



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΘΡΟΜΒΩΣΗ – ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ

Επιστημονική Υπεύθυνη: Ομότιμη Καθηγήτρια Ωρ. Σ. Τραυλού

Διπλωματική Εργασία

**«Ο ρόλος της πρoσoυγγέλης στην αντιμετώπιση καρδιαγγειακών
συμβαμάτων – Νεότερα δεδομένα »**

ΟΝΟΜΑ : Μιχαήλ Δ. Σπάρταλης

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ : Μαριάννα Πολίτου Αναπληρώτρια Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

Στους γονείς μου, Δημήτρη και Μαργαρίτα

Περιεχόμενα

Κατάλογος πινάκων	06
Κατάλογος εικόνων	07
Συνοτομογραφίες	08
Πρόλογος	14
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Θρόμβωση.....	14
Εισαγωγή.....	14
Φυσιολογία του αιμοστατικού μηχανισμού.....	15
Πρωτογενής αιμόσταση.....	16
Δευτερογενής αιμόσταση.....	18
Ινωδύλωση.....	20
Η κλινική εικόνα των θρομβωτικών διαταραχών.....	21
Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και θεραπεία των θρομβωτικών διαταραχών.....	25
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Πρασουγρέλη.....	32
Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες.....	32
Φαρμακοκινητικές ιδιότητες.....	33
Απορρόφηση – Κατανομή - Μεταβολισμός	33
Απέκκριση.....	34
Θεραπευτικές ενδείξεις.....	37
Αντενδείξεις.....	39
Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στο Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο.....	41

Αντίσταση στην πρασουγγέλη.....	55
Αλληλεπιδράσεις.....	60
Ανεπιθύμητες ενέργειες.....	64
Abstract.....	74
Βιβλιογραφία.....	76

Κατάλογος πινάκων

• Πίνακας 1.1.....	24
• Πίνακας 1.2.....	31
• Πίνακας 1.3.....	46
• Πίνακας 1.4.....	52
• Πίνακας 1.5.....	53
• Πίνακας 1.6.....	56
• Πίνακας 1.7.....	65
• Πίνακας 1.8.....	66
• Πίνακας 1.9.....	67
• Πίνακας 2.0.....	68
• Πίνακας 2.1.....	70
• Πίνακας 2.2.....	71

Κατάλογος εικόνων

• Εικόνα 1.1.....	15
• Εικόνα 1.2.....	25
• Εικόνα 1.3.....	34
• Εικόνα 1.4.....	38
• Εικόνα 1.5.....	44
• Εικόνα 1.6.....	45
• Εικόνα 1.7.....	49

Συντομογραφίες

Ελληνικές συντομογραφίες

ΑΕΕ: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

αΜΕΑ: αναστολέας του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης

ΑΣΟ: Ακετυλοσαλικυλικό οξύ

ΑΥ: Αρτηριακή Υπέρταση

ΔΕΠ: Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη

ΜΒ: Μοριακό Βάρος

ΜΣΑΦ: Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

ΟΕΜ: Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου

ΟΝΒ: Οξεία Νεφρική Βλάβη

ΟΣΣ: Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα

ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης

ΣΚΑ: Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια

ΣΝ: Στεφανιαία Νόσος

ΧΝΝ: Χρόνια Νεφρική Νόσος

Διεθνείς συντομογραφίες

5-HT: 5-Hydroxytryptamin (serotonin)

ACC: American College of Cardiology

ADP: Adenosine Diphosphate

AHA: American Heart Association

ATP: Adenosine Triphosphate

AUC: Area Under the Curve

BMI: Body Mass Index

CAD: Coronary Artery Disease

cAMP: Cyclic Adenosine Monophosphate

CAPD: Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis

CI: Confidence Interval

COX: Cyclooxygenase

CV: Καρδιαγγειακός θάνατος

DES: Drug Eluting Stent

ESC: European Society of Cardiology

ESRD: End Stage Renal Disease

FDA: Food and Drug Administration

FGF-23: Fibroblast Growth Factor-23

GFR: Glomerular Filtration Rate

Gp: Glycoprotein

HDL: High Density Lipoprotein

HTPR: High on-Treatment Platelet Reactivity

HR: Hazard Ratio

IM: Intermediate Metabolizer

IPA: Inhibition of Platelet Aggregation

LD: Loading Dose

LDL: Low Density Lipoprotein

LS: Least Square

LTA: Light Transmission Aggregometry

MACE: Major Adverse Cardiac Events

MD: Maintenance Dose

MI: Myocardial Infarction

MPA: Maximal Platelet Aggregation

NM: Normal Metabolizer

NO: Nitric Oxide

NSTEMI: Non ST Elevation Myocardial Infarction

PAD: Peripheral Artery Disease

PAI: Plasminogen Activator Inhibitor

PCI: Percutaneous Coronary Intervention

PF4: Platelet Factor 4

PFA-100: Platelet Function Analyser-100

PGE1: Prostaglandin E1

PM: Poor Metabolizer

PPI: Proton Pump Inhibitor

PR: Platelet Reactivity

PRI: Platelet Reactivity Index

PRU: P2Y₁₂ Reaction Units

RPA: Residual Platelet Aggregation

SD: Standard Deviation

SPSS: Superior Performance Software System

STEMI: ST Elevation Myocardial Infarction

t PA: tissue Plasminogen Activator

TAFI: Thrombin-Activable Fibrinolysis Inhibitor

TAT: Thrombin-Antithrombin Complex

TIA: Transient Ischemic Attack

TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction study group

TF: Tissue Factor

TFPI: Tissue Factor Pathway Inhibitor

TLR: Target Lesion Revascularization

TTP: Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα

TXA2: Thromboxane A2

UA: Unstable Angina

VASP: Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein

VLDL: Very Low Density Lipoprotein

vWF: von Willebrand Factor

WHO: World Health Organization

β-TG: β-Thromboglobulin

Συνομογραφίες κλινικών μελετών

ACCEL-RESISTANCE: Adjunctive Cilostazol versus High Maintenance Dose Clopidogrel in Patients with Clopidogrel Resistance

ACCOAST: A comparison of prasugrel at PCI or time of diagnosis of Non-ST Elevation Myocardial Infarction

CAPRIE: Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events

CHAMPION-PCI: Cangrelor versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition- PCI

CHAMPION-PLATFORM: Cangrelor versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition- PLATFORM

COGENT: Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial

CURE: The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events

CURRENT OASIS-7: The Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events-Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes

FEATHER: Reduction in platelet reactivity with prasugrel 5 mg in low-body-weight patients is noninferior to prasugrel 10 mg in higher-body-weight patients

GRAVITAS: Gauging Responsiveness with a VerifyNow Assay-Impact on Thrombosis and Safety

ISAR-CHOICE: Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect

MAESTRO: Comparison of Triflusal and Clopidogrel Effect in Secondary Prevention of Stroke Based on the Cytochrome P450 2C19 Genotyping

OPTIMUS: Optimizing Anti-Platelet Therapy In Diabetes Mellitus

PARADOX: The Influence of Smoking Status on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel and Prasugrel

PLATO: Platelet Inhibition and Patient Outcomes

PRINCIPLE - TIMI 44: 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

PRAGUE-18: Prasugrel versus Ticagrelor in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention

RAPID PRIMARY PCI: Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients, (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) primary PCI

RESPOND: Response to Ticagrelor in Clopidogrel Nonresponders and Responders and Effect of Switching Therapies

TACIP: Triflusal versus Acetylsalicylic acid in Secondary Prevention of Cerebral Infarction

TRIGGER-PCI: Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel

TRILOGY-ACS: The TaRgeted platelet Inhibition to cLarify the Optimal strateGy to medically manage Acute Coronary Syndromes

TAPIRSS: Triflusal versus Aspirin for Prevention of Infarction: a Randomized Stroke Study

TRITON-TIMI 38: Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel–Thrombolysis In Myocardial Infarction 38

VASP-02: Clopidogrel 150 mg/day to overcome low responsiveness in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention, (Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein-02)

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Θρόμβωση

Εισαγωγή

Η αιμόσταση αποτελεί το σύνολο των φυσιολογικών μηχανισμών του οργανισμού που εξασφαλίζει τη διατήρηση της βατότητας των αγγείων, την επίσχεση της αιμορραγίας μέσω σχηματισμού του αιμοστατικού θρόμβου αλλά και τον περιορισμό αυτού.

Το φυσιολογικό σύστημα της αιμόστασης ρυθμίζεται μέσω αλληλεπιδράσεων μεταξύ των συστατικών του αγγειακού τοιχώματος του ενδοθηλίου, των αιμοπεταλίων του αίματος και των πρωτεϊνών του πλάσματος. Επίσης στην αιμόσταση συμμετέχουν με έμμεσο τρόπο τα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα λευκά αιμοσφαίρια, ιδίως τα μονοπύρρηνα απελευθερώνοντας ουσίες που ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια (π.χ. ADP, λευκοτρένια, PAF) ή το μηχανισμό της πήξης (π.χ. ιστικός παράγων). Συμμετέχουν τόσο ο μηχανισμός της πήξης όσο και ο μηχανισμός της ινωδολυσης. Σε επίπεδο βιοχημείας, το φυσιολογικό σύστημα της αιμόστασης ρυθμίζεται από μια σειρά αλληλοδιαδοχικών ενζυμικών αντιδράσεων με αυτοκαταλυτικούς μηχανισμούς και μηχανισμούς ανάδρασης (feedback) που εξισορροπούνται από τη δράση ανασταλτικών μηχανισμών (Ζηρογιάννης και συν, 2006).

Ο αιμοστατικός μηχανισμός περιλαμβάνει τέσσερα στάδια:

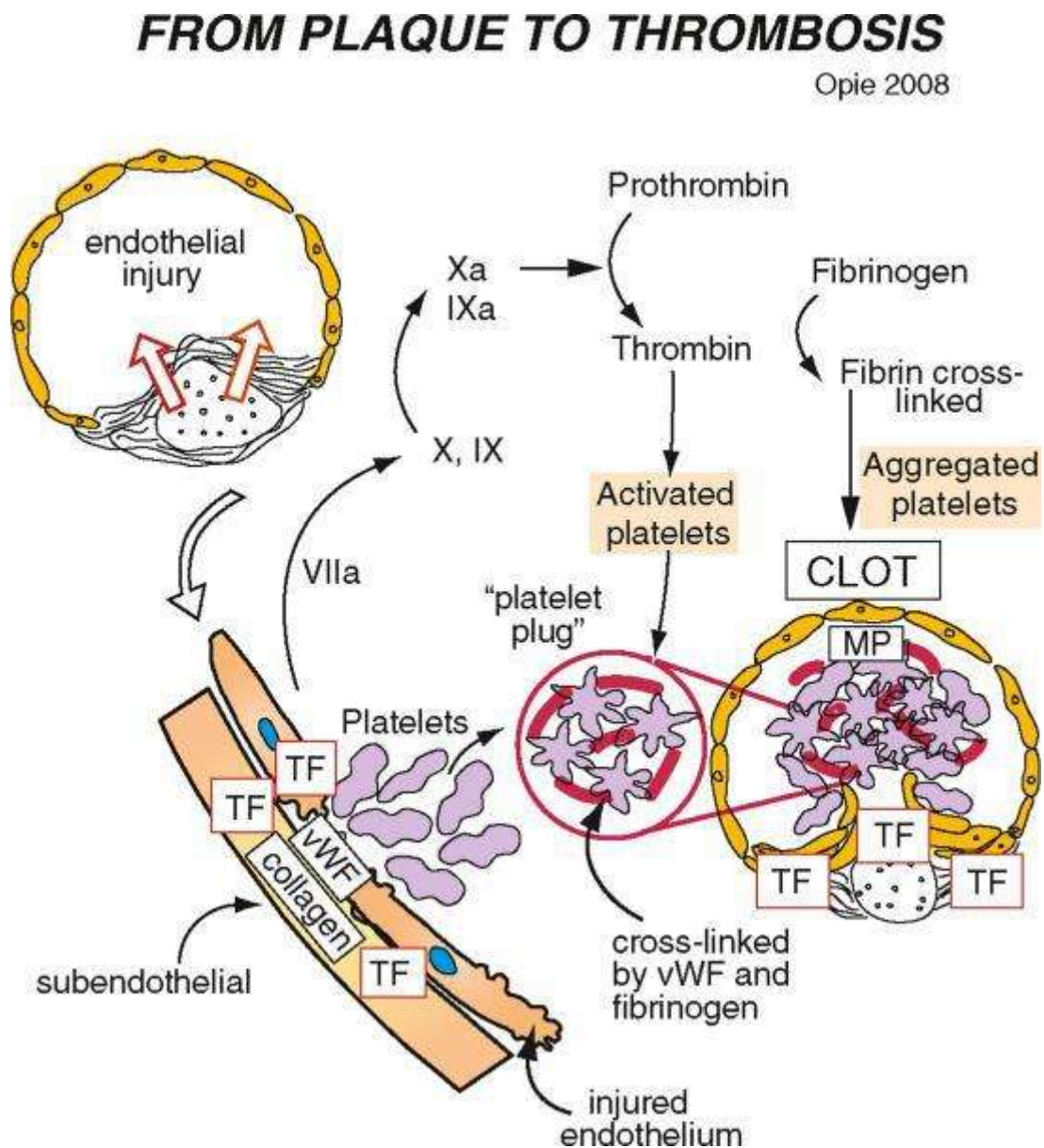
- την αγγειοσύσπαση στο σημείο της βλάβης
- την προσκόλληση και συσώρευση των αιμοπεταλίων και τον σχηματισμό του αιμοπεταλιακού θρόμβου
- τον σχηματισμό του ινώδους και τη δημιουργία του τελικού θρόμβου
- τον ινωδολυτικό μηχανισμό

Οποιαδήποτε διαταραχή στην ισορροπία του συστήματος αιμόστασης μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία (αν ανεπαρκούν οι παράγοντες πήξης) ή θρόμβωση (ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του αιμοστατικού συστήματος). Τα αίτια της αιμορραγίας μπορεί να είναι μια νόσος ή ο τραυματισμός ενός μεγάλου αγγείου με συνοδό απώλεια

αίματος αλλά και κληρονομικά ή επίκτητα. Τα αίτια της θρόμβωσης αντίστοιχα μπορεί να είναι κληρονομικά (π.χ η έλλειψη του παράγοντα V Leiden) ή επίκτητα (π.χ μυελοϊπερπλαστική νόσος, κύηση) (Longo et al, 2012).

Φυσιολογία του αιμοστατικού μηχανισμού

Η διεργασία της φυσιολογικής αιμόστασης είναι δυνατό να διαχωριστεί σε ένα πρωτογενές και ένα δευτερογενές στοιχείο και αρχίζει όταν κάποιος τραυματισμός, χειρουργική επέμβαση ή νόσος διακόψει τη συνέχεια του ενδοθηλίου και το αίμα έρθει σε επαφή με τον υπενδοθηλιακό συνδετικό ιστό (Longo et al, 2012). Οι διαδικασίες που περιγράφονται συνοψίζονται στην Εικόνα 1.1.



Εικόνα 1.1 Ο φυσιολογικός αιμοστατικός μηχανισμός, Opie, 2008

Πρωτογενής αιμόσταση

Πρωτογενής αιμόσταση ονομάζεται η διεργασία σχηματισμού αιμοπεταλιακού (λευκού) βύσματος στις θέσεις της βλάβης. Στον σχηματισμό του θρόμβου συμμετέχουν κατά κύριο λόγο τα αιμοπετάλια, το ενδοθήλιο και ο υπό το ενδοθήλιο ιστός. Η αποτελεσματική πρωτογενής αιμόσταση απαιτεί τρία βασικά γεγονότα: το πρώτο είναι η προσκόλληση των αιμοπεταλίων, το δεύτερο είναι η απελευθέρωση κοκκίων από αυτά και το τρίτο και τελευταίο είναι η συσσώρευση των αιμοπεταλίων.

Τα αιμοπετάλια είναι δισκοειδείς σχηματισμοί διαμέτρου 2-4 μm και παράγονται από την αναδίπλωση της μεμβράνης των μεγακαρυοκυττάρων. Στις αναδιπλώσεις αυτές προσδένονται οι παράγοντες πήξης. Πιο συγκεκριμένα, πάνω σε αυτή τη μεμβράνη υπάρχουν οι γλυκοπρωτεΐνες (Gp) οι οποίες αποτελούν σημαντικά στοιχεία της αιμόστασης αφού σχηματίζουν συμπλέγματα που λειτουργούν ως υποδοχείς προσκολλητικών ουσιών και η σύνδεση υποδοχέα-προσκολλητικής ουσίας οδηγεί είτε σε ενεργοποίηση του αιμοπεταλίου είτε σε σύνδεση με άλλα αιμοπετάλια ή με άλλα κύτταρα (π.χ. ενδοθηλιακά). Οι πιο σημαντικές γλυκοπρωτεΐνες (Gp) είναι οι εξής:

- Gp IIb/IIIa (υποδοχέας ινωδογόνου): είναι σημαντικός για την συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Θεωρείται επίσης ο πιο σημαντικός υποδοχέας από άποψη λειτουργικότητας, γιατί οι περισσότερες οδοί ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (ADP, σεροτονίνη, επινεφρίνη, κολλαγόνο, θρομβίνη, θρομβοξάνη) καταλήγουν σε ενεργοποίησή του
- Gp Ib/IX/V (υποδοχέας του vWF): συμμετέχει στην αρχική προσκόλληση των αιμοπεταλίων στον υπό το ενδοθήλιο ιστό.
- Gp Ia/IIa, Gp1V, Gp VI (υποδοχείς κολλαγόνου)
- PAR-1, PAR-3 (υποδοχείς θρομβίνης ή θρομβοξάνης).

Στο κυτταρόπλασμα των αιμοπεταλίων υπάρχουν τρεις τύποι κοκκίων:

- τα κοκκία άλφα: περιέχουν ινωδογόνο, ινωδονεκτίνη, τον παράγοντα vonWillebrand, τους παράγοντες V και XI, την πρωτεΐνη S, τον αιμοπεταλιακό παράγοντα 4 (PF4), την β-θρομβογλοβουλίνη (β-TG), τους αναστολείς της

ινωδόλυσης (PAI-1), τον αναστολέα της ινωδόλυσης μέσω ενεργοποίησης της θρομβίνης (TFP1) και πρωτεΐνες που σχετίζονται με τη μεμβράνη όπως την P-selectin και την CD36

- τα κοκκία δέλτα (ή πυκνά κοκκία): περιέχουν διφωσφορική αδενοσίνη (ADP), τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP), 5-υδροξυτρυπταμίνη (5HT, σεροτονίνη) και ιόντα ασβεστίου
- τα λυσοσώματα: περιέχουν υδρολάσες που συμμετέχουν στην αποδόμηση του θρόμβου

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα της έσω στοιβάδας του αγγειακού τοιχώματος κάτω από τα κατάλληλα ερεθίσματα μπορούν να παράγουν τόσο αγγειοδιασταλτικές ουσίες [νιτρικό οξείδιο (NO), προστακυκλίνη] όσο και αγγειοσυσπαστικές (ενδοθηλίνη, θρομβοξάνη).

Ο υπό το ενδοθήλιο ιστός αποτελείται από κολλαγόνο και γλυκοπρωτεΐνες όπως η ινωδονεκτίνη, η λαμινίνη και ο παράγοντας von Willebrand (vWF). Μετά τον τραυματισμό ενός αγγείου, τα στοιχεία αυτά εκτίθενται και είναι υπεύθυνα για την προσκόλληση των αιμοπεταλίων. Ο παράγοντας vWF συνδέεται με το κολλαγόνο και υφίσταται δομικές αλλαγές οπότε τα αιμοπετάλια συνδέονται με τον vWF μέσω της μεμβρανικού τους υποδοχέα GrIb.

Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων γίνεται με τον τραυματισμό του αγγειακού τοιχώματος όπως συμβαίνει με τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας ή με την θεραπευτική εμφύτευση ενδοστεφανιαίας πρόσθεσης (stent) οπότε και αποκαλύπτονται οι υπενδοθηλιακές στοιβάδες των αγγείων. Η διαδικασία της ενεργοποίησης οδηγεί σε παραγωγή αγωνιστών της αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης (θρομβίνη, θρομβοξάνη A2, ADP) οι οποίοι προάγουν την συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Πιο συγκεκριμένα, η ADP προάγει την ενεργοποίηση μέσω δύο G-υποδοχέων : των υποδοχέων P2Y₁ και P2Y₁₂. Από αυτούς τους δύο υποδοχείς, ο δεύτερος είναι ο ισχυρότερος για την ενεργοποίηση του υποδοχέα Gr IIb/IIIa. Αυτή ακριβώς η ενεργοποίηση θα οδηγήσει σε αποκοκκίωση των αιμοπεταλίων και παραγωγή θρομβοξάνης καθώς και σε παρατεταμένη συσσώρευση αιμοπεταλίων.

