

Dispnea e farmaci antiaggreganti piastrinici

Marco Cattaneo, Donatella Pavanello

Medicina 3, Ospedale San Paolo
Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano
Milan, Italy.

Corrispondenza:

Marco Cattaneo
Medicina 3,
Dipartimento di Scienze della Salute
Università degli Studi di Milano
Via A. di Rudinì, 8
20142 Milano
Italy
Tel. +39 02 503 23095
Fax. +39 02 503 23089
e-mail: marco.cattaneo@unimi.it

Riassunto.

Gli studi che hanno confrontato il ticagrelor, un inibitore reversibile del P2Y₁₂, con l'inibitore irreversibile clopidogrel, hanno evidenziato una maggiore incidenza di dispnea nei pazienti in terapia con ticagrelor piuttosto che in quelli in terapia con clopidogrel. Poiché in questi pazienti la dispnea non è associata ad acidosi, a disfunzione polmonare o cardiaca, è verosimile che nella sua patogenesi siano coinvolte alterazioni nei meccanismi e nelle vie fisiologiche di produzione della sensazione di dispnea. È stato ipotizzato che, nei pazienti trattati con ticagrelor, la sensazione di dispnea sia innescata dall'adenosina, la cui clearance è ridotta dal ticagrelor stesso con conseguente aumento della sua concentrazione ematica. Tuttavia il dipiridamolo, un inibitore molto più potente della clearance dell'adenosina, non causa dispnea. Abbiamo ipotizzato che l'inibizione del P2Y₁₂ nei neuroni sensitivi aumenti la sensazione di dispnea, particolarmente quando siano impiegati inibitori reversibili. Abbiamo basato la nostra ipotesi sulle seguenti considerazioni: 1) il cangrelor e l'elinogrel, che, come il ticagrelor, sono inibitori reversibili di P2Y₁₂, sono associati ad una maggiore incidenza di dispnea; 2) è biologicamente plausibile che l'inibizione di P2Y₁₂ a livello dei neuroni sensitivi aumenti la sensazione di dispnea; 3) a livello delle piastrine (che non hanno nucleo), l'inibizione di P2Y₁₂ da parte del clopidogrel è permanente, nonostante il farmaco venga assunto in monosomministrazione e abbia una breve emivita plasmatica; 4) a livello neuronale l'inibizione del P2Y₁₂ da parte del clopidogrel potrebbe essere temporanea e transitoria, perché i neuroni possiedono un nucleo e possono quindi rimpiazzare i recettori inibiti con recettori di nuova sintesi; 5) l'inibizione di P2Y₁₂ a livello neuronale da parte degli inibitori reversibili è invece permanente, perché la loro concentrazione plasmatica è mantenuta costantemente elevata tramite somministrazioni ripetute con lo scopo di assicurare una inibizione permanente del P2Y₁₂ piastrinico.

Parole chiave: P2Y₁₂; sindrome coronarica acuta; sistema nervoso; dispnea; ticagrelor, clopidogrel, cangrelor, elinogrel.

Introduzione

Il P2Y₁₂ è uno dei due recettori piastrinici dell'adenosina difosfato (ADP), che gioca un ruolo importante nella funzione piastrinica e nella formazione del trombo (1). Inizialmente si è ritenuto che P2Y₁₂ avesse una distribuzione tissutale molto più selettiva rispetto all'altro recettore piastrinico dell'ADP, P2Y₁, ma l'espressione di P2Y₁₂ è stata poi dimostrata in molte linee cellulari, tra cui: le cellule endoteliali, le cellule muscolari lisce, i neuroni e le cellule gliali (1). Numerosi trials clinici randomizzati hanno dimostrato che farmaci diretti contro P2Y₁₂ riducono l'incidenza di trombosi arteriosa (1; 2). In confronto al clopidogrel, inibitore irreversibile di P2Y₁₂, il ticagrelor, un antagonista diretto che lega reversibilmente P2Y₁₂ riduce l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (MACE) e la mortalità totale dei pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA) (1; 2).

