Kardiologia Polska 2017; 75, 12: 1217–1299; DOI: 10.5603/KP.2017.0224 ISSN 0022–9032

Uaktualnione stanowisko ESC dotyczące stosowania podwójnej terapii przeciwpłytkowej w chorobie wieńcowej w 2017 roku, przygotowane we współpracy z EACTS

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Stowarzyszenia Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS) do spraw stosowania podwójnej terapii przeciwpłytkowej w chorobie wieńcowej

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: Marco Valgimigli*, przewodniczący (Szwajcaria), Héctor Bueno (Hiszpania), Robert A. Byrne (Niemcy), Jean-Philippe Collet (Francja), Francesco Costa (Włochy), Anders Jeppsson[1] (Szwecja), Peter Jüni (Kanada), Adnan Kastrati (Niemcy), Phillipe Kolh (Belgia), Laura Mauri (Stany Zjednoczone), Gilles Montalescot (Francja), Franz-Josef Neumann (Niemcy), Mate Petricevic[1] (Chorwacja), Marco Roffi (Szwajcaria), Phillipe Gabriel Steg (Francja), Stephan Windecker (Szwajcaria), Jose Luis Zamorano (Hiszpania)

Dodatkowy współautor: Glenn N. Levine (Stany Zjednoczone)

***Autor, do którego należy kierować korespondencję:**
Marco Valgimigli, Cardiology, Inselspital, Freiburgstrasse 8, 3010 Bern, Switzerland, tel.: +41 316323077, faks: +41 107035258, e-mail: marco.valgimigli@insel.ch

[1]Reprezentujący EACTS

Recenzentów dokumentu z ramienia Komisji ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG) oraz ze strony narodowych towarzystw kardiologicznych wchodzących w skład ESC wymieniono w Dodatku.

Inne organizacje członkowskie ESC uczestniczące w opracowaniu niniejszego dokumentu:

Stowarzyszenia ESC: *Acute Cardiovascular Care Association* (ACCA)*, European Association of Preventive Cardiology* (EAPC)*, European Association of Percutaneous Cardiovascular Intervetions* (EAPCI)

Grupy Robocze ESC: *Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, Peripheral Circulation, Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, Thrombosis, Valvular Heart Disease*

Niniejsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) opublikowano wyłącznie do użytku prywatnego i edukacyjnego. Nie zezwala się na ich wykorzystywanie w celach komercyjnych. Żadna część wytycznych ESC nie może być tłumaczona ani kopiowana w żadnej postaci bez wcześniejszej pisemnej zgody ESC. Pozwolenie można uzyskać, zwracając się z pisemną prośbą do wydawnictwa *Oxford University Press*, wydawcy czasopisma „*European Heart Journal*" i strony upoważnionej do wydawania takich zezwoleń w imieniu ESC.

Oświadczenie: Wytyczne ESC reprezentują stanowisko tego towarzystwa i powstały po dokładnej ocenie dowodów naukowych i wiedzy medycznej oraz wyników badań dostępnych w czasie, kiedy przygotowywano niniejszy dokument. ESC nie ponosi odpowiedzialności w przypadku jakiekolwiek sprzeczności, rozbieżności i/lub niejednoznaczności między wytycznymi ESC a jakimikolwiek innymi oficjalnymi zaleceniami lub rekomendacjami wydanymi przez odpowiednie instytucje zdrowia publicznego, zwłaszcza w odniesieniu do właściwego wykorzystywania strategii opieki zdrowotnej lub leczenia. Zachęca się pracowników służby zdrowia do posługiwania się niniejszymi zaleceniami w procesie oceny klinicznej, jak również przy wdrażaniu określonej strategii prewencyjnej, diagnostycznej lub terapeutycznej. Stosowanie się do wytycznych nie zwalnia jednak pracowników służby zdrowia z indywidualnej odpowiedzialności za podejmowanie właściwych decyzji dotyczących konkretnego pacjenta, po konsultacji z danym chorym oraz, jeżeli jest to właściwe i/lub konieczne, z opiekunem pacjenta. Pracownicy służby zdrowia są również zobowiązani do uważnego analizowania odpowiednich, oficjalnie uaktualnianych rekomendacji i wytycznych, wydawanych przez właściwe organizacje ds. zdrowia publicznego w celu odpowiedniego postępowania w przypadku każdego pacjenta w świetle naukowo akceptowanych danych odnoszących się do ich zobowiązań etycznych i zawodowych. Na pracownikach służby zdrowia spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów dotyczących leków i urządzeń medycznych w momencie ich stosowania.

Niniejszy artykuł został również opublikowany za zgodą w „*European Heart Journal*" [DOI: 10.1093/eurheart/ehx419] w imieniu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i w „*European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*" [DOI: 10.1093/ejcts/ezx334] w imieniu Europejskiego Stowarzyszenia Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS). Wszelkie prawa zastrzeżone w odniesieniu do „*European Heart Journal*". © *European Society of Cardiology* 2017. Artykuły są identyczne, z wyjątkiem drobnych różnic stylistycznych i językowych wynikających z konieczności dostosowania się do formuły danego czasopisma. W przypadku cytowania niniejszego artykułu można posłużyć się jednym z dwóch powyższych odniesień.

Prośby o zezwolenia prosimy kierować na adres e-mail: journals.permissions@oup.com

Tłumaczenie: dr n. med. Michał Bohdan, konsultacje tłumaczenia i korekta: prof. dr hab. n. med. Andrzej Budaj, dr Maria Referowska, dr hab. n. med. Bronisław Bednarz, prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, dr n. med. Urszula Grochowicz

Recenzenci dokumentu: Lina Badimon, koordynator recenzji ze strony CPG (Hiszpania), Pascal Vranckx, koordynator recenzji ze strony CPG (Belgia), Stefan Agewall (Norwegia), Felicita Andreotti (Włochy), Elliott Antman (Stany Zjednoczone), Emanuele Barbato (Włochy), Jean-Pierre Bassand (Francja), Raffaele Bugiardini (Włochy), Mustafa Cikirikcioglu[1] (Szwajcaria), Thomas Cuisset (Francja), Michele De Bonis (Włochy), Victoria Delgado (Holandia), Donna Fitzsimons (Wielka Brytania), Oliver Gaemperli (Szwajcaria), Nazzareno Galiè (Włochy), Martine Gilard (Francja), Christian W. Hamm (Niemcy), Borja Ibanez (Hiszpania), Bernard Iung (Francja), Stefan James (Szwecja), Juhani Knuuti (Finlandia), Ulf Landmesser (Niemcy), Christophe Leclercq (Francja), Maddalena Lettino (Włochy), Gregory Lip (Wielka Brytania), Massimo Francesco Piepoli (Włochy), Luc Pierard (Belgia), Markus Schwerzmann (Szwajcaria), Udo Sechtem (Niemcy), Iain A. Simpson (Wielka Brytania), Miguel Sousa Uva[1] (Portugalia), Eugenio Stabile (Włochy), Robert F. Storey (Wielka Brytania), Michał Tendera (Polska), Frans Van de Werf (Belgia), Freek Verheugt (Holandia), Victor Aboyans, osoba nadzorująca ze strony CPG (Francja)

Formularze dotyczące potencjalnych konfliktów interesów wszystkich ekspertów zaangażowanych w powstanie niniejszych zaktualizowanych wytycznych są dostępne na stronie internetowej ESC pod adresem: http://www.escardio.org/guidelines.

