

Scarsa risposta al clopidogrel: attuali opzioni di trattamento e scenari futuri

Luca Fileti¹, Gianluca Campo¹, Marco Valgimigli¹, Jlenia Marchesini¹, Roberto Ferrari^{1,2}

¹U.O. di Cardiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Anna, Ferrara, ²Centro di Ricerca Cardiovascolare, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Ferrara

Key words:
Clopidogrel;
Drug resistance;
Prasugrel.

Antiplatelet therapy (aspirin + clopidogrel) is the cornerstone of treatment for patients with acute coronary syndromes and/or undergoing percutaneous coronary interventions (PCI). More than 40 million patients worldwide receive clopidogrel, but about 20% of them are nonresponders or poor responders. Many studies using different techniques, platelet agonists and definitions have shown that patients who are poor responders to clopidogrel have an increased risk of death, reinfarction and stent thrombosis. The mechanisms leading to poor responsiveness are not fully elucidated and are likely multifactorial: genetic factors, accelerated platelet turnover, up-regulation of the P2Y₁₂ pathways, high baseline platelet reactivity, poor compliance, underdosing and drug-drug interactions. The management of these patients is very difficult, but evidence does exist showing that a strategy of higher maintenance dose or switch to different thienopyridines (e.g. ticlopidine or prasugrel) or use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during PCI may be helpful to overcome poor responsiveness and improve the long-term clinical outcome. This review describes the impact of poor responsiveness to clopidogrel on clinical outcomes, the mechanisms leading to poor effect, and the different assays to assess it. Finally, current and future options for its management are discussed.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (12): 881-889)

© 2010 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 4 gennaio 2010; accettato il 25 gennaio 2010.

Per la corrispondenza:

Dr. Gianluca Campo

U.O. di Cardiologia
Azienda Ospedaliera
Universitaria S. Anna
Corso Giovecca, 203
44100 Ferrara
E-mail: cmpglc@unife.it

La terapia antiaggregante rappresenta il trattamento cardine dei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta e/o sottoposti a rivascolarizzazione coronarica percutanea (PCI) con impianto di stent. I farmaci antiaggreganti appartenenti alla classe farmacologica delle tienopiridine sono stati usati (principalmente in associazione all'aspirina) sia nella prevenzione degli eventi cardio- e cerebrovascolari sia per ridurre il rischio di trombosi di stent in pazienti sottoposti a PCI, ottenendo un significativo miglioramento dell'outcome a lungo termine. La ticlopidina (prima generazione di tienopiridine) in associazione all'aspirina ha dimostrato una maggiore efficacia in termini di riduzione del rischio di trombosi di stent quando paragonata alla sola aspirina o all'associazione aspirina-warfarin¹. Oggi il clopidogrel, che rappresenta la seconda generazione di tienopiridine e possiede pari efficacia, ha largamente sostituito nella pratica clinica la ticlopidina grazie principalmente alla sua migliore tollerabilità. In particolare la sicurezza del clopidogrel (con o senza dose di carico) è stata comparata con quella della ticlopidina nello studio CLASSICS (Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study)². In questo studio il clopidogrel ha dimostrato una migliore tollerabilità ed una minore frequenza di neutropenia e di sospensione precoce dell'assunzione². Quindi, considerando che il clopidogrel assicura una minor incidenza di effetti collaterali e tramite la sommini-

strazione della dose di carico una minore latenza d'effetto, è considerato il farmaco di scelta fra gli antagonisti dei recettori piastrinici per l'ADP.

Farmacologia del clopidogrel

Il clopidogrel è un profarmaco e deve essere metabolizzato a livello epatico (citocromo P450, CYP450) per essere trasformato nel suo metabolita attivo dotato di potere antiaggregante (Tabella 1, Figura 1). Il clopidogrel inibisce l'aggregazione piastrinica attraverso un antagonismo selettivo ed irreversibile dei recettori piastrinici dell'ADP, sottotipo P2Y₁₂ (Figura 1). La dose di mantenimento (75 mg/die) è stata selezionata per assicurare la stessa inibizione piastrinica della dose standard di ticlopidina (500 mg/die). Contrariamente la dose di carico è stata ottimizzata negli anni per accorciare la latenza d'effetto e ottimizzare la protezione dagli eventi avversi. La prima dose di carico impiegata fu 300 mg, in grado di ridurre da 5-7 giorni a 6-15h la latenza d'effetto e di conseguenza il numero di eventi avversi³⁻⁵. Studi successivi hanno testato dosi superiori (600 e 900 mg), trovando una forte associazione con una più rapida e intensa inibizione piastrinica⁶. Inoltre studi clinici randomizzati hanno dimostrato che il passaggio alla dose di carico di 600 mg era ulteriormente in grado di ridurre gli eventi avversi precoci ri-

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. Il clopidogrel è efficace in associazione all'aspirina nel ridurre significativamente le complicanze ischemiche nei pazienti con sindrome coronarica acuta e/o trattati con rivascolarizzazione coronarica percutanea. Purtroppo esiste circa il 20% dei pazienti che, principalmente per specifici polimorfismi genetici del citocromo P450, ha una scarsa metabolizzazione del profarmaco e quindi meno metaboliti attivi in circolo e minore protezione. Questi pazienti sono a maggiore rischio di infarto e trombosi di stent.

Questioni aperte. Sono stati eseguiti molti studi con diversi saggi ma ancora non è chiaro quale sia la metodica migliore per testare la risposta al clopidogrel, quale sia il *cut-off* da impiegare in clinica nella pratica quotidiana e soprattutto quando il prelievo per il test debba essere eseguito e se questo deve essere solo uno o ripetuto nel tempo. Anche le opzioni di trattamento non sono molto standardizzate e sono state pubblicate solo le prime esperienze.