La dispnea è un effetto collaterale relativamente frequente della terapia con ticagrelor (3-8). In tutti gli studi in cui i due farmaci sono stati confrontati, il ticagrelor si è dimostrato associato con maggiore frequenza all'insorgenza di dispnea rispetto al clopidogrel (Tabella 1). In studi di fase 2, ticagrelor è stato associato ad un'incidenza di dispnea dose-dipendente del 10-20%, contro lo 0-6.4% di incidenza correlata al clopidogrel (4;5). Nello studio ONSET/OFFSET, che ha valutato l'inizio e la risoluzione dell'effetto antiplastrinico del ticagrelor contro quello del clopidogrel e di un placebo in pazienti con malattia coronarica stabile (CAD) (6), l'incidenza di dispnea è stata del 38.6%, 9.3% e 8.3% nei gruppi in terapia con ticagrelor, clopidogrel e placebo e gli investigatori hanno ritenuto che la dispnea fosse verosimilmente o probabilmente causata dal farmaco in uso nel 24.6%, 3.7% e 0% dei casi (7). La frequenza della dispnea è stata del 13% con ticagrelor e del 4% con clopidogrel nello studio RESPOND, che, seguendo un disegno cross-over, ha valutato l'efficacia del ticagrelor nell'inibire l'attività piastrinica P2Y₁₂-dipendente in pazienti non-responders al clopidogrel (8). Infine, lo studio PLATO, un trial randomizzato multicentrico in doppio cieco che ha confrontato l'efficacia di ticagrelor e clopidogrel nella prevenzione dei MACE in pazienti con SCA, ha riportato un'incidenza di dispnea del 13.8% con ticagrelor contro un'incidenza del 7,8% con clopidogrel (3).

La dispnea associata a ticagrelor è generalmente lieve-moderata e reversibile dopo la sospensione del farmaco; raramente determina l'interruzione del trattamento (3-5; 7-9).

Cause di dispnea

La dispnea può avere molte cause, tra cui affezioni polmonari, cardiache o metaboliche (14). Studi approfonditi sulla funzionalità cardiaca e respiratoria in pazienti con ACS o malattia coronarica stabile trattati con ticagrelor o clopidogrel hanno concluso che in questi pazienti la dispnea non era correlata a disfunzioni polmonari (7; 16), disfunzioni cardiache o acidosi (7) indotte dal farmaco. È quindi possibile che la patogenesi del disturbo risieda negli stessi meccanismi che determinano la sensazione di dispnea.

Recenti evidenze suggeriscono che un'alterazione della risposta ventilatoria genera impulsi afferenti che dai recettori vagali polmonari (e probabilmente dai meccanocettori dei muscoli respiratori)

raggiungono la corteccia sensitivo-motoria e provocano la sensazione di dispnea (17). Studi sperimentali su uomini e animali indicano che l'adenosina induce dispnea attraverso l'attivazione delle fibre C vagali (17). Sulla base di queste osservazioni, è stato frequentemente argomentato che la dispnea associata al trattamento con ticagrelor sia dovuta ad un aumento dei livelli extracellulari di adenosina. L'adenosina aumenta fisiologicamente nel comparto extracellulare in risposta a elevate richieste energetiche cellulari e ad uno scarso apporto di ossigeno, ma viene rapidamente traslocata all'interno della cellula dai trasportatori dei nucleosidi. È stato dimostrato che il ticagrelor è capace di inibire l'uptake di adenosina presumibilmente attraverso l'inibizione di un trasportatore nucleotidico sodio-indipendente, verosimilmente ENT-1, prolungando così l'emivita dell'adenosina nello spazio extracellulare. Tuttavia, sebbene questa ipotesi sia attraente, non rende completamente conto dell'incremento dell'incidenza di dispnea nei pazienti che assumono ticagrelor. La dimostrazione che il ticagrelor accentua la sensazione di dispnea in seguito all'infusione endovenosa di dosi scalari di adenosina in soggetti sani (18), pur essendo compatibile con l'inibizione dell'ENT-1 da parte del farmaco, non è una prova che questo sia il meccanismo tramite cui il ticagrelor induce dispnea in pazienti non infusi con dosi elevate di adenosina esogena. Inoltre, il dipiridamolo è un potente inibitore dell'uptake dell'adenosina, più potente di circa un ordine di grandezza rispetto al ticagrelor (19); tuttavia, nessuno dei diversi trials clinici randomizzati in cui il farmaco è stato somministrato per via orale a pazienti a rischio di eventi coronarici o cerebrovascolari acuti ha riportato l'insorgenza di dispnea correlata al suo uso. In più, l'incidenza di dispnea tra 3.911 pazienti cui sono stati somministrati dipiridamolo e tallio per via endovenosa a scopo di imaging cardiovascolare è stata solo del 2.6%, nonostante alte dosi di farmaco siano state somministrate rapidamente per via endovenosa (20) ed era generalmente associata a cefalea, vertigine e alterazioni elettrocardiografiche, che erano molto più frequenti della dispnea stessa (20).

