

# Doustne inhibitory płytkowego receptora P2Y<sub>12</sub>

## Oral inhibitors of the platelets P2Y<sub>12</sub> receptor

Małgorzata Molska<sup>1</sup>, Zofia Grąbczewska<sup>1</sup>, Aldona Kubica<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu (Department of Cardiology and Internal Medicine, Collegium Medicum, Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland)

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Promocji Zdrowia Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu (Department of Health Promotion, Collegium Medicum, Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland)

### Streszczenie

Doustne leki przeciwplatetowe są podstawą farmakoterapii stosowanej u chorego z rozpoznaniem ostrym zespołem wieńcowym. Skuteczność działania klopidogrelu, prasugrelu czy tikagreloru warunkuje zablokowanie aktywności płytek krwi i zmniejszenie ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. W pracy przedstawiono mechanizm działania leków przeciwplatetowych, a także czynniki wpływające na skuteczność terapii powyższymi lekami.

**Słowa kluczowe:** terapia przeciwplatekowa, inhibitory receptora P2Y<sub>12</sub>, klopidogrel, tikagrelor, prasugrel

### Abstract

Oral P2Y<sub>12</sub> platelet inhibitors are base of the pharmacotherapy in patient with acute coronary syndrom. Effectiveness of clopidogrel, prasugrel or ticagrelor determine platelets inhibition and reduce the risk of embolic complications. This publication presents pharmacokinetic of different antiplatelet drugs and factors which can affect on their effectiveness.

**Key words:** antiplatelet therapy, P2Y<sub>12</sub> inhibitors, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel

Acta Angiol 2014; 20, 4: 158–162

Ostre zespoły wieńcowe (OZW) stanowią istotny problem zdrowotny na całym świecie. W Polsce liczba hospitalizacji związanych z OZW sięga 140 000 rocznie i pociąga za sobą olbrzymie koszty [1]. Złotym standardem w ich leczeniu jest przezskórna angioplastyka wieńcowa wsparta odpowiednią farmakoterapią [2].

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2012 roku pacjent z rozpoznaniem OZW powinien otrzymać między innymi podwójną terapię przeciwplatekową — to znaczy antagonistę płytkowego receptora difosforanu adenozy (ADP, *adenosine diphosphate*)

w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*). Zalecanymi antagonistami receptora ADP są prasugrel i tikagrelor (zalecenie klasy I, poziom B). Jedynie w sytuacji gdy leki te są niedostępne lub przeciwwskazane, należy zastosować klopidogrel (zalecenie klasy I, poziom C). W krajach, w których nowe inhibitory P2Y<sub>12</sub> nie są refundowane (tak jak w Polsce), większość pacjentów jest leczona klopidogrelem.

W patogenezie OZW kluczową rolę odgrywają płytki krwi [3–5]. Zaktywowane płytki agregują na pękniętej blaszce miażdżycowej, doprowadzając do zmniejszenia lub całkowitego zahamowania przepływu krwi w tętnicy

### Adres do korespondencji:

lek. Małgorzata Molska  
Klinika Kardiologii, Szpital Uniwersytecki nr 1  
im. dr. Antoniego Jurasza  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz  
tel.: 502 021 594, faks: 52 585 40 24  
e-mail: sawago@interia.pl

wieńcowej [4–7]. Wysoka reaktywność płytek występująca pomimo terapii przeciwplatekowej zwiększa ryzyko powikłań po zabiegach angioplastyki wieńcowej [5].

Jednym z mechanizmów prowadzących do aktywacji płytek krwi jest pobudzenie płytkowych receptorów P2Y1 czy P2Y12. Czynnikiem aktywującym wymienione receptory jest ADP. Tiklopidyna, klopido-grel i prasugrel nieodwracalnie modyfikują receptor P2Y12 uniemożliwiając jego aktywację z udziałem ADP i w efekcie zmniejszają pulę aktywnych, gotowych do agregacji płytek. Czas ich działania jest ściśle związany z długością życia płytek krwi. Tikagrelor jest odwracalnym antagonistą tego receptora i w konsekwencji działa krócej [5, 8].

