

I. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

1. Αντίσταση στην Δράση της Πρασουγγρέλης.

Θ. Πλακομύτη, Π. Νταβλούρος, Δ. Αλεξόπουλος

Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών, Ρίο, Πάτρα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πρασουγγρέλη είναι μια 3ης γενιάς θειενοπυριδίνη που εμφανίζει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στην αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων σε σχέση με την κλοπιδογρέλη. Η αντίσταση στη δράση του φαρμάκου, το ποσοστό εμφάνισης, οι μηχανισμοί πρόκλησης και η πιθανή συσχέτιση της με κλινικά συμβάματα δεν έχουν επαρκώς διερευνηθεί. Στην παρούσα ανασκόπηση συλλέξαμε όσες κλινικές μελέτες παρουσιάζουν στοιχεία για το ποσοστό μειωμένης απάντησης στην πρασουγγρέλη. Σε μελέτες σε υγιείς εθελοντές το ποσοστό της αντίστασης εμφανίζεται σταθερά μηδενικό. Σε μελέτες σε ομάδες ασθενών (ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο) το ποσοστό κυμαίνεται από 0-3% μετά από δόση φόρτισης και από 0-27.8% και τη διάρκεια της αγωγής συντήρησης αναλόγως της χρησιμοποιούμενης μεθόδου μέτρησης της αναστολής των αιμοπεταλίων. Ως πιθανή αιτία αντίστασης ενοχοποιούνται η απώλεια της λειτουργικότητας του CYP2B6 ή/και του CYP2C9 τα οποία ενέχονται στο μεταβολισμό του φαρμάκου. Ο διπλασιασμός της δόσης της πρασουγγρέλης ίσως αποτελεί τον τρόπο υπερκέρρασης της αντίστασης σε αυτήν ενώ η κλινική της σημασία μένει να καθορισθεί.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΑΣΜΟΥ

Πρασουγγρέλη, θειενοπυριδίνη, αντίσταση, αναστολή συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, αντιαιμοπεταλιακά.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μετά την αγγειοπλαστική με εμφύτευση stent τα καρδιαγγειακά συμβάματα (συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης του stent), παρά την σημαντική μείωση της επίπτωσης τους με την διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή [1], συνεχίζουν να αποτελούν σημαντικό πρόβλημα. Ένας από τους πολλαπλούς πιθανώς εμπλεκόμενους μηχανισμούς είναι η διακύμανση της ανταπόκρισης στην κλοπιδογρέλη με το 25-45% των ασθενών να εμφανίζουν αντίσταση στη δράση του φαρμάκου [2], φαινόμενο στο οποίο ενέχεται πληθώρα αιτιών (Πίνακας 1) [3, 4]. Η συσχέτιση της αντίστασης με μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα όπως θρόμβωση stent [5-7] επισήμανε την ανάγκη χρησιμοποίησης ισχυρότερων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων [8]. Η πρασουγγρέλη μιας 3ης γενιάς θειενοπυριδίνη εμφανίζει ταχύτερη έναρξη δράσης καθώς και υψηλότερα και πιο σταθερά επίπεδα αναστολής της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη [9-10]. Οι ιδιότητες αυτές σχετίζονται με σημαντική μείωση τόσο του κινδύνου εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου όσο και της πιθανότητας θρόμβωσης

του stent σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα [11]. Η πιθανότητα αντίστασης στη δράση αυτού του φαρμάκου δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η εκτίμηση της πιθανής ύπαρξης και της κλινικής σημασίας της αντίστασης στην πρασουγγρέλη.