Ipotesi: la dispnea indotta dal ticagrelor è dovuta all'inibizione del recettore P2Y₁₂

L'ipotesi che la patogenesi della dispnea correlata al trattamento con ticagrelor risieda nel meccanismo stesso d'azione del farmaco, ovvero nell'inibizione del recettore P2Y₁₂ (espresso in cellule diverse dalle piastrine) non è mai stata considerata, probabilmente perché si ritiene che il clopidogrel, che a sua volta inibisce P2Y₁₂, non sia associato a questo effetto collaterale. Tuttavia, dopo la prima dimostrazione che la terapia con ticagrelor è associata all'insorgenza di dispnea (4), i successivi studi che hanno paragonato clopidogrel e ticagrelor hanno dimostrato che la dispnea è un effetto collaterale anche del trattamento con clopidogrel, sebbene in forma più rara e più lieve (Tabella 1). Poiché le affezioni polmonari, cardiache o metaboliche che inducono dispnea sono comuni nei pazienti affetti da SCA, il punto cruciale è identificare quei casi di dispnea che non siano attribuibili a questa condizione. Negli studi PLATO e ONSET/OFFSET, la dispnea è stata definita come "inspiegabile" (non attribuibile a determinate eziologie) o "verosimilmente/presumibilmente dovuta al farmaco in studio" nel 27.3 % (366/1339) (9) e 63.3% (14/22) (6) dei pazienti trattati con ticagrelor e nel 20.1% (160/798) (9) e 40% (2/5) (6) dei pazienti in

trattamento con clopidogrel. Parallelemente, Serebruany et al hanno dimostrato che, tra 3.719 pazienti sottoposti a stent coronarico, 157 (4.2%) hanno sviluppato dispnea durante il trattamento con clopidogrel, per lo più correlabile a patologie polmonari o cardiache sottostanti, ma “inspiegabile” in 17/157 pazienti (10.8%) (15). Inoltre, 13 pazienti dello studio PLATO (9) e 10 pazienti dello studio Disperse-2 (5) hanno dovuto interrompere il trattamento con clopidogrel per la gravità della dispnea. In conclusione, pensiamo che, sulla base delle evidenze pubblicate disponibili ad oggi, anche il clopidogrel possa causare dispnea in una piccola percentuale di pazienti in trattamento, sebbene questi casi siano spesso clinicamente irrilevanti. Pertanto, i dati della letteratura non smentiscono la nostra ipotesi che la dispea indotta da ticagrelor sia mediata dall'inibizione del P2Y₁₂.