Le ipotesi. Attualmente la migliore strategia per ridurre il rischio periprocedurale nei pazienti resistenti al clopidogrel è la somministrazione di inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa. Contrariamente per la terapia in cronico i dati sono più deficitari e solo nuovi studi e l'introduzione di nuovi farmaci permetteranno di migliorare l'outcome di questi pazienti ad alto rischio.

spetto alla dose di carico di 300 mg^{7,8}, e proprio alla luce di questi dati nelle attuali linee guida e nella pratica corrente la dose ottimale di carico di clopidogrel è diventata quella da 600 mg (rapida insorgenza d'effetto senza variazione del profilo di sicurezza).

Interazioni con altri farmaci

L'attività metabolica del CYP450 gioca un ruolo chiave nell'efficacia del clopidogrel, essendo coinvolto in prima persona nella formazione dei metaboliti attivi del farmaco. Studi preliminari hanno inizialmente ipotizzato un conflitto di funzionalità tra il clopidogrel, gli inibitori di pompa protonica (PPI), e l'atorvastatina. Infatti anch'essi subiscono il processo di metabolizzazione epatica e legandosi più saldamente agli isoenzimi del CYP, sembrava potessero interferire nel passaggio del clopidogrel da profarmaco a metabolita attivo.

Atorvastatina e clopidogrel

L'atorvastatina è una statina lipofila che viene metabolizzata, come il clopidogrel, dal CYP3A4. Una prima indagine aveva sottolineato che l'atorvastatina, ma non la statina idrofila pravastatina, era in grado di ridurre significativa-

Tabella 1. Caratteristiche generali del clopidogrel.

Classe farmacologica	Tienopiridine (seconda generazione)	
Sito di azione	Inibisce l'aggregazione piastrinica attraverso un antagonismo selettivo ed irreversibile dei recettori piastrinici per l'ADP, sottotipo P2Y12.	
Farmacologia del clopidogrel	Il clopidogrel è un profarmaco e necessita di essere metabolizzato dal fegato nei suoi metaboliti attivi, ciò avviene tramite la processazione del farmaco da parte del CYP450 (isoenzimi 3A4 and 1A2). Circa il 50% del clopidogrel <i>per os</i> è rapidamente assorbito dal sistema gastrointestinale e la sua biodisponibilità non è influenzata dal cibo o dai farmaci antiacidi.	
Tempo per ottenere lo steady-state	Dose	Tempo
	75 mg giornalieri	5-7 giorni
	300 mg dose di carico	6-15h
	600 mg dose di carico	2-4h
	900 mg dose di carico	1-2h
Interazioni farmacologiche	Farmaco	Meccanismo di interferenza
	Atorvastatina	L'atorvastatina inibisce l'attività del CYP3A4 in maniera direttamente proporzionale alla dose e in questo modo fa diminuire la conversione del clopidogrel nella sua forma farmacologicamente attiva.
	Omeprazolo	L'omeprazolo e gli altri PPI sono ampiamente metabolizzati dal sistema del citocromo (P450 polimorfismo genetico 2C19) e ciò può ridurre l'attività antiaggregante del clopidogrel.
Dati <i>in vitro</i> hanno sottolineato l'esistenza dell'interferenza clopidogrel-atorvastatina e clopidogrel-PPI. Tuttavia al momento attuale nessuno studio prospettico ha dimostrato un reale impatto su eventi clinici e quindi il dato aggregometrico non sembra avere una consistente ricaduta clinica.		
Effetti collaterali	Comuni	Rari
	Ematomi	Trombocitopenia
	Sanguinamenti gastrointestinali	Leucopenia
	Diarrea	Eosinofilia
		PTT
		Sanguinamenti maggiori
	Insufficienza epatica	
	Ulcera gastrica o duodenale	

CYP = citocromo P450; PPI = inibitori di pompa protonica; PTT = porpora trombotica trombocitopenica.

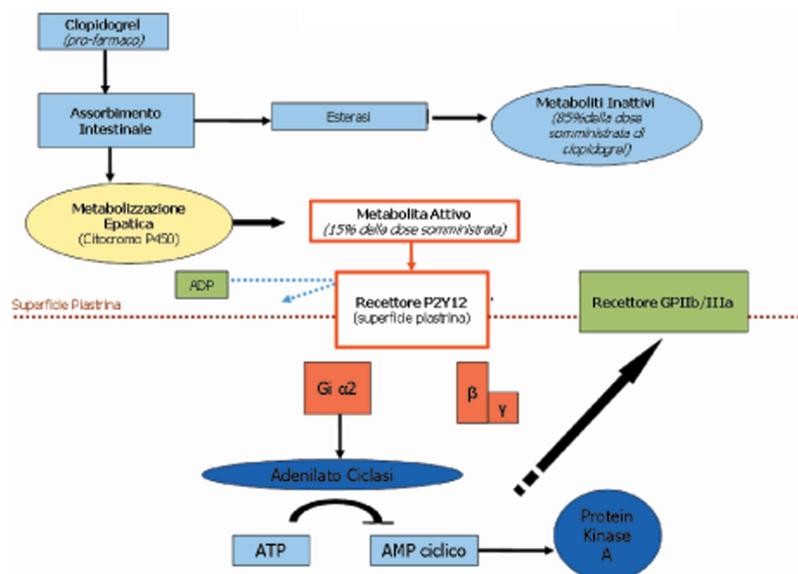


Figura 1. Farmacologia e meccanismo d'azione del clopidogrel.
AMP = adenosina monofosfato; ATP = adenosina trifosfato; GP = glicoproteina.

mente l'inibizione piastrinica indotta dal clopidogrel. Inoltre l'interferenza era direttamente proporzionale al dosaggio della statina stessa⁹. La pubblicazione di questi dati ha portato all'attenta analisi retrospettiva di molti studi in cui era presente la contemporanea somministrazione di clopidogrel e statine. Queste analisi non hanno documentato alcuna interazione e l'associazione atorvastatina-clopidogrel non incideva negativamente sui diversi endpoint clinici¹⁰⁻¹².