Słowa kluczowe: wytyczne, kwas acetylosalicylowy, klopidogrel, tikagrelor, prasugrel, podwójna terapia przeciwpłytkowa, ostre zespoły wieńcowe, pomostowanie aortalno-wieńcowe, choroba wieńcowa, stenty uwalniające lek, zawał serca, zakrzepica w stencie, krwawienie, przezskórna interwencja wieńcowa, zalecenia, rewaskularyzacja, stratyfikacja ryzyka, stenty, stabilna dławica piersiowa, stabilna choroba wieńcowa, doustny lek przeciwkrzepliwy, terapia potrójna, skala DAPT, skala PRECISE-DAPT, operacja niekardiochirurgiczna

Spis treści

Skróty i akronimy 1219
1. Przedmowa 1221
2. Wprowadzenie 1222
   2.1. Wyniki krótkoterminowe i odległe po przezskórnej interwencji wieńcowej 1223
   2.2. Ryzyko zakrzepicy w stencie w zależności od rodzaju stentu 1223
   2.3. Wyniki krótkoterminowe i odległe po pomostowaniu aortalno-wieńcowym 1223
   2.4. Wyniki krótkoterminowe i odległe u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym leczonych zachowawczo 1223
3. Skuteczność i bezpieczeństwo podwójnej terapii przeciwpłytkowej i narzędzia do stratyfikacji ryzyka ..1223
   3.1. Podwójna terapia przeciwpłytkowa w celu prewencji zakrzepicy w stencie 1224
   3.2. Podwójna terapia przeciwpłytkowa w celu prewencji wystąpienia spontanicznego zawału serca 1224
   3.3. Podwójna terapia przeciwpłytkowa i śmiertelność 1224
   3.4. Bezpieczeństwo podwójnej terapii przeciwpłytkowej 1224
   3.5. Narzędzia do stratyfikacji ryzyka niedokrwienia i krwawienia 1224
   3.6. Rodzaje antagonistów $P2Y_{12}$ i czas rozpoczęcia terapii 1226
   3.7. Sposoby minimalizowania ryzyka krwawienia w trakcie podwójnej terapii przeciwpłytkowej ..1229
   3.8. Zmiana leczenia między doustnymi antagonistami $P2Y_{12}$ 1232
4. Podwójna terapia przeciwpłytkowa i przezskórna interwencja wieńcowa 1233
   4.1. Podwójna terapia przeciwpłytkowa po przezskórnej interwencji wieńcowej wykonywanej w stabilnej chorobie wieńcowej 1234
   4.2. Podwójna terapia przeciwpłytkowa po przezskórnej interwencji wieńcowej wykonywanej w ostrym zespole wieńcowym ... 1239
   4.3. Luki w dowodach naukowych 1241
5. Podwójna terapia przeciwpłytkowa i operacja kardiochirurgiczna 1242
   5.1. Podwójna terapia przeciwpłytkowa u pacjentów leczonych za pomocą pomostowania aortalno-wieńcowego wykonywanego w stabilnej chorobie wieńcowej 1242
   5.2. Podwójna terapia przeciwpłytkowa u pacjentów leczonych za pomocą pomostowania aortalno-wieńcowego w ostrym zespole wieńcowym 1243
   5.3. Podwójna terapia przeciwpłytkowa w celu prewencji zamknięcia graftu 1246
   5.4. Luki w dowodach naukowych 1246
6. Podwójna terapia przeciwpłytkowa u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonych zachowawczo 1247
7. Podwójna terapia przeciwpłytkowa u pacjentów ze wskazaniem do stosowania doustnego leczenia przeciwkrzepliwego 1248
   7.1. Stratyfikacja ryzyka i strategie poprawy wyników leczenia po przezskórnej interwencji wieńcowej 1248
   7.2. Czas trwania terapii potrójnej 1250
   7.3. Zaprzestanie przyjmowania wszystkich leków przeciwpłytkowych 1252
   7.4. Rodzaje leków przeciwkrzepliwych 1253
   7.5. Rodzaje stentów 1253

8. Planowe operacje niekardiochirurgiczne u pacjentów stosujących podwójną terapię przeciwpłytkową 1253
9. Uwarunkowania zależne od płci i szczególne populacje 1256
9.1. Uwarunkowania zależne od płci 1256
9.2. Cukrzyca 1257
9.3. Miażdżyca tętnic kończyn dolnych 1257
9.4. Złożona przezskórna interwencja wieńcowa 1257
9.5. Podejmowanie decyzji o podwójnej terapii przeciwpłytkowej u pacjentów z zakrzepicą w stencie 1258
9.6. Pacjenci z krwawieniem w trakcie stosowania terapii przeciwpłytkowej 1258
10. Najważniejsze informacje 1261
11. Podsumowanie najważniejszych zaleceń na podstawie dowodów naukowych 1262
12. Dodatek 1264
13. Dodatek internetowy 1265
Piśmiennictwo 1287

Skróty i akronimy

ABC	skala obejmująca: wiek (A), biomarkery (GDF-15, cTnT-hs i hemoglobina) (B) oraz wywiad kliniczny (wcześniejsze krwawienia) (C)
ABI	wskaźnik kostka-ramię
ACCA	*Acute Cardiovascular Care Association*
ACCOAST	*A Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention Or as Pretreatment At the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST-Elevation Myocardial Infarction*
ACS	ostry zespół wieńcowy
ADP	adenozyno-5'-difosforan
AF	migotanie przedsionków
ALT	aminotransferaza alaninowa
ANTARCTIC	*Platelet Function Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy in Elderly Patients Stented for an Acute Coronary Syndrome*
ARCTIC-Interruption	*Assessment by a Double Randomisation of a Conventional Antiplatelet Strategy Versus a Monitoring-Guided Strategy for Drug-Eluting Stent Implantation and, of Treatment Interruption Versus Continuation 1 Year After Stenting-Interruption*
ART	*Arterial Revascularisation Trial*
ASA	kwas acetylosalicylowy
AST	aminotransferaza asparaginianowa
ATACAS	*Aspirin and Tranexamic Acid for Coronary Artery Surgery*
ATLANTIC	*Administration of Ticagrelor in the Cath Lab or in the Ambulance for New ST Elevation Myocardial Infarction to Open the Coronary Artery*
BARC	*Bleeding Academic Research Consortium*
BMS	stent metalowy
BRS	bioresorbowalne rusztowanie naczyniowe
CABG	pomostowanie aortalno-wieńcowe
CAD	choroba wieńcowa
CCS	*Canadian Cardiovascular Society*
$CHADS_2$	skala obejmująca: zastoinową niewydolność serca (C), nadciśnienie tętnicze (H), wiek (A), cukrzycę (D), udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny lub incydent zatorowo-zakrzepowy (S) (2 pkt)
CHA_2DS_2-VASc	skala obejmująca: zastoinową niewydolność serca (C), nadciśnienie tętnicze (H), wiek ≥ 75 lat (2 pkt) (A), cukrzycę (D), udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny lub incydent zatorowo-zakrzepowy (S) (2 pkt), chorobę naczyń krwionośnych, wiek 65–74 lat, płeć
CHARISMA	*Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance*
CHF	zastoinowa niewydolność serca
CI	przedział ufności
COGENT	*Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial*
CORONARY	*CABG Off or On Pump Revascularization Study*
COX-2	cyklooksygenaza 2
CPG	*Committee for Practice Guidelines*
CrCl	klirens kreatyniny
CREDO	*Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation*
CRUSADE	*Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines*
CURE	*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events*
CYP	cytochrom P450
DAPT	podwójna terapia przeciwpłytkowa
DCB	balon powlekany lekiem
DES	stent uwalniający lek
EACTS	*European Association for Cardio-Thoracic Surgery*
EAPC	*European Association of Preventive Cardiology*
EAPCI	*European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions*
EES	stent uwalniający ewerolimus
EKG	badanie elektrokardiograficzne
ESC	*European Society of Cardiology*
EXAMINATION	*Clinical Evaluation of the Xience-V stent in Acute Myocardial INfArcTION*
EXCELLENT	*Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting*
FDA	*Food and Drug Administration*
GGN	górna granica normy
GP	glikoproteina
GUSTO	*Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries*
HAS-BLED	skala obejmująca: nadciśnienie tętnicze (H), nieprawidłową funkcję wątroby/nerek (A), udar mózgu (S), krwawienie w wywiadzie lub tendencję do krwawień (B), niestabilną wartość INR (L), podeszły wiek (> 65 lat) (E), leki/alkohol (D)
Hb	hemoglobina