Sulla base di queste ipotesi, si potrebbe ipotizzare che la minore incidenza di dispnea correlata all'uso di clopidogrel, sia dovuta al fatto che il clopidogrel non inibisce adeguatamente il P2Y₁₂ in circa il 30% dei pazienti (1, 2). Tuttavia, questa ipotesi non trova conferma in quanto osservato nel trial TRITON TIMI 38 (21), in cui la frequenza di dispnea tra i pazienti trattati con prasugrel, che, come il ticagrelor, inibisce efficacemente P2Y₁₂ nella grande maggioranza dei pazienti trattati (2), è stata solo 1.10 volte più alta di quanto osservato nei pazienti trattati con clopidogrel (4.9% vs. 4.5%) (22). Sulla base di questi dati, sembra ragionevole concludere che la più efficiente inibizione del P2Y₁₂ garantita dal ticagrelor possa spiegare solo parzialmente la maggiore incidenza di dispnea rispetto al clopidogrel (da 1.64 a 4.17 volte più frequente, Tabella 1). Più illuminanti, sebbene spesso sottovalutati in letteratura, sono i dati di più recenti trial clinici, che dimostrano che, parallelemente al ticagrelor, altri due inibitori di P2Y₁₂, cangrelor (10,11) e elinogrel (12), sono associati a un'incidenza di dispnea da 2.5 a 4 volte maggiore rispetto al clopidogrel (Tabella 1). E' ora dimostrato che né il cangrelor, né l'elinogrel inibiscono l'uptake cellulare di adenosina (osservazioni non ancora pubblicate). Una semplice analisi dell'associazione di dispea con farmaci inibenti il P2Y₁₂ e farmaci inibenti l'uptake di adenosina (Tabella 2) suggerisce che gli inibitori del P2Y₁₂ causino dispea attraverso il loro principale meccanismo d'azione: l'inibizione P2Y₁₂. La caratteristica che accomuna ticagrelor, cangrelor e elinogrel è che sono inibitori reversibili di P2Y₁₂, diversamente dal clopidogrel, che è un inibitore irreversibile. Sulla base di queste considerazioni, ipotizziamo che i farmaci che inibiscono P2Y₁₂ aumentino l'incidenza di dispnea in misura maggiore se l'inibizione recettoriale è reversibile. Nei prossimi paragrafi tenteremo di dimostrare che questa ipotesi è biologicamente plausibile.

É biologicamente plausibile che farmaci che inibiscono il recettore P2Y₁₂ aumentino l'incidenza di dispnea?

Come citato in precedenza, la dispnea può essere provocata da meccanismi di origine centrale, attraverso chemiocettori o per la stimolazione delle fibre C afferenti vagali. É stata dimostrata l'espressione di P2Y₁₂ a livello neuronale e in questi tessuti P2Y₁₂ inibisce la trasmissione di segnali intracellulari attraverso l'inibizione della produzione di AMP ciclico (23, 24). Si può quindi dedurre che gli inibitori di P2Y₁₂ possono aumentare il signalling intracellulare a livello neuronale. Kubista e collaboratori hanno dimostrato che

cangrelor antagonizza l'inibizione dei canali del calcio neuronali mediata dai nucleotidi adenosinici. Tale inibizione è mediata da P2Y₁₂ ed avviene parallelamente all'inibizione dell'accumulo di cAMP (25). L'importanza del cAMP nell'attivazione delle fibre C afferenti è sottolineata dall'effetto della prostaglandina E2 (PGE2), che potenzia la sensibilità delle fibre C vagali polmonari attraverso l'interazione con recettori EP2 e EP4 accoppiati a proteine Gs, che attivano l'adenilato ciclasi (26). In più, in modelli sperimentali umani, l'inalazione di PGE2 attraverso aerosol aumenta in maniera significativa la sensazione di dispnea durante esercizio fisico, in assenza di variazioni significative della resistenza delle vie aeree o dei volumi polmonari (27). Poiché P2Y₁₂ inibisce l'adenilato ciclasi, la sua inibizione dovrebbe aumentare gli effetti della PGE2, così come aumenta gli effetti antiplastrinici della prostaciclina, che sono mediati dall'aumento dei livelli di AMP ciclico (28). In conclusione, evidenze sperimentali indicano che è biologicamente plausibile che l'inibizione di P2Y₁₂ aumenti la conduttività delle fibre C vagali e, quindi, la sensazione di dispnea.

É biologicamente plausibile che gli inibitori reversibili di P2Y₁₂ causino dispnea più frequentemente che l'inibitore irreversibile clopidogrel?