Πίνακας 1. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ

ΕΝΔΟΓΕΝΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- Υπεραντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων
- Μειωμένη απορρόφηση
- Αυξημένη κάθαρση
- Πολυμορφισμοί του CYP450
- Πολυμορφισμοί του P2Y12
- Υψηλό turnover των αιμοπεταλίων
- Αυξημένη έκκριση ADP
- Επικράτηση άλλων οδών ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων

ΕΞΩΓΕΝΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- Μη συμμόρφωση των ασθενών
- Αλληλεπίδραση της κλοπιδογρέλης με άλλα φάρμακα

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗΣ ΚΑΙ ΠΡΑΣΟΥΓΡΕΛΗΣ

Η πρασουγρέλη και η κλοπιδογρέλη είναι προφάρμακα που μεταβολίζονται in vivo σε ενεργούς μεταβολίτες οι οποίοι συνδεδεμένοι μη αντιστρεπτά με τον υποδοχέα P2Y12 των αιμοπεταλίων εμποδίζουν την δέσμευση της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) αναστέλλοντας με αυτόν τον τρόπο την επαγόμενη από την τελευταία ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων [12]. Οι μεταβολικές οδοί όμως που οδηγούν στην ενεργοποίηση της πρασουγρέλης και της κλοπιδογρέλης διαφέρουν. Το 85% της κλοπιδογρέλης μετατρέπεται από εστεράσες σε ανενεργούς μεταβολίτες αφήνοντας έτσι μόνο το 15% να μετατραπεί σε ενεργό μεταβολίτη. Η ενεργοποίησή γίνεται σε 2 εξαρτώμενα από το κυτόχρωμα P450 βήματα. Αρχικά η κλοπιδογρέλη οξειδώνεται σε 2-οξο-κλοπιδογρέλη η οποία ακολούθως υδρολύεται στον ενεργό μεταβολίτη. Τα δύο αυτά βήματα ελέγχονται κυρίως από το ένζυμο CYP3A4/5, λιγότερο από τα CYP1A2 και CYP2B6 ενώ στη διαδικασία ενέχονται και τα CYP2C9 και CYP2C19 [13-15]. Η πρασουγρέλη αρχικά υφίσταται μια ταχεία υδρόλυση από εστεράσες σε ανενεργή θειολακτόνη η οποία κατόπιν μεταβολίζεται στον ενεργό μεταβολίτη μέσω του κυτοχρώματος P450. Στην μετατροπή αυτή ενέχονται κυρίως τα ένζυμα CYP3A4/5 και CYP2B6 και λιγότερο το CYP2C19 και το CYP2C9 [16]. Ο ενεργός μεταβολίτης της πρασουγρέλης επιτυγχάνει την μέγιστη συγκέντρωσή του στο πλάσμα σε 30 λεπτά [17]. Η μετατροπή της πρασουγρέλης σε ενεργό μεταβολίτη φαίνεται να είναι εφικτή με οποιοδήποτε από αυτά τα 4 ένζυμα. Συνεπώς παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν στη μείωση της δραστηριότητας ενός CYP ενζύμου, αν και μπορεί να προκαλέσουν μείωση της παραγωγής του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης, δεν θα επηρεάσουν τον σχηματισμό του ενεργού μεταβολίτη της πρασουγρέλης [18]. Πράγματι στη μετα-ανάλυση των Mega et al σε ασθενείς υπό θεραπεία με κλοπιδογρέλη λόγω αγγειοπλαστικής φάνηκε ότι οι φορείς έστω ενός αλληλόμορφου γονιδίου που οδηγεί σε μειωμένη δραστηριότητα του CYP2C19 διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων, ιδιαιτέρως θρόμβωσης του stent, που σχετίζεται με μειωμένη παραγωγή του ενεργού μεταβολίτη και μικρότερη αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων [19]. Αντιθέτως οι πολυμορφισμοί των CYP δεν επηρεάζουν στον ίδιο βαθμό τα επίπεδα σχηματισμού του ενεργού μεταβολίτη, την

αναστολή των αιμοπεταλίων ή τα κλινικά συμβάματα σε ασθενείς υπό αγωγή με πρασουγρέλη [20, 21].

ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΙΣ ΘΕΙΕΝΟΠΥΡΙΔΙΝΕΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ

Τα κριτήρια που έχουν χρησιμοποιηθεί για τον ορισμό της αντίστασης στις θειενοπυριδίνες προέρχονται από την εκτίμηση της απάντησης των αιμοπεταλίων έτσι όπως προκύπτει από μετρήσεις που γίνονται με 3 κυρίως μεθόδους: την μέθοδο LTA (light transmission aggregometry), την μέθοδο VASP (vasodilator-stimulated phosphoprotein assay) και τη συσκευή Verify Now P2Y12 (Accumetrics, San Diego, California). Τα αποτελέσματα από τις 3 αυτές μεθόδους εμφανίζουν ισχυρή συσχέτιση αν και σε πολύ υψηλά επίπεδα κάλυψης του υποδοχέα P2Y12 (όπως συμβαίνει μετά την φόρτιση με πρασουγρέλη ή σε πολύ καλή ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη) η συσκευή Verify Now P2Y12 μπορεί να μην είναι ικανή να ανιχνεύσει τις διαφορές που καταγράφονται με την μέθοδο VASP και την μέθοδο LTA [17, 22, 23]. Σε μια πρόσφατη συμφωνία μεταξύ των ερευνητών ως όρια 'αντίστασης' ή μη επαρκούς αναστολής των αιμοπεταλίων συνδεδεμένα με κλινικά συμβάματα θεωρήθηκαν τα εξής: 1) PRI (platelet reactivity index) >50% με τη συσκευή VASP, 2) PRU (platelet reaction units) >235-240 με τη συσκευή Verify Now P2Y12, 3) MPA (maximal platelet aggregation) >46% στα 5-μmol/l ADP με τη μέθοδο LTA και 4) >468 units/min σε απάντηση στην ADP με τη συσκευή Multiplate analyzer [24]. Σύμφωνα με τους Breet et al, μόνο οι μέθοδος LTA και οι συσκευές Verify Now P2Y12 και Plateletworks παρουσίασαν επαρκή διαγνωστική ακρίβεια όσον αφορά στο συνδυασμένο τελικό σημείο της μελέτης (θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας, μη θανατηφόρο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, θρόμβωση stent και ισχαιμικό επεισόδιο) [25].

ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΡΑΣΟΥΓΡΕΛΗΣ ΣΕ ΥΓΙΕΙΣ ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ

Η χορήγηση 60 mg πρασουγρέλης σε υγιείς εθελοντές προκαλεί ταχύτερη και μεγαλύτερη αναστολή συσσώρευσης των αιμοπεταλίων σε σχέση με 300 mg κλοπιδογρέλης [26], (Πίνακας 2). Μετά από 24 ώρες, αντίσταση στην πρασουγρέλη εμφανίζει το 0% έναντι 42% των εθελοντών μετά από κλοπιδογρέλη. Σε υγιείς εθελοντές επίσης, φόρτιση με πρασουγρέλη 60 mg και στη συνέχεια

δόση συντήρησης 10 mg, έναντι φόρτισης με κλοπιδογρέλη 600 mg ή 300 mg και δόση συντήρησης 75 mg οδήγησε σε ταχύτερη και μεγαλύτερη αρχική αναστολή των αιμοπεταλίων, με διατήρηση στη συνέχεια της υπεροχής της πρασουγρέλης [27]. Μετά από τη φόρτιση, δεν υπήρξε αντίσταση στα 60 mg πρασουγρέλης, ενώ 19- 39% και 3-6% των ατόμων παρουσίασαν αντίσταση στα 300 mg και 600 mg κλοπιδογρέλης αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια της δόσης

συντήρησης όλοι οι υγιείς εθελοντές που έλαβαν πρασουγρέλη ανταποκρίθηκαν με ικανοποιητική αναστολή των αιμοπεταλίων, ενώ αντίσταση παρατηρήθηκε στο 9% της ομάδας 300 mg/75 mg και το 6- 12% της ομάδας 600 mg/75 mg κλοπιδογρέλης. Φαίνεται λοιπόν, ότι αντίσταση στην πρασουγρέλη δεν παρατηρείται σε υγιή άτομα, ή αν υπάρχει πρέπει να είναι εξαιρετικά σπάνια.