HR	hazard względny
I-LOVE-IT 2	*Evaluate Safety and Effectiveness of the Tivoli DES and the Firebird DES for Treatment of Coronary Revascularization*
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany
IPP	inhibitor pompy protonowej
ISAR	*Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen*
ISAR-SAFE	*Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety and Efficacy of 6 Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting*
ISAR-TRIPLE	*Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen - Testing of a 6-Week Versus a 6-Month Clopidogrel Treatment Regimen in Patients With Concominant Aspirin and Oral Anticoagulant Therapy Following Drug-Eluting Stenting*
ITALIC	*Is There a Life for DES After Discontinuation of Clopidogrel*
IVUS XPL	*Impact of Intravascular Ultrasound Guidance on Outcomes of XIENCE PRIME Stents in Long Lesions*
LATE	*Late coronary Arterial Thrombotic Events*
LD	dawka nasycająca
LEAD	choroba tętnic kończyn dolnych
LEADERS-FREE	*Prospective randomized comparison of the Bio-Freedom biolimus A9 drug-coated stent versus the gazelle bare-metal stent in patients at high bleeding risk*
LM	pień lewej tętnicy wieńcowej
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory
MACCE	poważne niekorzystne zdarzenia sercowe i mózgowo-naczyniowe
MACE	poważne niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe
MATRIX	*Minimazing Adverse Haemorrhagic Events by TRansradial Access Site and Systemic Implementation of angioX*
MD	dawka podtrzymująca
MI	zawał serca
NACE	niekorzystne zdarzenia kliniczne netto
NCDR	*National Cardiovascular Data Registry*
NNT	liczba pacjentów wymagających leczenia
NOAC	doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K
NORSTENT	*NORwegian coronary STENT trial*
NSAID	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NSTE-ACS	ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST
NSTEMI	zawał serca bez uniesienia odcinka ST
NYHA	*New York Heart Association*
OAC	doustny lek przeciwkrzepliwy
OPTIMIZE	*Optimized Duration of Clopidogrel Therapy Following Treatment With the Zotarolimus-Eluting Stent in Real-World Clinical Practice*
OR	iloraz szans
PARIS	*Patterns of Nonadherence to Antiplatelet Regimens in Stented Patients*
PCI	przezskórna interwencja wieńcowa
PEGASUS-TIMI 54	*Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin - Thrombolysis in Myocardial Infarction 54*
PIONEER AF-PCI	*Rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention*
PLATO	*PLATelet inhibition and patient Outcomes*
PRECISE-DAPT	*PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy*
PRODIGY	*PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced intimal hYperplasia study*
PROTECT	*Patient-Related Outcomes With Endeavor vs Cypher Stenting*
RBC	erytrocyty
RCT	randomizowane badanie kontrolne
REDUAL-PCI	*Evaluation of Dual Therapy With Dabigatran vs. Triple Therapy With Warfarin in Patients With AFib That Undergo a PCI With Stenting*
RESET	*Real Safety and Efficacy of 3-Month Dual Antiplatelet Therapy Following Endeavor Zotarolimus-Eluting Stent Implantation*
ROOBY	*Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass Trial*
RR	ryzyko względne
RRR	względne zmniejszenie ryzyka
RVD	średnica referencyjnego naczynia
SAPT	pojedyncza terapia przeciwpłytkowa
SBP	skurczowe ciśnienie tętnicze
SECURITY	*Second Generation Drug-Eluting Stent Implantation Followed by Six- Versus Twelve-Month Dual Antiplatelet Therapy*
STEEPLE	*Safety and Efficacy of Enoxaparin in Percutanous Coronary Intervention Patients*
STEMI	zawał serca z uniesieniem odcinka ST
STREAM	*STrategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction*
SYNTAX	*Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery*
TIA	przemijający atak niedokrwienny
TIMI	*Thrombolysis In Myocardial Infarction*
TL-PAS	*Taxus Liberté Post Appproval Study*
TRA 2°P-TIMI 50	*Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events*
TRACER	*Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome*
TRILOGY ACS	*Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes*
TRITON-TIMI 38	*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optmizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction*
TROPICAL-ACS	*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment For Acute Coronary Syndromes Trial*
UA	niestabilna dławica piersiowa

VKA	antagonista witaminy K
WBC	leukocyty
WOEST	*What is the Optimal antiplatElet and anticoagulant therapy in patients with OAC and coronary StenTing*
ZES	stent uwalniający zotarolimus
ZEUS	*Zotarolimus-eluting Endeavor sprint stent in Uncertain DES Candidates*

1. Przedmowa

Wytyczne i uaktualnienia przygotowane pod nadzorem Komisji ds. Wytycznych Postępowania (CPG) Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) są dokumentami podsumowującymi i oceniającymi wszystkie dostępne dane naukowe, a ich celem jest ułatwienie personelowi medycznemu wyboru najlepszych strategii postępowania u poszczególnych pacjentów z danym stanem chorobowym. Wytyczne i uaktualnione stanowiska przygotowane pod nadzorem CPR powinny być przydatne dla personelu medycznego w podejmowaniu decyzji w codziennej praktyce. Ostateczne decyzje dotyczące indywidualnych pacjentów muszą być podejmowane przez osobę/y zawodowo zajmujące się ochroną zdrowia i odpowiedzialną/e za leczenie, po konsultacji z pacjentem lub, w razie potrzeby, z jego opiekunem.

W ostatnich latach zarówno ESC, Europejskie Stowarzyszenie Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS), jak i inne towarzystwa oraz organizacje opublikowały wiele wytycznych i uaktualnionych stanowisk. Ze względu na ich wpływ na praktykę kliniczną określono kryteria jakości odnoszące się do opracowywania wytycznych, tak aby wszystkie decyzje stały się przejrzyste dla użytkowników tych dokumentów. Zalecenia dotyczące tworzenia i formułowania wytycznych ESC znajdują się na stronie internetowej ESC (http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines). Wytyczne ESC prezentują oficjalne stanowisko ESC dotyczące danego zagadnienia i są systematycznie uaktualniane.

Członkowie grupy roboczej, która opracowała niniejsze wytyczne, zostali wybrani przez ESC i EACTS spośród osób zawodowo zaangażowanych w leczenie pacjentów z omawianymi chorobami. Wybrani eksperci w tej dziedzinie dokonali dokładnego przeglądu opublikowanych wyników dotyczących postępowania w danym schorzeniu zgodnie z zasadami przyjętymi przez CPG i zaakceptowanymi przez EACTS. Dokonano krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych, w tym również stosunku korzyści do ryzyka. Poziom dowodów i siłę zaleceń odnoszących się do poszczególnych sposobów postępowania odpowiednio wyważono i skategoryzowano, posługując się uprzednio zdefiniowanymi klasyfikacjami, które przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Eksperci wchodzący w skład zespołów tworzących i recenzujących wytyczne wypełnili formularze deklaracji interesów dla wszystkich powiązań, które mogłyby być postrzegane jako rzeczywiste lub potencjalne źródło konfliktów interesów. Formularze te połączono w jeden dokument, który znajduje się na stronie internetowej ESC (http://www.escardio.org/guidelines). Wszelkie zmiany w deklaracji interesów, które nastąpiły w okresie przygotowywania wytycznych, były odnotowywane przez ESC, a formularze odpowiednio zaktualizowane. Grupa robocza otrzymała wsparcie finansowe wyłącznie od ESC, bez żadnego zaangażowania przemysłu medycznego.