Η σύνδεση του vWF με το κολλαγόνο απελευθερώνει θέσεις σύνδεσης στο

μόριο του παράγοντα vWF για τις πρωτεΐνες Gr Ib/IX/V και Gr IIb/IIIa. Αυτή η προσκόλληση αποτελεί το έναυσμα για την περαιτέρω ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Η σύνδεση αγωνιστών όπως το κολλαγόνο ή η θρομβίνη σε υποδοχείς της επιφάνειας των αιμοπεταλίων ενεργοποιεί ένζυμα της κυτταρικής μεμβράνης (φωσφολιπάση C και A2) τα οποία καταλύουν την απελευθέρωση αραχιδονικού οξέος. Επιπλέον, τα αιμοπετάλια προσκολλώνται στο υπόστρωμα και σχηματίζουν συσσωματώματα σε συνδυασμό με τις γλυκοπρωτεΐνες του υποστρώματος (κολλαγόνο, ινωδογόνο, vWF). Τα κοκκία άλφα απελευθερώνουν ουσίες όπως τον παράγοντα von Willebrand, ινωδονεκτίνη, θρομβοσπονδίνη, αιμοπεταλιακό αυξητικό παράγοντα (PDGF) και τον αιμοπεταλιακό παράγοντα 4 (PF4), ενώ τα πυκνά κοκκία απελευθερώνουν ασβέστιο, σεροτονίνη και ADP. Κάποιες ουσίες εξ αυτών όπως θρομβοξάνη, σεροτονίνη, ADP είναι έντονοι ενεργοποιητές των αιμοπεταλίων. Η απελευθερούμενη ADP συνδέεται με πουρινεργικούς υποδοχείς οι οποίοι όταν ενεργοποιούνται αλλάζουν τη διαμόρφωση του συμπλέγματος της Gr IIb/IIIa έτσι ώστε αυτό να δεσμεύει ινωδογόνο συνδέοντας τα αιμοπετάλια σε ένα αιμοστατικό βύσμα. Ο ειδικός πουρινεργικός υποδοχέας P2Y₁₂ αποτελεί τον βασικό ενεργοποιητικό υποδοχέα των αιμοπεταλίων.

Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια ευρισκόμενα σε απόσταση επαφής ενώνονται μεταξύ τους μέσω κοινών μορίων κυτταρικής πρόσφυσης όπως το ινωδογόνο, ο παράγοντας vWF και η ινωδονεκτίνη τα οποία χρησιμεύουν ως συνδετικοί κρίκοι. Το μεγαλύτερο ρόλο στη συγκόλληση των αιμοπεταλίων παίζει το ινωδογόνο, γιατί ο υποδοχέας του βρίσκεται σε αυξημένη συγκέντρωση ανά αιμοπετάλιο. Η προκαλούμενη συσσώρευση των αιμοπεταλίων οδηγεί στη δημιουργία του αιμοπεταλιακού θρόμβου.

Δευτερογενής αιμόσταση

Η δευτερογενής αιμόσταση περιλαμβάνει τις αντιδράσεις του συστήματος πήξης του πλάσματος που οδηγούν στο σχηματισμό του ινώδους το οποίο ενισχύει το πρωτογενές αιμοστατικό βύσμα. Το επόμενο στάδιο μετά τον σχηματισμό του αρχικού λευκού θρόμβου, είναι η ενεργοποίηση των παραγόντων πήξης. Η πήξη του αίματος αποτελεί το σύνολο της διαδοχικής ενεργοποίησης των πρωτεϊνών του πλάσματος (παράγοντες πήξης) και οδηγεί στην παραγωγή θρομβίνης και τελικά στο σχηματισμό

ινικής (ερυθρός θρόμβος) που αποφράσσει το άνοιγμα της βλάβης του αγγείου καταλήγοντας σε μόνιμη επίσχεση της αιμορραγίας. Ο μηχανισμός πήξης διακρίνεται σε δύο οδούς, την ενδογενή και την εξωγενή.

Η ενδογενής οδός ονομάζεται έτσι διότι ο μηχανισμός πήξης ενεργοποιείται όταν το πλάσμα ήρθε σε επαφή με μία επιφάνεια (γυαλί) με την ενεργοποίηση του FXII σε FXIIa.

Η εξωγενής οδός ονομάζεται έτσι διότι ο μηχανισμός πήξης ενεργοποιείται όταν προστεθεί στο πλάσμα ένας εξωγενής παράγοντας όπως η ιστική θρομβοπλασίνη (TF).

Το σύμπλεγμα ιστικού παράγοντα (TF)-παράγοντα VII είναι το ισχυρότερο για την ενεργοποίηση του πήκτικού μηχανισμού *in vivo*. Ο TF εκφράζεται στην επιφάνεια των τραυματισθέντων ενδοθηλιακών κυττάρων και στο υπενδοθήλιο. Μετά τον τραυματισμό του αγγείου, ο παράγων VII συνδέεται με τον ιστικό παράγοντα (TF) και αυτό οδηγεί στην ενεργοποίηση του παράγοντα X. Η ενδογενής οδός αποτελείται από τους ενεργοποιημένους παράγοντες XII (ενεργοποιείται σε XIIa μετά την επαφή του με τραυματισμένες επιφάνειες), XI και IX, οδηγώντας στην ενεργοποίηση του X.

Ο ενεργοποιημένος X (Xa) από την ενδογενή και εξωγενή οδό, με την παρουσία Va και ασβεστίου οδηγεί στο σχηματισμό θρομβίνης από την προθρομβίνη. Η θρομβίνη μετατρέπει το ινωδογόνο σε μονομερή ινικής. Με την παρουσία του XIIIa τα μονομερή της ινικής αλληλεπιδρούν και ο θρόμβος σταθεροποιείται.

Προκειμένου να ελεγχθεί η υπερβολική ενεργοποίηση του συστήματος πήξης, υπάρχουν κάποιοι φυσικοί ανασταλτές (Ζηρογιάννης και συν, 2006). Οι κυριότεροι από αυτούς είναι:

- Αναστολέας του ιστικού παράγοντα (Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI)
- Σύστημα πρωτεΐνης C και S
- Αντιθρομβίνη III

Ινωδόλυση

Η ινωδόλυση αποτελεί το τελευταίο τμήμα του μηχανισμού της αιμόστασης και ως στόχο έχει τη λύση της ινικής ώστε να αποτραπεί η υπέρμετρη επέκταση του θρόμβου ή να διαλυθεί εκεί που δεν χρειάζεται πλέον. Κεντρική ουσία στο μηχανισμό της ινωδόλυσης αποτελεί το πλασμινογόνο το οποίο από την αδρανή μορφή του προενζύμου μετατρέπεται σε ενεργό ένζυμο, την πλασμίνη. Η τελευταία ομαλοποιεί το τοίχωμα του ενδοθηλίου. Η μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη πραγματοποιείται με τον ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου (tissue Plasminogen Activator, tPA). Η πλασμίνη αποδομεί τον θρόμβο. Τα προϊόντα λύσης της ινικής είναι τα προϊόντα αποδόμησης του ινωδογόνου και τα δ-διμερή (D-dimers). Η ινωδόλυση είναι και αυτή ελεγχόμενο φαινόμενο από την παρουσία φυσικών ανασταλτών της οι οποίοι είναι: ^[1]_[5EP]

- Α₂ αντιπλασμίνη (A₂ Anti-Plasmin, A₂AP) ^[1]_[5EP]
- αναστολείς των ιστικών ενεργοποιητών του πλασμινογόνου (Plasminogen Activator Inhibitors, PAI)
- αναστολέας του πλασμινογόνου (Histidine Rich Glycoprotein, HRG)
- αναστολέας της ινωδόλυσης μέσω ενεργοποίησης της θρομβίνης (Thrombin- Activable Fibrinolysis Inhibitor, TAFI)

Η κλινική εικόνα των θρομβωτικών διαταραχών

Το φαινόμενο της πήξης και της ινωδόλυσης υπό φυσιολογικές συνθήκες βρίσκονται σε δυναμική ισορροπία, η οποία όταν διαταραχθεί οδηγεί σε ένα φάσμα διαταραχών με τις μορφές της αιμορραγίας ή της θρόμβωσης. Σε περίπτωση που ενεργοποιηθούν και οι δύο μηχανισμοί ταυτόχρονα, προκύπτει Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη (ΔΕΠ) (Longo et al, 2012).

Η υπερλειτουργία των αιμοστατικών μηχανισμών μπορεί να οδηγήσει σε δημιουργία θρόμβων εντός του αγγειακού δικτύου που έχει ως επακόλουθο την διακοπή της φυσιολογικής ροής του αίματος. Οι ίδιοι οι θρόμβοι ή τμήματα αυτών ακολουθώντας τη ροή του αίματος μπορούν να μεταφερθούν σε θέσεις του κυκλοφορικού συστήματος τις οποίες και αποφράσσουν. Το φαινόμενο αυτό καλείται εμβολή. Κατά αυτόν τον τρόπο, οι θρόμβοι που σχηματίζονται σε μεγάλες αρτηρίες ή στις αριστερές κοιλότητες της καρδιάς μπορούν να προκαλέσουν εμβολή σε μικρότερες αρτηρίες ή αρτηρίδια άλλων ζωτικών οργάνων όπως ο εγκέφαλος και οι νεφροί αλλά και στο ίδιο το μυοκάρδιο. Οι θρόμβοι του φλεβικού συστήματος ή των δεξιών κοιλοτήτων της καρδιάς μπορούν να προκαλέσουν πνευμονική εμβολή. Άμεση συνέπεια της θρόμβωσης αλλά και της εμβολής είναι η ελαττωμένη παροχή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών στην περιοχή με επακόλουθη ισχαιμία τοπικά και θάνατο των κυττάρων (έμφραγμα).

Θρόμβωση εμφανίζεται λόγω της διαταραγμένης ισορροπίας μεταξύ προθρομβωτικής και αντιθρομβωτικής λειτουργίας. Η ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης III, του συμπαράγοντα II της ηπαρίνης και των πρωτεϊνών C και S οδηγεί σε αυξημένη πηκτικότητα του αίματος. Επιπλέον, η ελαττωμένη ινωδολυτική δραστηριότητα καθώς και η ενεργοποίηση των παραγόντων που αναστέλλουν τους ενεργοποιητές του πλασμινογόνου, θεωρούνται αίτια της εμφάνισης θρομβώσεων.

Σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της θρόμβωσης παίζουν οι βλάβες στο αγγειακό τοίχωμα, οι διαταραχές της ροής του αίματος και οι διαταραχές στη σύνθεση του αίματος (τριάδα του Virchow). Πιο αναλυτικά:

- Βλάβες στο αγγειακό τοίχωμα

Οι βλάβες του αρτηριακού τοιχώματος συμβαίνουν στα σημεία όπου υπάρχει διακοπή της συνέχειας του ενδοθηλίου. Οι μεταβολές που συμβαίνουν οδηγούν σε δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας ή ρήξη της οποίας πυροδοτεί τον πηκτικό μηχανισμό και τον σχηματισμό θρόμβων.

Διάφοροι παράγοντες επιδρούν στο ενδοθήλιο το οποίο εκφράζει μόρια προσκόλλησης (ICAM/VCAM) που με τη σειρά τους συνδέονται με φλεγμονώδη κύτταρα του αίματος, τα μονοκύτταρα. Τα τελευταία μεταναστεύουν στον έσω χιτώνα του ενδοθηλίου παρασύροντας οξειδωμένες LDL από το πλάσμα και κατ' αυτό τον τρόπο μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα ή μακροφάγα. Οι εξωκυττάρια δεξαμενές των λιπιδίων εμφανίζονται στον έσω χιτώνα όταν τα αφρώδη κύτταρα πεθαίνουν και απελευθερώνεται το περιεχόμενό τους. Εν συνεχεία, τα λεία μυϊκά κύτταρα μεταναστεύουν από τον μέσο χιτώνα του αρτηριακού τοιχώματος στον έσω ως απόκριση στις κυτοκίνες και τους αυξητικούς παράγοντες ώστε να επέλθει σταθεροποίηση της αθηρωματικής βλάβης. Έτσι δημιουργείται η «σταθερή» πλάκα. Οποιαδήποτε ρήξη ή διάβρωση της ακεραιότητας της πλάκας, μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση των αιμοπεταλίων και σχηματισμό θρόμβου με επέκταση στον αρτηριακό αυλό.

Το αποτέλεσμα της βλάβης του αρτηριακού τοιχώματος είναι η δημιουργία λευκών θρόμβων οι οποίοι είναι πλούσιοι σε αιμοπετάλια και πτωχοί σε ινώδες και ερυθροκύτταρα. Σε γενικές γραμμές, φαίνεται πως η αρτηριακή θρόμβωση προκαλείται λόγω χρόνιας φλεγμονής του τοιχώματος των ενδοθηλιακών κυττάρων. Σε κυτταρικό επίπεδο, οι υποδοχείς που παίζουν τον σημαντικότερο ρόλο στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων είναι το σύμπλεγμα GrIb-IX για τον παράγοντα vWillebrand και το σύμπλεγμα GrIa-IIa για το κολλαγόνο.

Από την άλλη μεριά, η φλεβική θρόμβωση επισυμβαίνει σε αγγεία με ιστολογικά φυσιολογικό ενδοθηλιακό τοίχωμα. Εδώ, σημαντικό ρόλο παίζουν παράγοντες εκτός των αγγείων. Ένας από αυτούς είναι η στάση του αίματος κυρίως στα σημεία όπου υπάρχουν βαλβίδες. Το αποτέλεσμα της φλεβικής θρόμβωσης είναι η δημιουργία ερυθρού θρόμβου πλούσιου σε ινώδες και ερυθροκύτταρα και πτωχού σε αιμοπετάλια.

- Διαταραχές της ροής του αίματος

Η μειωμένη ή η στροβιλώδης ροή του αίματος αλλά και η στάση αυτού διευκολύνουν το σχηματισμό θρόμβων, διότι οδηγούν στην αλληλεπίδραση αιμοπεταλίων-τοιχώματος αγγείου και στη συσσώρευση ενεργοποιημένων παραγόντων πήξης.

Η μεταβολή της ταχύτητας της ροής του αίματος είναι αυτή που παίζει τον σημαντικότερο ρόλο στη διαφορετική σύσταση μεταξύ αρτηριακών και φλεβικών θρόμβων. Ο αρτηριακός θρόμβος σχηματίζεται σε συνθήκες αυξημένης ροής του αίματος και στη συνέχεια αυξάνει το μέγεθός του με την προσθήκη αιμοπεταλίων ώστε να εμποδίζεται η ροή του αίματος μερικώς ή πλήρως. Αντιθέτως, ο φλεβικός θρόμβος σχηματίζεται όταν το αίμα βρίσκεται σε στάση διότι τότε ελαττώνονται οι μηχανισμοί απομάκρυνσης των ενεργοποιημένων παραγόντων πήξης.

- Διαταραχές της σύνθεσης του αίματος

Οι θρομβωτικές και οι προθρομβωτικές καταστάσεις οδηγούν σε ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων καθώς και σε απελευθέρωση ουσιών που βρίσκονται εντός αυτών. Όταν τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια βρίσκονται στα αγγειακά τοιχώματα ή πολύ κοντά σε αυτά, ενδέχεται να καταστρέψουν το φυσιολογικό ενδοθήλιο με ουσίες που περιέχουν όπως σεροτονίνη, επινεφρίνη, θρομβοξάνη A₂ (TXA₂). Ακόμα, η μιτογόνος δράση των αιμοπεταλίων οδηγεί σε πολλαπλασιασμό και μεταφορά λείων μυϊκών κυττάρων, ινοβλαστών και ενδοθηλιακών κυττάρων με αποτέλεσμα την επιτάχυνση της ενδοθηλιακής πάχυνσης και των αθηρωματικών βλαβών.

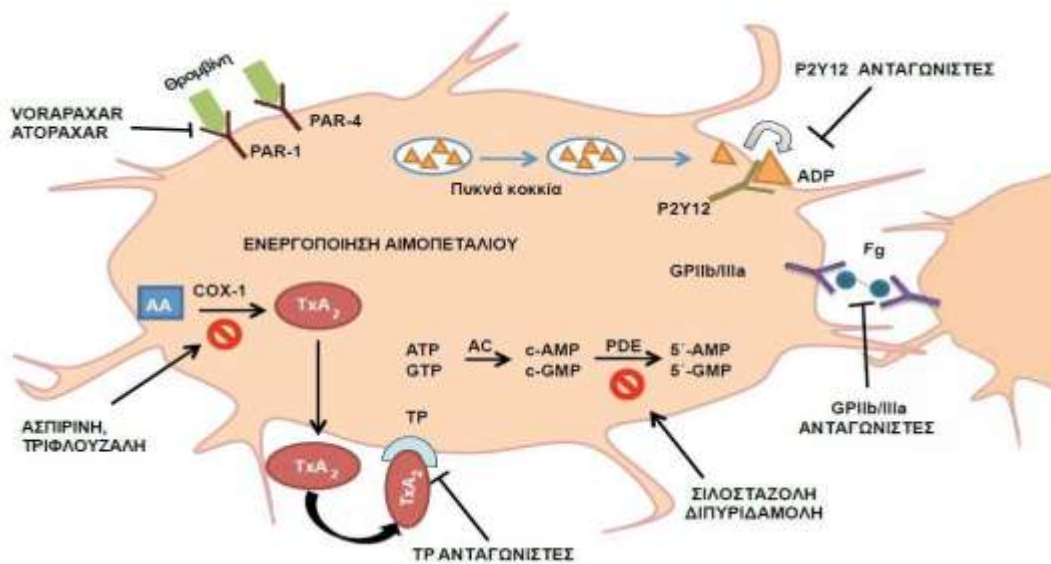
Επομένως, η παθοφυσιολογία των θρομβωτικών διαταραχών είναι κοινή αλλά οι κλινικές εκδηλώσεις ποικίλλουν αναλόγως της προσβεβλημένης περιοχής με αποτέλεσμα την εμφάνιση πλήρους ή μερικής τοπικής απόφραξης ή απομεμακρυσμένης εμβολής που προκαλεί έμφρακτο ή ισχαιμία του προσβεβλημένου οργάνου (Πίνακας 1.1).

ΔΕΠ
Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση
ΟΣΣ <ul style="list-style-type: none"> • ΟΕΜ • Ασταθής Στηθάγχη
Σταθερή στηθάγχη
ΑΕΕ
Περιφερική αγγειοπάθεια
Πνευμονική εμβολή

Πίνακας 1.1 Κλινική εικόνα των θρομβοεμβολικών διαταραχών

Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και θεραπεία των θρομβωτικών διαταραχών

Υπάρχουν τέσσερα είδη αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται: η ασπιρίνη, οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης, οι αναστολείς του ADP υποδοχέα και οι αναστολείς του υποδοχέα Gp IIb/IIIa. Τα τρία πρώτα χορηγούνται από του στόματος ενώ η τέταρτη κατηγορία χορηγείται παρεντερικά. Εκτός από τα ανωτέρω, υπάρχει και άλλη μια κατηγορία η οποία είναι υπό διερεύνηση, οι ανταγωνιστές του υποδοχέα της θρομβίνης PAR-1 (Εικόνα 1.2).



Εικόνα 1.2 Σύνοψη της δράσης των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, Γουδέβενος και συν, 2012

Η ασπιρίνη (ακετυλοσαλικυλικό οξύ) είναι ένα από τα πρώτα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα που χρησιμοποιείται ευρέως. Ήδη από τη δεκαετία του '60 κλινικές μελέτες είχαν επιδείξει την ήπια αντι-αιμοπεταλική της δράση με ταυτόχρονη παράταση του χρόνου ροής.

Η αντιαιμοπεταλιακή δράση της ασπιρίνης οφείλεται στη μη αναστρέψιμη αναστολή του ενζύμου κυκλοοξυγενάση (COX). Η COX έχει δύο ισοένζυμα, την COX-1 και την COX-2. Η πρώτη αποτελεί ένζυμο που βρίσκεται στα περισσότερα κύτταρα (συμπεριλαμβανομένων των αιμοπεταλίων) και ελέγχει πολλές φυσιολογικές λειτουργίες όπως τη διατήρηση της νεφρικής ροής του πλάσματος και τη ρύθμιση της

ενεργοποίησης και συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Η δεύτερη δεν ανευρίσκεται στα κύτταρα των θηλαστικών υπό φυσιολογικές συνθήκες αλλά εκφράζεται μετά την επίδραση φλεγμονωδών ερεθισμάτων. Η ασπιρίνη είναι μη εκλεκτικός αναστολέας και των δύο ισοενζύμων με μια υπεροχή στην COX-1 σε σχέση με την COX-2. Η αναστολή της COX έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία μετατροπής του αραχιδονικού οξέος σε προσταγλανδίνη H₂ και άρα την αδυναμία σύνθεσης τόσο της θρομβοξάνης όσο και άλλων προσταγλανδινών. Η θρομβοξάνη παράγεται στα αιμοπετάλια υπό την επίδραση κυρίως του κολλαγόνου και της ADP ενισχύοντας τη συσσώρευσή τους και προκαλώντας αγγειοσύσπαση. Σε μικρές δόσεις (<325 mg) αναστέλλει τη θρομβοξάνη ενώ σε μεγάλες την προστακυκλίνη. Επιπλέον, η αντιαιμοπεταλιακή της δράση μπορεί να οφείλεται στην αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων από τα ουδετερόφιλα. Τέλος, έχει αντιφλεγμονώδη δράση αφού δρα έναντι οξειδωτικών ουσιών όπως η LDL και το ινωδογόνο.