Πίνακας 2. ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΜΕ ΠΡΑΣΟΥΓΡΕΛΗ ΣΕ ΥΓΙΕΙΣ ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ

ΜΕΛΕΤΗ	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ	ΜΕΘΟΔΟΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ					
			IPA<20% to 20 μM ADP					
Brandt et al (26)	Healthy subjects N=68	Randomized, open label, 2-way, crossover study with prasugrel 60 mg LD or clopidogrel 300 mg LD	24 hr post LD					
			Clopidogrel 300 mg					
			Prasugrel 60 mg					
Payne et al (27), Jakubowski et al (17)	Healthy aspirin free subjects N=41	Randomized, open label, 3-treatment, 3-sequence crossover study with clopidogrel 300 mg/75 mg, 600 mg/75 mg and prasugrel 60 mg/10 mg	IPA<25% 5 μM ADP	IPA<20% 20 μM ADP	MPA(5 μM ADP)>75 th % baseline	PRI>50%	RPA(5 μM ADP)≥15%	
			Post LD					
			Prasugrel 60 mg	0%	0%	0%	0%	0%
			Clopidogrel 600 mg	3%	6%	0%	33.3%	3%
			Clopidogrel 300 mg	19%	39%	0%	66.7%	19.4%
			Post MD					
			Prasugrel 60/10 mg	0%	0%			
			Clopidogrel 600/75 mg	6%	12%			
Clopidogrel 300/75 mg	9%	9%						

Συνομημύσεις: LD:loading dose, MD:maintenance dose, ADP:adenosine diphosphate, IPA:inhibition of platelet aggregation, MPA:maximal platelet aggregation, PRI:platelet reactivity index, RPA:residual platelet aggregation.

ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΡΑΣΟΥΓΡΕΛΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Η αναστολή των αιμοπεταλίων με την πρασουγρέλη έχει μελετηθεί σε διάφορες ομάδες ασθενών (Πίνακας 3). Σε μια μελέτη φάσης 2 που περιλάμβανε 101 ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο (9), η φόρτιση με 40 ή 60 mg πρασουγρέλης αποδείχθηκε ανώτερη της φόρτισης με 300 mg κλοπιδογρέλης εμφανίζοντας μειωμένη επίπτωση αντίστασης (0-3% και 3% έναντι 20-52%). Αντίστοιχα οι δόσεις συντήρησης με 10 ή 15 mg πρασουγρέλης ήταν ανώτερες των 75 mg

κλοπιδογρέλης με μειωμένη επίπτωση αντίστασης (0% έναντι 30-45%). Το δοσοεξαρτώμενο αποτέλεσμα της πρασουγρέλης στην αναστολή των αιμοπεταλίων φάνηκε από την εμφάνιση αντίστασης σε όσους έλαβαν δόσεις του φαρμάκου <10mg (20-33% στα 5 mg και 10-21% στα 7.5 mg). Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη αγγειοπλαστική, συγκρίθηκε η χορήγηση πρασουγρέλης, (60 mg φόρτιση/10 mg συντήρηση) έναντι κλοπιδογρέλης (600 mg φόρτιση/150 mg συντήρηση). Στις 6 ώρες μετά την φόρτιση η ομάδα της πρασουγρέλης εμφάνισε 0%