Komisja ESC ds. Wytycznych Postępowania nadzoruje i koordynuje przygotowywanie nowych wytycznych i ich uaktualnień przez grupy robocze oraz inne grupy ekspertów. Komisja jest również odpowiedzialna za proces uzyskiwania akceptacji dla wytycznych. Przygotowane dokumenty są dokładnie analizowane i recenzowane przez CPG oraz zewnętrznych ekspertów, a w tym przypadku również przez ekspertów wyznaczonych przez EACTS. Po wprowadzeniu odpowiednich zmian dokumenty wydane przez CPG są akceptowane przez wszystkich ekspertów będących członkami grupy roboczej. Ostateczna wersja dokumentu zostaje przyjęta przez CPG do publikacji w czasopismach: *„European Heart Journal"* oraz *„European Journal of Cardio-Thoracic Surgery"*. Wytyczne opracowano po dokładnej analizie wiedzy naukowej i medycznej oraz wyników badań dostępnych w czasie pracy nad tym dokumentem.

Zadanie opracowania wytycznych ESC i EACTS obejmuje również tworzenie narzędzi edukacyjnych i programów wdrażania zaleceń, takich jak: skrócone wersje kieszonkowe, zestawy slajdów z najważniejszymi informacjami, a także wersje elektroniczne dla użytkowników urządzeń cyfrowych (typu smartfony itd.), jak również inne narzędzia edukacyjne w zależności od podjętej tematyki. Są to wersje skrócone, dlatego też w razie potrzeby należy się zawsze odnosić do pełnego tekstu wytycznych dostępnego bezpłatnie i bez ograniczeń na stronie internetowej ESC oraz „gościnnie" na stronie EHJ. Zaleca się, by krajowe towarzystwa naukowe należące do ESC tłumaczyły, wdrażały i rozpowszechniały wszystkie wytyczne ESC. Należy podkreślić potrzebę programowego wprowadzania do praktyki klinicznej nowych zaleceń, ponieważ wykazano, że może to korzystnie wpływać na wyniki leczenia.

Potrzebne są również badania przekrojowe i rejestry w celu potwierdzenia, że rzeczywista codzienna praktyka jest zgodna z tym, co zaleca się w wytycznych. W ten sposób będzie można zamknąć obieg, na który składają się wyniki badań klinicznych, przygotowywane wytyczne oraz oficjalne uaktualnione stanowiska, propagowanie ich oraz wprowadzanie w życie w ramach praktyki klinicznej.

Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej, aby w pełni uwzględniali niniejsze wytyczne i ich uaktualnienia przygotowane przez CPG we współpracy z EACTS, gdy dokonują oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia.

Tabela 1. Klasy zaleceń

Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania
Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne i skuteczne	Jest zalecane/jest wskazane
Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu	
Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć
Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć
Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się

Tabela 2. Poziomy wiarygodności danych

Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów

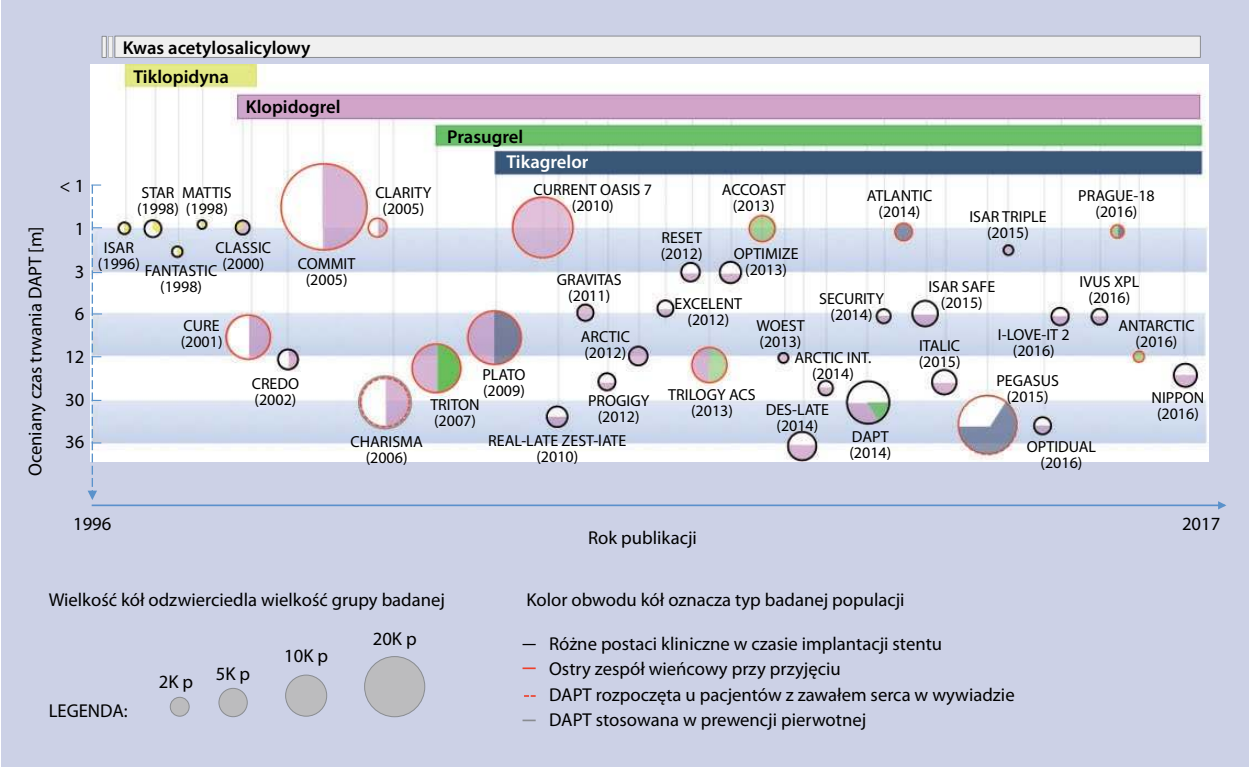
Dokumenty przygotowane przez CPG nie zdejmują jednak w jakikolwiek sposób z pracowników opieki zdrowotnej indywidualnej odpowiedzialności za podejmowanie właściwych, przemyślanych decyzji w zależności od konkretnych sytuacji, po konsultacji z danym chorym, a jeśli to wskazane i/lub konieczne, również z jego opiekunem. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa także odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich przepisywania/stosowania.

2. Wprowadzenie

Szacunkowa liczba pacjentów wymagających stosowania podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT), obejmującej połączenie kwasu acetylosalicylowego (ASA) i doustnego antagonistę płytkowego receptora $P2Y_{12}$ dla adenozyno-5'--difosforanu (ADP), jest znaczna i zwiększyła się w Europie w ostatnich latach. Na podstawie oszacowania populacyjnego z 2015 roku odpowiednio u ok. 1 400 000 i 2 200 000 pacjentów rocznie mogą istnieć wskazania do stosowania DAPT po przebyciu interwencji wieńcowej lub zawału serca (MI) [1].

W 2017 roku przypada 21. rocznica publikacji pierwszego randomizowanego badania klinicznego, w którym potwierdzono przewagę DAPT nad leczeniem przeciwkrzepliwym u pacjentów poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) (ryc. 1) [2]. Na podstawie ponad 35 randomizowanych badań klinicznych, obejmujących ponad 225 000 pacjentów, można stwierdzić, że DAPT należy do jednej z najlepiej przebadanych metod leczenia w obszarze medycyny sercowo-naczyniowej. Wraz z postępującym udoskonaleniem strategii stosowania antagonistów $P2Y_{12}$ — obejmujących początkowo leki bezpieczniejsze (od tiklopidyny do klopidogrelu), a następnie silniejsze i o bardziej przewidywalnym działaniu (od klopidogrelu do tikagreloru lub prasugrelu) — w badaniach naukowych jednocześnie analizowano kwestię optymalnego czasu trwania terapii. Konieczność poddawania ocenie schematów dłuższego stosowania DAPT wynikała początkowo z obaw związanych z występowaniem później i bardzo później zakrzepicy w stencie w przypadku implantacji pierwszej generacji stentów uwalniających lek (DES) [3]. Wraz z pojawieniem się bezpieczniejszych DES nowszej generacji i po uzyskaniu wyników najnowszych badań randomizowanych z grupą kontrolną (RCTs) zmienił się sposób widzenia, w jaki należy oceniać i stosować DAPT w praktyce klinicznej. Ogólnie DAPT wciąż pozostaje bardzo skutecznym leczeniem w ramach prewencji występowania zakrzepicy w stencie. Należy jednak zauważyć, że ryzyko związane z występowaniem później i (nawet bardziej) bardzo później zakrzepicy w stencie uległo znacznemu zmniejszeniu wraz z pojawieniem się DES nowszej generacji. Wydaje się zatem, że ryzyko krwawienia związane z wydłużeniem stosowania DAPT powyżej 1 roku nie jest usprawiedliwione uzyskaniem niewielkiej, bezwzględnej korzyści w zakresie prewencji wystąpienia bardzo późnej zakrzepicy w stencie. Z kolei, pojawiają się dowody, że DAPT powoduje redukcję ryzyka wystąpienia MI niezwiązanego ze stentem oraz udaru mózgu w obserwacji odległej. Dlatego też, po 21 latach prowadzenia badań, DAPT z leczenia lokalnego (tj. związanego z obecnością stentu) stała się strategią terapii systemowej (tj. umożliwiającej prewencję wystąpienia zamknięcia tętnicy związanego ze obecnością skrzepliny) i wiąże się z globalną ochroną pacjenta (ryc. 1).