Η ασπιρίνη απορροφάται ταχέως από τον γαστρεντερικό σωλήνα και η αναστολή της αιμοπεταλιακής λειτουργίας ξεκινάει στην πρώτη ώρα από τη λήψη του φαρμάκου. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 20 λεπτά όμως τα αιμοπετάλια αδυνατούν να συνθέσουν νέα COX οπότε τα αποτελέσματα της δράσης διατηρούνται για ολόκληρη τη διάρκεια ζωής των αιμοπεταλίων (περίπου 10 ημέρες).

Οι παρενέργειες της ασπιρίνης οφείλονται κυρίως στην αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών. Αφορούν στον γαστρεντερικό σωλήνα και μπορεί να είναι ελάσσονες όπως ναυτία, έμετος ή/και επιγαστραλγία και μείζονες όπως μέλαινες κενώσεις ή γαστρορραγία. Οι αιμορραγίες είναι η πιο συνήθης αλλά και η πιο επικίνδυνη ανεπιθύμητη ενέργεια και μπορεί να είναι ελάσσονες όπως επίσταξη, αιματουρία, εκχυμώσεις και μείζονες όπως αιματέμεση, μέλαινες κενώσεις και ενδοκρανιακή αιμορραγία. Η επίπτωση των γαστρεντερικών και αιμορραγικών επιπλοκών εμφανίζει θετική συσχέτιση με τη δοσολογία. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ακόμα και σε ασθενείς που λαμβάνουν χαμηλές δόσεις μπορεί να εμφανιστούν αυτού του είδους οι επιπλοκές (Harvey, 2000, Τρυποσκιάδης, 2003).

Ένα άλλο φάρμακο που δίνεται πλέον εναλλακτικά της ασπιρίνης είναι η τριφλουζάλη (triflusal) (Anninos et al, 2009). Αυτή είναι μια ουσία που αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και τις αλληλεπιδράσεις με τον υπό το ενδοθήλιο ιστό. Όταν εισέρχεται στον οργανισμό προκαλεί μη αντιστρέψιμη αναστολή του ενζύμου COX-1 και μειώνει την παραγωγή της θρομβοξάνης B₂ (TXB₂) σε μικρότερο βαθμό

από την ασπιρίνη (De la Cruz et al, 1992, Dominguez et al, 1985). Μάλιστα, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2008 της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Εγκεφαλικών Επεισοδίων συνιστάται ως δευτερογενής πρόληψη για το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η σύσταση αυτή ενισχύεται από τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών TACIP και TAPIRSS οι οποίες έδειξαν πως η ουσία αυτή είναι το ίδιο αποτελεσματική όσο η ασπιρίνη στην πρόληψη των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων και μάλιστα είναι περισσότερο ασφαλής (Matías-Guiu et al, 2003, Culebras et al, 2004). Η κλινική αποτελεσματικότητα της τριφλουζάλης σε σχέση με την κλοπιδογρέλη ως προς τη δευτερογενή πρόληψη των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με διάφορους πολυμορφισμούς του CYP2C19 βρίσκεται υπό διερεύνηση στην κλινική μελέτη MAESTRO (Γουδέβενος και συν, 2012).

Οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης (διπυριδαμόλη) έχουν ασθενή αντιαιμοπεταλιακή δράση σε θεραπευτική δόση. Η δράση τους έγκειται στον περιορισμό της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Η αναστολή της φωσφοδιεστεράσης οδηγεί σε αύξηση των ενδοκυττάρων συγκεντρώσεων του cAMP το οποίο αναστέλλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Ένας άλλος μηχανισμός δράσης που έχει προταθεί είναι η αυξημένη σύνθεση προστακυκλίνης καθώς και η μειωμένη πρόσληψη αδενosίνης από τα τοιχωματικά κύτταρα των αγγείων και τα κύτταρα του αίματος με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης του αναστολέα στο πλάσμα (Τρυποσκιάδης, 2003). Ένα άλλο νέο φάρμακο της ίδιας κατηγορίας είναι η σιλοσταζόλη η οποία μεταβολίζεται από τα ένζυμα CYP3A4 και CYP2C19 και έχει χρησιμοποιηθεί ως δευτερογενής πρόληψη για τα ΑΕΕ. Βέβαια, τελευταίες μελέτες συνιστούν τη χρήση της σε ασθενείς οι όποιοι εμφανίζουν θρομβωτικά επεισόδια παρά τη χρήση άλλων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων (κλοπιδογρέλη). Επίσης χρησιμοποιείται και για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται η κεφαλαλγία, το αίσθημα παλμών και η ταχυκαρδία.

Οι αναστολείς του υποδοχέα του ADP (P2Y₁₂) αποτελούν την πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη κατηγορία αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι θειενοπυριδίνες (κλοπιδογρέλη, τικλοπιδίνη, πρασουγρέλη). Μάλιστα, η κλοπιδογρέλη μαζί με την ασπιρίνη αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας των ΟΣΣ. Τα φάρμακα αυτά δρουν μέσω μη αναστρέψιμης αναστολής του ADP υποδοχέα που οδηγεί τελικά στην αναστολή της ADP-επαγόμενης αιμοπεταλιακής συσσώρευσης. Οι ουσίες αυτές είναι ανενεργές in vitro και για να δράσουν πρέπει να P2Y, και

επομένως δεν είναι απαραίτητη η μετατροπή τους σε άλλη ενεργή μορφή *in vivo* (Hechler et al, 1998, Michelson, 2008).

Οι θειενοπυριδίνες μεταβολίζονται στο ήπαρ και στο γαστρεντερικό σωλήνα σε ενεργούς μεταβολίτες οι οποίοι συνδέονται με τους υποδοχείς P2Y και προκαλούν μη αναστρέψιμη αναστολή των αιμοπεταλίων. Το κύριο ένζυμο που παίζει ρόλο στη μετατροπή είναι το κυτόχρωμα P450 αλλά το κάθε προφάρμακο χρησιμοποιεί διαφορετικά μονοπάτια για να καταστεί ενεργό. Η κλοπιδογρέλη μεταβολίζεται σε δύο στάδια: στο πρώτο γίνεται από-εστεροποίηση και μετατροπή σε ανενεργό μεταβολίτη ο οποίος στο δεύτερο στάδιο καθίσταται πλέον ενεργός μέσω δύο τουλάχιστον CYP ενζύμων (Herbert et al, 1993, Caplain et al, 1999, Kurihara et al, 2005). Από όλα τα ένζυμα αυτά που είναι μείζονος σημασίας είναι τα CYP1A2, CYP3A4/5 και CYP2C19 (Kurihara et al, 2005, Clarke et al, 2003, Farid et al, 2007). Όμως αυτά τα ένζυμα που είναι πιο σημαντικά στην μη ανταπόκριση στη συνήθη δόση κλοπιδογρέλης είναι τα CYP2C19, CYP2C9 και CYP2B6 (Brandt et al, 2007, Varenhorst et al, 2009, Mega et al, 2009). Η πρασουγρέλη μεταβολίζεται ταχέως μέσω από-εστεροποίησης σε έναν ενδιάμεσο μεταβολίτη ο οποίος μετατρέπεται μέσω CYP ενζύμων σε ενεργό. Εν αντιθέσει με την κλοπιδογρέλη, βλάβες σε γονίδια που εκφράζουν τα CYP ένζυμα δεν σχετίζονται με μειωμένη ανταπόκριση στη συνήθη δόση πρασουγρέλης. Η παρατήρηση αυτή είναι πολύ σημαντική και έχει μεγάλη κλινική σημασία (Farid et al, 2007, Fayer et al, 2006, Williams et al, 2008).

Τα μέγιστα επίπεδα του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης επιτυγχάνονται περίπου 1 ώρα μετά τη λήψη 600mg του φαρμάκου από το στόμα (Γουδέβενος και συν, 2012). Σημαντική αναστολή της συσσώρευσης επιτυγχάνεται στις δύο πρώτες ώρες μετά από μια μόνο δόση φόρτισης (300 mg) και τα μέγιστα επίπεδα δηλαδή το 30% της αναστολής φτάνει μεταξύ 4-5 ωρών από τη στιγμή της χορήγησης και διατηρείται για 24 ώρες. Οι διάφορες κλινικές μελέτες χρησιμοποιώντας διαφορετικές μεθόδους μέτρησης της αναστολής της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων έδειξαν πως η ανταπόκριση στη συνήθη δόση της κλοπιδογρέλης μπορεί να είναι μειωμένη και κυμαίνεται μεταξύ 15-40%. Το 40% της συνήθους δόσης απεκκρίνεται από τα ούρα ενώ το 35-60% από τα κόπρανα. Τα μέγιστα επίπεδα της πρασουγρέλης επιτυγχάνονται στη μισή ώρα από τη στιγμή της χορήγησης. Η μέγιστη αναστολή της συσσώρευσης φτάνει στα 15-30 λεπτά από τη στιγμή της χορήγησης της δόσης εφόδου δηλαδή των 60 mg.

Το 70% των 15mg πρασουργέλης αποβάλλεται στα ούρα ενώ το υπόλοιπο με τα κόπρανα (Wallentin, 2009).

Η τικαγκρελόρη και η κανγκρελόρη ανταγωνίζονται άμεσα και εκλεκτικά την ADP για τη σύνδεση στον υποδοχέα της P2Y χωρίς κάποιο ενδιάμεσο στάδιο. Πρόκειται για μια νέα κατηγορία αναστολέων του αιμοπεταλιακού υποδοχέα P2Y (κυκλο-πεντυλ-τριαζολο-πυριμιδίνες). Μάλιστα η τικαγκρελόρη διαφοροποιείται από τις θειενιπυριδίνες όσον αφορά το μηχανισμό δράσης της διότι προκαλεί αντιστρεπτή αναστολή του υποδοχέα P2Y συνδεδεμένη μη ομοιοπολικά σε διαφορετική θέση από τις θειενοπυριδίνες οπότε δεν επηρεάζει τη σύνδεση του ADP στον υποδοχέα (μη συναγωνιστική αναστολή). Η κανγκρελόρη από τη στιγμή της έγχυσης και μέσα σε 30 λεπτά φθάνει στη μέγιστη συγκέντρωση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της ουσίας αυτής είναι 9 λεπτά. Η τικαγκρελόρη υφίσταται ενζυματική αποδόμηση μετά από του στόματος χορήγηση σε τουλάχιστον έναν ενεργό μεταβολίτη. Οι συγκεντρώσεις τόσο του ίδιου το φαρμάκου όσο και των ενεργών μεταβολιτών είναι δοσοεξαρτώμενες. Η μέγιστη συγκέντρωση επιτυγχάνεται σε 6-13 ώρες από τη στιγμή της λήψης και η μέγιστη αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων επιτυγχάνεται έως τις πρώτες τρεις ώρες (Wallentin, 2009).

Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής έχουν χρησιμοποιηθεί τόσο για την προφύλαξη όσο και για τη θεραπεία των ασθενών με κλινικές εκδηλώσεις αθηροσκληρυνσης. Μάλιστα στη μελέτη CURE (The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) βρέθηκε πως η επιπλέον χορήγηση κλοπιδογρέλης (300 mg) εφάπαξ από το στόμα ακολουθούμενη από καθημερινή χορήγηση 75 mg στους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη συνοδευόταν από μείωση της θνητότητας κατά 20% (Fox et al, 2004). Η δόση της κλοπιδογρέλης αλλά και της πρασουργέλης δεν χρειάζεται προσαρμογή σε νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Βέβαια στις ανεπιθύμητες ενέργειες και των δύο περιλαμβάνεται ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγικών επεισοδίων όπως ακριβώς συμβαίνει και με την ασπιρίνη. Επιπλέον, με τη χρήση της κλοπιδογρέλης μπορεί να εμφανιστούν δερματικά εξανθήματα (επίπτωση 0,9%), σοβαρή ουδετεροπενία (επίπτωση 0,25%) καθώς και θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα. Η πρασουργέλη είναι ένα φάρμακο που εκτός των αιμορραγικών επιπλοκών που μπορεί να προκαλέσει, συνιστάται η τροποποίηση και ελάττωση της δόσης του σε ασθενείς με ηλικία άνω των 75 ετών και με σωματικό βάρος κάτω των 60 κιλών. Επίσης αντενδείκνυται σε ασθενείς με προηγούμενο ΑΕΕ. Συνιστάται προσοχή στη

συγχορήγηση με άλλα αντιθρομβωτικά ή αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα λόγω της αυξημένης πιθανότητας εμφάνισης αιμορραγικών επεισοδίων.

Οι αναστολείς των υποδοχέων GrIIb/IIIa (αμπσιξιμάμπη, επιφιμιπατίδη και τιροφιμπάνη) αποτελούν τύπους αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων που δίνονται προς το παρόν μόνο παρεντερικά. Αντιδρούν τόσο με τις ενεργείς όσο και με τις ανενεργείς μορφές του υποδοχέα GrIIb/IIIa και ως εκ τούτου συνδέονται με ενεργοποιημένα και μη αιμοπετάλια. Βέβαια, δεν δρουν στην ίδια περιοχή του υποδοχέα ούτε και το αποτέλεσμα της δράσης τους είναι ταυτόσημο. Μάλιστα, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων GrIIb/IIIa παρεμποδίζουν τη διασταυρούμενη σύνδεση των αιμοπεταλίων μέσω του ινωδογόνου και αναστέλλουν την αιμοπεταλιακή συσσώρευση ανεξαρτήτως του αγωνιστή που έδωσε το ερέθισμα. Η ικανότητά τους να αναστέλλουν την τελική κοινή οδό της αιμοπεταλιακής συσσώρευσης τα καθιστά ισχυρότερα σε σχέση με τις υπόλοιπες κατηγορίες φαρμάκων. Τα φάρμακα αυτά χορηγούνται κυρίως στα ΟΣΣ που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική. Μάλιστα, στην ασταθή στηθάγχη το όφελος είναι μικρό αλλά σημαντικό αφού οδηγεί σε πρόληψη 15-32 ισχαιμικών επεισοδίων ανά ασθενή. Στην ομάδα αυτή των ασθενών καλύτερα αποτελέσματα επέδειξαν η τιροφιμπάνη ή η επιφιμιπατίδη σε σχέση με την αμπσιξιμάμπη. Ο κίνδυνος από τη χορήγηση αυτών των φαρμάκων έγκειται στα μείζονα αιμορραγικά επεισόδια συμπεριλαμβανομένης της ενδοκράνιας αιμορραγίας και στη σοβαρή θρομβοκυτταροπενία η οποία μπορεί να εμφανιστεί την πρώτη ώρα ή και ώρες μετά τη χορήγησή της.

Οι ιδιότητες των προαναφερθέντων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων συνοψίζονται στον Πίνακα 1.2.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΑΣΠΙΡΙΝΗ	ΤΡΙΦΛΟΥΖΑΛΗ	ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ	ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ	ΠΡΑΣΟΥΓΡΕΛΗ	ΤΙΚΑΓΡΕΛΟΡΗ	ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ Gp IIb/IIIa
ΕΙΔΟΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	ASA	2-ακετυλοξυ-4-τριφθοριομεθυλοβενζοϊκό οξύ	Διπυριδαμόλη (πυριμοδοπυριμιδίνη) Σιλοσταζόλη (2-οξοκινολόνη)	Θειενοπυριδίνη 2 ^{ης} γενιάς	Θειενοπυριδίνη 3 ^{ης} γενιάς	Κυκλοπεντυλοτριαζολοπυριμίνη	Επτιφιμπατίδη κυκλικό επταπεπτιδίο Τυροφιμπάνη μη πεπτιδικός αναστολέας Αμπσιξιμάμπη μονοκλωνικό αντίσωμα
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ	Αναστολέας COX	Αναστολέας COX Αναστολέας φωσφοδιεστεράσης	Αναστολέας φωσφοδιεστεράσης Αναστολέας επαναπρόσληψης αδενosίνης	Εκλεκτικός μη αντιστρεπτός αναστολέας P2Y12	Εκλεκτικός μη αντιστρεπτός αναστολέας P2Y12	Εκλεκτικός αντιστρεπτός, μη συναγωνιστικός αναστολέας P2Y12	
ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ	Δραστικό φάρμακο Αδρανής μεταβολίτης	Δραστικό φάρμακο Αδρανής μεταβολίτης	Δραστικό φάρμακο/δραστικός μεταβολίτης Διπυριδαμόλη : Δραστικό φάρμακο Αδρανής μεταβολίτης	Αδρανές φάρμακο (προφάρμακο) Δραστικοί μεταβολίτες	Αδρανές φάρμακο (προφάρμακο) Δραστικοί μεταβολίτες	Δραστικό φάρμακο Αδρανής μεταβολίτης	Δραστικό φάρμακο Αδρανής μεταβολίτης
ΤΑΧΥΤΗΤΑ ΕΝΑΡΞΗΣ ΔΡΑΣΗΣ	30-60 min	30-60 min	1-2 h	2-4 h	30 min	30 min	Επτιφιμπατίδη 30-60 min Τυροφιμπάνη 10-30 min Αμπσιξιμάμπη 5-15 min
ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ	Νεφροί	Νεφροί	ΓΕΣ/Νεφροί	Νεφροί	Νεφροί	ΓΕΣ	Επτιφιμπατίδη και Τυροφιμπάνη Νεφροί Αμπσιξιμάμπη ΔΕΣ
ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ	Ναι	-	Όχι	Ναι	Όχι/Ναι	Όχι	Όχι

Πηγή: Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση 2012

Πρασουγρέλη

Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η πρασουγρέλη είναι αναστολέας της ενεργοποίησης και της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων μέσω της μη-αναστρέψιμης πρόσδεσης του ενεργού μεταβολίτη της στην κλάση P2Y₁₂ των υποδοχέων της δισφωφορικής αδενοσίνης (ADP) των αιμοπεταλίων. Καθώς τα αιμοπετάλια συμμετέχουν στην έναρξη και/ή στην εξέλιξη των θρομβωτικών επιπλοκών της αθηροσκληρωτικής νόσου, η αναστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του ποσοστού των καρδιαγγειακών επιπλοκών όπως ο θάνατος, το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Μετά από δόση φόρτισης 60 mg πρασουγρέλης, η αναστολή της προκαλούμενης από την ADP συσσώρευσης των αιμοπεταλίων παρατηρείται στα 15 λεπτά με 5 μM ADP και στα 30 λεπτά με 20 μM ADP. Η μέγιστη αναστολή που προκαλεί η πρασουγρέλη στην προκαλούμενη από την ADP συσσώρευση των αιμοπεταλίων είναι 83% με 5 μM ADP και 79% με 20 μM ADP, ενώ και στις δύο περιπτώσεις στο 89% των υγιών ατόμων και ασθενών με στεφανιαία νόσο πέτυχαν τουλάχιστον 50% αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων μέσα σε 1 ώρα. Η αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων από την πρασουγρέλη, παρουσιάζει χαμηλή μεταβλητότητα μεταξύ διαφορετικών ατόμων (9%) και για το ίδιο άτομο (12%) τόσο με τα 5 μM ADP όσο και με τα 20 μM ADP. Η μέση σταθερή αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων ήταν 74% και 69% αντίστοιχα για τα 5 μM ADP και τα 20 μM ADP, και πραγματοποιήθηκε μετά από 3 έως 5 ημέρες από τη χορήγηση δόσης συντήρησης των 10 mg πρασουγρέλης μετά από μια δόση φόρτισης 60 mg. Περισσότερο από το 98 % των ατόμων είχαν $\geq 20\%$ αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δόση συντήρησης.

Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων σταδιακά επανήλθε στις τιμές αναφοράς μετά από θεραπεία σε 7 έως 9 ημέρες μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης φόρτισης των 60 mg πρασουγρέλης και σε 5 ημέρες μετά τη διακοπή της δόσης συντήρησης σε σταθερή κατάσταση (Farid, 2007).

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η πρασουγγρέλη είναι ένα προφάρμακο και μεταβολίζεται ταχέως *in vivo* σε έναν ενεργό μεταβολίτη και ανενεργούς μεταβολίτες. Η έκθεση (AUC) του ενεργού μεταβολίτη έχει μέτρια έως χαμηλή μεταβλητότητα τόσο μεταξύ διαφορετικών ατόμων (27%) όσο και στα ίδια άτομα (19%). Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πρασουγγρέλης είναι παρόμοιες σε υγιή άτομα, σε ασθενείς με αθηροσκλήρυνση και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση.