αντίσταση έναντι 27.3-49,4% της κλοπιδογρέλης ενώ κατά την περίοδο της αγωγής συντήρησης αντίσταση εμφάνισε το 2,4-8,1% της πρασουγρέλης έναντι 12,8-23% της κλοπιδογρέλης [28]. Σε μια ακόμα μελέτη φάσης 2 [29] σε 110 ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που τυχαιοποιήθηκαν σε πρασουγρέλη (60 mg φόρτιση/10 mg συντήρηση) και κλοπιδογρέλη (600 mg φόρτιση/75 mg συντήρηση) η επίπτωση της αντίστασης κυμάνθηκε στο 0-3.6% για την πρασουγρέλη έναντι 15.1-60.4% για την κλοπιδογρέλη 24 ώρες μετά την δόση φόρτισης και 1.9-27.8% για την πρασουγρέλη έναντι 21.2-63.5% για την κλοπιδογρέλη την 29η μέρα χορήγησης της δόσης συντήρησης. Σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ή NSTEMI [30] η αντίσταση κυμάνθηκε σε 0-6% για την πρασουγρέλη κατά την φάση συντήρησης ενώ για την κλοπιδογρέλη σε 12-51% 6-18 ώρες μετά την αρχική φόρτιση και 4-34% κατά την διάρκεια της φάσης συντήρησης. Σε πρόσφατη δική μας μελέτη [31], 71 ασθενείς που εμφάνιζαν αντίσταση στην χορήγηση 75 mg κλοπιδογρέλης (κριτήριο PRU \geq 235) μετά από αγγειοπλαστική με εμφύτευση stent τυχαιοποιήθηκαν σε πρασουγρέλη 10 mg ή σε διπλάσια δόση κλοπιδογρέλης (150 mg). Ακολούθησε έλεγχος γονοτύπου για ανίχνευση πολυμορφισμού στο CYP2C19. Η πρασουγρέλη αποδείχτηκε πιο αποτελεσματική στην ελάττωση της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων ιδίως στους φορείς CYP2C19*2. Μετά 28 ημέρες θεραπείας, 7.5% έναντι 35.8% των ασθενών παρουσίαζαν αντίσταση στην πρασουγρέλη και στην κλοπιδογρέλη αντίστοιχα. Στους 'φυσιολογικούς', μη-φορείς του CYP2C19*2, αντίσταση παρουσίαζαν 8.8% και 29.4% στην πρασουγρέλη και στην κλοπιδογρέλη αντίστοιχα. Στους φορείς του CYP2C19*2 αντίσταση στην πρασουγρέλη παρουσίαζε το 5.3%, ενώ το 47.4% συνέχιζε να εμφανίζει αντίσταση παρά την διπλή δόση κλοπιδογρέλης ($p=0.007$). Συνολικά στον πληθυσμό που εξετάσθηκε στις 5 αυτές μελέτες (539 ασθενείς) η αντίσταση στην πρασουγρέλη κυμαίνεται από 0-3% μετά από φόρτιση και από 0-27.8% κατά την συντήρηση με τα ποσοστά να εξαρτώνται κυρίως από την χρησιμοποιούμενη

μέθοδο μέτρησης της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων. Σε διαφοροποίηση με τα ανωτέρω αρκετά υψηλότερα ποσοστά αντίστασης στην πρασουγρέλη εμφανίστηκαν σε μια υπομελέτη της κλινικής μελέτης TRITON-TIMI 38 σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο [32]. Αντίσταση 1-2 ώρες μετά την αγγειοπλαστική παρουσίασε το 50-59% των ασθενών σε πρασουγρέλη (60 mg φόρτιση) και το 96-100% των ασθενών σε κλοπιδογρέλη (600 mg), ενώ αντίσταση 30 ημέρες μετά παρουσίασε το 7-27% των ασθενών σε πρασουγρέλη 10 mg και το 27-77% των ασθενών σε κλοπιδογρέλη 75 mg. Στην μελέτη αυτή ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι 38% των ασθενών που έλαβαν πρασουγρέλη ήταν διαβητικοί.