Istnieją jednak pewne niejasności w obrębie środowiska medycznego dotyczące kwestii optymalnego rodzaju i czasu trwania DAPT u pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową (CAD) poddawanych lub niepoddawanych rewaskularyzacji wieńcowej [4]. Wynika to z pozornie sprzecznych obserwacji płynących z dostępnych badań oraz ograniczonej liczby danych dotyczących różnych podgrup pacjentów (np. osób



Rycina 1. Historia podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT) u pacjentów z chorobą wieńcową. Wielkość kół oznacza wielkość próby. Kolor obwodu w obrębie poszczególnych kół przedstawia, jakiego rodzaju populacje pacjentów włączono do poszczególnych badań. Kolory w obrębie danego koła pozwalają zidentyfikować lek(i) przeciwpłytkowy(e) w danym badaniu. Badania typu *head-to-head* porównujące podobny czas trwania dwóch różnych strategii przeciwpłytkowych przedstawiono w linii pionowej, natomiast badania oceniające różne czasy trwania terapii — w linii poziomej. Badania, w których oceniano różne strategie lub schematy terapii, ale nie analizowano czasu trwania lub rodzaju leczenia (np. leczenie wstępne w badaniu ACCOAST, dostosowana terapia w badaniu GRAVITAS, podwójna dawka klopidogrelu w badaniu CURRENT OASIS 7 itd.), przedstawiono za pomocą pojedynczego koloru identyfikującego antagonistę $P2Y_{12}$, który był oceniany w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym; K — 10^3; m — miesiące; p — pacjenci

w podeszłym wieku, z chorobami towarzyszącymi lub z wyższym ryzykiem krwawienia). W podgrupach tych bilans korzyści i ryzyka wynikających z DAPT może się różnić w porównaniu z tym obserwowanym w bardziej wyselekcjonowanych grupach pacjentów włączonych do badań. Dlatego też celem niniejszego uaktualnionego stanowiska jest przedstawienie zaleceń dotyczących DAPT u pacjentów z CAD.

2.1. WYNIKI KRÓTKOTERMINOWE I ODLEGŁE PO PRZEZSKÓRNEJ INTERWENCJI WIEŃCOWEJ

Patrz Dodatek internetowy.

2.2. RYZYKO ZAKRZEPICY W STENCIE W ZALEŻNOŚCI OD RODZAJU STENTU

Patrz Dodatek internetowy.

2.3. WYNIKI KRÓTKOTERMINOWE I ODLEGŁE PO POMOSTOWANIU AORTALNO-WIEŃCOWYM

Patrz Dodatek internetowy.

2.4. WYNIKI KRÓTKOTERMINOWE I ODLEGŁE U PACJENTÓW PO OSTRYM ZESPOLE WIEŃCOWYM LECZONYCH ZACHOWAWCZO

Patrz Dodatek internetowy.

3. Skuteczność i bezpieczeństwo podwójnej terapii przeciwpłytkowej i narzędzia do stratyfikacji ryzyka

Obecnie dostępne dowody naukowe przemawiają za tym, że DAPT zmniejsza ryzyko wystąpienia zakrzepicy w stencie w zakresie szerokiego spektrum: od zdarzeń ostrych do bardzo późnych. Jednak leczenie za pomocą DAPT powyżej 1 roku po przebyciu MI lub PCI wywiera większość korzystnego działania poprzez redukcję częstości występowania spontanicznego MI, który wiąże się z 15-procentowym odsetkiem śmiertelności [5]. Mimo to, ze względu na fakt,

że ciągła terapia przeciwpłytkowa wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, konieczne jest uwzględnianie tego ryzyka w odniesieniu do potencjalnych korzyści. Obecnie dostępne dowody naukowe wskazują, że ryzyko krwawienia u pacjentów stosujących DAPT wykazuje proporcjonalny związek z czasem jej trwania, zarówno w ciągu 1 roku, jak i w przypadku terapii trwającej dłużej niż 1 rok. Korzyści z przedłużonego stosowania DAPT, zwłaszcza w zakresie punktów końcowych dotyczących śmiertelności wydają się wysoce zależne od wcześniejszego wywiadu występowania chorób sercowo-naczyniowych (takich jak ostry zespół wieńcowy [ACS] w wywiadzie/MI *vs*. stabilna CAD). Ponadto powstały modele pozwalające przewidywać ryzyko krwawienia w trakcie przyjmowania DAPT. Dlatego też zasadne jest zindywidualizowane podejście oparte na ocenie ryzyka niedokrwienia *vs*. krwawienia.

3.1. PODWÓJNA TERAPIA PRZECIWPŁYTKOWA W CELU PREWENCJI ZAKRZEPICY W STENCIE

Patrz Dodatek internetowy.

3.2. PODWÓJNA TERAPIA PRZECIWPŁYTKOWA W CELU PREWENCJI WYSTĄPIENIA SPONTANICZNEGO ZAWAŁU SERCA

Patrz Dodatek internetowy.

3.3. PODWÓJNA TERAPIA PRZECIWPŁYTKOWA I ŚMIERTELNOŚĆ

Patrz Dodatek internetowy.

3.4. BEZPIECZEŃSTWO PODWÓJNEJ TERAPII PRZECIWPŁYTKOWEJ

Patrz Dodatek internetowy.

3.5. NARZĘDZIA DO STRATYFIKACJI RYZYKA NIEDOKRWIENIA I KRWAWIENIA

Ze względu na konieczność podejścia kompromisowego w zakresie ryzyka niedokrwienia *vs*. krwawienia dla dowolnego czasu trwania DAPT zastosowanie kart ryzyka może się okazać przydatne w dostosowaniu czasu trwania DAPT w celu maksymalnego zwiększenia ochrony przeciw niedokrwieniu i zminimalizowania ryzyka krwawienia u danego pacjenta [6]. Większość często stosowanych skal ryzyka służących do oceny zdarzeń niedokrwiennych [7–9] i poważnych krwawień [10–12] była pierwotnie stworzona i walidowana w celu przewidywania zdarzeń występujących głównie w trakcie hospitalizacji lub we wczesnym okresie poszpitalnym [13, 14]. W konsekwencji, wykorzystanie tych skal do podejmowania decyzji o czasie trwania DAPT jest problematyczne, ponieważ niewiele jest danych określających ich przydatność w planowaniu czasu trwania DAPT [13]. Z kolei powinno się priorytetowo stosować skale ryzyka, które były specjalnie zaprojektowane w celu planowania i uzasadniania podejmowanych decyzji dotyczących czasu trwania DAPT, w stosunku do innych dostępnych kart ryzyka (tab. 3).