Απορρόφηση

Η απορρόφηση και ο μεταβολισμός της πρασουγγρέλης γίνεται ταχέως, με τη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος (C_{max}) του ενεργού μεταβολίτη να επιτυγχάνεται σε περίπου 30 λεπτά. Η έκθεση (AUC) του ενεργού μεταβολίτη αυξάνεται έναντι του θεραπευτικού δοσολογικού εύρους με αναλογικό τρόπο. Σε μία μελέτη με φυσιολογικά άτομα, η AUC του ενεργού μεταβολίτη έμεινε ανεπηρέαστη από ένα γεύμα με υψηλά λιπαρά και θερμίδες, αλλά η C_{max} μειώθηκε κατά 49% και ο χρόνος επίτευξης της C_{max} (T_{max}) αυξήθηκε από 0,5 σε 1,5 ώρες. Η πρασουγγρέλη χορηγήθηκε ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής στη μελέτη TRITON. Επομένως η πρασουγγρέλη μπορεί να χορηγηθεί ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής. Παρόλ' αυτά, η χορήγηση της δόσης φόρτισης της πρασουγγρέλης σε κατάσταση νηστείας μπορεί να παρέχει ταχύτερη έναρξη δράσης.

Κατανομή

Η σύνδεση του ενεργού μεταβολίτη στην ανθρώπινη λευκοματίνη ορού (4% ρυθμιστικό διάλυμα) ήταν 98%.

Μεταβολισμός

Η πρασουγγρέλη δεν εντοπίζεται στο πλάσμα μετά την από του στόματος χορήγηση. Υδρολύεται ταχύτατα στο έντερο σε θειολακτόνη, η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται σε ενεργό μεταβολίτη σε ένα στάδιο με το μεταβολισμό της στο κυτόχρωμα P450, κυρίως από το CYP3A4 και το CYP2B6 και σε μικρότερο βαθμό από το CYP2C9 και το CYP2C19. Ο ενεργός μεταβολίτης μεταβολίζεται περαιτέρω σε δύο ανενεργές ενώσεις μέσω S-μεθυλίωσης ή σύζευξης με κυστεΐνη (Εικόνα 1.3).

Σε φυσιολογικά άτομα, ασθενείς με στεφανιαία νόσο και ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS), που λαμβάνουν πρασουγρέλη, η γενετική διαφοροποίηση των CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 ή CYP2C19 δεν είχε καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική της πρασουγρέλης ή στην αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (Fayer Rehmel, 2006).

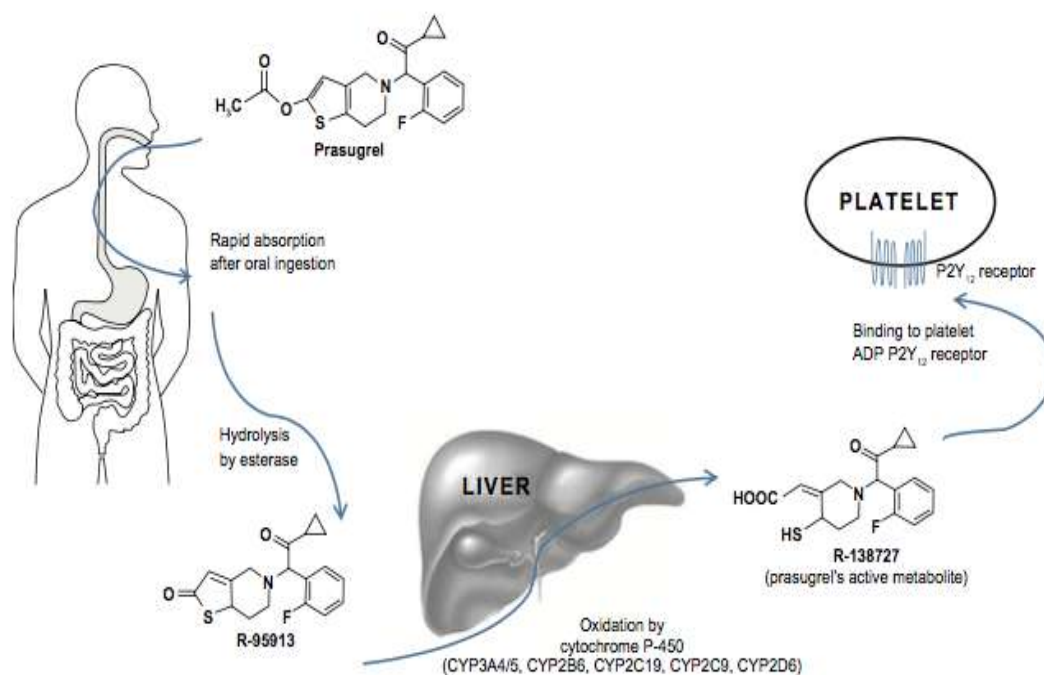


Figure 1. Metabolism of prasugrel and its mechanism of action.

Εικόνα 1.3 Μεταβολισμός και μηχανισμός δράσης της πρασουγρέλης

Απέκκριση

Περίπου το 68% της δόσης της πρασουγρέλης απεκκρίνεται στα ούρα και το 27% απεκκρίνεται μέσω των κοπράνων, με τη μορφή ανενεργών μεταβολιτών. Ο ενεργός μεταβολίτης έχει χρόνο ημιζωής περίπου 7,4 ώρες (με εύρος 2 έως 15 ώρες).

Ειδικοί Πληθυσμοί:

Ηλικιωμένοι

Σε μία μελέτη με φυσιολογικά άτομα ηλικίας 20 έως 80 ετών, η ηλικία δεν είχε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της πρασουγρέλης ή στην αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Η μέση εκτιμώμενη έκθεση (AUC) του ενεργού μεταβολίτη ήταν 19% υψηλότερη στους πολύ ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 75 ετών) σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας < 75 ετών. Η πρασουγρέλη θα πρέπει να

χρησιμοποιείται με προσοχή στους ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών λόγω του πιθανού κινδύνου αιμορραγίας σε αυτό τον πληθυσμό. Σε μία μελέτη ατόμων με στεφανιαία νόσο, η μέση AUC του ενεργού μεταβολίτη, σε ασθενείς ≥ 75 ετών που έλαβαν 5 mg πρασουργέλης, ήταν περίπου η μισή αυτής που παρατηρήθηκε στους ασθενείς < 65 ετών που έλαβαν 10 mg πρασουργέλης και η αντιαιμοπεταλιακή δράση των 5 mg ήταν μειωμένη αλλά όχι κατώτερη αυτής των 10 mg.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης στους ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh κατηγορίας A και B). Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πρασουργέλης και της προκαλούμενης αναστολής στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, ήταν παρόμοιες σε άτομα με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τα φυσιολογικά άτομα. Οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της πρασουργέλης στους ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί. Η πρασουργέλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD). Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πρασουργέλης και της προκαλούμενης αναστολής στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, είναι παρόμοιες στους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($GFR 30- < 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$) και στα φυσιολογικά άτομα. Έχει προταθεί η χορήγηση νεώτερων φαρμάκων ώστε να υπερνικηθεί το φαινόμενο της «αντίστασης στην κλοπιδογρέλη» ή της «υψηλής υπολειπόμενης αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων» (HTPR) στους ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου. Η πρασουργέλη φαίνεται να έχει την ίδια φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική ανταπόκριση σε υγιή άτομα αλλά και στους ασθενείς με μέτρια/σοβαρή νεφροπάθεια καθώς και σε αυτούς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Μάλιστα, οι Small και συν (2009) έδειξαν πως η συγκέντρωση των ενεργών μεταβολιτών της πρασουργέλης ήταν η ίδια μεταξύ των ατόμων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και όσων είχαν νεφροπάθεια σταδίου 3-4 αλλά σαφώς χαμηλότερη στη νεφροπάθεια σταδίου 5 χωρίς να υπάρχει διαφορά στην ανασταλτική της δράση επί των αιμοπεταλίων (Small et al, 2009). Σημαντικό επίσης είναι πως δεν

διαπιστώθηκαν σημαντικά ανεπιθύμητα συμβάντα λόγω αιμορραγίας ή δράσης του φαρμάκου. Η κλινική μελέτη TRITON TIMI-38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction) στην οποία δόθηκε πρασουγρέλη 10 mg έναντι κλοπιδογρέλης 75 mg επέδειξε μείωση των πρωτογενών καταληκτικών σημείων (θάνατος από καρδιαγγειακά συμβάντα, μη θανατηφόρο OEM, μη θανατηφόρο AEE) όταν χορηγήθηκε πρασουγρέλη συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη ανεξαρτήτως παρουσίας κάποιου βαθμού νεφρικής ανεπάρκειας (Wiviott et al, 2007).

Σωματικό βάρος

Η μέση έκθεση (AUC) του ενεργού μεταβολίτη της πρασουγρέλης είναι περίπου 30-40% υψηλότερη σε φυσιολογικά άτομα και σε ασθενείς με σωματικό βάρος <60 kg σε σύγκριση με εκείνους που είχαν βάρος σώματος ≥ 60 kg. Η πρασουγρέλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με βάρος σώματος <60 kg λόγω του πιθανού κινδύνου αιμορραγίας σε αυτό τον πληθυσμό. Σε μία μελέτη ατόμων με στεφανιαία νόσο, η μέση AUC του ενεργού μεταβολίτη, σε ασθενείς <60 kg που έλαβαν 5 mg πρασουγρέλης, ήταν 38% χαμηλότερη από αυτή των ασθενών ≥ 60 kg που έλαβαν 10 mg πρασουγρέλης και η αντιαιμοπεταλιακή δράση των 5 mg ήταν παρόμοια αυτής των 10 mg (Erlinge D, 2012).

Εθνικότητα

Σε μελέτες κλινικής φαρμακολογίας, μετά από προσαρμογές για το σωματικό βάρος, η AUC του ενεργού μεταβολίτη ήταν περίπου 19% υψηλότερη στους Κινέζους, Ιαπωνέζους και Κορεάτες σε σύγκριση με τους Καυκάσιους, που κατά κύριο λόγο σχετίζεται με την υψηλότερη έκθεση στους Ασιάτες με βάρος σώματος <60 kg. Δεν υπάρχει διαφορά στην έκθεση μεταξύ των Κινέζων, Ιαπωνέζων και Κορεατών. Η έκθεση σε άτομα Αφρικανικής και Λατινικής καταγωγής είναι συγκρίσιμη με αυτή των Καυκασίων. Δεν συστήνεται προσαρμογή της δόσης με μόνο κριτήριο την εθνικότητα.

Φύλο

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πρασουγρέλης σε φυσιολογικά άτομα και σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο είναι παρόμοιες σε άνδρες και γυναίκες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της πρασουγρέλης δεν έχουν αξιολογηθεί στον παιδιατρικό πλυθυσμό.

Θεραπευτικές ενδείξεις

Η πρασουγρέλη όταν συγχρησιμοποιείται με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ), ενδείκνυται για την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (δηλ. ασταθή στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST [UA/NSTEMI] ή έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST [STEMI]) που υποβάλλονται σε πρωτογενή ή όψιμη διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) (ESC Guidelines 2015).

Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Η θεραπεία με πρασουγρέλη ξεκινά με μία εφάπαξ δόση φόρτισης 60mg και μετά συνεχίζεται με δόση 10mg μία φορά την ημέρα. Σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη/έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST [UA/NSTEMI], οι οποίοι πρόκειται να υποβληθούν σε στεφανιογραφία εντός 48 ωρών από την εισαγωγή τους, η δόση φόρτισης χορηγείται μόνο την ώρα της διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης (PCI). Οι ασθενείς που λαμβάνουν πρασουγρέλη θα πρέπει επίσης να λαμβάνουν ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) καθημερινά (75 mg έως 325 mg) (Zafar MU,2013).

Στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS) που αντιμετωπίζονται με διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI), η πρόωρη διακοπή των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της πρασουγρέλης, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου θρόμβωσης, του εμφράγματος του μυοκαρδίου ή του θανάτου λόγω της υποκείμενης νόσου του ασθενούς. Η θεραπεία διαρκεί 12 μήνες, εκτός εάν η διακοπή της πρασουγρέλης ενδείκνυται κλινικά (Εικόνα 1.4).

Table 3. Antiplatelet therapy recommendations for patients with ST-elevation myocardial infarction (summary).

2009 AHA/ACC recommendations	Class
Prasugrel 60 mg should be given as soon as possible for primary PCI	IB
If the patient did not receive fibrinolytic therapy, either a loading dose of 300 to 600 mg of clopidogrel should be given or, once the coronary anatomy is known and PCI is planned, a loading dose of 60 mg of prasugrel should be given promptly and no later than 1 hour after the PCI	IB
In patients taking a thienopyridine in whom CABG the period of withdrawal should be at least 7 days in patients receiving prasugrel	IC
In patients receiving a stent (BMS or DES) during PCI for ACS, prasugrel 10 mg daily should be given for at least 12 months	IB
Continuation of prasugrel beyond 15 months may be considered in patients undergoing DES placement	IIbC
In STEMI patients with a prior history of stroke and transient ischemic attack for whom primary PCI is planned, prasugrel is not recommended as part of a dual-antiplatelet therapy regimen	IIIc

Abbreviations: ACS, acute coronary syndrome; BMS, bare metal stent; CABG, coronary artery bypass grafting; DES, drug-eluting stent; PCI, percutaneous coronary intervention.

Εικόνα 1.4 Κατευθυντήριες οδηγίες αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στο Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου, AHA/ACC Guidelines, 2009

Ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών

Γενικά η χρήση της πρασουγρέλης δε συστήνεται σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών. Αν μετά από προσεκτική εξατομικευμένη εκτίμηση οφέλους/κινδύνου, η χορήγηση κριθεί αναγκαία σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, τότε μετά τη δόση φόρτισης 60 mg, θα πρέπει να χορηγείται μειωμένη δόση συντήρησης των 5 mg. Οι ασθενείς με ηλικία ≥ 75 ετών έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να παρουσιάσουν αιμορραγικά επεισόδια και έχουν υψηλότερη έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη της πρασουγρέλης (ESC Guidelines 2015).

Ασθενείς με βάρος σώματος < 60 kg

Η πρασουγρέλη χορηγείται ως εφάπαξ δόση φόρτισης 60 mg και συνεχίζεται με δόση 5 mg μία φορά την ημέρα. Η δόση συντήρησης των 10 mg δε συστήνεται. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι στους ασθενείς με βάρος σώματος < 60 kg η χορήγηση των 10 mg άπαξ ημερησίως έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη της πρασουγρέλης καθώς και μεγαλύτερο κίνδυνο για αιμορραγία, συγκριτικά με τους ασθενείς με βάρος σώματος ≥ 60 kg (ESC Guidelines 2015).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh κατηγορία A και B). Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η πρασουγρέλη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh κατηγορία C).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της πρασουγρέλης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

Αντενδείξεις

Οι αντενδείξεις περιλαμβάνουν την υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα, την ενεργό εσωτερική αιμορραγία, το ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (ΤΙΑ) και τη σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh κατηγορία C).

Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος αιμορραγίας

Στην κλινική δοκιμή (TRITON), οι ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) και έλαβαν θεραπεία με πρασουγρέλη και ΑΣΟ παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο μείζονας και ελάσσονας αιμορραγίας σύμφωνα με το σύστημα κατάταξης TIMI. Επομένως, η χρήση της πρασουγρέλης σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας θα πρέπει να εξετάζεται μόνο όταν τα οφέλη, όσον αφορά την πρόληψη των ισχαιμικών επεισοδίων, κρίνεται ότι υπερτερούν του κινδύνου σοβαρών αιμορραγιών. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τους ασθενείς:

- ηλικίας ≥ 75 ετών
- με τάση για αιμορραγία (π.χ. εξαιτίας πρόσφατου τραύματος, πρόσφατης χειρουργικής επέμβασης, πρόσφατης ή επαναλαμβανόμενης αιμορραγίας του γαστρεντερικού συστήματος ή ενεργού πεπτικού έλκους)^{[5][6]}
- με βάρος σώματος <60 kg. Σε αυτούς τους ασθενείς δε συστήνεται η δόση συντήρησης των 10 mg. Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η δόση συντήρησης των 5 mg.
- με ταυτόχρονη αγωγή με φάρμακα τα οποία μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων και των από του στόματος αντιπηκτικών, της κλοπιδογρέλης, των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) και των ινωδολυτικών φαρμάκων.

Σε ασθενείς με ενεργό αιμορραγία στους οποίους απαιτείται αναστροφή της φαρμακολογικής δράσης της πρασουγρέλης, η μετάγγιση αιμοπεταλίων ενδεχομένως να είναι απαραίτητη (Montalescot G, 2009).

Χειρουργική επέμβαση

Η πρασουγρέλη θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον για 7 ημέρες πριν από χειρουργική επέμβαση για την οποία δεν είναι επιθυμητή η αντιαιμοπεταλιακή δράση. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε εγχείρηση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG) μέσα σε 7 ημέρες από τη διακοπή της πρασουγρέλης, παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα αιμορραγιών. Τα οφέλη και οι κίνδυνοι της αγωγής με πρασουγρέλη θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά σε ασθενείς στους οποίους η στεφανιαία ανατομία δεν έχει προσδιορισθεί και υπάρχει πιθανότητα επείγουσας CABG επέμβασης (ESC Guidelines 2015).

Υπερευαισθησία - αγγειοοίδημα

Έχουν παρατηρηθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου και του αγγειοοιδήματος σε ασθενείς που λαμβάνουν πρασουγρέλη, καθώς και σε ασθενείς με ιστορικό αντίδρασης υπερευαισθησίας στην κλοπιδογρέλη.

Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα (TTP)

Η Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα έχει αναφερθεί με τη χρήση πρασουγρέλης.

Λακτόζη

Ασθενείς με σπάνιες κληρονομικές διαταραχές όπως η δυσανεξία στη γαλακτόζη, η ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή η δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν πρασουγρέλη.

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στο Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ACS)

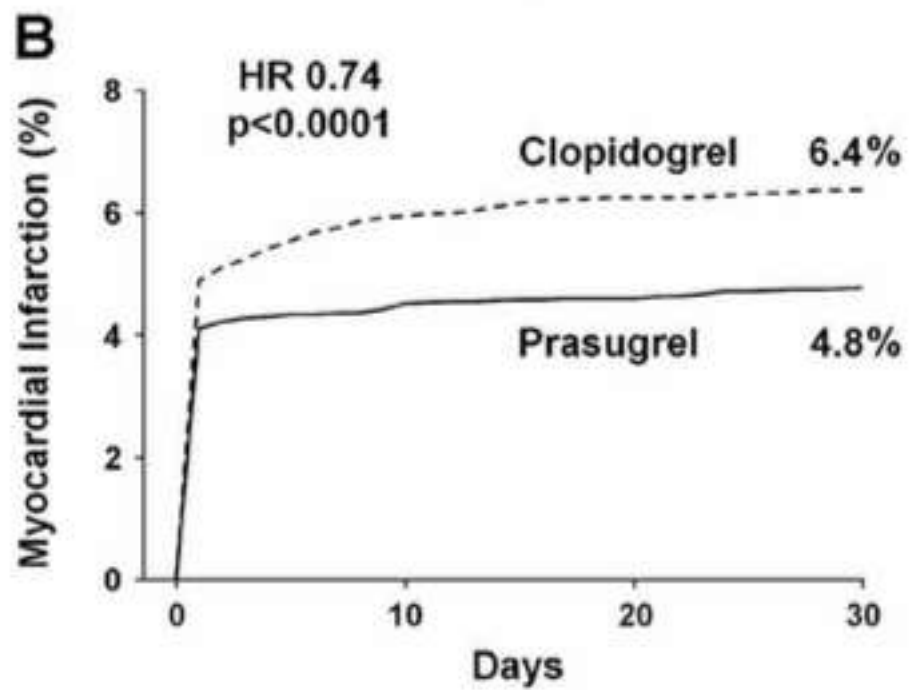
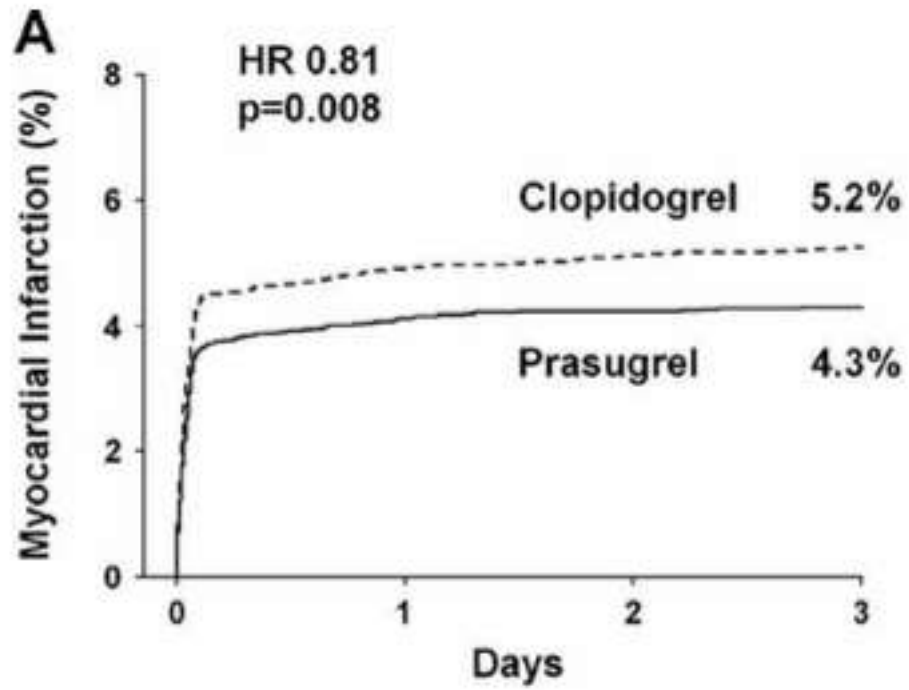
Η μελέτη TRITON συνέκρινε την πρασουγρέλη με την κλοπιδογρέλη (και τα δύο υπό συγχορήγηση με ΑΣΟ). Η TRITON ήταν μια μελέτη 13.608 ασθενών, διεθνής πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, με 2 παράλληλες ομάδες. Οι ασθενείς είχαν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με μετρίου έως υψηλού κινδύνου ασταθή στηθάγχη, χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST [NSTEMI] ή με ανάσπαση του διαστήματος ST [STEMI] και αντιμετωπίστηκαν με διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση. Ο πληθυσμός των ασθενών ήταν 92% Καυκάσιοι, 26% γυναίκες και 39% ηλικίας ≥ 65 ετών.