Różnice w skuteczności hamowania aktywności płytek w czasie terapii inhibitorami receptora P2Y12 wynikają z wielu czynników. Na siłę i szybkość działania antyagregacyjnego pochodnych tienopirydyny (będących prolekami) wpływają między innymi skuteczność ich metabolizmu oraz interakcje z innymi lekami [8–10].

Aktywny metabolit klopido-grelu nieodwracalnie modyfikuje strukturę płytkowego receptora dla ADP poprzez wytworzenie mostka disiarczkowego między jego reaktywną grupą tioliową a resztą cysteinową receptora P2Y12. W ten sposób lek bezpośrednio i wybiórczo hamuje możliwość wiązania ADP z tym receptorem i zapobiega wywoływanej przez ADP aktywacji kompleksu glikoprotein GPIIb/IIIa [7, 8]. Po podaniu doustnym klopido-grel szybko się wchłania z przewodu pokarmowego, a spożywane jednocześnie posiłki nie mają istotnego wpływu na jego dostępność biologiczną. Efekt antyagregacyjny klopido-grelu pojawia się po około 2 godzinach, osiągając szczytowe zahamowanie agregacji (ok. 40–60% płytek) po średnio 6 godzinach. Przyjmowanie 75 mg klopido-grelu dziennie, bez poprzedzającej dawki nasycającej, pozwala na uzyskanie maksymalnego efektu antyagregacyjnego po 3 dniach terapii [11, 12]. Po zaprzestaniu przyjmowania klopido-grelu jego działanie utrzymuje się zwykle przez 5–7 dni (wiąże się to z produkcją nowych płytek) [12]. Klopido-grel jest metabolizowany w wątrobie, a jego czynna pochodna — związek tiolowy — odpowiedzialna za działanie leku, powstaje przez utlenienie klopido-grelu do 2-oksyo-klopido-grelu i następnie jego hydrolizę. Etap utlenienia jest regulowany przede wszystkim przez izoenzymy CYP2C19, CYP3A4 oraz CYP2B6 cytochromu P-450, w mniejszym stopniu również przez izoenzymy CYP1A1, 1A2. Oporność na klopido-grel występuje u 5–44% pacjentów [13, 14]. Ta znacząca rozbieżność w ocenie oporności płytek wynika z braku „złotego standardu” oceny ich inhibicji, różnych metod stosowanych do oceny funkcji płytek i braku możli-

wości ich porównania. Znaczącym źródłem oporności na lek są mutacje genetyczne zaburzające przemianę leku. Osoby ze zmniejszoną aktywnością wymienionych wyżej cytochromów słabo metabolizują klopido-grel do czynnej postaci. Aktywność cytochromów jest uzależniona od jakości tworzących je alleli. Mianem „*poor metabolizers*” określa się osoby z tak zwanymi allelami utraty funkcji konwertującej (CYP2C19\*2 oraz CYP2C19\*3). Prawidłowa funkcja cytochromów wiąże się z allelem CYP2C19\*1 [6]. Obecność allelu \*2 koreluje z 1,5–6-krotnym wzrostem ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca oraz zakrzepicy w stencie u chorych poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*). Częstość występowania tej mutacji sięga od 30% w populacji kaukaskiej do 40% w populacji azjatyckiej [15].