Inibitori di pompa protonica e clopidogrel

I primi dati sul conflitto PPI-clopidogrel provengono da studi *in vitro*, che dimostravano una riduzione dell'efficacia del clopidogrel (in termini di inibizione piastrinica) se associato a omeprazolo¹³. Successivamente alcune analisi retrospettive hanno spostato l'attenzione dal campo dei test di laboratorio alla clinica, sottolineando nei pazienti in trattamento con PPI e clopidogrel un maggiore rischio di eventi avversi ischemici¹⁴. Purtroppo questi studi retrospettivi presentano grosse limitazioni, spesso non riescono a correggere per tutti i potenziali fattori di confondimento, tendono a sottostimare il vero uso di PPI o la regolarità dello stesso e soprattutto non considerano che normalmente i PPI sono prescritti a pazienti con maggiori comorbidità. Recentemente O'Donoghue et al.¹⁵ hanno condotto un'interessante rielaborazione dei dati di due importanti trial (TRITON-TIMI 38 e PRINCIPLE-TIMI 44), mostrando chiaramente come i pazienti trattati con PPI hanno effettivamente una minore inibizione dell'aggregazione piastrinica da clopidogrel se paragonati ai pazienti non in trattamento con PPI, ma ciò non si riflette in un peggioramento dell'outcome clinico a lungo termine. Alle stesse conclusioni è giunto lo studio prospettico randomizzato COGENT (dati non pubblicati). L'associazione clopidogrel-omeprazolo non aumenta l'incidenza di eventi avversi cardiaci. Nello studio *in vitro* PACA (Proton Pump Inhibitors and Clopidogrel Association) Cuisset et al.¹⁶ hanno confrontato l'effetto di due PPI sulla risposta piastrinica. Un totale di

104 pazienti sono stati randomizzati a ricevere omeprazolo o pantoprazolo. I risultati dello studio hanno dimostrato che il gruppo pantoprazolo presenta una migliore risposta piastrinica rispetto al gruppo omeprazolo e un minor numero di pazienti resistenti. Risulta quindi chiaro che il meccanismo di interferenza con il clopidogrel non è classe-specifico, ma è legato al tipo di PPI impiegato. Indipendentemente da ciò sembra tuttavia che la ricaduta clinica sia estremamente limitata e le attuali evidenze non supportano la necessità di sospendere i PPI, qualora clinicamente indicati, nei pazienti in clopidogrel. Volendo eventualmente ridurre ogni possibile interferenza, basandosi non su dati provenienti da trial randomizzati ma esclusivamente da test *in vitro*, la selezione del PPI dovrebbe ricadere, se possibile, sul pantoprazolo, che non ha alcuna interazione negativa con il CYP2C19.

Variabilità interindividuale di risposta al clopidogrel

Come accade per altri farmaci, la risposta al clopidogrel non è identica in tutti i pazienti ed esiste un'importante variabilità interpaziente. Indipendentemente dalla metodica impiegata per testare la reattività piastrinica e dai *cut-off* scelti, si osserva sempre una distribuzione normale della risposta al farmaco¹⁷, con agli estremi una parte di pazienti che mostra una notevole reattività piastrinica nonostante il farmaco e dall'altra parte pazienti che invece mostrano una marcata inibizione piastrinica. Pertanto è possibile, sempre, individuare una percentuale di pazienti che presentano nonostante una terapia allo *steady-state* di clopidogrel una spiccata iperreattività piastrinica, come se fossero privi di terapia. La percentuale di questi pazienti varia notevolmente in base alla metodica e al *cut-off* usato (dal 5% al 40%). Questi pazienti vengono comunemente definiti nella letteratura internazionale come "iperreattivi in terapia" o "resistenti" o "scarsamente responsivi". L'eziologia

logia di questa enorme variabilità di risposta non è ancora completamente chiarita, anche se studi recenti hanno sicuramente aiutato a comprenderne meglio le basi. La Tabella 2 riassume i principali fattori (genetici, cellulari e clinici) in grado di influenzare la risposta al clopidogrel e la loro rilevanza. In particolare merita attenzione il ruolo che giocano alcuni polimorfismi genici. È nota l'esistenza di polimorfismi che possono modulare l'assorbimento del farmaco (es. ABCB1), o l'attivazione metabolica (es. CYP3A5 e CYP2C19) o l'attività biologica (es. P2RY12 e ITGB3). Quelli più comuni sono a carico del gene CYP2C19, e variano dal 30% al 55% in base alla popolazione ed etnia analizzata. Tra i diversi polimorfismi studiati quello più interessante è senza dubbio quello denominato CYP2C19*2. Si tratta di una variante allelica che comporta una perdita di funzione, è il più comune tra tutti i polimorfismi associati a ridotta funzione e implica una riduzione fino ad un terzo sia della farmacodinamica sia della farmacocinetica del clopidogrel¹⁸. A conferma dei dati laboratoristici, studi clinici su ampie popolazioni hanno associato questa variante allelica ad un aumentato rischio di morte, infarto e ictus, specialmente fra i pazienti sottoposti a PCI¹⁹.

Strumenti per valutare la risposta individuale al clopidogrel

L'incidenza della "scarsa risposta" varia notevolmente in base alla metodica, all'agonista (tipo e dose) e alla definizione impiegati. Di seguito illustriamo i principali saggi

Tabella 2. Fattori che influenzano l'efficacia *in vivo* del clopidogrel.

