanea. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere una dose carico di clopidogrel 300mg o prasugrel 60mg seguita da una terapia di mantenimento di 75mg e 10mg rispettivamente, per 6-15 mesi, in associazione con ASA. L'end-point primario era costituito da un indice

combinato di morte per cause cardiovascolari, IMA non fatale, stroke non fatale. Quest'ultimo è stato osservato nel 12.1% dei pazienti del gruppo clopidogrel contro 9,9% del gruppo prasugrel (HR prasugrel vs clopidogrel 0,81; 95% CI da 0,73 a 0,90; $P < 0,001$); la riduzione di incidenza dell'end-point primario risultava significativa al terzo giorno e persisteva durante tutto il periodo di follow-up. La differenza osservata era largamente dovuta ad una riduzione del tasso di incidenza di IMA non fatale (9,7% per clopidogrel vs 7,4% per prasugrel $P < 0,001$), mentre non vi erano differenze nel tasso di stroke e di morte per cause cardiovascolari non preceduta da IMA. Il gruppo prasugrel presentava inoltre un riduzione significativa di rivascolarizzazione urgenti e trombosi di stent, indipendentemente dal tipo di stent utilizzato.

Il principale end-point di sicurezza, in questo studio, era rappresentato dai sanguinamenti maggiori che sono stati osservati nel 2,4% dei pazienti trattati con prasugrel contro 1,8% con clopidogrel (HR prasugrel vs clopidogrel 1,32; 95% CI da 1,03 a 1,68; $P = 0,03$) con aumento del rischio relativo di sanguinamenti maggiori del 32%; anche un maggior tasso di emorragie minacciose per la vita (1,4% vs 0,9% $P = 0,01$) e di emorragie fatali (0,4% vs 0,1% $P = 0,002$) era osservato nel gruppo prasugrel. Nonostante l'incremento del rischio di sanguinamento, che perdura per 7 gg dall'ultima somministrazione, il beneficio clinico netto, comprendente mortalità per tutte le cause, eventi ischemici e sanguinamenti maggiori risultava favorevole per il prasugrel. Un'analisi post-hoc successiva ha individuato 3 sottogruppi di pazienti in cui il beneficio clinico netto (protezione antischemica e rischio emorragico) del prasugrel era sfavorevole: pazienti con storia di stroke o TIA; pazienti di età superiore a 75 anni; pazienti di peso inferiore a 60Kg, esposti ad un maggior rischio di eventi emorragici.

Sulla scorta di questi dati l'FDA nel 2009 ha approvato l'uso di prasugrel in pazienti con ACS che devono essere sottoposti a PCI, indicandolo come controindicato in pazienti con storia di TIA/stroke e sanguinamento attivo; raccomandando di utilizzare una dose di mantenimento più bassa (5mg) nei pazienti di peso < a 60 Kg e non raccomandando la somministrazione in pazienti anziani (>75 anni) eccetto che in situazioni ad alto rischio in cui dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio può essere considerato il trattamento con un dosaggio inferiore³⁷. In considerazione inoltre del più alto rischio di sanguinamento correlato a by-pass coronarico osservato nel gruppo prasugrel rispetto al colopidogrel (13,4% vs 3,2%; HR 4,73; 95% CI da 1,9 a 11,82; $P < 0,001$)³⁸, l'FDA raccomanda che l'uso di prasugrel venga evitato nel setting di CABG (coronary artery bypass graft) o procedure chirurgiche³⁷, quindi da preferire quando l'anatomia coronarica è nota.

Focalizzando l'attenzione sui dati dello studio TRITON-TIMI 38 relativo ai soli pazienti con STEMI l'end-point primario risulta significativamente ridotto nei pazienti assegnati al prasugrel a 30 giorni rispetto al gruppo clopidogrel (6,5% vs 9,5%) e questo trend positivo persiste fino a 15 mesi, così come il tasso di IMA, rivascolarizzazioni urgenti e trombosi di stent.

Pertanto le linee guida americane⁸ per la gestione delle sindromi coronariche acute con sopraslivellamento del tratto ST raccomandano in classe I, in pazienti nei quali è pianificata PCI primaria, clopidogrel o prasugrel con la dose di carico, precocemente; mentre nei pazienti che eseguono PCI secondaria il prasugrel dovrebbe essere somministrato dopo che l'anatomia coronarica è stata identificata. Viene raccomandato inoltre una interruzione della terapia di almeno 7 giorni, quando possibile, prima di eseguire CABG. Le linee guida non indirizzano esplicitamente la scelta verso una delle 2 tienopiridine, esprimendo tale posizione come conseguenza di numerosi fattori: nonostante la superiorità del prasugrel relativamente all'end-point composito del TRITON-TIMI 38, questo dato è ascrivibile prevalentemente alla riduzione di IMA non fatale mentre per gli altri eventi, quali morte e stroke, non vi sono differenze significative a fronte di un maggior numero di sanguinamenti; inoltre la comparazione tra i due farmaci è avvenuta in un solo grande trial con esperienze limitate nella pratica clinica⁸. La migliore strategia per la scelta ottimale della terapia anti-trombotica rimane quindi la valutazione nel singolo paziente sia del rischio cardiovascolare che del rischio emorragico.

E'indubbio che nei pazienti con SCA da sottoporre a PCI il prasugrel assicuri una più efficace protezione dagli eventi ischemici rispetto al clopidogrel, come conseguenza della più potente attività antiaggregante, del più rapido inizio d'azione e della minore variabilità di risposta, tuttavia la scarsità di dati relativi all'uso del prasugrel negli scenari clinici reali lascia aperti alcuni quesiti e consente di muovere qualche critica proprio allo studio TRITON-TIMI 38.