Prasugrel to tienopirydyna nowej generacji. Podobnie jak klopido-grel jest prolekiem wymagającym konwersji do aktywnego metabolitu (z udziałem wątrobowych izoenzymów CYP3A4 i CYP2B6 oraz w mniejszym stopniu poprzez CYP2C9 i CYP2C19). W przeciwieństwie do dwuetapowego metabolizmu klopido-grelu konwersja prasugrelu jest procesem jednoetapowym [16]. Aktywny metabolit prasugrelu powstaje szybciej i w wyższych stężeniach w porównaniu z metabolitem klopido-grelu. Skutkuje to szybszym, silniejszym i bardziej jednolitym działaniem antyagregacyjnym prasugrelu [17–19]. Dopiero po „wątrobowej obróbce” prasugrel może hamować aktywację i agregację płytek krwi poprzez trwałe wiązanie z płytkowym receptorem P2Y12 [17, 18]. Ograniczenie udziału enzymu CYP2C19 w metabolizmie prasugrelu powoduje mniejszą zmienność osobniczą i znacznie rzadsze występowanie oporności w porównaniu z klopido-grelem [20–22]. Zgodnie z opisem farmakokinetyki leku prasugrel można stosować z innymi lekami metabolizowanymi przez enzymy cytochromu P-450 (w tym statyny) bądź wpływającymi na aktywność tych enzymów, jak również z lekami zwiększającymi pH treści żołądkowej (w tym z inhibitorami pompy protonowej i antagonistami receptora H2) [23]. Inhibitory CYP3A (azolowe leki przeciwgrzybicze, inhibitory proteazy wirusa zespołu nabytego braku odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), klarytromycyna, telitromycyna, werapamil, diltiazem, indynawir, cyprofloksacyna, sok grejpfrutowy) oraz induktory izoenzymów cytochromu P-450 (np. ryfampicyna, karbamazepina) nie wpływają istotnie na farmakokinetykę aktywnego metabolitu prasugrelu. Lek jest słabym inhibitorem izoenzymu CYP 2B6, co może mieć znaczenie kliniczne w przypadku równoległego stosowania z lekami metabolizowanymi wyłącznie przez ten izoenzym (np. cyklofosamid, efawirenz).

Tikagrelor należy do odmiennej grupy antagonistów receptora P2Y<sub>12</sub>. Jest on lekiem aktywnym, nie wymaga przekształcenia do postaci czynnej, a zatem działa szybciej, szczególnie w porównaniu z kłopidogrelem. Jako wybiórczy antagonistą ADP w sposób odwracalny wiąże się z receptorem P2Y<sub>12</sub> [23]. Odwracalność wiązania z płytkami sprawia, że po zaprzestaniu podawania leku jego działanie względnie szybko ustaje i powraca prawidłowa funkcja płytek [9, 21, 25]. Zahamowanie funkcji płytek po doustnym podaniu leku pojawia się już po 30 minutach, maksymalne zahamowanie płytek jest obserwowane po 2–4 godzinach od podania leku i utrzymuje się przez 2–8 godzin. Tikagrelor jest metabolizowany przez izoenzym CYP3A4. Leki będące silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazol, klarytromycyna, rytonawir), spowalniając inaktywację tika-greloru, zwiększają czas i siłę jego działania. Odwrotnie leki będące induktorami CYP3A4 (np. deksametazon, karbamazepina, fenobarbital, ryfampicyna) — zmniejszają stężenie i siłę działania leku.

Czynnikami ograniczającymi biodostępność wszystkich agonistów receptora P2Y<sub>12</sub> mogą być zaburzenia wchłaniania z przewodu pokarmowego. Również czynniki demograficzne, takie jak wiek, płeć, masa ciała, choroby współistniejące czy interakcje z innymi lekami, mogą zawazyć na skuteczności terapii [5]. Zmniejszenie skuteczności agonistów receptora P2Y<sub>12</sub> może być również wynikiem zwiększonej wyjściowej aktywności płytek krwi, zaburzeń równowagi układu krzepnięcia i fibrynolizy. W sytuacjach „stresu” towarzyszących wielu jednostkom chorobowym organizm uwalnia cały szereg mediatorów pobudzających płytki krwi. Aktywacja płytek krwi odbywa się na wiele sposobów, nie tylko poprzez receptor P2Y<sub>12</sub> — trombina poprzez receptor PAR<sub>1</sub>, aminy katecholowe poprzez receptory  $\alpha$  i  $\beta$ , TxA<sub>2</sub> poprzez receptor Tp- $\alpha$ , kolagen poprzez glikoproteinę VI (GPVI), prostacykliny poprzez receptor IP [9]. Tak więc nawet przy sprawnym hamowaniu płytek przez kłopidogrel, prasugrel czy tikagrelor może dochodzić do ich aktywacji pozostałymi drogami.