	Rilevanza
Fattori genetici	
Polimorfismo del CYP3A4	****
Polimorfismo della GPIa	*
Polimorfismo del P2Y12	**
Polimorfismo della GPIIb/IIIa	**
Polimorfismo del CYP2C19	****
Polimorfismo della GP P-intestinale	**
Fattori cellulari	
Upregulation via metabolica del P2Y12	*
Upregulation via metabolica del P2Y1	**
Upregulation di vie metaboliche indipendenti del P2Y (collagene, trombosano A2, trombina)	**
Aumentata esposizione all'ADP	*
Accelerato turnover piastrinico	*
Riduzione dell'attività metabolica del CYP3A	***
Fattori clinici	
Scarsa compliance	****
Dosaggio inadeguato	****
Elevato indice di massa corporea	**
Elevata reattività piastrinica basale	****
Sesso femminile	**
Diabete mellito	***
Insufficienza cardiaca	**
Sindromi coronariche acute	***
Interazioni farmacologiche (es. atorvastatina od omeprazolo)	**
Assorbimento intestinale inadeguato	**

CYP = citocromo P450; GP = glicoproteina.

usati in letteratura, i risultati ottenuti, i loro pro e contro (Tabella 3).

Aggregometria tradizionale a trasmittanza di luce secondo Born

L'aggregometria a trasmittanza di luce (LTA) misura l'aumento della trasmissione di luce in una sospensione piastrinica che si verifica quando le piastrine aggregano in risposta ad un agonista. Generalmente, per testare la risposta al clopidogrel, le piastrine vengono stimulate con 5 o 10 o 20 µmol/l di ADP.

Impatto prognostico della resistenza al clopidogrel valutata con aggregometria a trasmittanza di luce

La resistenza al clopidogrel testata con LTA correla con un aumentato rischio di eventi avversi. Lo studio CREST (Clopidogrel Effect on Platelet Reactivity in Patients With Stent Thrombosis) ha chiaramente dimostrato che una reattività piastrinica basale elevata ed un'inibizione incompleta dei recettori P2Y12 dopo il trattamento con clopidogrel, sono fattori di rischio per la trombosi subacuta di stent²⁰. Questi risultati sono stati ampiamente confermati anche da un altro grosso studio prospettico: il trial EXCELSIOR (Impact of Extent of Clopidogrel-Induced Platelet Inhibition During Elective Stent Implantation on Clinical Event Rate)²¹. In questo studio una coorte di pazienti a basso rischio (n = 802), sottoposti a PCI e pretrattati con 600 mg di clopidogrel, sono stati testati per la resistenza al clopidogrel e seguiti nel follow-up. I pazienti resistenti erano a più alto rischio di morte, reinfarto e trombosi di stent a 30 giorni. Infine Buonamici et al.²² hanno studiato 804 pazienti sottoposti efficacemente ad impianto di stent medicato e saggiati per la reattività piastrinica con LTA dopo una dose di carico di clopidogrel di 600 mg. L'endpoint primario dello studio era l'incidenza di trombosi di stent durante un follow-up di 6 mesi. Centocinque pazienti (13%) sono risultati scarsamente responsivi al clopidogrel e in loro il rischio di trombosi di stent era circa 4 volte maggiore se paragonato a quello dei pazienti responsivi.

Il sistema VerifyNow P2Y12

Il sistema VerifyNow è un semplice test che misura, su sangue intero, l'agglutinazione delle piastrine (stimolate con un agonista) su perline ricoperte di fibrinogeno²³⁻²⁵. Questo strumento misura specificatamente il grado di inibizione dei recettori piastrinici P2Y12 indotto dal clopidogrel. Lo strumento è composto da due canali principali. Un primo canale contiene l'agonista piastrinico ADP e prostaglandina E1 (PGE1, per minimizzare il contributo all'aggregazione piastrinica dei recettori P2Y1). Il secondo canale contiene il peptide attivatore del recettore dell'isotrombina, il quale è in grado di attivare tutte le vie metaboliche dell'aggregazione piastrinica. In ogni canale l'aggregazione è misurata come aumento della trasmittanza alla luce e viene riportato come unità di risposta piastrinica (PRU). Attraverso i due canali lo strumento fornisce sia un valore di reattività piastrinica residua post-trattamento sia la percentuale di inibizione rispetto al basale.

Impatto prognostico della resistenza al clopidogrel valutata con sistema VerifyNow P2Y12

Marcucci et al.²³ hanno usato il sistema VerifyNow P2Y12 per determinare l'attività piastrinica residua (RPR) all'ADP

Tabella 3. Test per valutare la risposta al clopidogrel.

Metodica	Vantaggi	Svantaggi	Definizione di resistenza
LTA secondo Born	Gold standard Molti studi a supporto	Richiede molto tempo per l'esecuzione Assenza di standardizzazione Sovrastima l'incidenza della resistenza Necessita della manipolazione del sangue per ottenere plasma o derivati	PA basale-PA post $\leq 10\%$ (5 $\mu\text{m/l}$ ADP) PA post $> 50\%$ (20 $\mu\text{m/l}$ ADP) PA post $> 50\%$ (5 $\mu\text{m/l}$ ADP) PA post $> 70\%$ (10 $\mu\text{m/l}$ ADP) PA post $> 70\%$ (20 $\mu\text{m/l}$ ADP)
VerifyNow	Velocità nell'analisi Non necessita di personale dedicato Correla bene con LTA Utilizza sangue intero	L'aggregazione si verifica in una fase liquida Più costoso	> 235 PRU ≥ 240 PRU $< 40\%$ inibizione piastrinica
VASP index	L'indice VASP correla con l'aggregometria tradizionale Alta sensibilità	Richiede molto tempo Necessita di personale dedicato Necessita della manipolazione del sangue per ottenere plasma o derivati	VASP $> 50\%$
Multiplate analyzer	I risultati correlano con LTA e VerifyNow L'aggregazione si verifica sulla superficie (come nelle condizioni <i>in vivo</i>) Valuta anche la reattività piastrinica basale Usa sangue intero	Richiede più tempo per l'esecuzione se confrontato al VerifyNow	≥ 416 AU-min (ADP test)