Οι ασθενείς με UA/NSTEMI εντός 72 ωρών από την εμφάνιση των συμπτωμάτων και οι ασθενείς με STEMI μεταξύ 12 ωρών έως 14 ημερών από την εμφάνιση των συμπτωμάτων, τυχαιοποιήθηκαν μετά από καθορισμό της στεφανιαίας ανατομίας τους. Οι ασθενείς με STEMI εντός 12 ωρών από την εμφάνιση των συμπτωμάτων και πρωτογενή διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση τυχαιοποιήθηκαν χωρίς γνώση της στεφανιαίας ανατομίας τους. Σε όλους τους ασθενείς, η δόση φόρτισης μπορούσε να χορηγηθεί οποιαδήποτε στιγμή μεταξύ της τυχαιοποίησης και 1 ώρα μετά την έξοδο του ασθενούς από το αιμοδυναμικό εργαστήριο.

Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε πρασουγρέλη (60 mg δόση φόρτισης ακολουθούμενη από εφάπαξ καθημερινή δόση 10 mg) ή κλοπιδογρέλη (300 mg δόση φόρτισης ακολουθούμενη από εφάπαξ καθημερινή δόση 75 mg) έλαβαν θεραπεία για μέσο διάστημα 14,5 μηνών (μέγιστο διάστημα 15 μηνών με ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 6 μηνών). Οι ασθενείς επίσης έλαβαν ΑΣΟ (75 mg έως 325 mg εφάπαξ ημερησίως). Η χρήση οποιασδήποτε θειενοπυριδίνης εντός 5 ημερών ήταν κριτήριο αποκλεισμού από τη μελέτη. Άλλες θεραπείες, όπως η ηπαρίνη και οι GPIIb/IIIa αναστολείς, χορηγήθηκαν κατά την κρίση του γιατρού.

Περίπου 40% των ασθενών (σε κάθε ομάδα θεραπείας) έλαβαν αναστολείς GPIIb/IIIa κατά την διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες όσον αφορά το είδος των αναστολέων GPIIb/IIIa που χρησιμοποιήθηκαν). Περίπου το 98% των ασθενών (σε κάθε ομάδα θεραπείας) έλαβαν αντιθρομβωτικά (ηπαρίνη, χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη, μπιβαλιρουδίνη ή άλλο παράγοντα) για την υποστήριξη της διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης (O'Donoghue M, 2009).

Ο πρωταρχικός στόχος της μελέτης ήταν η μέτρηση του χρόνου έως τον πρώτο καρδιαγγειακό θάνατο, το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) ή το μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Στο συνολικό πληθυσμό η πρασουγρέλη έδειξε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη στη μείωση της εμφάνισης των πρωταρχικών στόχων καθώς επίσης και στους δευτερεύοντες προκαθορισμένους στόχους, συμπεριλαμβανομένης και της θρόμβωσης του στεντ (ενδοστεφανιαία πρόθεση). Το όφελος της πρασουγρέλης ήταν ξεκάθαρο από τις 3 πρώτες ημέρες και παρέμεινε μέχρι το τέλος της μελέτης (Εικόνα 1.5). Η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα όμως συνοδεύτηκε και από αύξηση της μείζονος αιμορραγίας. Τα οφέλη που σχετίζονται με την πρασουγρέλη ήταν ανεξάρτητα από τη χρήση άλλων βραχυχρόνιων και μακροχρόνιων καρδιαγγειακών θεραπειών, συμπεριλαμβανομένης της ηπαρίνης/χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης, της μπιβαλιρουδίνης, των ενδοφλέβιων αναστολέων GPIIb/IIIa, των φαρμάκων για τη μείωση των λιπιδίων, των β-αποκλειστών και των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Η αποτελεσματικότητα της πρασουγρέλης ήταν ανεξάρτητη της δόσης του ΑΣΟ (75 mg έως 325 mg εφάπαξ ημερησίως). Η χορήγηση από του στόματος αντιπηκτικών, αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων άλλων από αυτά της μελέτης και η χρόνια χρήση ΜΣΑΦ δεν ήταν επιτρεπτή στη μελέτη TRITON. Στο συνολικό πληθυσμό η πρασουγρέλη σχετίστηκε με μικρότερη συχνότητα καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) ή μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη ανεξάρτητα από τα αρχικά χαρακτηριστικά όπως η ηλικία, το φύλο, το σωματικό βάρος, η γεωγραφική περιοχή, η χρήση των αναστολέων GPIIb/IIIa και τον τύπο του στεντ (Εικόνα 1.6). Το όφελος ήταν κυρίως λόγω της σημαντικής μείωσης του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) (Πίνακας 1.3). Τα άτομα με διαβήτη είχαν σημαντικές μειώσεις στο πρωταρχικό και σε όλα τα δευτερεύοντα τελικά σημεία (Angiolillo D.J.,2011).



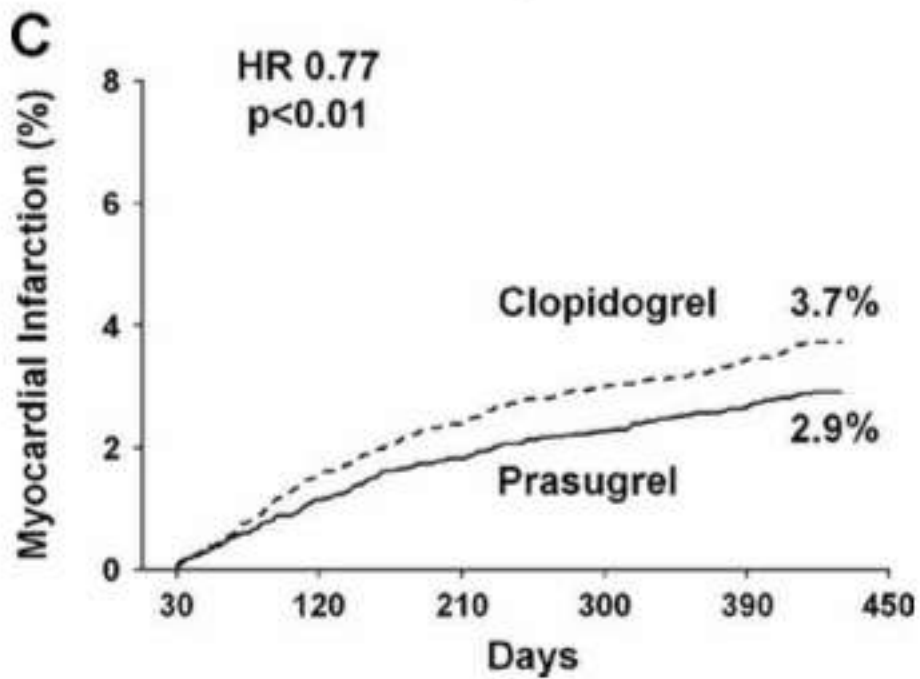


Figure 1 Landmark analyses of the Kaplan–Meier estimates of myocardial infarction in TRITON-TIMI 38. Myocardial infarction during the first 3 days after randomization (panel **A**), during the first 30 days after randomization (panel **B**), and from 30 days to the end of the study (panel **C**) (adapted with permission from [7, 8]).

Εικόνα 1.5 Σύγκριση αποτελεσματικότητας κλοπιδογρέλης - πρασουγρέλης όσον αφορά τη μείωση του Οξέος Εμφράγματος του Μυοκαρδίου στις Α) 3 ημέρες Β) 30 ημέρες και C) μετά τις 30 ημέρες, Μελέτη TRITON – TIMI 38

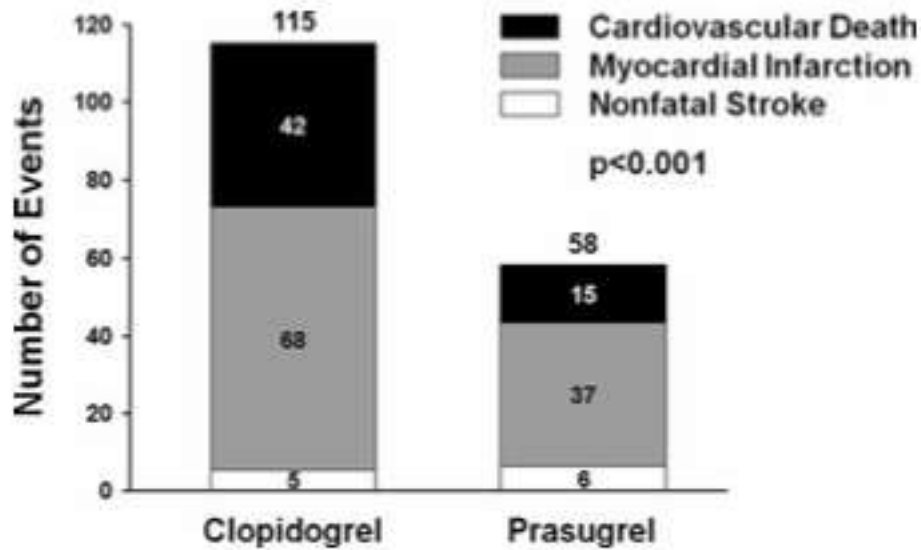


Figure 2 Additional primary endpoint events subsequent to initial event (modified from [9]).

Εικόνα 1.6 Πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία μελέτης TRITON – TIMI 38

Το όφελος που παρατηρήθηκε από την πρασουγρέλη σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών ήταν μικρότερο από αυτό που παρατηρήθηκε στους ασθενείς ηλικίας < 75 ετών. Ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών είχαν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας αιμορραγίας. Ασθενείς ≥ 75 ετών στους οποίους το όφελος με την πρασουγρέλη ήταν μεγαλύτερο περιελάμβαναν τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (STEMI), υψηλότερο κίνδυνο για θρόμβωση του στεντ ή υποτροπιάζοντα συμβάντα.

Οι ασθενείς με ιστορικό ΤΙΑ ή με ιστορικό ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου από τριμήνου δεν παρουσίασαν μείωση στο πρωταρχικό καταληκτικό σημείο.

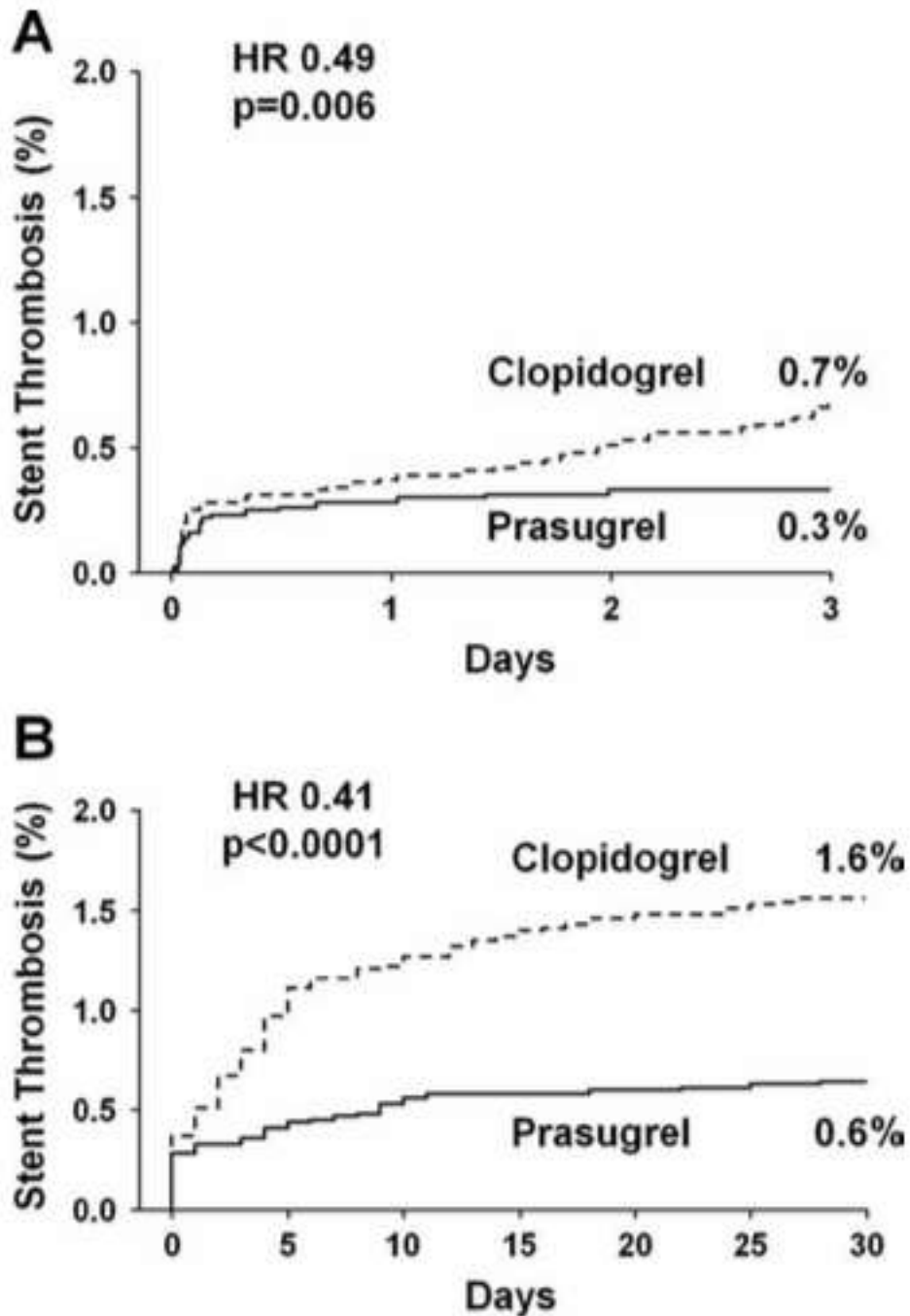
Εκβάσεις	Πρασουργέλη + ΑΣΟ	Κλοπιδογρέλη +ΑΣΟ	Λόγος Κινδύνου (Hazard Ratio HR) (95 % CI)	τιμή p
Σε όλο τον πληθυσμό με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο	(N=6.813) %	(N=6.795) %	0,812 (0,732, 0,902)	< 0,001 ..
Συνολικό Ποσοστό Εμφάνισης Πρωταρχικών Σημείων Καρδιαγγειακός (CV) θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI), ή μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	9,4	11,5		
Ποσοστό Εμφάνισης Πρωταρχικών Σημείων ανα περίπτωση				
Καρδιαγγειακός θάνατος	2,0	2,2	0,886 (0,701, 1,118)	0,307
Μη θανατηφόρο MI	7,0	9,1	0,757 (0,672, 0,853)	< 0,001
Μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	0,9	0,9	1,016 (0,712, 1,451)	0,930
Σε ασθενείς με UA/NSTEMI Συνολικό Ποσοστό Εμφάνισης Πρωταρχικών Σημείων	(N= 5.044) %	(N=5.030) %		
Καρδιαγγειακός (CV) θάνατος, μη θανατηφόρο MI, ή μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	9,3	11,2	0,820 (0,726, 0,927)	0,002 ..
Καρδιαγγειακός θάνατος	1,8	1,8	0,979 (0,732, 1,309)	0,885
Μη θανατηφόρο MI	7,1	9,2	0,761 (0,663, 0,873)	< 0,001

Μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	0,8	0,8	0,979 (0,633, 1,513)	0,922
Σε ασθενείς με STEMI Συνολικό Ποσοστό Εμφάνισης Πρωταρχικών Σημείων	(N= 1.769) %	(N=1.765) %		
Καρδιαγγειακός (CV) θάνατος, μη θανατηφόρο ΜΙ, ή μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	9,8	12,2	0,793 (0,649, 0,968)	0,019
Καρδιαγγειακός θάνατος	2,4	3,3	0,738 (0,497, 1,094)	0,129
Μη θανατηφόρο ΜΙ	6,7	8,8	0,746 (0,588, 0,948)	0,016
Μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	1,2	1,1	1,097 (0,590, 2,040)	0,770

Πίνακας 1.3: Ασθενείς και Εκβάσεις στην πρωταρχική ανάλυση της μελέτης TRITON

Στο συνολικό πληθυσμό η ανάλυση καθενός από τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία έδειξε σημαντικό όφελος ($p < 0,001$) υπέρ της πρασουγρέλης έναντι της κλοπιδογρέλης. Αυτά περιελάμβαναν την επιβεβαιωμένη ή πιθανή θρόμβωση του στεντ (0,9% έναντι 1,8%, HR 0,498, CI 0,364, 0,683); τον καρδιαγγειακό θάνατο, το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) ή την επείγουσα επέμβαση επαναγγείωσης του ένοχου αγγείου μέσα σε 30 ημέρες (5,9% έναντι 7,4%, HR 0,784, CI 0,688, 0,894); όλες τις αιτίες θανάτου, το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) ή το μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (10,2% έναντι 12,1%, HR 0,831, CI 0,751, 0,919); τον καρδιαγγειακό θάνατο, το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI), το μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή την επανανοσηλεία για ισχαιμικά καρδιακά επεισόδια (11,7% έναντι 13,8%, HR 0,838, CI 0,762, 0,921). Τέλος η ανάλυση όλων των θανάτων από οποιαδήποτε αιτία δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά μεταξύ της πρασουγρέλης και της κλοπιδογρέλης στο συνολικό πληθυσμό με ACS (2,76% έναντι 2,90%), στον πληθυσμό με UA/NSTEMI (2,58% έναντι 2,41%) και στον πληθυσμό με STEMI (3,28% έναντι 4,31%) αντίστοιχα.

Η χορήγηση της πρασουγρέλης σχετίστηκε με 50% μείωση της θρόμβωσης του στεντ καθόλη τη διάρκεια της περιόδου παρατήρησης των 15 μηνών (Εικόνα 1.7). Η μείωση της θρόμβωσης του στεντ με τη χορήγηση της πρασουγρέλης παρατηρήθηκε μετά τις 30 ημέρες και για τα μη επικαλυμμένα στεντ και για τα φαρμακευτικά στεντ (Alexopoulos D, 2011).