Opublikowano wiele wyników badań naukowych porównujących skuteczność leczenia poszczególnymi antagonistami receptora P2Y<sub>12</sub>. W badaniu RAPID GENE (*Reassessment of Antiplatelet Therapy Using an Individualized Strategy Based on Genetic Evaluation*) szacowano skuteczność prasugrelu w porównaniu z kłopidogrelem z uwzględnieniem mutacji w obrębie allelu CYP2C19\*2. Podawanie prasugrelu u nosicieli CYP2C19\*2 wiązało się z redukcją odsetka chorych z podwyższoną reaktywnością trombocytów w porównaniu z leczeniem standardowym z użyciem kłopidogrelu.

Kolejnym badaniem porównującym prasugrel i kłopidogrel jest badanie TRITON TIMI 33 (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel—Thrombolysis In Myocardial Infarction 33*). Wykazano mniejszą częstość incydentów niedokrwiennych, w grupie leczonych prasugrelem w porównaniu z osobami leczonymi kłopidogrelem [26]. Korzyści z leczenia prasugrelem były szczególnie widoczne u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST oraz obciążonych dodatkowo cukrzycą. Lepsze efekty leczenia prasugrelem dotyczące redukcji ryzyka zakrzepicy w stenice obserwowano zarówno u pacjentów ze stentami klasycznymi, jak i u chorych, którym wszczepiono stenty uwalniające leki (DES, *drug eluting stent*). Terapia prasugrelem okazała się szkodliwa dla osób po przebytych udarze mózgu lub napadzie przemijającego niedokrwienia mózgu [26]. Pacjenci w podeszłym wieku (> 75 lat) i z niską masą ciała (< 60 kg) nie odnosili korzyści z terapii prasugrelem [26].

W badaniu PLATO (*The phase III PLATelet inhibition and patient Outcomes*) porównano terapię kłopidogrelem i tikagrelorem. Wykazano, że stosowanie tikagreloru istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego (takiego jak zgon, zawał, udar mózgu) bez podwyższenia ryzyka krwawienia w porównaniu z kłopidogrelem [24, 27]. Korzyści z leczenia tikagrelorem odnosili zarówno pacjenci leczenia inwazyjnie, poddawani pomostowaniu aortalno-wieńcowemu (CABG, *coronary artery bypass grafting*), jak i chorzy zakwalifikowani do leczenia zachowawczego. Podobnie jak w przypadku prasugrelu grupą szczególnych beneficjentów tikagreloru okazali się pacjenci z cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek (PChN). Terapia prasugrelem w porównaniu z leczeniem kłopidogrelem wiązała się ze zmniejszeniem ryzyka zakrzepicy w stenice aż o 38%.

Również w badaniu RESPOND udowodniono większą skuteczność tikagreloru w hamowaniu funkcji płytek w porównaniu z kłopidogrelem. Przewaga terapii tikagrelorem była wyraźna nie tylko w grupie osób opornych na kłopidogrel, ale również wśród osób na kłopidogrel wrażliwych [28].

Rezultaty badania ONSET/OFFSET wskazują na mniejszą częstość wysokiej reaktywności płytek w czasie leczenia tikagrelorem w porównaniu z leczeniem kłopidogrelem [10].