Per raggiungere un grado costante e adeguato di inibizione dei recettori P2Y₁₂ piastrinici è necessaria la presenza di livelli costanti e adeguati di inibitori reversibili. La dose e la frequenza di somministrazione degli inibitori dipendono dalle loro caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche. Ticagrelor e elinogrel, la cui emivita è di circa 8-12 ore, vengono somministrati 2 volte al giorno (29,30), mentre cangrelor, di cui esiste solo la formulazione parenterale e che ha una emivita molto breve (<10 minuti) (31), è somministrato per infusione endovenosa continua. Con il mantenimento di adeguati livelli ematici di farmaco è possibile ottenere non solo l'inibizione dei recettori P2Y₁₂ espressi a livello piastrinico, ma anche di quelli espressi a livello di altre linee cellulari, come, per esempio, a livello neuronale. Pertanto ticagrelor, elinogrel e cangrelor, ai regimi terapeutici in cui solitamente vengono utilizzati, saranno capaci di inibire costantemente i recettori P2Y₁₂ a livello dei neuroni sensitivi, aumentando così la sensazione di dispnea. Clopidogrel è un profarmaco che deve essere metabolizzato in vivo nel suo metabolita attivo, che forma un legame disolfuro con residui cisteinici su P2Y₁₂, inibendo in maniera irreversibile il recettore (2). Poiché le piastrine sono prive di nucleo, esse non possono rinnovare i recettori inibiti dal farmaco, che pertanto rimarranno inibiti per tutta la sopravvivenza piastrinica in circolo. Al contrario, a livello di altre cellule che esprimono il recettore, l'inibizione del P2Y₁₂ da parte del metabolita attivo di clopidogrel, durante il suo brevissimo transito nel torrente circolatorio (32), può essere temporanea e transitoria, perchè le cellule sono capaci di sintetizzare nuovi recettori che vadano a sostituire quelli inibiti. In particolare, esperimenti in vitro hanno dimostrato che proteine di nuova sintesi possono essere rinvenute a pochi minuti dall'inizio dell'osservazione, sia nel soma che nei dendriti neuronali (33). Pertanto, P2Y₁₂ a livello dei neuroni sensitivi può essere inibito in maniera transitoria dal metabolita attivo del clopidogrel, rendendo conto della bassa incidenza di dispnea correlata all'uso di questo farmaco. In conclusione, differenze tra le caratteristiche farmacologiche tra gli inibitori reversibili di P2Y₁₂ e il clopidogrel, nonché differenze tra le caratteristiche

biologiche tra le piastrine (prive di nucleo) e i neuroni (dotati di nucleo) che esprimono P2Y₁₂ spiegano la più alta incidenza di dispnea durante la terapia con inibitori reversibili piuttosto che durante la terapia con clopidogrel. Più in generale, poichè l'espressione di P2Y₁₂ in cellule dotate di nucleo è più diffusa di quanto inizialmente ritenuto, questo modello rende conto delle differenze nelle risposte farmacologiche agli inibitori tienopiridinici rispetto agli inibitori reversibili del P2Y₁₂, non solo intermini di incidenza di effetti collaterali indesiderati, ma anche in termini di efficienza clinica.

Conclusioni

In conclusione, riteniamo che l'inibizione di P2Y₁₂ a livello delle fibre C dei neuroni sensitivi sia responsabile della incidenza di dispnea osservata nei pazienti in trattamento con farmaci antiplastrinici inibenti il P2Y₁₂. La maggiore incidenza di dispnea osservata nei pazienti trattati con con ticagrelor o altri farmaci che si legano reversibilmente a P2Y₁₂ piuttosto che nei pazienti in trattamento con l'inibitore irreversibile clopidogrel, è verosimilmente da attribuirsi a differenze farmacocinetiche. Al contrario, differenze tra la potenza di inibizione dei diversi principi sembrano avere un ruolo marginale. Infatti, l'incidenza di dispnea nei pazienti trattati con clopidogrel è solo di poco inferiore rispetto ai pazienti trattati con prasugrel, che inibisce adeguatamente il P2Y₁₂ nella quasi totalità dei pazienti trattati.