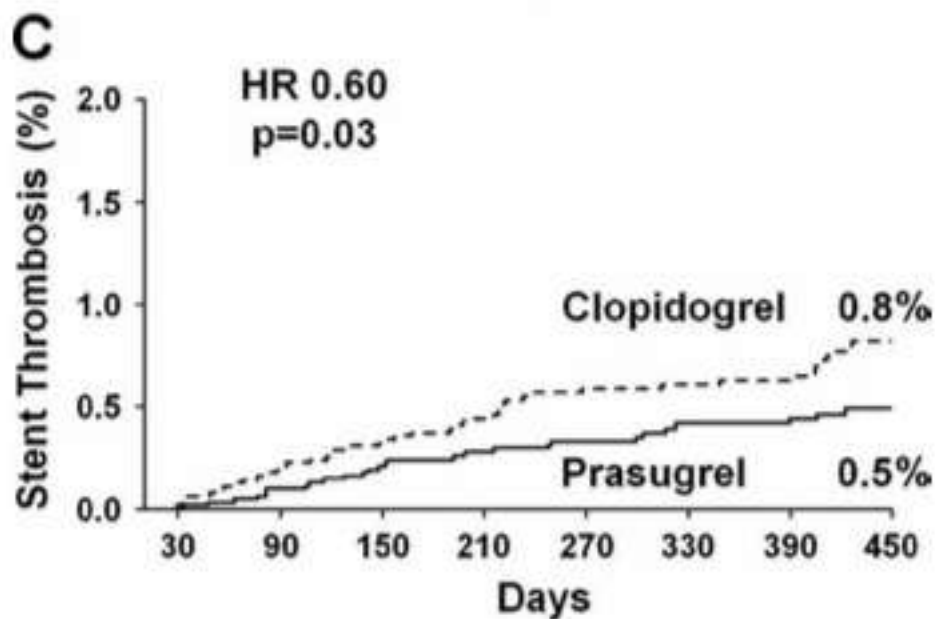


Figure 3 Landmark analyses of the Kaplan–Meier estimates of stent thrombosis. Stent thrombosis during the first 3 days after randomization (panel A), during the first 30 days after randomization (panel B), and from 30 days to the end of the study (panel C) (adapted with permission from [7,14]).

Εικόνα 1.7 Σύγκριση αποτελεσματικότητας κλοπιδογρέλης - πρασουγρέλης όσον αφορά τη μείωση της θρόμβωσης του stent στις Α) 3 ημέρες Β) 30 ημέρες και Γ) μετά τις 30 ημέρες, Μελέτη TRITON – TIMI 38

Σε μία ανάλυση ασθενών που επιβίωσαν μετά από ισχαιμικό επεισόδιο, η πρασουγρέλη σχετίστηκε με ελάττωση των πρωταρχικών καταληκτικών σημείων (7,8% για την πρασουγρέλη έναντι 11,9% για την κλοπιδογρέλη).

Παρόλο που τα επεισόδια αιμορραγιών αυξήθηκαν με την πρασουγρέλη, η ανάλυση των συνολικών καταληκτικών σημείων θανάτου απο οποιαδήποτε αιτία, μη θανατηφόρο εμφράγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και της μη σχετιζόμενης με CABG κατά TIMI μείζονος αιμορραγίας, παρουσίασε την παρασουγρέλη ανώτερη σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη (λόγος κινδύνου HR 0,87, 95% CI, 0,79 έως 0,95, p=0,004). Στη μελέτη TRITON, για κάθε 1.000 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πρασουγρέλη, υπήρχαν 22 λιγότεροι ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου και 5 περισσότεροι ασθενείς με μη σχετιζόμενη με CABG, κατά TIMI μείζονα αιμορραγία σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν

θεραπεία με κλοπιδογρέλη (Montalescot G, 2009, De Servi S, 2014)

Τα αποτελέσματα μιας μελέτης σε 720 Ασιάτες ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υπεβλήθησαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) έδειξαν ότι η χορήγηση της πρασουγρέλης πέτυχε υψηλότερα επίπεδα αναστολής των αιμοπεταλίων σε σύγκριση με τη χορήγηση της κλοπιδογρέλης και ότι η δόση φόρτισης 60 mg πρασουγρέλης/10 mg δόση συντήρησης είναι το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα σε Ασιάτες ασθενείς που ζυγίζουν τουλάχιστον 60kg και είναι ηλικίας μικρότερης των 75 ετών.

Σε μια μελέτη διάρκειας 30 μηνών (TRILOGY-ACS), σε 9326 ασθενείς με UA/NSTEMI ACS, που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά χωρίς επαναγγείωση (μη εγκεκριμένη ένδειξη), η πρασουγρέλη δεν μείωσε σημαντικά τη συχνότητα του συνδυαστικού καταληκτικού σημείου της μελέτης που αφορά τον καρδιαγγειακό θάνατο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη. Τα ποσοστά TIMI μείζονος αιμορραγίας (συμπεριλαμβανομένων της απειλητικής για τη ζωή, της θανατηφόρας και της ενδοκρανιακής αιμορραγίας), ήταν παρόμοια στους ασθενείς υπό πρασουγρέλη και κλοπιδογρέλη. Ασθενείς ≥ 75 ετών ή όσοι είχαν βάρος σώματος < 60 kg (N=3.022), τυχαιοποιήθηκαν σε 5 mg πρασουγρέλης. Όπως και για τους ασθενείς < 75 ετών και ≥ 60 kg, που έλαβαν 10mg πρασουγρέλης, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις καρδιαγγειακές εκβάσεις, μεταξύ της ομάδας των 5mg πρασουγρέλης και αυτής των 75 mg κλοπιδογρέλης. Τα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας ήταν παρόμοια στους ασθενείς που έλαβαν 5mg πρασουγρέλη και στους ασθενείς που έλαβαν 75mg κλοπιδογρέλη. Η πρασουγρέλη 5mg παρείχε μεγαλύτερη αντιαιμοπεταλιακή δράση έναντι της κλοπιδογρέλης 75mg (Roe MT, 2012).

Στη μελέτη ACCOAST διάρκειας 30 ημερών, 4033 ασθενών με NSTEMI και αυξημένα επίπεδα τροπονίνης, οι οποίοι είχαν προγραμματιστεί να υποβληθούν σε στεφανιογραφία ακολουθούμενη από PCI εντός 2 έως 48 ωρών μετά την τυχαιοποίηση, οι ασθενείς που έλαβαν δόση φόρτισης 30 mg πρασουγρέλης, κατά μέσο όρο 4 ώρες πριν τη στεφανιογραφία, ακολουθούμενη από μία δόση φόρτισης 30 mg πρασουγρέλης την ώρα της PCI (n=2037) είχαν αυξημένο κίνδυνο μη σχετιζόμενων με CABG περι-επεμβατικών αιμορραγιών, χωρίς επιπλέον όφελος, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν δόση φόρτισης 60 mg την ώρα της PCI (n=1996). Ειδικότερα, η πρασουγρέλη δεν μείωσε σημαντικά τη συχνότητα του συνδυαστικού καταληκτικού

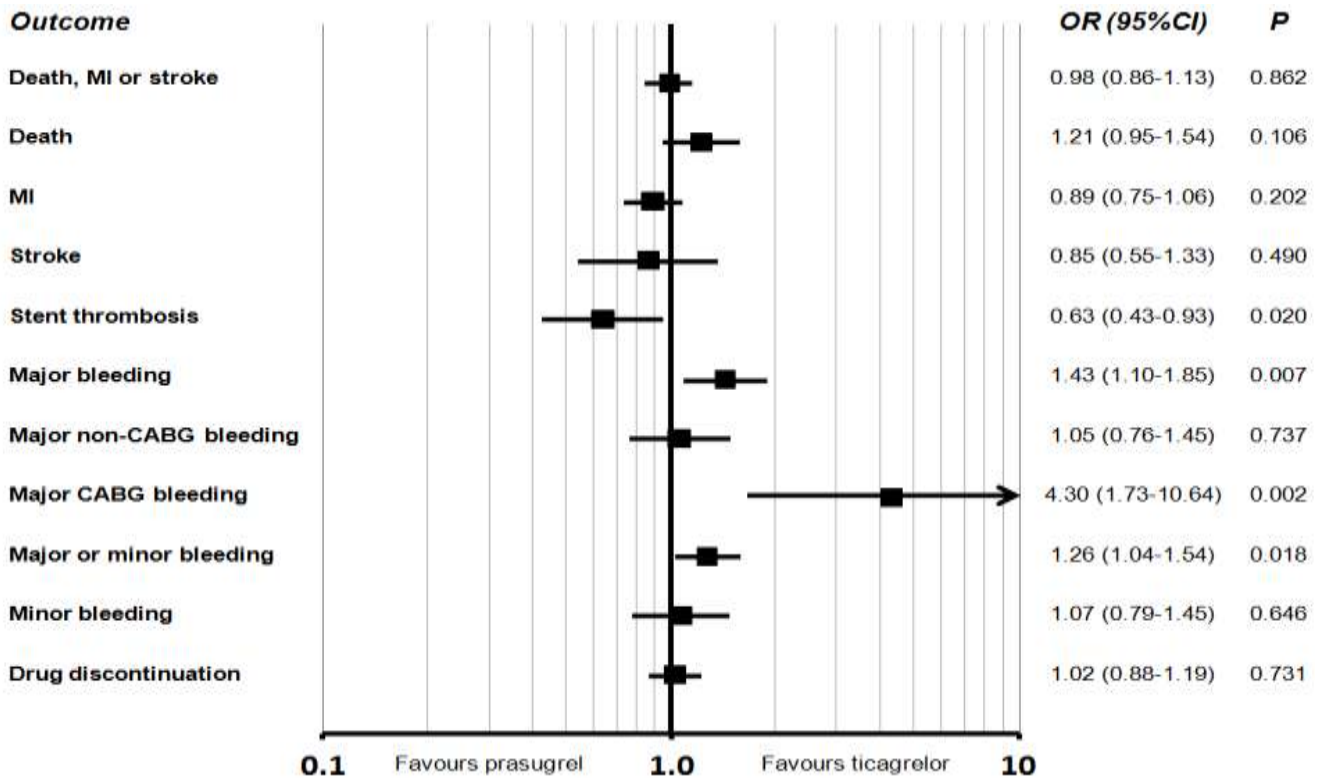
σημείου που αφορά τον καρδιαγγειακό θάνατο (CV), το έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI), το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, την επείγουσα επαναγγείωση (UR) ή τη θεραπεία διάσωσης με GrIIb/IIIa σε διάστημα 7 ημερών από την τυχαιοποίηση, σε ασθενείς που έλαβαν πρασουγρέλη πριν τη στεφανιογραφία, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν την πλήρη δόση φόρτισης της πρασουγρέλης την ώρα της PCI. Επιπλέον, το ποσοστό όλων των μείζονων αιμορραγιών κατά TIMI (CABG και non-CABG σχετιζόμενα περιστατικά), σε διάστημα 7 ημερών από την τυχαιοποίηση, σε όλους τους ασθενείς, ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν πρασουγρέλη πριν τη στεφανιογραφία έναντι των ασθενών που έλαβαν την πλήρη δόση φόρτισης πρασουγρέλης την ώρα της PCI. Ως εκ τούτου, σε ασθενείς με UA/NSTEMI που υποβάλλονται σε στεφανιογραφία εντός 48 ωρών μετά την εισαγωγή, η δόση φόρτισης πρέπει να χορηγείται την ώρα της PCI (Montalescot G, 2013).

Άλλες πρόσφατες μελέτες συνέκριναν την αποτελεσματικότητα της πρασουγρέλης και της τικαγρελόρης (Πίνακας 1.4). Συμπεράσματα πρόσφατης μελέτης έδειξαν ότι η τικαγρελόρη δεν είναι ανώτερη από την πρασουγρέλη στη μείωση της ικανότητας συγκόλλησης των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών σε ασθενείς με STEMI που υποβάλλονται σε πρωτογενή PCI. (Alexopoulos D, 2012). Επίσης έδειξαν ότι η τικαγρελόρη και η πρασουγρέλη είναι αποτελεσματικές στην άμεση αναστολή των αιμοπεταλίων. Ειδικά η τικαγρελόρη στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) που ήδη λαμβάνουν κλοπιδογρέλη, είχε σαν αποτέλεσμα τη σημαντικά υψηλότερη αναστολή των αιμοπεταλίων 24 ώρες μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση. (Alexopoulos D, 2012).

Σε μια φαρμακοδυναμική σύγκριση της τικαγρελόρης και της πρασουγρέλης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και ΟΣΣ που υποβλήθηκαν σε PCI, η τικαγρελόρη εμφάνισε ισχυρότερη αναστολή των αιμοπεταλίων από την πρασουγρέλη. (Alexopoulos D, 2013).

Επιπρόσθετα τα αποτελέσματα της μελέτης RAPID Primary PCI έδειξαν ότι η πρασουγρέλη δεν είναι κατώτερη της τικαγρελόρης όσον αφορά την αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων 2 ώρες μετά τη δόση εφόδου σε ασθενείς με STEMI ενώ χρειάζονται τουλάχιστον 4 ώρες για να επιτευχθεί μια αποτελεσματική αναστολή των αιμοπεταλίων και με τους δύο παράγοντες στους περισσότερους ασθενείς. (Rajesh V, 2013).

Τέλος η μελέτη PRAGUE-18 έδειξε ότι η πρασουγρέλη και η τικαγρελόρη έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα και συχνότητα αιμορραγιών στους ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου που υποβλήθηκαν σε πρωτογενή PCI (Zuzana Motovska, 2016).



Πίνακας 1.4 Σύγκριση αποτελεσματικότητας πρασουγρέλης – τικαγρελόρης

Πίνακας 1.5 Μελέτες αναστολής αιμοπεταλίων με πρασουγρέλη

ΜΕΛΕΤΗ	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ	ΜΕΘΟΔΟΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ				
				IP A<25% to 5 μM ADP	IP A<20% to 20μM ADP	ΔMP A<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%	
			Clopidogrel 75 mg	45%	45%	30%	
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		MP A to 20μM 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<1 0%	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	1,9%	1,9%	22,2%	1,8%

			day14				
			Clopidogrel day14	21,2%	28,9%	63,5%	45,3%
			Prasugrel day14	1,9%	1,9%	27,8%	3,6%
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
			MDperiods 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				PRU≥235	
			CARRIERS OF CYP2C19*2				
			Clopidogrel 150 mg			47,4%	
			Prasugrel 10 mg			5,3%	
			NONCARRIERS OF CYP2C19*2				
			Clopidogrel 150 mg			29,4%	
			Prasugrel 10 mg			8,8%	
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%	

Αντίσταση στην πρασουγγρέλη

Μέθοδοι προσδιορισμού αντίστασης στις θειενοπυριδίνες και κλινική σημασία

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 πρασουγγρέλη 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 (Jakubowski JA, 2008). 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- $\mu\text{mol/l}$ ADP με τη μέθοδο LTA και 4) >468 units/min σε απάντηση στην ADP με τη συσκευή Multiplate analyzer. 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 εγκεφαλικό επεισόδιο).

Μελέτες πρασουγγρέλης σε υγιείς εθελοντές

Η χορήγηση 60 mg πρασουγγρέλης σε υγιείς εθελοντές προκαλεί ταχύτερη και μεγαλύτερη αναστολή συσσώρευσης των αιμοπεταλίων σε σχέση με 300 mg κλοπιδογρέλης (Brandt JT, 2007) (Πίνακας 1.6). Μετά από 24 ώρες, αντίσταση στην πρασουγγρέλη εμφάνιζε το 0% έναντι 42% των εθελοντών μετά από κλοπιδογρέλη. Σε υγιείς εθελοντές επίσης, φόρτιση με πρασουγγρέλη 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 (Payne CD, 2007). 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.

ΜΕΛΕΤΗ	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ	ΜΕΘΟΔΟΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ						
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	IPA<20% to 20 μM ADP						
			24 hr post LD						
			Clopidogrel 300 mg		42%				
			Prasugrel 60 mg		0%				
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		IP A<25% 5 μM ADP	IP A<20% 20 μM ADP	MPA(5 μM th)	PRI>50%	RPA(5 μM 20 μM ADP)≥15%	
						ADP>75 % baseline			
			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%							

Πίνακας 1.6 Μελέτες αναστολής αιμοπεταλίων με πρασουγρέλη σε υγιείς εθελοντές

Μελέτες πρασουργέλης σε ασθενείς

Η αναστολή των αιμοπεταλίων με την πρασουργέλη έχει μελετηθεί σε διάφορες ομάδες ασθενών (Πίνακας 1.4). Σε μια μελέτη φάσης 2 που περιλάμβανε 101 ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο (Jernberg T, 2006), η φόρτιση με 40 ή 60 mg πρασουργέλης 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 πρασουργέλης ήταν ανώτερες των 75 mg κλοπιδογρέλης με μειωμένη επίπτωση αντίστασης (0% έναντι 30-45%). Το δοσοεξαρτώμενο αποτέλεσμα της πρασουργέλης 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 προγραμ- ματισμένη αγγειοπλαστική, συγκρίθηκε η χορήγηση πρασουργέλης, (60 mg φόρτιση/10 mg συντήρηση) έναντι κλοπιδογρέλης (600 mg φόρτιση/150 mg συντήρηση). Στις 6 ώρες μετά την φόρτιση η ομάδα της πρασουργέλης 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 πρασουργέλης έναντι 12,8-23% της κλοπιδογρέλης (Wiviott SD, 2007). Σε μια ακόμα μελέτη φάσης 2 (Erlinge D, 2008) σε 110 ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που τυχαιοποιήθηκαν σε πρασουργέλη (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 πρασουργέλη έναντι 15.1-60.4% για την κλοπιδογρέλη 24 ώρες μετά την δόση φόρτισης και 1.9-27.8% για την πρασουργέλη 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 πρασουργέλη 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 (Alexopoulos D, 2010), 71 ασθενείς που εμφάνιζαν αντίσταση στην χορήγηση 75 mg κλοπιδογρέλης (κριτήριο PRU \geq 235) μετά από αγγειοπλαστική με εμφύτευση stent τυχαιοποιήθηκαν σε πρασουργέλη 10 mg ή σε διπλάσια δόση κλοπιδογρέλης (150 mg). Ακολούθησε έλεγχος γονοτύπου για ανίχνευση πολυμορφισμού στο CYP2C19. Η πρασουργέλη αποδείχθηκε 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 πρασουργέλη 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 εξετάστηκε 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 (Michelson AD, 2009). 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 εξιχνιαστεί. Πρόσφατα δημοσιεύτηκε η περίπτωση ενός ασθενούς ομοζυγότη για το αλληλίο CYP2C19*2 με πρόωμη 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 (Silvano M, 2010). 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 υπερκέρασης της αντίστασης στην πρασουγρέλη με διπλασιασμό της δόσης (Neubauer H, 2010).

Συμπερασματικά το ποσοστό της αντίστασης στην πρσσυγγέλη όπως αυτό ορίζεται με τα εκάστοτε χρησιμοποιούμενα κριτήρια, είναι πρακτικά μηδενικό σε υγιείς πληθυσμούς και σημαντικά χαμηλότερο (συνήθως μονοψήφιο) σε σχέση με την κλοπιδογγέλη τόσο μετά από συνήθεις δόσεις φόρτισης όσο και κατά τη διάρκεια των δόσεων συντήρησης σε ασθενείς.

Αλληλεπιδράσεις

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Βαρφαρίνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση της πρασουγρέλης με κουμαρινικά παράγωγα εκτός από τη βαρφαρίνη δεν έχει μελετηθεί. Εξαιτίας της πιθανότητας αυξημένου κινδύνου για αιμορραγία, η βαρφαρίνη και η πρασουγρέλη θα πρέπει να συγχωρηγούνται με προσοχή (Sarafoff N, 2013).

Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)

Δεν έχει μελετηθεί η ταυτόχρονη και χρόνια χορήγηση με ΜΣΑΦ. Εξαιτίας της πιθανότητας αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, η χρόνια χρήση ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένων και των αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης COX-2) και της πρασουγρέλης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ)

Η πρασουγρέλη μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ). Παρόλο που η φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση με το ΑΣΟ είναι πιθανή, με αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου για αιμορραγία, η απόδειξη της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της πρασουγρέλης προέρχεται από ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα θεραπεία με ΑΣΟ.

Ηπαρίνη

Η εφάπαξ ενδόφλεβια δόση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (100 U/kg) δε μεταβάλλει σημαντικά την αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων που προκαλείται από την πρασουγρέλη. Παρομοίως, η πρασουγρέλη δε μεταβάλλει σημαντικά την επίδραση της ηπαρίνης στις μετρήσεις του μηχανισμού της πήξεως του αίματος. Συνεπώς, και τα δύο φάρμακα μπορούν να χορηγηθούν ταυτόχρονα. Ωστόσο ο κίνδυνος για αιμορραγία παραμένει αυξημένος.

Στατίνες

Η ατορβαστατίνη (80mg ημερησίως) δε μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική της πρασουγρέλης και την αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων που προκαλείται από αυτή. Συνεπώς, οι στατίνες που αποτελούν υπόστρωμα του CYP3A δεν επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική της πρασουγρέλης ή την αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.

H₂ αναστολείς και αναστολείς αντλίας πρωτονίων

Η καθημερινή συγχορήγηση ρανιτιδίνης (H₂ αναστολέα) ή λανσοπραζόλης (αναστολέα της αντλίας πρωτονίων) δε μεταβάλλει την AUC και T_{max} του ενεργού μεταβολίτη της πρασουγρέλης, αλλά μειώνει τη C_{max} κατά 14% και 29% αντίστοιχα. Η χορήγηση της δόσης φόρτισης των 60 mg πρασουγρέλης χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων μπορεί να παρέχει ταχύτερη έναρξη δράσης (Small DS, 2008).