Παρότι πολύ σπανιότερη σε σχέση με την κλοπιδογρέλη μειωμένη απάντηση στην πρασουγρέλη υφίσταται σε μερικούς, ευτυχώς λίγους, ασθενείς. Οι μηχανισμοί της αντίστασης ωστόσο δεν έχουν ακόμα εξιχναστεί. Πρόσφατα δημοσιεύτηκε η περίπτωση ενός ασθενούς ομοζυγότη για το αλληλίο CYP2C19*2 με πρώιμη θρόμβωση stent που εμφάνιζε αντίσταση τόσο σε υψηλή δόση κλοπιδογρέλης (225 mg) όσο και στην πρασουγρέλη (10 mg) κάτι που υπαινίσσεται ότι κάποιος κοινός μηχανισμός, ενδεχομένως άσχετος με τον μεταβολισμό των θειενοπυριδινών, ίσως να υπάρχει και να συνεισφέρει στην αντίσταση και στα δύο φάρμακα [33]. Αυτή ήταν η πρώτη δημοσιευθείσα περίπτωση κλινικής (συνοδευόμενη δηλαδή από σύμβαμα) αντίστασης στην πρασουγρέλη. Σε πολύ πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική περιγράφηκαν 4/53 (7.5%) ασθενείς με αντίσταση στην πρασουγρέλη. Ως πιθανή αιτία αντίστασης σε μερικούς εξ αυτών ενοχοποιήθηκε η απώλεια της λειτουργικότητας του CYP2B6 ή/και του CYP2C9 τα οποία ενέχονται στο μεταβολισμό του φαρμάκου. Ο διπλασιασμός της δόσης της πρασουγρέλης εξάλειψε την αντίσταση υποδεικνύοντας την μείωση της ποσότητας παραγωγής του ενεργού μεταβολίτη ως πιθανό μηχανισμό και αποτελώντας την πρώτη δημοσίευση υπερκέρρασης της αντίστασης στην πρασουγρέλη με διπλασιασμό της δόσης [34].

Πίνακας 3. ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΜΕ ΠΡΑΣΟΥΓΡΕΛΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

ΜΕΛΕΤΗ	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ	ΜΕΘΟΔΟΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ				
			IPA<25% to 5 μM ADP	IPA<20% to 20μM ADP	ΔMPA<10 %		
Jernberg et al (9)	Patients with stable CAD treated with aspirin N=101	Randomized, partially blind, parallel group study with prasugrel 40 mg /5 mg, 40 mg /7,5 mg, 60 mg /10 mg, 60 mg/15 mg, or clopidogrel 300 mg/75 mg	Day 1 (4 hr post LD)				
			Prasugrel 40 mg	0%	3%	3%	
			Prasugrel 60 mg	3%	3%	3%	
			Clopidogrel 300 mg	26%	52%	20%	
			Day 28				
			Prasugrel 5 mg	33%	36%	20%	
			Prasugrel 7,5 mg	21%	21%	10%	
			Prasugrel 10 mg	0%	0%	0%	
			Prasugrel 15 mg	0%	0%	0%	
Wiviott et al (28)	Patients with planned PCI N=201	Randomized double-blind prasugrel 60 mg LD/10 mg MD vs clopidogrel 600 mg LD/150 mg MD	MPA to ADP>50%	IPA to 20 μM ADP<20%			
			Prasugrel 6 h post LD	0%	0%		
			Clopidogrel 6 h post LD	49,4%	27,3%		
			Prasugrel MD phase	8,1%	2,4%		
			Clopidogrel MD phase	23%	12,8%		
Erlinge et al (29)	Patients with CAD with and without diabetes treated with aspirin N=110	Randomized double-blind clopidogrel 600 mgLD/75 mg MD or prasugrel 60 mg LD/10 mg MD	ΔMPA<10%	MPA>50%	RPA>14%	PRI>50%	
			Clopidogrel 24hr	15,1%	26,4%	60,4%	58,5%
			Prasugrel 24hr	0%	1,8%	3,6%	0%
			Clopidogrel day14	15,1%	26,4%	71,7%	52,8%
			Prasugrel day14	1,9%	1,9%	22,2%	1,8%
			Clopidogrel day14	21,2%	28,9%	63,5%	45,3%
Montalescot et al (30)	Patients with unstable angina/ non-ST elevation ACS treated with aspirin N=56	Randomized double-blind prasugrel 10 mg MD vs clopidogrel 150 mg MD in patients who had received a clopidogrel 900 mg LD	MPA to 20μM ADP>50%	RPA to 5μM ADP>14%	PRI≥50%	PRU≥240	
			MD periods combined				
			Prasugrel (%)	2%	6%	6%	0%
			Clopidogrel (%)	26%	21%	34%	4%
			LD (after 6-18 h)				
			Clopidogrel (%)	23%	16%	51%	12%
Alexopoulos et al (31)	Patients with HTPR post PCI N=71	Randomized, single blinded crossover with clopidogrel 150mg MD or prasugrel 10 mg MD	CARRIERS OF CYP2C19*2	PRU≥235			
			Clopidogrel 150 mg	47,4%			
			Prasugrel 10 mg	5,3%			
			NONCARRIERS OF CYP2C19*2				
			Clopidogrel 150 mg	29,4%			
Michelson et al (32)	Patients with ACS with scheduled PCI treated with aspirin N=125 for the VASP component N=31 for the LTA component	Randomized double-blind treatment with prasugrel 60 mg LD/10 mg MD vs clopidogrel 300 mg LD/75 mg MD	PRI>50%	IPA to 20 μM ADP<20%	MPA to 20μM ADP>50%		
			1-2 h post PCI (≥1h post LD)				
			Prasugrel (%)	57%	50%	59%	
			Clopidogrel (%)	96%	100%	100%	
			30 days post PCI				
			Prasugrel (%)	24%	7%	27%	
Clopidogrel (%)	43%	27%	77%				