AU = aggregation unit; LTA = aggregometria a trasmittanza di luce; PA = aggregazione piastrinica; PRU = unità di risposta piastrinica; VASP = vasodilator-stimulated phosphoprotein.

in 683 pazienti sottoposti a PCI e tutti trattati con clopidogrel 600 mg + 75 mg/die. Al follow-up di 12 mesi sono stati registrati 51 eventi ischemici. Un valore ≥ 240 PRU era associato al rischio di morte cardiovascolare e infarto miocardico non fatale a 12 mesi. Questi dati erano già stati osservati in un precedente studio²⁴, e sono stati ulteriormente confermati da Patti et al.²⁵ che hanno trovato una forte associazione tra valori di PRU ≥ 240 e l'incidenza complessiva di eventi coronarici avversi maggiori (MACE) a 30 giorni, principalmente dovuta alla maggiore frequenza di infarti periprocedurali.

Vasodilator-stimulated phosphoprotein analysis

La *vasodilator-stimulated phosphoprotein* (VASP) è un test *in vitro* che può accuratamente determinare la risposta biologica al clopidogrel²⁶. Per saggiare l'effetto del clopidogrel il sangue viene incubato *in vitro* con l'aggiunta di ADP e/o PGE1. Questo test produce un indice VASP che corrisponde al rapporto fra la fosforilazione VASP delle piastrine attivate e le restanti piastrine. Questo indice, espresso come percentuale media della reattività piastrinica, è inversamente proporzionale all'efficacia del clopidogrel²⁶.

Impatto prognostico della resistenza al clopidogrel valutata con l'indice VASP

Nello studio retrospettivo condotto da Barragan et al.²⁶ è stata osservata una forte correlazione fra la trombosi subacuta di stent ed un indice VASP $> 50\%$. Usando questo valore come *cut-off*, il test ha dimostrato una sensibilità del 100% nel predire i MACE. Inoltre, Blindt et al.²⁷ hanno osservato in uno studio prospettico che un indice VASP $> 48\%$ era l'unico predittore di trombosi di stent in PCI ad alto rischio.

Multiplate analyzer

Il Multiplate analyzer è un semplice strumento basato sulla *multiple electrode platelet aggregometry* (MEA) in grado di lavorare su campioni di sangue intero. Il Multiplate analyzer utilizza il principio dell'aggregometria ad impedenza che non necessita della centrifugazione del sangue e produce i risultati sulla funzionalità piastrinica in circa 10 min, è molto efficace nel saggiare l'effetto del trattamento con clopidogrel, i suoi risultati correlano bene con l'LTA²⁸, ed è in grado di individuare l'entità dell'inibizione piastrinica ottenuta usando differenti antagonisti del P2Y12, inclusi clopidogrel, ticagrelor e prasugrel.

Impatto prognostico della resistenza al clopidogrel valutata con Multiplate analyzer.

Nello studio condotto da Sibbing et al.²⁹ sono stati arruolati un totale di 1608 pazienti con malattia coronarica e impianto di stent medicati. Prima della PCI tutti i pazienti hanno ricevuto 600 mg di clopidogrel. Pazienti con un valore ≥ 416 AU-min al test dell'ADP erano considerati pazienti scarsamente responsivi. Comparando i pazienti normalmente responsivi ($n = 1285$) con quelli resistenti ($n = 322$), è risultato che questi ultimi avevano un aumento significativo del rischio di andare incontro ad infarto miocardico con soprallivellamento del tratto ST nei primi 30 giorni (2.2 vs 0.2%; $p < 0.01$). Inoltre la mortalità era 1.2% nei resistenti vs 0.4% nei responsivi ($p = 0.07$).

Opzioni di trattamento per i pazienti scarsamente responsivi al clopidogrel

Fino ad oggi sono stati pubblicati pochi studi in cui si sono testati nuovi schemi di trattamento per i pazienti scarsa-

mente responsivi al clopidogrel. Di seguito riassumiamo brevemente i principali trial clinici con questo scopo.

Clopidogrel 150 mg versus clopidogrel 75 mg

Nello studio OPTIMUS (Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus), Angiolillo et al.³⁰ avevano ipotizzato che una dose di mantenimento giornaliera di 150 mg di clopidogrel potesse migliorare l'inibizione piastrinica rispetto al dosaggio convenzionale (75 mg) in pazienti diabetici con coronaropatia nota e con una risposta subottimale al clopidogrel. Questo studio ha permesso di ricavare tre principali informazioni: a) i pazienti assegnati a 150 mg/die mostravano una significativa riduzione della reattività piastrinica; b) il regime giornaliero di 150 mg riduce il numero dei pazienti scarsamente o non responsivi al clopidogrel, ma fino al 60% dei pazienti rimane resistente; c) quando tutti i pazienti riprendono il regime standard di farmaco, la reattività piastrinica ritorna ai livelli basali³⁰. Questa iniziale esperienza è stata ulteriormente confermata da successivi studi. In particolare Pena et al.³¹ hanno dimostrato che anche regimi di mantenimento fino a 300 mg/die sono globalmente poco efficaci e sono pochi i vantaggi che i pazienti traggono in termini di inibizione piastrinica, mentre accumulano esclusivamente effetti collaterali. La definitiva risposta sull'efficacia o meno di questa strategia sarà comunque fornita dallo studio in corso GRAVITAS (Gauging Responsiveness With a VerifyNow Assay - Impact on Thrombosis and Safety). Lo studio GRAVITAS sta arruolando pazienti resistenti al clopidogrel (secondo la metodica VerifyNow) trattati con PCI ed in cui sia stato impiantato uno stent medicato³². Questi pazienti sono randomizzati a ricevere 150 o 75 mg giornalieri di clopidogrel. L'endpoint primario dello studio è un composito costituito da morte, infarto e trombosi di stent.