Αναστολείς του CYP3A

Η κετοконаζόλη (400 mg ημερησίως), ένας εκλεκτικός και ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και του CYP3A5, δε μεταβάλλει την αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων που προκαλείται από την πρασουγρέλη ή την AUC και T_{max} του ενεργού μεταβολίτη της πρασουγρέλης, αλλά μειώνει το C_{max} από 34% έως 46%. Συνεπώς, οι αναστολείς του CYP3A όπως αντιμυκητιασικά (κατηγορία αζολών), αναστολείς της πρωτεάσης HIV, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη, σιπροφλοξασίνη και ο χυμός γκρέιπφρουτ δεν επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική του ενεργού μεταβολίτη.

Επαγωγείς του κυτοχρώματος P450

Η ριφαμπικίνη (600 mg ημερησίως), ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A και του CYP2B6 και ένας επαγωγέας του CYP2C9, CYP2C19 και του CYP2C8 δε μεταβάλλει σημαντικά τη φαρμακοκινητική της πρασουγρέλης. Επομένως, γνωστοί επαγωγείς CYP3A όπως η ριφαμπικίνη, η καρβαμαζεπίνη και άλλοι επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 δεν επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική του ενεργού μεταβολίτη.

Διγοξίνη

Η πρασουγρέλη δεν έχει σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της διγοξίνης.

Φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP2C9

Η πρασουγρέλη δεν αναστέλει το CYP2C9, καθώς δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της S-βαρφαρίνης. Λόγω της πιθανότητας αυξημένου κινδύνου για αιμορραγία, η βαρφαρίνη και η πρασουγρέλη θα πρέπει να συγχωρηγούνται με προσοχή.

Φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP2B6

Η πρασουγρέλη είναι ασθενής αναστολέας του CYP2B6. Σε φυσιολογικά άτομα, η πρασουγρέλη μειώνει την έκθεση στην υδροξυβουπροπιόνη, έναν CYP2B6 μεταβολίτη της βουπροπιόνης, κατά 23%.

Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε έγκυες γυναίκες ή γυναίκες που θηλάζουν.

Εγκυμοσύνη

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες επικίνδυνες επιδράσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου/νεογέννητου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη.

Θηλασμός

Δεν έχει τεκμηριωθεί εάν η πρασουγρέλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η πρασουγρέλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Γονιμότητα

Η πρασουγρέλη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων σε δόσεις που αντιστοιχούν με έκθεση έως και 240 φορές τη συνιστώμενη ανθρώπινη ημερήσια δόση συντήρησης (με βάση mg/m^2).

Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η πρσσυγρέλη δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Γενικά

Στη μελέτη TRITON μελετήθηκαν ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβλήθησαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI). 6.741 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με πρασουγρέλη (60 mg δόση φόρτισης και 10 mg εφάπαξ ημερήσια δόση συντήρησης) για μέσο διάστημα 14,5 μηνών (5.802 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για περισσότερο από 6 μήνες, 4.136 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για περισσότερο από 1 έτος). Το ποσοστό διακοπής του υπό μελέτη φαρμάκου εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 7,2% για την πρασουγρέλη και 6,3% για την κλοπιδογρέλη. Από αυτές, η αιμορραγία ήταν η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια και για τα δύο φάρμακα που οδήγησε στη διακοπή του φαρμάκου (2,5% για την πρασουγρέλη και 1,4% για την κλοπιδογρέλη) (Montalescot G, 2009).

Αιμορραγία

Αιμορραγία μη σχετιζόμενη με Αορτοστεφανιαία Παράκαμψη (CABG)

Στη μελέτη TRITON, η συχνότητα των ασθενών που εμφάνισαν αιμορραγικό επεισόδιο μη σχετιζόμενο με CABG παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.7. Η συχνότητα εμφάνισης μειζόνων αιμορραγιών κατά TIMI, μη σχετιζόμενων με CABG συμπεριλαμβανομένων και των απειλητικών για τη ζωή και των θανατηφόρων αιμορραγιών καθώς και των κατά TIMI ελασσόνων αιμορραγιών, ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με πρασουγρέλη σε σύγκριση με τα άτομα που έλαβαν κλοπιδογρέλη σε πληθυσμό με έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάρση του διαστήματος ST [UA/NSTEMI] καθώς και σε όλους τους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στον πληθυσμό με έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάρση του διαστήματος ST [STEMI]. Το πιο συχνό σημείο αιμορραγίας ήταν ο γαστρεντερικός σωλήνας (ποσοστό 1,7% με την πρασουγρέλη και ποσοστό 1,3% με την κλοπιδογρέλη). Το πιο συχνό σημείο προκληθείσας αιμορραγίας ήταν το σημείο παρακέντησης στην αρτηρία (ποσοστό 1,3% με την πρασουγρέλη και ποσοστό 1,2% με την κλοπιδογρέλη) (Montalescot G, 2009, Hochholzer, 2011)

Επεισόδιο	Όλοι οι ασθενείς με ACS		Ασθενείς με UA/NSTEMI		Ασθενείς με STEMI	
	Πρασουγρέ ληβ + ΑΣΟ (N=6.741)	Κλοπιδογρέ ληβ + ΑΣΟ (N=6.716)	Πρασουγρέ ληβ + ΑΣΟ (N=5.001)	Κλοπιδογρέ ληβ + ΑΣΟ (N=4.980)	Πρασουγρέ ληβ + ΑΣΟ (N=1.740)	Κλοπιδογρέ ληβ + ΑΣΟ (N=1.736)
Μείζον αιμορραγία γ κατά TIMI	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Απειλητική για τη ζωή δ	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Θανατηφόρα	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Συμπτωματική ICH ε	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Ανάγκη χορήγησης ινοτρόπων	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Ανάγκη χειρουργικής επέμβασης	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Ανάγκη μετάγγισης (≥ 4 μονάδες)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Ελάσσων αιμορραγία ζ TIMI	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

Πίνακας 1.7: Συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας^α μη σχετιζόμενης με CABG (% των Ασθενών)

α Αιμορραγικά περιστατικά με βάση τα κριτήρια της ομάδας μελέτης Θρομβόλυσης Εμφράγματος Μυοκαρδίου (TIMI) και τα οποία επιβεβαιώθηκαν από την κεντρική επιτροπή ελέγχου της μελέτης

β Άλλες συνήθεις θεραπείες χρησιμοποιήθηκαν καταλλήλως.

γ Οποιαδήποτε ενδοκρανιακή αιμορραγία ή οποιαδήποτε κλινικά εμφανής αιμορραγία που σχετίζεται με μείωση της αιμοσφαιρίνης $\geq 5\text{g/dL}$.

δ Η απειλητική για τη ζωή αιμορραγία εμπεριέχεται στην κατά TIMI μείζονα αιμορραγία και περιλαμβάνει τους τύπους που αναφέρονται παραπάνω. Οι ίδιοι ασθενείς μπορεί να έχουν προσμετρηθεί σε περισσότερες από μια σειρές του πίνακα.

ε ICH=ενδοκρανιακή αιμορραγία.

ζ Κλινικά εμφανής αιμορραγία σχετιζόμενη με πτώση της αιμοσφαιρίνης στα $\geq 3\text{g/dL}$ αλλά $< 5\text{g/dL}$.

Ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών

Τα ποσοστά μείζονος ή ελάσσονος αιμορραγίας κατά TIMI, μη σχετιζόμενης με CABG, ήταν τα εξής (Πίνακας 1.8):

Ηλικία	Πρασουγρέλη 10 mg	Κλοπιδογρέλη 75 mg
≥ 75 ετών (N=1.785)*	9,0 % (1,0% θανατηφόρα)	6,9 % (0,1% θανατηφόρα)
< 75 ετών (N=11.672)*	3,8 % (0,2% θανατηφόρα)	2,9 % (0,1% θανατηφόρα)
< 75 ετών (N=7.180) **	2,0% (0,1% θανατηφόρα) ^a	1,3% (0,1% θανατηφόρα)
	Πρασουγρέλη 5 mg	Κλοπιδογρέλη 75 mg
≥ 75 ετών (N=2.060)**	2,6% (0,3% θανατηφόρα)	3,0% (0,5% θανατηφόρα)

* Μελέτη TRITON, σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS), που υπεβλήθησαν σε PCI

** Μελέτη TRILOGY-ACS, σε ασθενείς που δεν υπεβλήθησαν σε PCI

^a 10 mg πρασουγρέλη, 5 mg πρασουγρέλη αν $< 60\text{kg}$

Ασθενείς βάρους σώματος <60 kg

Τα ποσοστά μείζονος ή ελάσσονος αιμορραγίας κατά TIMI και μη σχετιζόμενης με CABG, ήταν τα εξής (Πίνακας 1.9):

Βάρος σώματος	Πρασουγρέλη 10 mg	Κλοπιδογρέλη 75 mg
< 60 kg (N=664)*	10,1 % (0% θανατηφόρα)	6,5 % (0,3% θανατηφόρα)
≥ 60 kg (N=12.672)*	4,2 % (0,3% θανατηφόρα)	3,3 % (0,1% θανατηφόρα)
≥ 60 kg (N=7.845)**	2,2 % (0,2% θανατηφόρα) ^a	1,6 % (0,2% θανατηφόρα)
	Πρασουγρέλη 5 mg	Κλοπιδογρέλη 75 mg
< 60 kg (N=1.391)**	1,4 % (0,1% θανατηφόρα)	2,2 % (0,3% θανατηφόρα)

* Μελέτη TRITON, σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS), που υπεβλήθησαν σε PCI

** Μελέτη TRILOGY-ACS, σε ασθενείς που δεν υπεβλήθησαν σε PCI

^a 10 mg πρασουγρέλη, 5 mg πρασουγρέλη αν < 60kg

Ασθενείς βάρους σώματος ≥60kg και ηλικίας <75 ετών

Σε ασθενείς με βάρος σώματος ≥60kg και ηλικίας <75 ετών, τα ποσοστά μείζονος ή ελάσσονος αιμορραγίας κατά TIMI, μη σχετιζόμενης με CABG ήταν 3,6% για την πρασουγρέλη και 2,8% για την κλοπιδογρέλη. Τα ποσοστά θανατηφόρας αιμορραγίας ήταν 0,2% για την πρασουγρέλη και 0,1% για την κλοπιδογρέλη.

Αιμοραγία σχετιζόμενη με Αορτοστεφανιαία Παράκαμψη CABG

Κατά τη διάρκεια της μελέτης 3.437 ασθενείς υποβλήθηκαν σε CABG. Σε αυτούς τους ασθενείς, το ποσοστό μείζονος ή ελάσσονος αιμορραγίας κατά TIMI, σχετιζόμενης με CABG ήταν 14,1% για την ομάδα της πρασουγρέλης και 4,5% για την ομάδα της κλοπιδογρέλης. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πρασουγρέλη, ο κίνδυνος αιμορραγικών επεισοδίων παρέμεινε αυξημένος έως και 7 ημέρες από την πιο πρόσφατη δόση. Στους ασθενείς που έλαβαν θειενοπυριδίνη εντός 3 ημερών πριν από τη CABG, η συχνότητα της κατά TIMI μείζονος ή ελάσσονος αιμορραγίας ήταν 26,7% (12 από τους 45 ασθενείς) στην ομάδα θεραπείας με πρασουγρέλη σε σύγκριση με 5% (3 από τους 60 ασθενείς) στην ομάδα θεραπείας με κλοπιδογρέλη. Στους ασθενείς που έλαβαν την τελευταία δόση θειενοπυριδίνης εντός 4 έως 7 ημερών πριν την CABG, η συχνότητα μειώθηκε σε 11,3% (9 από τους 80 ασθενείς) στην ομάδα

θεραπείας με πρασουγγρέλη και σε 3,4% (3 από τους 89 ασθενείς) στην ομάδα θεραπείας με κλοπιδογρέλη. Μετά από 7 ημέρες από την διακοπή του φαρμάκου, τα ποσοστά αιμορραγίας σχετιζόμενης με CABG που παρατηρήθηκαν ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας (Montalescot G, 2009, Hochholzer, 2011).

Κίνδυνος αιμορραγίας σχετιζόμενος με το χρόνο χορήγησης της δόσης φόρτισης σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST [NSTEMI]

Στην κλινική μελέτη ACCOAST με ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST [NSTEMI], κατά τη διάρκεια της οποίας οι ασθενείς είχαν προγραμματιστεί να υποβληθούν σε στεφανιογραφία εντός 2 έως 48 ωρών από την τυχαιοποίηση, η χορήγηση της δόσης φόρτισης της πρασουγγρέλης, κατά μέσο όρο 4 ώρες πριν τη στεφανιογραφία, αύξησε τον κίνδυνο μείζονων και ελάσσονων περι-επεμβατικών αιμορραγιών, σε σύγκριση με τη χορήγηση δόσης φόρτισης πρασουγγρέλης την ώρα της PCI. Ως εκ τούτου, σε ασθενείς UA/NSTEMI, στους οποίους η στεφανιογραφία πρόκειται να πραγματοποιηθεί εντός 48 ωρών μετά την εισαγωγή, η δόση φόρτισης πρέπει να χορηγείται την ώρα της PCI (Montalescot G, 2013). Τα ποσοστά των μη σχετιζόμενων με CABG αιμορραγιών κατά TIMI κατά τη διάρκεια 7 ημερών ήταν τα ακόλουθα (Πίνακας 2.0):

Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Πρασουγγρέλη πριν τη στεφανιογραφία ^α (N=2037) %	Πρασουγγρέλη την ώρα της PCI ^α (N=1996)%
Μείζον αιμορραγικό σύμβαμα ^β κατά TIMI	1,3	0,5
Απειλητική για τη ζωή ^γ	0,8	0,2
Θανατηφόρα	0,1	0,0
Συμπτωματική ICH ^δ	0,0	0,0
Ανάγκη χορήγησης	0,3	0,2

ινοτρόπων		*
Ανάγκη χειρουργικής επέμβασης	0,4	0,1
Ανάγκη μετάγγισης (≥ 4 μονάδες)	0,3	0,1
Ελάχιστον αιμορραγικό σύμβαμα ^ε κατά TIMI	1,7	0,6

^α Χρησιμοποιήθηκαν και άλλες συνήθεις θεραπείες, όπου απαιτείτο. Το πρωτόκολλο της κλινικής μελέτης προέβλεπε τη χορήγηση ασπιρίνης και μιας δόσης συντήρησης πρασουγγέλης ημερησίως, για όλους τους ασθενείς.

^β Οποιαδήποτε ενδοκρανιακή αιμορραγία ή οποιαδήποτε κλινικά εμφανής αιμορραγία, σχετιζόμενη με πτώση της αιμοσφαιρίνης κατά $\geq 5\text{g/dl}$.

^γ Η απειλητική για τη ζωή αιμορραγία αποτελεί υποκατηγορία της μείζονος αιμορραγίας κατά TIMI και περιλαμβάνει τους τύπους αιμορραγίας που αναγράφονται ακριβώς από κάτω. Ασθενείς ενδέχεται να έχουν ενταχθεί σε περισσότερες από μία κατηγορίες.

^δ ICH=ενδοκρανιακή αιμορραγία.

^ε Κλινικά εμφανής αιμορραγία σχετιζόμενη με πτώση της αιμοσφαιρίνης από $\geq 3\text{g/dl}$ έως $< 5\text{g/dl}$.

Σύνοψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον Πίνακα 2.1 συνοψίζονται οι αιμορραγικές και μη-αιμορραγικές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν στη μελέτη TRITON ή που αναφέρθηκαν και ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα και την κατηγορία οργανικού συστήματος. Οι συχνότητες προσδιορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), μη συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) (Montalescot G, 2009).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία		Θρομβοπενία	TTP
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία περιλαμβανομένου και του αγγειοιδήματος		
Οφθαλμικές διαταραχές		Αιμορραγία του οφθαλμού		
Αγγειακές διαταραχές	Αιμάτωμα			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Επίσταξη	Αιμόπτυση		
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Γαστρεντερική αιμορραγία	Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία Αιμορραγία του ορθού Αιματοχεσία Ουλορραγία		

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα Εκχύμωση			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων	Αιματουρία			
Κακώσεις δηλητηριάσεις και επιπλοκές χειρισμών	Μώλωπας	Αιμορραγία μετά από επέμβαση	Υποδόριο αιμάτωμα	

Πίνακας 2.1: Αιμορραγικές και μη-αιμορραγικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, η συχνότητα εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στην κλινική μελέτη TRITON παρουσιάζεται κατωτέρω (Πίνακας 2.2):

Ιστορικό ΤΙΑ* ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	Πρασουγρέλη	Κλοπιδογρέλη
Ναι (N=518)	6,5 % (2,3% ICH*)	1,2 % (0% ICH*)
Όχι (N=13.090)	0,9 % (0,2% ICH*)	1,0 % (0,3% ICH*)

* ΤΙΑ= παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο ICH= ενδοκρανιακή αιμορραγία.

Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία με πρασουγρέλη μπορεί να προκαλέσει παράταση του χρόνου ροής και επακόλουθες αιμορραγικές επιπλοκές. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την αναστροφή της φαρμακολογικής δράσης της πρασουγρέλης. Ωστόσο, εάν απαιτείται άμεση διόρθωση του παρατεταμένου χρόνου ροής, η μετάγγιση αιμοπεταλίων και/ή άλλα αιματολογικά προϊόντα μπορούν να χρησιμοποιηθούν.

• Περίληψη

Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της φαρμακευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Ο συνδυασμός της ασπιρίνης και του P2Y12 αναστολέα μειώνει τα ποσοστά θρόμβωσης του stent και των μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που αντιμετωπίζονται με αγγειοπλαστική. Παρ' όλα αυτά οι ασθενείς παραμένουν σε αυξημένο κίνδυνο υποτροπής καρδιαγγειακών συμβαμάτων παρά την υπάρχουσα φαρμακευτική θεραπεία. Για αυτούς τους λόγους και λόγω της ποικίλης και καθυστερημένης αντιαιμοπεταλιακής δράσης της κλοπιδογρέλης, έχουν αναπτυχθεί νέοι αναστολείς P2Y12. Η πρασουγρέλη είναι ένα προφάρμακο που χρειάζεται βιολογική μετατροπή στους ενεργούς μεταβολίτες της. Είναι εκλεκτικός αναστολέας των υποδοχέων ADP με θεραπευτική ένδειξη τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Η πρασουγρέλη έχει ταχύτερη έναρξη δράσης και παρέχει μεγαλύτερη αναστολή των αιμοπεταλίων σε σχέση με την κλοπιδογρέλη. Η μεγάλη, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη TRITON TIMI 38 απέδειξε ότι η πρασουγρέλη είναι πιο αποτελεσματική από την κλοπιδογρέλη στη μείωση των πρωτογενών καταληκτικών σημείων (μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και καρδιαγγειακός θάνατος) στους ασθενείς με οξέα στεφανιαία επεισόδια. Η πρασουγρέλη μείωσε ακόμα και τη θνητότητα (ανεξαρτήτως αιτιολογίας) στη μελέτη αυτή. Το κλινικό όφελος της πρασουγρέλης φάνηκε στους ασθενείς που αντιμετωπίζονταν επεμβατικά. Ο κίνδυνος όμως μείζονων αιμορραγιών με την πρασουγρέλη (σχετιζόμενων και μη με CABG) είναι πολύ μεγαλύτερος σε σχέση με την κλοπιδογρέλη. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι παρά το μεγαλύτερο ποσοστό αιμορραγιών, το κλινικό όφελος από τη χρησιμοποίηση της πρασουγρέλης είναι μεγαλύτερο σε σχέση με την κλοπιδογρέλη. Οι μόνες κατηγορίες που δεν έχουν κλινικό όφελος είναι οι ασθενείς με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού

επεισοδίου, παροδικού εγκεφαλικού επεισοδίου, ασθενείς >75 ετών και ασθενείς με βάρος <60 kg. Η μελέτη TRILOGY ACS συνέκρινε την πρασουγρέλη και την κλοπιδογρέλη σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά χωρίς να αναδείξει κάποια σαφή υπεροχή του ενός ή του άλλου φαρμάκου. Οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας παρουσιάζουν αυτή τη στιγμή την πρασουγρέλη και την τικαγρελόρη ως τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα πρώτης γραμμής στην αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων επεισοδίων (NSTE-ACS και STEMI). Οι οδηγίες αυτές βασίζονται σε μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες που απέδειξαν το κλινικό όφελος των φαρμάκων αυτών σε σχέση με την κλοπιδογρέλη. Το 2009 η Ευρωπαϊκή Επιτροπή και ο FDA ενέκριναν τη χρήση της πρασουγρέλης σε συνδυασμό με την ασπιρίνη για τη μείωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο που πρόκειται να αντιμετωπιστούν επεμβατικά (συμπεριλαμβανομένων και αυτών της θρόμβωσης του stent). Η πρασουγρέλη αμφισβητείται πλέον από την τικαγρελόρη, ένα αναστολέα του υποδοχέα P2Y12 με διαφορετικές φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες. Η ανωτερότητα του ενός σε σχέση με το άλλο φάρμακο δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί από τις έως τώρα δημοσιευμένες μελέτες. Περαιτέρω μακροπρόθεσμα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της πρασουγρέλης είναι αναγκαία για να ξεκαθαρίσουν τον ακριβή ρόλο της πρασουγρέλης σε σχέση με τα άλλα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. Υπάρχουν ήδη τρέχουσες μελέτες προς αυτή την κατεύθυνση. Από την υπάρχουσα βιβλιογραφία συνάγεται το συμπέρασμα ότι η πρασουγρέλη αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων, τα οποία πρόκειται να αντιμετωπιστούν επεμβατικά.