Nello studio in esame, il confronto è stato effettuato con una dose di carico di clopidogrel di 300mg, laddove una delle strategie per incrementare l'efficacia di questa tienopiridina viene prospettata nell'utilizzo di dosi più elevate (600-900mg). I dati clinici sul regime ottimale della dose di carico del clopidogrel non sono ancora definitivi e potrebbero modificare l'orientamento attuale, sebbene in uno studio di fase II del prasugrel, lo studio PRICIPALE-TIMI 44³⁹, sono stati forniti elementi di confronto farmacodinamico tra prasugrel e clopidogrel ad alte dosi favorevoli alla nuova tienopiridina. Questo studio, randomizzato, in doppio cieco, ha comparato in 201 pazienti sottoposti a procedura di rivascolarizzazione percutanea, in una prima fase le dosi di carico di prasugrel 60 mg vs clopidogrel 600mg, e in una seconda fase le dosi di mantenimento di 75mg e 150mg, in termini di entità di inibizione

dell'aggregazione piastrinica indotta. L'inibizione piastrinica risultava maggiore nel gruppo prasugrel con entrambi gli schemi di trattamento (la differenza emergeva dopo 30 minuti e si manteneva a distanza di 24 ore) con una buona tollerabilità (2 casi di sanguinamento minore nel gruppo prasugrel pari al 2% nella prima fase, contro nessun sanguinamento nel gruppo clopidogrel). Tale risultato è stato ascritto ad una saturabilità nel meccanismo di formazione del metabolita attivo del clopidogrel.

Il prof. Patrono C⁴⁰ osserva che nello studio TRITON-TIMI 38 i criteri di inclusione sono tali da aver selezionato un popolazione ad elevato rischio ischemico e basso rischio emorragico, più favorevole alle caratteristiche del prasugrel dubitando sulla trasferibilità totale dei risultati di efficacia ad una popolazione non così selezionata.

Nella pratica clinica, inoltre, la prevalenza delle controindicazioni e delle specifiche precauzioni richieste per la somministrazione del prasugrel risulta relativamente alta. In uno studio prospettico condotto su 646 pazienti con SCA sottoposti a PCI arruolati consecutivamente, in 242 (37,5%) ricorrevano condizioni di controindicazione assoluta o relativa per la somministrazione di prasugrel.⁴¹

Bibliografia

1. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention).
2. 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.
3. The 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: 494-502.
4. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, 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.
5. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, et al; ALBION Trial Investigators. 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.
6. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2005; 111: 2099-106.
7. 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.
8. 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; 54:2205-2241.
9. Van de Werf F, Bax J et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2008; 29: 2909–2945
 10. Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1404-11
 11. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH; CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624-9.
 12. Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, and the issue of drug resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1980-7.
 13. Cattaneo M. The platelet P2Y₁₂ receptor for adenosine diphosphate: congenital and drug-induced defects. *Blood* 2011;117:2102-12.
 14. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al; FAST-MI Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360: 363-75.
 15. Mega JL, Close SL, Wiviott Sd, et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354-62.
 16. 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; 5: 2429-36.
 17. Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41:913-58.
 18. 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
 19. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on high 150-mg clopidogrel maintenance dose: the

- PACA (Proton Pump Inhibitors and Clopidogrel Association) prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1149-53.
20. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003; 107: 32-7
 21. Plavix (clopidogrel bisulfate) [pack-age insert]. Bridgewater, NJ: Bristol-Myers Squibb Sanofi-aventis. Sanofi-aventis 2010.
 22. Angiolillo DJ, Bates ER, Bass TA. Clinical profile of prasugrel, a novel thienopyridine. *American Heart Journal* 2008; 156 (suppl 1): 16S-22S.
 23. 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.e9–66.e16.
 24. 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;27:1166–1173
 25. 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;5:1545–1551
 26. Wallentin L, Varenhorst C, James S, et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y₁₂ receptor mediated platelet function 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
 27. Farid NA, Smith RL, et al. The disposition of prasugrel, a novel thienopyridine, in humans. *Drug Metab Dispos* 2007; 35:1096-1104.
 28. Rehmel JL, Eckstein JA, Farid NA, et al. Interactions of two major metabolites of prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent, with the cytochromes P450. *Drug Metab Dispos.* 2006;34:600–607
 29. Effient (prasugrel) [package insert]. Indianapolis, Ind: Eli Lilly and Company, 2010.
 30. Varenhorst C, James S, Erlinge D, et al. Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel but not prasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2009;30:1744–1752.
 31. 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;5:2429–2436

32. Farid NA, Payne CD, Ernest CS, et al. Prasugrel, a new thienopyridine antiplatelet drug, weakly inhibits cytochrome P450 2B6 in humans. *J Clin Pharmacol*. 2008;48:53–59
33. Farid NA, Small DS, Payne CD, et al. Effect of atorvastatin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel in healthy subjects. *Pharmacotherapy*. 2008;28:1483–1494.
34. 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;81:735–741.
35. Farid NA, Jakubowski JA, Payne CD, et al. Effect of rifampin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel in healthy male subjects. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:1821–1829.
36. Small DS, Farid NA, Payne CD, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol*. 2008;48:475–484.
37. U.S. Food and Drug Administration. Cardiovascular and Renal Drug Advisory Committee briefing document on prasugrel for ACS. February 3, 2009 <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/>
38. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001–2015.
39. 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;116:2923–2932.
40. Società Italiana di Farmacologi - La ricerca sui farmaci - Il Trial Clinico del Mese. A cura del Prof. Carlo Patrono Novembre 2007. http://www.sifweb.org/ricerca/sif_trial_clinico_nov07.php
41. Alexopoulos D et al. Prevalence of contraindications and conditions for precaution for prasugrel administration in a real world acute coronary syndrome population. *J Thromb Thrombolysis* 2011.