Reloading di clopidogrel

Bonello et al.³³ hanno misurato l'indice VASP 24h dopo la dose di carico di 600 mg di clopidogrel. Tutti i pazienti con indice VASP >50% sono stati inclusi nello studio e assegnati, dopo randomizzazione, al gruppo di controllo o al gruppo VASP-guidato. Nel gruppo di controllo la PCI è stata eseguita senza nessuna dose di carico aggiuntiva di clopidogrel. Contrariamente nel gruppo VASP-guidato, la dose complessiva di clopidogrel è stata aggiustata individualmente con *reloading* addizionali di 600 mg di clopidogrel prima della PCI, al fine di ottenere un indice VASP <50%. Nel gruppo VASP-guidato il *tailoring* della dose si è dimostrato efficace in 67 pazienti (86%) ed è stata osservata una significativa riduzione dell'indice VASP. Otto MACE (5%) sono stati registrati durante il primo mese di follow-up e tutti si sono verificati nel braccio controllo (10 vs 0%; $p = 0.007$).

Ticlopidina versus clopidogrel

Aleil et al.³⁴ hanno riportato tre casi in cui l'uso della ticlopidina nei pazienti resistenti al clopidogrel ha migliorato significativamente la loro risposta piastrinica. Lo stesso risultato è stato confermato dal nostro gruppo in 143 pazienti sottoposti a PCI³⁵. Tutti i pazienti venivano trattati prima con clopidogrel e poi con ticlopidina e valutati con l'LTA per la risposta farmacologica a entrambi. Sorpren-

dentemente i pazienti resistenti al clopidogrel mostravano, dopo lo *switching*, una buona risposta alla ticlopidina. Fino all'83% dei pazienti scarsamente responsivi al clopidogrel mostrava un chiaro vantaggio in termini di inibizione della reattività piastrinica dalla somministrazione di ticlopidina³⁵. Solo 5 pazienti (3.5%) su 143 erano resistenti ad entrambi i farmaci³⁵.

Impiego degli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa in corso di rivascolarizzazione coronarica percutanea

Numerosi studi hanno chiaramente dimostrato che i pazienti resistenti al clopidogrel sono maggiormente a rischio di infarto miocardico periprocedurale, che è un predittore indipendente di mortalità. Nel 2008 Cuisset et al.³⁶ hanno pubblicato una prima esperienza (149 pazienti) in cui la somministrazione selettiva di un inibitore delle glicoproteine IIb/IIIa nei pazienti resistenti al clopidogrel al momento della PCI era chiaramente in grado di migliorare l'outcome a 30 giorni (19 vs 40%; $p = 0.006$). Questo dato preliminare trova conferma nello studio 3T/2R (Tailoring Treatment with Tirofiban in Patients Showing Resistance to Aspirin and/or Resistance to Clopidogrel), dove 1277 pazienti con indicazione a coronarografia per angina stabile o sindrome coronarica a basso rischio sono stati screenati con VerifyNow³⁷. Quando un paziente era individuato come resistente all'aspirina e/o al clopidogrel e doveva essere sottoposto a PCI veniva randomizzato a placebo (aspirina + clopidogrel + eparina, ovvero *standard care*) vs *standard care* + tirofiban³⁷. Questo studio ha dimostrato che una triplice terapia antiaggregante, includendo un'infusione *tailored* di tirofiban in pazienti che rispondono poco o niente all'aspirina, al clopidogrel o ad entrambi, è in grado di ridurre del 40% l'incidenza di infarto periprocedurale. Questo precoce beneficio era largamente mantenuto a 30 giorni, con un'incidenza cumulativa di MACE ridotta del 15.5%³⁷.

Nuovi antiaggreganti piastrinici

Attualmente sono oggetto di studio molti nuovi farmaci (Tabella 4) dotati di azione antiaggregante che potranno sostituire, a breve, il clopidogrel. Le molecole attualmente più interessanti sono il prasugrel e il ticagrelor.

Prasugrel

Il prasugrel (terza generazione di tienopiridine) è un antagonista specifico ed irreversibile del recettore piastrinico per l'ADP P2Y12 che si è dimostrato, negli studi preclinici, circa 10 volte più potente del clopidogrel. Nello studio PRINCIPLE-TIMI 44 (Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44) il regime con dose da carico di 60 mg + 10 mg/die di prasugrel è chiaramente associato a un più alto e consistente effetto antiaggregante rispetto al regime di 600 mg di carico + 150 mg/die di clopidogrel³⁸. Contemporaneamente, lo studio TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel) ha mostrato che, in pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti a PCI, il prasugrel (carico 60 mg + mantenimento 10 mg), comparato con i regimi standard di clopidogrel

Tabella 4. Nuovi farmaci antiaggreganti.