Συνοτμήσεις: CAD:coronary artery disease, PCI:percutaneous coronary intervention, ACS:acute coronary syndrome, HTPR:high on-treatment platelet reactivity, VASP:vasodilator stimulated phosphoprotein, LTA:light transmission aggregometry, LD:loading dose, MD:maintenance dose, ADP:adenosine diphosphate, IPA:inhibition of platelet aggregation, MPA:maximal platelet aggregation, ΔMPA:MPA at baseline(predose)-MPA at the time of the measurement, PRI:platelet reactivity index, RPA:residual platelet aggregation, PRU:platelet reaction units

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το ποσοστό της αντίστασης στην πρασουγρέλη όπως αυτό ορίζεται με τα εκάστοτε χρησιμοποιούμενα κριτήρια, είναι πρακτικά μηδενικό σε υγιείς πληθυσμούς και σημαντικά χαμηλότερο (συνήθως μονοψήφιο) σε σχέση με

την κλοπιδογρέλη τόσο μετά από συνήθεις δόσεις φόρτισης όσο και κατά τη διάρκεια των δόσεων συντήρησης σε ασθενείς. Μένει να καθορισθούν η πιθανή συσχέτιση της αντίστασης στην πρασουγρέλη με κλινικά συμβάματα, τα αίτια αυτής της αντίστασης και ο τρόπος αντιμετώπισης της.

SUMMARY

Prasugrel, a third generation thienopyridine, is a more potent platelet inhibitor than clopidogrel. The resistance to prasugrel, the incidence, possible mechanisms and correlation of this phenomenon with clinical events have not yet been defined. This review included studies that show evidence of low response to prasugrel according to published criteria. Studies in healthy subjects revealed that the rate of resistance to prasugrel is 0%. Studies in patients (patients with stable coronary disease or acute coronary syndrome) showed that the prevalence of resistance ranges from 0-3% after a loading dose and from 0-27.8% during the maintenance therapy, depending to the method used to estimate the inhibition of platelet aggregation. Possible causes of prasugrel resistance are the loss of function of CYPB6 and/or CYP2C9, involved in its metabolic activation. Doubling the dose may be an effective strategy to overcome prasugrel resistance while its clinical significance remains to be determined.