● Abstract

Dual antiplatelet therapy remains the cornerstone of the medical management of patients with acute coronary syndrome (ACS). In ACS patients receiving a coronary stent, the combination of aspirin and a P2Y12 inhibitor reduces rates of stent thrombosis and major adverse cardiovascular events. However, patients with acute coronary syndrome still remain at risk of recurrent cardiovascular events despite the advance of medical therapy. Given the well-known limitations of clopidogrel with variable antiplatelet effects and delayed onset of action, newer P2Y12 inhibitors have been developed. Prasugrel is a prodrug that requires biologic conversion to active metabolites. Prasugrel is a selective adenosine diphosphate (ADP) receptor antagonist indicated for use in patients with acute coronary syndromes (ACS). Prasugrel has a faster onset of action and provides greater inhibition of platelet aggregation than clopidogrel. In the large, randomized, double-blind, multicentre, TRITON TIMI 38 trial in adult patients with ACS, treatment with prasugrel was more effective than clopidogrel in reducing the incidence of the primary composite endpoint of non-fatal myocardial infarction, stroke, or cardiovascular (CV) death. Prasugrel also reduced all-cause mortality relative to clopidogrel. Benefit with prasugrel was seen in invasively managed patients. Prasugrel was generally well tolerated and was associated with an increased risk of major bleeding relative to clopidogrel. The risk of major bleeding with prasugrel (including bleeds related to CABG and non-CABG) was higher than with clopidogrel. After taking into account the higher bleeding rates, the net clinical benefit still favored prasugrel use compared with clopidogrel. However, patients with prior stroke or TIA, patients older than 75 years, and patients weighing <60 kg did not demonstrate a net clinical benefit with prasugrel use. The TRILOGY ACS trial found no benefit with prasugrel compared to clopidogrel in patients with medically treated ACS. Prasugrel and ticagrelor are now the recommended first-line agents in patients presenting with non-ST-segment elevation ACS and ST-segment elevation ACS, due to large-scale randomized trials that demonstrated net clinical benefit of these agents over clopidogrel, as stated in the European guidelines. In 2009, the European Commission and US Food and Drug Administration (FDA) approved the use of prasugrel in combination with aspirin for the reduction of thrombotic cardiovascular events (including stent thrombosis) in patients with acute coronary syndrome who are to be managed with PCI. Prasugrel is currently challenged by ticagrelor, a P2Y12 receptor antagonist with different

pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. The superiority of one drug to the other cannot be reliably estimated from the current trials. Further long-term and comparative efficacy and tolerability data are required to definitively position prasugrel with respect to other antiplatelet agents, including ticagrelor. Ongoing randomized and observational studies may help to provide valuable information on the safety and efficacy of these two drugs and their respective places with ACS patients. Current evidence indicates that prasugrel is a useful option for the prevention of thrombotic CV events in ACS patients managed invasively.

1. Τούσουλης Δημήτριος (2016), 1^η έκδοση Broken Hill Publishers Ltd
2. Γουδέβενος, Ι., Καλαντζή, Κ., Αλεξόπουλος, Δ., Ανδρικόπουλος, Γ., Βαβουρανάκης, Γ., Βέμμος, Κ., Γεροτζιάφας, Γ., Γκουμάς, Γ., Κοραντζόπουλος, Π., Κρασόπουλος, Γ., Ματσάγκας, Μ., Μπομπότης, Γ., Πατσιλινάκος, Σ., Παυλίδης, Γ., Πιπιλής, Α., Ρίχτερ, Δ., Στάκος, Δ., Στέλλος Κ., Στράτος, Κ., Τζίμας, Π., Τσελέπης, Α. (2012) Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση, 53. ^[1]_[SEP]
3. Aleil, B., Jacquemin, L., De Poli, F., Zaehring, M., Collet, J.P., Montalescot, G., Cazenave, J.P., Dickele, M.C., Monassier, J.P., Gachet, C. (2008) Clopidogrel 150 mg/day to overcome low responsiveness in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results from the VASP-02 (Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein-02) randomized study. JACC Cardiovasc Interv, 1: 631-8. ^[1]_[SEP]
4. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation, Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) Authors/Task Force Members: Marco Roffi* (Chairperson) (Switzerland), ^[1]_[SEP] Carlo Patrono* (Co-Chairperson) (Italy), Jean-Philippe Collet[†] (France), ^[1]_[SEP] Christian Mueller[†] (Switzerland), Marco Valgimigli[†] (The Netherlands), ^[1]_[SEP] Felicita Andreotti (Italy), Jeroen J. Bax (The Netherlands), Michael A. Borger (Germany), Carlos Brotons (Spain), Derek P. Chew (Australia), Baris Gencer (Switzerland), Gerd Hasenfuss (Germany), Keld Kjeldsen (Denmark), ^[1]_[SEP] Patrizio Lancellotti (Belgium), Ulf Landmesser (Germany), Julinda Mehilli (Germany), Debabrata Mukherjee (USA), Robert F. Storey (UK), and Stephan Windecker (Switzerland) European Heart Journal (2016) 37, 267–315 doi:10.1093/eurheartj/ehv320
5. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association ^[1]_[SEP] for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Authors/Task Force members: Stephan

Windecker* (ESC Chairperson) (Switzerland), Philippe Kolh* (EACTS Chairperson) (Belgium), Fernando Alfonso (Spain), Jean-Philippe Collet (France), Jochen Cremer (Germany), Volkmar Falk (Switzerland), Gerasimos Filippatos (Greece), Christian Hamm (Germany), Stuart J. Head (The Netherlands), Peter Junni (Switzerland), A. Pieter Kappetein (The Netherlands), Adnan Kastrati (Germany), Juhani Knuuti (Finland), Ulf Landmesser (Switzerland), Günther Laufer (Austria), Franz-Josef Neumann (Germany), Dimitrios J. Richter (Greece), Patrick Schauerte (Germany), Miguel Sousa Uva (Portugal), Giulio G. Stefanini (Switzerland), David Paul Taggart (UK), Lucia Torracca (Italy), Marco Valgimigli (Italy), William Wijns (Belgium), and Adam Witkowski (Poland). *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehu278

6. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau JC, Boden WE, Gurbel PA, Ruzyllo W, Dalby AJ, McGuire DK, Leiva-Pons JL, Parkhomenko A, Gottlieb S, Topacio GO, Hamm C, Pavlides G, Goudev AR, Oto A, Tseng CD, Merkely B, Gasparovic V, Corbalan R, Cinteza M, McLendon RC, Winters KJ, Brown EB, Lokhnygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM. Prasugrel vs. clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;367(14):1297–1309. [L] [SEP]

7. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay J-F, Ten Berg JM, Miller DL, Costigan TM, Goedicke J, Silvain J, Angioli P, Legutko J, Niethammer M, Motovska Z, Jakubowski JA, Cayla G, Visconti LO, Vicaut E, Widimsky P, the AI. Pretreatment with Prasugrel in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2013;369(11):999 – 1010.

8. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, Antman EM, investigators T-T. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373(9665):723 – 731.

9. Erlinge D, Ten Berg J, Foley D, Angiolillo DJ, Wagner H, Brown PB, Zhou C, Luo J, Jakubowski JA, Moser B, Small DS, Bergmeijer T, James S, Winters KJ. Reduction in platelet reactivity with prasugrel 5 mg in low-body-weight patients is noninferior to prasugrel 10 mg in higher-body-weight patients: results from the

FEATHER trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(20):2032 – 2040. [L]
[SEP]

10. Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J, Mayer K, Mehilli J, Sibbing D, Kastrati A. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(20):2060 – 2066. [L]
[SEP]

11. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo DJ, Müller U, Richardt G, Jakubowski JA, Neumann F-J. A Randomized Trial of Prasugrel Vs. Clopidogrel in Patients With High Platelet Reactivity on Clopidogrel After Elective Percutaneous Coronary Intervention With Implantation of Drug-Eluting Stents: Results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) Study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(24):2159 – 2164. [L]
[SEP]

12. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T, Antman EM, Braunwald E, Sabatine MS. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON- TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010;376(9749):1312–1319. [L]
[SEP]

13. De Servi S, Goedicke J, Schirmer A, Widimsky P. Clinical outcomes for prasugrel versus clopidogrel in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: an analysis from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014;3: 363 – 372. [L]
[SEP]

14. O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, Murphy SA, Steg PG, Finkelstein A, Penny WF, Fridrich V, McCabe CH, Sabatine MS, Wiviott SD. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel – Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:678 – 685.

15. Zafar MU, Santos-Gallego C, Vorchheimer DA, Viles-Gonzalez JF, Elmariah S, Giannarelli C, Sartori S, Small DS, Jakubowski JA, Fuster V, Badimon JJ. Platelet function normalization after a prasugrel loading-dose: time-dependent effect of platelet supplementation. *J Thromb Haemost* 2013; 11:100 –106.

16. Τρυποσκιιάδης Φ. (2003) Καρδιολογία, 1^η έκδοση. Εκδόσεις Δ. Λαγός
17. Alexopoulos, D. (2012) Prasugrel resistance: Fact or fiction. *Platelets*, 23(2):83-90. [L]
[SEP]
18. Alexopoulos, D., Dimitropoulos, G., Davlouros, P., Xanthopoulou, I., Kassimis, G., Stavrou, E.F., Hahalis, G., Athanassiadou, A. (2011) Prasugrel overcomes high on- clopidogrel platelet reactivity post-stenting more effectively than high-dose (150-mg) clopidogrel: the importance of CYP2C19*2 genotyping. *JACC Cardiovasc Interv*, [L]
[SEP]4(4):403-10. [L]
[SEP]
19. Alexopoulos, D., Galati, A., Xanthopoulou, I., Mavronasiou, E., Kassimis, G., [L]
[SEP]Theodoropoulos, K.C., Makris, G., Damelou, A., Tsigkas, G., Hahalis, G., Davlouros, P. (2012) Ticagrelor versus prasugrel in acute coronary syndrome patients with high on-clopidogrel platelet reactivity following percutaneous coronary intervention: a pharmacodynamic study. *J Am Coll Cardiol*, 60(3):193-9. [L]
[SEP]
20. Alexopoulos, D., Xanthopoulou, I., Gkizas, V., Kassimis, G., Theodoropoulos, K.C., Makris, G., Koutsogiannis, N., Damelou, A., Tsigkas, G., Davlouros, P., Hahalis, G. (2012) Randomized assessment of ticagrelor versus prasugrel antiplatelet effects in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv*, 5(6):797-804. [L]
[SEP]
21. Alexopoulos, D., Xanthopoulou, I., Mavronasiou, E., Stavrou, K., Siapika, A., Tsoni, E., Davlouros, P. (2013) Randomized assessment of ticagrelor versus prasugrel antiplatelet effects in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 36(8):2211-6. [L]
[SEP]
22. Angiolillo, D.J., Badimon, J.J., Saucedo, J.F., Frelinger, A.L., Michelson, A.D., Jakubowski, J.A., Zhu, B., Ojeh, C.K., Baker, B.A., Efron, M.B. (2011) A pharmacodynamic comparison of prasugrel vs. high-dose clopidogrel in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing anti-Platelet Therapy In diabetes MellitUS (OPTIMUS)-3 Trial. *Eur Heart J*, 32: 838-46. [L]
[SEP]
23. Bonello, L., Pansieri, M., Mancini, J., Bonello, R., Maillard, L., Barnay, P., Rossi, P., Ait-Mokhtar, O., Jouve, B., Collet, F., Peyre, J.P., Wittenberg, O., de Labriolle, A., Camilleri, E., Cheneau, E., Cabassome, E, Dignat-George, F., Camoin-

- Jau, L., Paganelli, F. (2011) High on-treatment platelet reactivity after prasugrel loading dose and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 58: 467-73. ^[1]_[SEP]
24. Farid, N.A., Smith, R.L., Gillespie, T.A., Rash, T.J., Blair, P.E., Kurihara, A., Goldberg, M.J. (2007) The disposition of prasugrel, a novel thienopyridine, in humans. *Drug Metab Dispos*, 35:1096 – 1104. ^[1]_[SEP]
25. Fayer Rehmel, J.L., Eckstein, J.A., Farid, N.A., Heim, J.B., Kasper, S.C., Kurihara, A., Wrighton, S.A., Ring, B.J. (2006) Interactions of two major metabolites of prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent, with the cytochromes P450. *Drug Metab Dispos*, 34:600 – 607. ^[1]_[SEP]
26. Gurbel, P.A., Bliden, K.P., Logan, D.K., Kereiakes, D.J., Lasseter, K.C., White, A., Angiolillo, D.J., Nolin, T.D., Maa, J.F., Bailey, W.L., Jakubowski, J.A., Ojeh, C.K., Jeong, Y.H., Tantry, U.S., Baker, B.A. (2013) The Influence of Smoking Status on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel and Prasugrel: The PARADOX Study. *J Am Coll Cardiol*, 62(6):505-12. ^[1]_[SEP]
27. Hochholzer, W., Wiviott, S.D., Antman, E.M., Contant, C.F., Guo, J., Giugliano, R.P., Dalby, A.J., Montalescot, G., Braunwald, E. (2011) Predictors of bleeding and time dependence of association of bleeding with mortality: insights from the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With ^[1]_[SEP]Prasugrel--Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Circulation*, 123: 2681-9.
28. Montalescot, G., Sideris, G., Cohen, R., Meuleman, C., Bal dit Sollier, C., Barthélémy, O., Henry, P., Lim, P., Beygui, F., Collet, J.P., Marshall, D., Luo, J., Petitjean, H., Drouet, L. (2010) Prasugrel compared with high-dose clopidogrel in acute coronary syndrome. *Thromb Haemost*, 103: 213-223 ^[1]_[SEP]
29. Parodi, G., Valenti, R., Bellandi, B., Migliorini, A., Marcucci, R., Comito, V., Carrabba, N., Santini, A., Gensini, G.F., Abbate, R., Antoniucci, D. (2013) Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients: RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) primary PCI study. *J Am Coll Cardiol*, 61(15):1601-6. ^[1]_[SEP]
30. Sharma, R.K., Reddy, H.K., Singh, V.N., Sharma, R., Voelker, D.J., Bhatt, G.

(2009) [SEP]Aspirin and clopidogrel hyporesponsiveness and nonresponsiveness in patients with [SEP]coronary artery stenting. *Vasc Health Risk Manag*, 5:965-72. [SEP]

31. Wallentin, L., Varenhorst, C., James, S., Erlinge, D., Braun, O.O., Jakubowski, J.A., Sugidachi, A., Winters, K.J., Siegbahn, A. (2008) Prasugrel achieves greater and faster P2Y₁₂ receptor-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*, 29: 21-30. [SEP]

32. Wiviott, S.D., Braunwald, E., McCabe, C.H., Montalescot, G., Ruzyllo, W., Gottlieb, S., Neumann, F.J., Ardissino, D., De Servi, S., Murphy, S.A., Riesmeyer, J., Weerakkody, G., Gibson, C.M., Antman, E.M.; TRITON-TIMI 38 Investigators. (2007) Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 357: 2001- 2015. [SEP]

33. Wiviott, S.D., Trenk, D., Frelinger, A.L., O'Donoghue, M., Neumann, F.J., Michelson, [SEP]A.D., Angiolillo, D.J., Hod, H., Montalescot, G., Miller, D.L., Jakubowski, J.A., Cairns, R., Murphy, S.A., McCabe, C.H., Antman, E.M., Braunwald, E.; PRINCIPLE- TIMI 44 Investigators. (2007) 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*, 116: 2923-2932.

34. [SEP]Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT, Salazar DE, Winters KJ. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel *J Clin Pharmacol*. 2008 Apr;48(4):475-84.

35. Zuzana Motovska, Ota Hlinomaz, Roman Miklik, Milan Hromadka, Ivo Varvarovsky, Jaroslav Dusek, Jiri Knot, Jiri Jarkovsky, Petr Kala, Richard Rokyta, Frantisek Tousek, Petra Kramarikova, Bohumil Majtan, Stanislav Simek, Marian Branny, Jan Mrozek, Pavel Cervinka, Jiri Ostransky, Petr Widimsky, Prasugrel versus Ticagrelor in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study, *Circulation*. 2016; 116.024823.

36. Rajesh V. Swaminathan, Tracy Y. Wang, Lisa A. Kaltenbach, Luke K. Kim, Robert M. Minutello, Geoffrey Bergman, S. Chiu Wong, Dmitriy N. Feldman, Nonsystem Reasons for Delay in Door-to-Balloon Time and Associated In-Hospital Mortality A Report From the National Cardiovascular Data Registry, *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61:1601-1606.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.

44. Silvano M, Zambon CF, De Rosa G, et al. A case of resistance to clopidogrel and prasugrel after percutaneous coronary angioplasty. *J Thromb Thrombolysis*. 2010 Nov 19.
45. 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.
46. Weerakkody GJ, Jakubowski JA, Brandt JT, et al. Comparison of speed of onset of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel versus prasugrel in healthy volunteers and correlation with responder status. *Am J Cardiol*. 2007;100: 331–6.
47. 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.
48. Niitsu Y, Jakubowski JA, Sugidachi A, et al. Pharmacology of CS-747 (prasugrel, LY640315), a novel, potent antiplatelet agent with in vivo P2Y₁₂ receptor antagonist activity. *Semin Thromb Hemost*. 2005; 31:184–94.
49. 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.
50. Effron MB, Zhu B, Bae J, et al. Comparison of persistence and adherence between prasugrel and clopidogrel in the treatment of patients with acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions. Accepted at the 11th International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Annual European Congress, Athens, Greece, 8–11 Nov 2008.
51. A comparison of prasugrel and clopidogrel in Acute Coronary Syndrome subjects (TRILOGY ACS). Clinical Trials.gov Web site. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00699998>. Updated January 15, 2010. Accessed February 1, 2010.

52. A comparison of prasugrel at PCI or time of diagnosis of Non-ST Elevation Myocardial Infarction (ACCOAST). Clinical Trials.gov, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01015287>. Updated January 15, 2010. Accessed February 1, 2010.
53. Third Optimizing Anti-Platelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS-3). Clinical Trials.gov Web site. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00642174>. Updated July 13, 2009. Accessed February 1, 2010.
54. Unger EF. Weighing benefits and risks—The FDA’s review of prasugrel. *N Engl J Med* 2009; 361(10):942–5.
55. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005; 293:2126–30.
56. National Institute for Health and Clinical Excellence Final appraisal determination—Prasugrel for the treatment of Acute Coronary Syndromes with Percutaneous Coronary Intervention. Issue date: October 2009. Available from <http://www.nice.org.uk/TA182>
57. Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the management of patients with ST-Elevation Myocardial Infarction and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54:2205–4.
58. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:2028–33.
59. US Food and Drug Administration. Drug approval package: Effient (prasugrel) tablets. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022307s000TOC.cfm. Accessed September, 2010.

60. Sugidachi A, Ogawa T, Kurihara A, Hagihara K, Jakubowski JA, Hashimoto M, Niitsu Y, Asai F. 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.
61. Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD, et al. for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2008; 29: 2473–2479.
62. Wrishko RE, Ernest CS 2nd, Small DS, et al. Population pharmacokinetic analyses to evaluate the influence of intrinsic and extrinsic factors on exposure of prasugrel active metabolite in TRITON-TIMI 38. *J Clin Pharmacol* 2009; 49:984–998.
63. Riesmeyer J, Salazar DE, Weerakkody G, et al. Relationship between exposure to prasugrel active metabolite and clinical outcomes in TRITON-TIMI 38. Submitted to *J Clin Pharmacol*.
64. Chin CT, Roe MT, Fox KA, et al. TRILOGY ACS Steering Committee. Study design and rationale of a comparison of prasugrel and clopidogrel in medically managed patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: The TaRgeted platelet Inhibition to cLarify the Optimal strateGy to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. *Am Heart J* 2010; 160:16–22.