Skalę DAPT stworzono na podstawie danych uzyskanych od 11 648 chorych włączonych do badania DAPT i była ona początkowo walidowana u 8136 pacjentów objętych badaniem *Patient-Related Outcomes With Endeavor vs. Cypher Stenting* (PROTECT) [15]. Zidentyfikowano 9 czynników (wiek, zastoinowa niewydolność serca/niska frakcja wyrzutowa lewej komory [LVEF], stentowanie pomostu żylnego, MI przy przyjęciu, MI lub PCI w wywiadzie, cukrzyca, średnica stentu < 3 mm, palenie tytoniu i stent uwalniający paklitaksel). W rezultacie powstała skala obejmująca wartości od –2 do +10 punktów. W badaniu DAPT wynik oznaczający wysokie ryzyko (tj. ≥ 2) pozwalał zidentyfikować pacjentów, u których wystąpiła redukcja ryzyka w zakresie występowania MI/zakrzepicy w stencie i zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz naczyniowo-mózgowych (liczba pacjentów wymagających leczenia [NNT] w celu uzyskania korzyści w postaci redukcji zdarzeń niedokrwiennych = 34) po wydłużonym, 30-miesięcznym okresie stosowania DAPT. Wykazano jedynie niewielki wzrost ryzyka krwawienia (NNT dla szkodliwego efektu = 272). Z kolei, wynik oznaczający niskie ryzyko (< 2) pozwalał wyodrębnić chorych włączonych do badania DAPT, którzy nie uzyskali jakiejkolwiek redukcji zdarzeń niedokrwiennych w wyniku wydłużenia stosowania DAPT oraz charakteryzowali się istotnie zwiększonym ryzykiem umiarkowanych/poważnych krwawień (NNT dla szkodliwego efektu = 64). Ponieważ w badaniu PROTECT czas trwania DAPT nie podlegał randomizacji, jedynie u pacjentów w badaniu DAPT wykazano jak dotąd przydatność skali DAPT w planowaniu czasu trwania leczenia. Konieczna jest dodatkowa walidacja skali DAPT w celu planowania czasu trwania DAPT, zwłaszcza w kontekście mniejszej liczby odpowiednio dobranych pacjentów, w porównaniu z chorymi włączonymi do badania DAPT i poddawanymi jedynie leczeniu za pomocą DES nowej generacji.

Na podstawie rejestru *Patterns of Nonadherence to Antiplatelet Regimens in Stented Patients* (PARIS) powstały również dwie niezależne skale predykcyjne wystąpienia krwawienia [wiek, wskaźnik masy ciała, palenie tytoniu, niedokrwistość, klirens kreatyniny [CrCl] i terapia potrójna przy wypisywaniu ze szpitala) oraz MI lub zakrzepicy w stencie (cukrzyca, ACS, palenie tytoniu, CrCl, PCI w wywiadzie i pomostowanie aortalno-wieńcowe [CABG] w wywiadzie) [16]. PARIS było prospektywnym, wieloośrodkowym badaniem obserwacyjnym obejmującym pacjentów poddawanych PCI z implantacją stentu w Stanach Zjednoczonych i w Europie. Badanie to zaprojektowano w celu oceny różnych sposobów zaprzestania stosowania DAPT oraz analizy wpływu tych sposobów na występowanie dalszych niepożądanych zdarzeń klinicznych [17]. Rejestr ten obejmował pacjentów ze wskazaniami do doustnej antykoagulacji. Przydatność skal ryzyka krwawienia

Tabela 3. Zwalidowane skale ryzyka służące do podejmowania decyzji o czasie trwania podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT)

	Skala PRECISE-DAPT [18]	Skala DAPT [15]	
Czas zastosowania	W trakcie stentowania tętnicy wieńcowej	Po 12 miesiącach niepowikłanej DAPT	
Ocenione strategie czasu trwania DAPT	Krótkotrwała DAPT (3–6 miesięcy) *vs*. standardowa/długotrwała DAPT (12–24 miesiące)	Standardowa DAPT (12 miesięcy) *vs.* długotrwała DAPT (30 miesięcy)	
Obliczenie wyniku[a]	Hb ≥12 11-5 11 10-5 ≤10 WBC ≤5 8 10 12 14 16 18 ≥20 Wiek ≤50 60 70 80 ≥90 CrCl ≥100 80 60 40 20 0 Krwawienie w wywiadzie Nie Tak Uzyskana punktacja 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30	Wiek	
		≥ 75	–2 pkt
		Od 65 do < 75	–1 pkt
		< 65	0 pkt
		Palenie tytoniu	+1 pkt
		Cukrzyca	+1 pkt
		MI przy przyjęciu	+1 pkt
		PCI lub MI w wywiadzie	+1 pkt
		Stent uwalniający paklitaksel	+1 pkt
		Średnica stentu < 3 mm	+1 pkt
		CHF lub LVEF < 30%	+2 pkt
		Stent w pomoście żylnym	+2 pkt
Zakres punktowy	Od 0 do 100 punktów	Od –2 do 10 punktów	
Sugerowane punkty odcięcia do podjęcia decyzji	Wynik ≥ 25 → Krótkotrwała DAPT Wynik < 25 → Standardowa/długotrwała DAPT	Wynik ≥ 2 → Długotrwała DAPT Wynik < 2 → Standardowa DAPT	
Kalkulator	www.precisedaptscore.com	www.daptstudy.org	

CHF — zastoinowa niewydolność serca; CrCl — klirens kreatyniny; Hb — hemoglobina; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; MI — zawał serca; PCI — przezskórna interwencja wieńcowa; PRECISE-DAPT — *PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy*; WBC — leukocytoza

[a]W przypadku skali PRECISE-DAPT zastosuj nomogram punktowy: zaznacz wartość dla każdej z pięciu zmiennych i wyznacz pionową linię dochodzącą do osi punktowej w celu ustalenia liczby punktów uzyskanych dla poszczególnej zmiennej klinicznej. Następnie zsumuj punkty uzyskane dla poszczególnych zmiennych w celu ustalenia ostatecznego wyniku. Na dodatkowej rycinie 1 przedstawiono przykład praktycznego przypadku do obliczenia punktacji. W przypadku skali DAPT należy zsumować dodatnie punkty dla każdej zmiennej i następnie odjąć punkty dla wieku w celu uzyskania ostatecznej punktacji.

i/lub niedokrwienia na podstawie wyników badania PARIS w określaniu czasu trwania DAPT jest wciąż niejasna. Czas trwania terapii nie podlegał bowiem randomizacji w badaniu PARIS, a w żadnym jak dotąd badaniu nie posłużono się wynikami tych skal w celu ustalenia rodzaju lub czasu trwania DAPT. Wysokie ryzyko niedokrwienia obserwowano u ok. 40% pacjentów z grupy wysokiego ryzyka krwawienia [16], a u 65,3% chorych stwierdzono niskie ryzyko niedokrwienia i krwawienia [16]. Dlatego też niejasna pozostaje kwestia, w jaki sposób należy ustalać czas trwania DAPT poprzez jednoczesną ocenę cech ryzyka niedokrwienia i krwawienia w odniesieniu do badania PARIS.

Do badania *PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual AntiPlatelet Therapy* (PRECISE-DAPT) włączono 14 963 pacjentów z CAD, którzy zostali poddawani elektywnej, pilnej lub nagłej PCI. Utworzono 5-elementowy algorytm predykcyjny (wiek, CrCl, hemoglobina, liczba leukocytów i występowanie spontanicznego krwawienia w wywiadzie) dla wystąpienia pozaszpitalnego krwawienia u pacjentów poddanych DAPT [18].