KEYWORDS

Prasugrel, thienopyridine, resistance, inhibition of platelet aggregation, antiplatelets.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:804-47.
2. Weerakkody GJ, Brandt JT, Payne CD, et al. Clopidogrel poor responders: an objective definition based on Bayesian classification. *Platelets*. 2007;18:428-35.
3. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1505-16.
4. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1157-64.
5. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:3171-5.
6. Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, et al. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;59:295-302.
7. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. High post-treatment platelet reactivity identified low-responders to dual antiplatelet therapy at increased risk of recurrent cardiovascular events after stenting for acute coronary syndrome. *J Thromb Haemost*. 2006;4:542-9.
8. Angiolillo DJ. ADP receptor antagonism: what's in the pipeline? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2007;7:423-32.
9. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27:1166-73.
10. Jakubowski JA, Winters KJ, Naganuma H, et al: a novel thienopyridine antiplatelet agent. A review of preclinical and clinical studies and the mechanistic basis for its distinct antiplatelet profile. *Cardiovasc Drug Rev*. 2007; 25:357-74.
11. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
12. Geiger J, Blich J, Honig-Liedl P, et al. Specific impairment of human platelet P2Y₁₂ ADP receptor-mediated signaling by the antiplatelet drug clopidogrel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:2007-11.
13. Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF, et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb Haemost*. 2000;84:891-6.
14. 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;108:2244-7.
15. 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.
 16. 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;34:600-7.
 17. Jakubowski JA, Payne CD, Li YG, et al. A comparison of the antiplatelet effects of prasugrel and high-dose clopidogrel as assessed by VASP-phosphorylation and light transmission aggregometry. *Thromb Haemost*. 2008;99:215-22.
 18. Farid NA, Payne CD, Small DS, et al. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81:735-41.
 19. Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;304:1821-30.
 20. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation*. 2009;119:2553-60.
 21. 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;30:1744-52.
 22. Varenhorst C, James S, Erlinge D, et al. Assessment of P2Y₁₂ inhibition with the point-of-care device VerifyNow P2Y₁₂ in patients treated with prasugrel or clopidogrel coadministered with aspirin. *Am Heart J*. 2009;157:562 e1-9.
 23. Jakubowski JA, Payne CD, Li YG, et al. The use of the VerifyNow P2Y₁₂ point-of-care device to monitor platelet function across a range of P2Y₁₂ inhibition levels following prasugrel and clopidogrel administration. *Thromb Haemost*. 2008;99(2):409-15.
 24. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:919-33.
 25. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA*. 2010;303:754-62.
 26. Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J*. 2007;153:66 e9-16.
 27. Payne CD, Li YG, Small DS, et al. Increased active metabolite formation explains the greater platelet inhibition with prasugrel compared to high-dose clopidogrel. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;50:555-62.
 28. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation*. 2007;116:2923-32.
 29. Erlinge D, Varenhorst C, Braun OO, et al. Patients with poor responsiveness to thienopyridine treatment or with diabetes have lower levels of circulating active metabolite, but their platelets respond normally to active metabolite added ex vivo. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1968-77.
 30. Montalescot G, Sideris G, Cohen R, et al. Prasugrel compared with high-dose clopidogrel in acute coronary syndrome. The randomised, double-blind ACAPULCO study. *Thromb Haemost*. 2010;103:213-23.
 31. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Dimitropoulos D, et al. PRO-GR: A prospective, randomized, crossover study of maintenance high-dose clopidogrel vs prasugrel in clopidogrel resistant patients with and without the CYP2C19*2 loss-of-function allele. TCT, Washington DC, USA, 20-25 September 2010.
 32. Michelson AD, Frelinger AL, 3rd, Braunwald E, et al. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J*. 2009;30:1753-63.
 33. Silvano M, Zamboni CF, De Rosa G, et al. A case of resistance to clopidogrel and prasugrel after percutaneous coronary angioplasty. *J Thromb Thrombolysis*. 2010 Nov 19.
 34. Neubauer H, Kaiser A, Busse B, et al. Identification, evaluation and treatment of prasugrel low-response after coronary stent implantation--a preliminary study. *Thromb Res*. 2010;126:e389-91. [Epub ahead of print].