Rozbieżności w ocenie skuteczności działania leków przeciwplatekcyjnych wynikają w między innymi ze stosowania różnych metod określających zdolność płytek do agregacji. Metody badające inhibicję trombocytów w czasie leczenia tienopirydynami dzieli się na 2 grupy:

- niezautomatyzowaną — zalicza się do niej: oznaczanie poziomu białka VASP (*vasodilator stimulated phosphoprotein*), agregometrię turbidymetryczną i impedancyjną, agregometrię przepływową (ekspresja P selektywny, aktywowanych receptorów GPIIb/IIIa, agregatów płytkowo-leukocytarnych);
- zautomatyzowaną — obejmuje ona metody: *VerifyNow*, *Impact Cone and Plate(let) Analyzer*, *Plateletworks*, tromboelastometrię.

Najpopularniejszym testem z grupy pierwszej jest test VASP/P2Y12, opierający się na cytometrii przepływowej. Z użyciem przeciwciał monoklonalnych 16C2 oznacza się poziom białka VASP. Powstawanie i ilość białka VASP zależy od aktywności receptora P2Y12. Wysoki poziom VASP interpretuje się jako skuteczne zablokowanie receptora P2Y12 [29]. Z kolei z grupy drugiej najczęściej stosuje się test *VerifyNow*. Analizator *VerifyNow* ocenia zmianę transmisji światła przepuszczanego przez badany zestaw w zależności od nasilenia agregacji płytek krwi w danej próbce po jej ekspozycji na określonego agonistę. Wynik podawany jest w jednostkach aktywności płytek (PRU, *platelet reactivity units*) [30]. Najczęściej uznawaną wartością PRU świadczącą o braku skuteczności terapii przeciwplatekowej inhibitorem P2Y12 jest wartość PRU przekraczająca 208. Wynik PRU poniżej 95 wskazuje na nadmierne zahamowanie płytek krwi i zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych. W 2014 w „*European Heart Journal*” opublikowano dokument zawierający opinię ekspertów, w którym przedstawiono dostępne metody diagnostyczne, służące do oceny skuteczności leków przeciwplatekowych. W omawianym artykule opisano zalety i wady między innymi agregometrii optycznej, testu VASP, wielokanałowego analizatora agregacji płytek (MEA, *multiple electrode platelet aggregometry*), analizatora *VerifyNow*.

Liczne badania eksperymentalne i kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tienopirydyn przyniosły odpowiedzi na niektóre pytania, stając się jednocześnie źródłem kolejnych wątpliwości. Czy w farmakoterapii OZW nadal istnieje miejsce dla kłopidogrelu? Czy strategia początkowego leczenia chorego prasugrelem lub tikagrelor z późniejszą zamianą na kłopidogrel może być równie skuteczna, a jednocześnie bezpieczniejsza, od leczenia wyłącznie nowymi inhibitorami P2Y12? Jeśli tak, to który moment jest odpowiedni na zamianę farmakoterapii? I wreszcie — skoro dysponujemy metodami pozwalającymi na identyfikowanie osób opornych na kłopidogrel, może właściwym postępowaniem byłaby indywidualizacja terapii antyagregacyjnej.