Bibliografia

1. Cattaneo M. The platelet P2Y₁₂ receptor for adenosine diphosphate: congenital and drug-induced defects. *Blood* 2011; 117: 2102–2112.
2. Cattaneo M. New P2Y₁₂ Inhibitors. *Circulation* 2010; 121: 171–179.
3. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–1057.
4. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006; 27: 1038–1047.
5. Cannon CP, Husted S, Harrington RA, et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1844–1851.
6. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009; 120: 2577–2585.
7. Storey RF, Bliden KP, Patil SB, et al. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel, or placebo in the ONSET/OFFSET study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 185–193.
8. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation* 2010; 121: 1188–1199.
9. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, et al. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J* 2011; 32: 2945–2953.
10. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009; 361: 2318–2329.
11. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013;368:1303-13.
12. Welsh RC, Rao SV, Zeymer U, et al. A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Phase 2 Trial to Evaluate a Novel Selective and Reversible Intravenous and Oral P2Y₁₂ Inhibitor Elinogrel Versus Clopidogrel in Patients Undergoing Nonurgent Percutaneous Coronary Intervention: The INNOVATE-PCI Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 336–346.
13. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009; 361: 2330–2341.
14. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, et al. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2012; 307: 265–274.
15. Serebruany V, Pokov I, Kuliczowski W, et al. Incidence and causes of new-onset dyspnea in 3,719 patients treated with clopidogrel and aspirin combination after coronary stenting. *Thromb Haemost* 2008; 100: 314–318.
16. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, et al. Pulmonary function in patients with acute coronary syndrome treated with ticagrelor or clopidogrel (from the Platelet Inhibition and Patients Outcomes (PLATO) pulmonary function substudy). *Am J Cardiol* 2011; 108: 1542-1546.
17. Burki NK, Lee L-Y. Mechanisms of dyspnea. *Chest* 2010; 138: 1196–1201.
18. Wittfeldt A, Emanuelsson H, Brandrup-Wognsen G, et al. Ticagrelor enhances adenosine-induced coronary vasodilatory responses in humans. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:723-7.
19. Van Giezen JJ, Sidaway J, Glaves P, et al. Ticagrelor inhibits adenosine uptake in vitro and enhances adenosine-mediated hyperemia responses in a canine model. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2012; 17: 164–172.
20. Ranhosky A, Kempthorne-Rawson J. The safety of intravenous dipyridamole thallium myocardial perfusion imaging. Intravenous Dipyridamole Thallium Imaging Study Group. *Circulation* 1990; 81: 1205–1209.
21. 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: 2001–2015.

22. Food and Drug Administration (FDA). Effient (prasugrel) tablets label. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022307s003lbl.pdf, page 6. Accessed: June 18, 2012.

23. Unterberger U, Moskvina E, Scholze T, et al. Inhibition of adenylyl cyclase by neuronal P2Y receptors. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 673–684.

24. Malin SA, Molliver DC. Gi- and Gq-coupled ADP (P2Y) receptors act in opposition to modulate nociceptive signaling and inflammatory pain behavior. *Mol Pain* 2010; 6: 21–25.

25. Kubista H, Lechner SG, Wolf AM, et al. Attenuation of the P2Y receptor-mediated control of neuronal Ca²⁺ channels in PC12 cells by antithrombotic drugs. *Br J Pharmacol* 2003; 138: 343–350.

26. Zhang G, Lee LY. Prostaglandin E2 enhances the sensitizing effect of hyperthermia on pulmonary C-fibers in rats. *Respir Physiol Neurobiol* 2007; 156: 241–249.

27. Taguchi O, Kikuchi Y, Hida W, et al. Prostaglandin E2 inhalation increases the sensation of dyspnea during exercise. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1346–1349.

28. Cattaneo M, Lecchi A. Inhibition of the platelet P2Y₁₂ receptor for adenosine diphosphate potentiates the antiplatelet effect of prostacyclin. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 577–582.

29. Husted SE, Storey RF, Bliden K, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Artery Disease: Results from the ONSET-OFFSET and RESPOND Studies. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51: 397–409.

30. Angiolillo DJ, Welsh RC, Trenk D, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects of Elinogrel: Results of the Platelet Function Substudy From the Intra-venous and Oral Administration of Elinogrel to Evaluate Tolerability and Efficacy in Nonurgent Percutaneous Coronary Intervention Patients (INNOVATE-PCI) Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 347–356.

31. Storey RF. Pharmacology and clinical trials of reversibly-binding P2Y₁₂ inhibitors. *Thromb Haemost* 2011; 105 (Suppl 1): S75–81.

32. 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: 555–562.

33. Dieterich DC, Hodas JJ, Gouzer G, et al. In situ visualization and dynamics of newly synthesized proteins in rat hippocampal neurons. *Nat Neurosci* 2010; 13: 897–905.