Zdolność predykcyjną tej nowej skali oceniono w kohorcie derywacyjnej i zwalidowano u odpowiednio 8595 i 6172 pacjentów leczonych za pomocą PCI w badaniu *PLATelet inhibition and patient Outcomes* (PLATO) i rejestrze Bern PCI [19, 20]. Skala PRECISE-DAPT pozwoliła uzyskać poprawę wskaźników IDI (*integrated discrimination improvement*) oraz RI (*reclassification improvement*) w dwóch kohortach walidacyjnych w porównaniu ze skalą krwawienia PARIS [18]. Przydatność tej skali oceniono również u pacjentów zrandomizowanych do różnych okresów stosowania DAPT (n = 10 081) w celu identyfikacji wpływu długiego (12–24 miesiące) lub krótkiego (3–6 miesięcy) czasu trwania leczenia na występowanie incydentów krwawienia i niedokrwienia w stosunku do wyjściowego ryzyka krwawienia. Zaobserwowano, że wydłużone stosowanie DAPT u osób uznanych za pacjentów wysokiego ryzyka krwawienia na podstawie skali PRECISE-DAPT (wynik w skali PRECISE-DAPT ≥ 25) nie korelowało z korzystnym działaniem w zakresie ochrony przed incydentami niedokrwienia, lecz wiązało się z istotnym wzrostem ryzyka krwawienia (NNT dla szkodliwego efektu = 38) [18]. Z kolei jednak dłuższy czas terapii u pacjentów bez wysokiego ryzyka krwawienia (wynik w skali PRECISE-DAPT < 25) nie był związany ze wzrostem incydentów krwawień, lecz zaobserwowano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego dotyczącego niedokrwienia w postaci MI, potwierdzonej zakrzepicy w stencie, udaru mózgu i częstości ponownej rewaskularyzacji tego samego naczynia (NNT

Zastosowanie skal ryzyka jako wskazówki do ustalenia czasu trwania podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT)

Zalecenia	Klasa[a]	Poziom[b]
Można rozważyć zastosowanie skal ryzyka[c] zaprojektowanych do oceny korzyści i ryzyka związanego z różnym czasem trwania DAPT [15, 18]	IIb	A

[a]Klasa zaleceń
[b]Poziom wiarygodności danych
[c]Obecnie skale DAPT i PRECISE-DAPT spełniają te wymagania.

dla korzystnego efektu = 65) [18]. Wybór krótszego niż 12 miesięcy czasu stosowania leczenia przeciwpłytkowego u pacjentów z uznanym, wysokim ryzykiem krwawienia może zatem zapobiec ich narażeniu na wystąpienie krwawień. U chorych, u których ryzyko krwawienia nie jest wysokie, można natomiast, w przypadku dobrej tolerancji, zastosować leczenie o standardowym czasie trwania (tj. 12 miesięcy) lub wydłużone (tj. > 12 miesięcy).

Żaden z przedstawionych powyżej modeli przewidywania ryzyka nie został prospektywnie oceniony w warunkach RCTs. Dlatego też wartość tych modeli w poprawianiu wyników leczenia pacjentów pozostaje wciąż niejasna.

3.6. RODZAJE ANTAGONISTÓW $P2Y_{12}$ I CZAS ROZPOCZĘCIA TERAPII

Klopidogrel. Klopidogrel charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa niż tiklopidyna, głównie w aspekcie alergii, zaburzeń skórnych lub żołądkowo-jelitowych oraz neutropenii, przy podobnym stopniu i zakresie hamowania $P2Y_{12}$, a także ryzyku krwawienia [21, 22]. Znaczną zmienność odpowiedzi farmakodynamicznej na tiklopidynę i klopidogrel przypisuje się kilku czynnikom, z uwzględnieniem polimorfizmów genetycznych [22]. W rozdziale 4 omówiono dowody naukowe dotyczące optymalnego czasu leczenia klopidogrelem po PCI.

Prasugrel. Prasugrel umożliwia osiągnięcie szybszego, większego i bardziej stałego stopnia zahamowania $P2Y_{12}$ w porównaniu z klopidogrelem. Prasugrel wymaga dwóch etapów metabolicznych w celu powstania jego aktywnego metabolitu, który jest chemicznie podobny do aktywnego metabolitu klopidogrelu. Do badania *Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TRITON-TIMI 38) włączono pacjentów z ACS, którzy wcześniej nie stosowali antagonistów $P2Y_{12}$, w przypadku których uznano, że anatomia tętnic wieńcowych jest odpowiednia do wykonania PCI lub chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) kierowanych na pierwotną PCI [23]. W obu ramionach badania czas trwania DAPT wynosił do 15 miesięcy. Złożony punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI niezakończony zgonem lub udar mózgu) wystąpił u 9,3% osób leczonych prasugrelem i u 11,2% chorych stosujących klopidogrel (hazard względny [HR] 0,82; 95% przedział ufności [CI] 0,73–0,93; p = 0,002) i głównie wynikał z istotnej redukcji ryzyka wystąpienia MI (z 9,2% do 7,1%; względne zmniejszenie ryzyka [RRR] 23,9%; 95% CI 12,7–33,7; p < 0,001) [23]. Nie stwierdzono jakiejkolwiek różnicy w częstości występowania udaru mózgu niezakończonego zgonem lub zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Stosowanie prasugrelu wiązało się z istotnym wzrostem częstości poważnych krwawień niezwiązanych z CABG wg *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) (2,4% *vs*. 1,8%; HR 1,32; 95% CI 1,03–1,68; p = 0,03). Zaobserwowano zarówno istotnie wyższy odsetek krwawień zagrażających życiu przy zastosowaniu prasugrelu, w porównaniu z klopidogrelem (1,4% *vs*. 0,9%; HR 1,52; 95% CI 1,08–2,13; p = 0,01), jak również wzrost krwawień zakończonych zgonem (0,4% *vs*. 0,1%; HR 4,19; 95% CI 1,58–11,11; p = 0,002). Ponadto stwierdzono istotnie wyższy odsetek krwawień związanych z CABG w przypadku pacjentów leczonych prasugrelem (13,4% *vs*. 3,2%; HR 4,72; 95% CI 1,90–11,82; p < 0,001). Uzyskano dowody na bezpośrednią szkodliwość prasugrelu u pacjentów z wywiadem zdarzeń naczyniowo-mózgowych. Ponadto nie stwierdzono wyraźnych korzyści klinicznych u osób ≥ 75. roku życia oraz u chorych z niską masą ciała (< 60 kg) [23]. Prasugrel nie został przebadany u pacjentów z ACS leczonych zachowawczo w ramach badania TRITON-TIMI 38. W badaniu *Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes* (TRILOGY ACS), do którego włączono wyłącznie pacjentów z ACS leczonych zachowawczo, pierwotny punkt końcowy obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI lub udar mózgu u pacjentów poniżej 75. roku życia wystąpił u 13,9% chorych z grupy przyjmującej prasugrel i u 16% osób z grupy stosującej klopidogrel (HR 0,91; 95% CI 0,79–1,05; p = 0,21), przy medianie obserwacji wynoszącej 17 miesięcy [24]. Podobne wyniki uzyskano w populacji ogólnej (tj. również uwzględniającej osoby w podeszłym wieku). Z tego powodu prasugrel nie jest wskazany u pacjentów z ACS leczonych zachowawczo.

Wyniki badania TRITON-TIMI 38 upoważniają do stosowania prasugrelu lub klopidogrelu u chorych po koronarografii, jeśli są wskazania do wykonania PCI. Leczenie wstępne jest dopuszczalne jedynie u pacjentów z STEMI poddawanych pierwotnej interwencji (n = 2438).