Farmaci	Meccanismo	Studi	Risultati
Prasugrel	È un antagonista specifico ed irreversibile dei recettori piastrinici per l'ADP P2Y12	JUMBO-TIMI 26	I pazienti che hanno ricevuto questo farmaco hanno mostrato una minore incidenza dell'endpoint composito a 30 giorni
		TRITON-TIMI 38	Ha dimostrato una riduzione del rischio relativo del 19% a favore del prasugrel per morte cardiovascolare, IM non fatale o ictus. Riduce significativamente il rischio di trombotosi di stent. Sanguinamenti maggiori si sono verificati nel 2.4% dei pazienti trattati con prasugrel vs 1.8% dei pazienti nel gruppo clopidogrel
Cangrelor AR-C69931MX	È una non tienopiridina che si lega reversibilmente al recettore piastrinico P2Y12. Cangrelor è un potente, dose-dipendente e selettivo inibitore dell'aggregazione piastrinica indotta dall'ADP	CHAMPION-PCI	I dati attualmente a disposizione da parte di studi preliminari di fase 2 suggeriscono che il cangrelor abbia pari sicurezza ed efficacia degli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa
		CHAMPION-PLATFORM	In corso
Ticagrelor AZD6140	È il primo antagonista orale reversibile del recettore P2Y12 ad azione diretta	DISPERSE-2	Nello studio DISPERSE-2 la prevalenza di IM è risultata più bassa durante la terapia con ticagrelor che con il clopidogrel
		PLATO	Lo studio PLATO ha dimostrato una riduzione della frequenza del composito morte cardiovascolare, IM e ictus del 2% a favore del ticagrelor, ed una riduzione dal 6.9% al 5.8% di IM e dal 5.1% al 4% di morte rispetto al clopidogrel. La frequenza di sanguinamenti risulta maggiore nei pazienti trattati con ticagrelor rispetto ai trattati con clopidogrel, in particolare si ha una maggiore incidenza di emorragie intracraniche
SCH 530348	È un antagonista del recettore per la trombina	TRA-PCI	Si verifica una rapida e potente attività antiaggregante che non si accompagna ad un significativo aumento di emorragia o ad un allungamento del tempo di sanguinamento maggiore di quello che si verifica con l'aspirina
		TRACER TRA2P-TIMI 50	In corso In corso
Eisai E5555	È un antagonista del recettore attivatore delle proteasi-1	Trial in fase 2	In corso

IM = infarto miocardico.

(carico 300 mg + mantenimento 75 mg) ha significativamente ridotto la frequenza di eventi ischemici³⁹. L'endpoint primario (morte + infarto + ictus) è stato raggiunto in 781 pazienti (12.1%) nel gruppo clopidogrel ed in 643 pazienti (9.9%) nel gruppo prasugrel ($p < 0.001$), dimostrando una riduzione del rischio relativo a favore del prasugrel del 19%. Inoltre il prasugrel riduce significativamente l'incidenza di trombotosi di stent (2.4 vs 1.1%; $p < 0.001$). Tuttavia, non va dimenticato che la riduzione degli eventi ischemici osservata nel gruppo prasugrel era associata a un significativo aumento della frequenza di sanguinamenti. La frequenza relativa di emorragie maggiori (classificazione TIMI) era incrementata del 32% nel gruppo prasugrel. In particolare tre sottogruppi di pazienti che ricevevano prasugrel hanno mostrato una minor efficacia clinica e livelli assoluti di sanguinamento maggiori: anziani (età >75 anni), pregresso ictus cerebri o attacco ischemico transitorio e peso corporeo <60 kg.

Ticagrelor

Il ticagrelor è un inibitore diretto e reversibile dei recettori P2Y12, dotato di un rapido inizio d'azione e di una più efficace inibizione piastrinica se paragonato al clopidogrel. Nello studio PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Wallentin et al.⁴⁰ hanno confrontato il ticagrelor (carico 180 mg + mantenimento 90 mg) con il clopidogrel (carico 300 o 600 mg + 75 mg/die) per valutarne l'efficacia nella prevenzione di eventi cardiovascolari in 18 624 pazienti ricoverati per sindrome coronarica acuta. I risultati di questo studio hanno chiaramente dimostrato una riduzione, a 12 mesi, dell'endpoint composito morte + infarto + ictus nei pazienti trattati con ticagrelor (dal 17.7% al 9.8%, $p < 0.001$). Va inoltre segnalato che l'utilizzo del ticagrelor non si associa ad un aumento della frequenza di emorragie maggiori, ma si associa tuttavia ad un aumento di frequenza delle emorragie non legate alla procedura (dal 3.8% del clopidogrel al 4.5% del ticagrelor; $p = 0.03$)

ed in particolare alle emorragie intracraniche (0.3 vs 0.2%; $p = 0.06$).

Conclusioni

Il clopidogrel, grazie anche ai molti studi disponibili, è attualmente il miglior farmaco antiaggregante in uso nei pazienti con sindrome coronarica acuta e/o sottoposti a PCI. Come accade per molti altri farmaci, la risposta al clopidogrel è variabile e questa variabilità è clinicamente rilevante, esponendo al rischio di morte, infarto e trombosi di stent. Attualmente sono in corso i primi studi che dimostrano come sia possibile "sconfiggere" questo fenomeno e come migliorare l'outcome clinico dei pazienti scarsamente responsivi al clopidogrel. Studi futuri e nuove molecole permetteranno ulteriormente di ottimizzare la gestione e l'outcome clinico di questi pazienti.

Riassunto

La terapia antiaggregante (aspirina + clopidogrel) è il caposaldo del trattamento per i pazienti con sindrome coronarica acuta e/o sottoposti a rivascularizzazione coronarica percutanea, ma nonostante gli ottimi risultati ottenuti nell'ultima decade e una terapia ottimale molti pazienti continuano ad andare incontro a reinfarto e trombosi di stent. Numerosi studi, usando differenti tecniche, agonisti piastrinici e definizioni, hanno mostrato che esiste una quota variabile (5-40%) di pazienti scarsamente responsivi al clopidogrel e pertanto a maggiore rischio di complicanze ischemiche. Il meccanismo fisiopatologico alla base della mancata risposta non è pienamente chiarito e sembra essere multifattoriale: fattori genetici, diabete, accelerato turnover piastrinico, elevata reattività piastrinica basale, scarsa compliance, dosaggio inadeguato, interazioni tra farmaci. La gestione di questi pazienti risulta pertanto molto difficoltosa, ma i primi studi stanno ora dimostrando che l'aumento della dose di carico e/o di mantenimento o il passaggio ad una differente tienopiridina o l'utilizzo degli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa può essere d'aiuto nel superare la scarsa risposta al farmaco e nel migliorare l'outcome clinico. Questa rassegna riasamina l'impatto della resistenza al clopidogrel sull'outcome clinico, le sue principali cause e i differenti test per saggiarla. Infine sono discusse le attuali e future opzioni per il suo trattamento.