## Piśmiennictwo

1. Ogólnopolski Rejestr Ostrych Zespołów Wieńcowych (PL-ACS). Dokument Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.
2. Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. *Kardiologia Polska* 2011; 69 (supl. V).
3. Undas A (2009) Patogeneza aterosklerozy. *Forum Medycyny Rodzinnej*; 3: 396–401.
4. Boczkowska-Gaik E, Tendera M (2005) Patogeneza i leczenie ostrych zespołów wieńcowych. *Wiadomości Lekarskie*; 58: 425–432.
5. Ramotowski B, Budaj A (2010) Optymalizacja leczenia przeciwplatekowego w ostrych zespołach wieńcowych. *Postępy Nauk Medycznych*; 12: 932–937.
6. Ross R (1999) Atherosclerosis — disease an inflammatory disease. *New Engl. J. Med.*; 340: 115–119.
7. Agabiti-Rosei E, Aldershvile J, Ambrosio G et al (2006) Zapalenie a ostre zespoły wieńcowe: wrażliwa blaszka i wrażliwy pacjent. *The European Cardiologist Journal by Fax* 2006; no. 08/02/06.
8. Kubica A, Koziński M, Grzešek G (2011) Leczenie kłopidogrelem — pytania wymagające odpowiedzi. *Folia Cardiologica Excerpta*; 6: 195–202.
9. Kubica J, Koziński M, Grzešek G (2009) Mechanizm działania leków przeciwplatekowych. *Folia Cardiologica Experta*; 4: 10–17.
10. Bliden K, Tantry U, Storey R et al (2011) The effect of ticagrelor versus clopidogrel on high on-treatment platelet reactivity: combined analysis of the ONSET/OFFSET and RESPOND studies. *Am Heart J*; 162: 160–165.
11. Quinn MJ, Fitzgerald DJ (1999) Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation*; 100: 1667–1672.
12. Kubica J, Koziński M, Grzešek G, Sukiennik A (2009) Inhibitory receptora płytkowego P2Y12. *Folia Cardiologica Excerpta*; 4: 146–155.
13. Kuliczkowski W, Witkowski A, Watała C et al. (2009) Stanowisko Grupy Roboczej powołanej przy Sekcji Interwencji Sercowo-Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego na temat zjawiska tzw. „oporności” na doustne leki przeciwplatekowe. *Kardiologia Polska*; 66: 480–485.
14. Piechota W (2013) Oporność na leki przeciwplatekowe u pacjentów z chorobami układu krążenia i cukrzycą. *Postępy Nauk Medycznych*; 3: 233–238.
15. Koltowski L (2012) RAPID GENE: porównanie skuteczności prasugrelu vs kłopidogrel z uwzględnieniem mutacji w obrębie allelu CYP2C19\*2 — prospektywne, randomizowane badanie kliniczne. <http://koltowski.com/2012/02/03/rapid-gene-porownanie-skutecnosci-prasugrelu-vs-klopido-grel-z-uwzględnieniem-mutacji-w-obrebie-allelu-cyp2c19-2-prospektywne-randomizowane-badanie-kliniczne/> (opublikowano 3.02.2012).
16. Karaźniewicz-Łada M, Danielak D, Głowska F (2013) Leki przeciwplatekowe nowej generacji. *Farmacja Współczesna*; 6: 67–71.
17. Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Agostoni P (2011) Adjusted indirect comparison metanalysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*; 150: 325–331.

18. Michelson AD (2008) P2Y<sub>12</sub> antagonism. Promises and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 28: 33–38.
19. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al (2009) Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*; 361: 1045–1057.
20. Hulot JS, Bura A, Villard E et al (2006) Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood*; 108: 2244–2247.
21. van Giezen JJJ (2008) Optimizing platelet inhibition. *Eur Heart J*; 10 (supl.): D23–D29.
22. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ et al (2006) Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of nonresponders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*; 27: 1166–1173.
23. Kubica A, Koziński M, Grześk G, Goch A (2011) Znaczenie kliniczne interakcji między klopidogrelem a inhibitorami pompy protonowej. *Kardiologia Polska*; 69: 610–616.
24. Cannon C, Harrington R, James S et al (2010) Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*; 375: 283–293.
25. Husted S (2007) New developments in oral antiplatelet therapy. *Eur Heart J*; 9 (supl.): D20–D27.
26. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al (2007) TRITON-TIMI 38 Investigators: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*; 357: 2001–2015.
27. James S, Akerblom A, Cannon CP et al (2009) Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: rationale, design, and baseline characteristics of the Platelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J*; 157: 599–605.
28. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K et al (2010) Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation*; 121: 1188–1199.
29. Aleil B, Ravanat C, Cazenave JP et al (2005) Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases. *J Thromb Haemost*; 3: 85–92.
30. Ramotowski B, Budaj A (2014) Ocena zahamowania agregacji płytek krwi w praktyce klinicznej. *Postępy Nauk Medycznych*; 2: 127–134.