Parole chiave: Clopidogrel; Prasugrel; Resistenza ai farmaci.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano la dr.ssa Monia Monti, la dr.ssa Stefania Gambetti e la dr.ssa Laura Bristot (Medical Trials Analysis, Ferrara, Italia) per il loro aiuto nella raccolta dei dati e nella ricerca bibliografica.

Bibliografia

1. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-71.
2. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH; CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin

- compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624-9.
3. Mehta SR, Yusuf S, CURE Study Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J* 2000; 21: 2033-41.
4. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al; CURE Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
5. Steinhubl SR, Berger PB, Brennan DM, Topol EJ; CREDO Investigators. Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 939-43.
6. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, et al; ALBION Trial Investigators. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 931-8.
7. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2005; 111: 2099-106.
8. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Benefit of a 600-mg loading dose of clopidogrel on platelet reactivity and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1339-45.
9. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003; 107: 32-7.
10. Serebruany VL, Midei MG, Malinin AI, et al. Absence of interaction between atorvastatin or other statins and clopidogrel: results from the interaction study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2051-7.
11. Saw J, Steinhubl SR, Berger PB, et al; Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation Investigators. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial. *Circulation* 2003; 108: 921-4.
12. Saw J, Brennan DM, Steinhubl SR, et al; CHARISMA Investigators. Lack of evidence of a clopidogrel-statin interaction in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 291-5.
13. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 256-60.
14. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301: 937-44.
15. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomized trials. *Lancet* 2009; 374: 989-97.
16. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on high 150-mg clopidogrel maintenance dose: the PACA (Proton Pump Inhibitors and Clopidogrel Association) prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1149-53.

17. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1505-16.
18. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2429-36.
19. Simon T, Verstruyft C, Mary-Krause M, et al; FAST-MI Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360: 363-75.
20. Gurbel PA, Bliden KP, Samara W, et al. Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1827-32.
21. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1742-50.
22. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2312-7.
23. Marcucci R, Gori AM, Paniccia R, et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation* 2009; 119: 237-42.
24. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2008; 29: 992-1000.
25. Patti G, Nusca A, Mangiacapra F, Gatto L, D'Ambrosio A, Di Sciascio G. Point-of-care measurement of clopidogrel responsiveness predicts clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-PRO (Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-Platelet Reactivity Predicts Outcome) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1128-33.
26. Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, et al. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 59: 295-302.
27. Blindt B, Stellbrink K, de Taeye A, et al. The significance of vasodilator-stimulated phosphoprotein for risk stratification of stent thrombosis. *Thromb Haemost* 2007; 98: 1329-34.
28. Sibbing D, Braun S, Jawansky S, et al. Assessment of ADP-induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiple electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment. *Thromb Haemost* 2008; 99: 121-6.
29. Sibbing D, Braun S, Morath T, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 849-56.
30. Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, et al. **Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study.** *Circulation* 2007; 115: 708-16.
Studio randomizzato che ha dimostrato che l'incremento delle
- dose di mantenimento di clopidogrel a 150 mg può migliorare il profilo di risposta al farmaco.**
31. Pena A, Collet JP, Hulot JS, et al. Can we override clopidogrel resistance? *Circulation* 2009; 119: 2854-7.
32. Price MJ, Berger PB, Angiolillo DJ, et al. Evaluation of individualized clopidogrel therapy after drug-eluting stent implantation in patients with high residual platelet reactivity: design and rationale of the GRAVITAS trial. *Am Heart J* 2009; 157: 818-24.
33. Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, et al. **Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study.** *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1404-11.
Studio randomizzato che ha dimostrato che dosi di carico aggiuntive di clopidogrel prima della rivascularizzazione coronarica percutanea migliorano il profilo di risposta al farmaco e l'outcome a breve termine
34. Aleil B, Rochoux G, Monassier JP, Cazenave JP, Gachet C. Ticlopidine could be an alternative therapy in the case of pharmacological resistance to clopidogrel: a report of three cases. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 879-81.
35. Campo G, Valgimigli M, Gemmati D, et al. **Poor responsiveness to clopidogrel: drug-specific or class-effect mechanism? Evidence from a clopidogrel-to-ticlopidine crossover study.** *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1132-7.
Studio italiano che ha dimostrato per la prima volta che i pazienti scarsamente responsivi al clopidogrel possono trarre vantaggio in termini di inibizione piastrinica dalla somministrazione di una diversa tienopiridina (ticlopidina).
36. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors improve outcome after coronary stenting in clopidogrel non-responders: a prospective, randomized study. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1: 649-53.
37. Valgimigli M, Campo G, de Cesare N, et al; 3T/2R Investigators. **Intensifying platelet inhibition with tirofiban in poor responders to aspirin, clopidogrel, or both agents undergoing elective coronary intervention: results from the double-blind, prospective, randomized Tailoring Treatment with Tirofiban in Patients Showing Resistance to Aspirin and/or Resistance to Clopidogrel study.** *Circulation* 2009; 119: 3215-22.
Studio randomizzato multicentrico che ha dimostrato che la somministrazione selettiva durante rivascularizzazione coronarica percutanea di tirofiban in pazienti a basso rischio clinico, ma ad alto rischio biologico essendo scarsamente responsivi al clopidogrel, riduce l'incidenza di infarti periprocedurali ed eventi avversi a 30 giorni.
38. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al; PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007; 116: 2923-32.
39. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15.
40. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-57.