W celu porównania strategii podania prasugrelu w momencie wykonania PCI z powodu STEMI (ze wstępnym podaniem tego leku przed angiografią) w badaniu *A Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention Or as Pretreatment At the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST-Elevation Myocardial Infarction* (ACCOAST) 4033 pacjentów z NSTEMI zakwalifikowanych do koronarografii w ciągu 2–48 h po randomizacji przypisano do grupy, która otrzymała prasugrel (dawka nasycająca 30 mg) przed koronarografią (leczenie wstępne) lub placebo (grupa kontro-

lna) [25]. W przypadku, gdy wskazane było wykonanie PCI, w grupie poddanej leczeniu wstępnemu podawano w czasie PCI dodatkową dawkę 30 mg prasugrelu, natomiast w grupie stosującej placebo podawano 60 mg prasugrelu. Częstość występowania pierwotnego punktu końcowego w ocenie skuteczności składającego się ze zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI, udaru mózgu, pilnej rewaskularyzacji lub terapii ratunkowej za pomocą inhibitora glikoproteiny (GP) IIb/IIIa (ratunkowe zastosowanie inhibitora GP IIb/IIIa) do 7. dnia nie różniła się istotnie między dwiema grupami (HR dla grupy leczonej wstępnie: 1,02, 95% CI 0,84–1,25; p = 0,81) [25]. Częstość kluczowych punktów końcowych w ocenie bezpieczeństwa w zakresie wszystkich incydentów poważnych krwawień w skali TIMI, zarówno związanych, jak i niezwiązanych z CABG, do 7. dnia była zwiększona u osób poddanych leczeniu wstępnemu (HR 1,90; 95% CI 1,19–3,02; p = 0,006). Częstości występowania poważnych oraz zagrażających życiu krwawień w skali TIMI niezwiązanych z CABG uległy zwiększeniu odpowiednio 3- i 6-krotnie. Leczenie wstępne nie powodowało redukcji częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego wśród pacjentów poddawanych PCI (69% osób), lecz zwiększało częstość występowania poważnych krwawień wg skali TIMI w ciągu 7 dni [25].

Dlatego też prasugrel nie jest wskazany u pacjentów z ACS, u których nieznana jest anatomia tętnic wieńcowych i nie ma jasno ustalonych wskazań do wykonania PCI. Wyjątek stanowią chorzy z STEMI skierowani do wykonania natychmiastowej koronarografii i — w razie wskazań klinicznych — PCI.

W badaniu DAPT 3461 pacjentów (34,7% całkowitej populacji badanej), którzy byli leczeni prasugrelem w ciągu pierwszych 12 miesięcy po interwencji, zostało losowo przydzielonych do grupy, w której odstawiono lek lub do grupy kontynuującej terapię przez dodatkowe 18 miesięcy [26]. Nie randomizowano rodzaju antagonisty $P2Y_{12}$ lub typu stentu. Największą grupę pacjentów leczonych prasugrelem (n = 2191) uzyskano w badaniu *Taxus Liberte Post Approval Study* (TL-PAS). Było to prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte badanie, które powstało w celu dokonania przeglądu wyników klinicznych zastosowania stentu uwalniającego paklitaksel, Taxus Liberte, w rutynowej praktyce klinicznej w Stanach Zjednoczonych [27]. Pacjenci włączeniu do TL-PAS otrzymywali w warunkach otwartych prasugrel i dodatkowo ASA przez 12 miesięcy po implantacji stentu. Rekrutacja nie była ograniczona do chorych z ACS (tj. osób z akceptowanym wskazaniem do prasugrelu). Częstości zgonów i udarów mózgu były podobne w obu grupach, lecz częstość MI uległa istotnej redukcji u pacjentów przyjmujących prasugrel przez dłuższy czas (1,9% *vs*. 7,1%; HR 0,255; p < 0,001). Częstość jednego z punktów końcowych badania DAPT, zakrzepica w stencie, również zmniejszyła się w grupie dłużej leczonej (0,2% *vs*. 2,9%; HR 0,063; p < 0,001). Punkt końcowy w ocenie bezpieczeństwa dotyczący wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego krwawienia w badaniu *Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries* (GUSTO) był częstszy u pacjentów kontynuujących przyjmowanie prasugrelu do 30 miesięcy, lecz różnica ta nie była istotna statystycznie (2,4% *vs*. 1,7%, HR 1,438; p = 0,234) [27]. Nie dostarczono żadnych danych dotyczących analiz w obrębie podgrup u pacjentów leczonych prasugrelem w związku ze wskazaniami do PCI (tj. ACS *vs*. stabilna CAD) lub rodzajem implantowanego stentu (tj. stentu uwalniającego paklitaksel *vs*. inne rodzaje stentów).

Tikagrelor. Tikagrelor należy do nowej klasy chemicznej — cyklopentylotriazolopirymidyny — i jest bezpośrednim, doustnym, odwracalnym antagonistą $P2Y_{12}$, a jego okres półtrwania w osoczu wynosi ok. 12 h. W badaniu PLATO wykazano, że tikagrelor był lepszy niż klopidogrel u pacjentów z ACS, którzy niezależnie od ostatecznej strategii rewaskularyzacji (tj. planowe lub nieplanowe postępowanie inwazyjnie), byli wstępnie leczeni klopidogrelem przy przyjęciu do szpitala [20]. Pacjentów z ACS bez uniesienia odcinka ST (NSTE-ACS) z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem (z zaplanowanym postępowaniem zachowawczym albo inwazyjnym) bądź z STEMI, zakwalifikowanych do pierwotnej PCI, poddano randomizacji do grupy przyjmującej albo klopidogrel 75 mg dziennie, z dawką nasycającą 300 mg, albo do grupy przyjmującej tikagrelor w dawce nasycającej 180 mg, a następnie 90 mg dwa razy dziennie [20]. Pacjenci poddawani PCI mieli możliwość otrzymania dodatkowej, zaślepionej dawki nasycającej 300 mg klopidogrelu (całkowita dawka nasycająca 600 mg) lub placebo i mieli również zalecenie przyjmowania dodatkowej dawki 90 mg tikagreloru (lub placebo), jeśli upłynęło > 24 h od zastosowania wyjściowej dawki nasycającej. Leczenie kontynuowano do 12 miesięcy z minimalnym, zamierzonym okresem trwania terapii wynoszącym 6 miesięcy i medianą czasu stosowania badanego leku wynoszącą 9 miesięcy [20].

W całej kohorcie zaobserwowano występowanie pierwszorzędowego, złożonego punktu końcowego w ocenie skuteczności leczenia (zgon z przyczyn naczyniowych, MI lub udar mózgu) u 9,8% pacjentów z grupy przyjmującej tikagrelor i u 11,7% chorych otrzymujących klopidogrel (HR 0,84; 95% CI 0,77–0,92; p < 0,001) [20]. Zgodnie z wcześniej zdefiniowanym planem analizy statystycznej zaobserwowano istotną redukcję częstości zgonów z przyczyn naczyniowych — z 5,1% do 4% (HR 0,79; 95% CI 0,69–0,91; p = 0,001) oraz z powodu MI — z 6,9% do 5,8% (HR 0,84; 95% CI 0,75–0,95; p = 0,005). Nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie częstości udarów mózgu (1,3% *vs*. 1,5%; p = 0,22). Częstość potwierdzonej zakrzepicy w stencie zmniejszyła się z 1,9% do 1,3% (p < 0,01), a śmiertelności całkowitej — z 5,9% do 4,5% (p < 0,001). Ogólnie, nie stwierdzono istotnych różnic w częstości zdefiniowanych w badaniu PLATO incydentów poważnych krwawień między grupami

przyjmującymi klopidogrel i tikagrelor (odpowiednio: 11,2% *vs*. 11,6%; p = 0,43). Odsetek poważnych krwawień niezwiązanych z CABG zwiększył się z 3,8% w grupie otrzymującej klopidogrel do 4,5% w grupie przyjmującej tikagrelor (HR 1,19; 95% CI 1,02–1,38; p = 0,03). Częstość poważnych krwawień związanych z CABG była podobna w przypadku stosowaniu tikagreloru oraz klopidogrelu (odpowiednio: 7,4% *vs*. 7,9%; p = 0,32). Nie stwierdzono różnic w obrębie dwóch grup w zakresie częstości występowania krwotoków zakończonych zgonem (0,3% w obu grupach). Przewaga tikagreloru nad klopidogrelem w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego oraz zgonów sercowo-naczyniowych lub śmiertelności całkowitej była zgodnie potwierdzona w ramach różnych strategii postępowania, tj. zarówno u pacjentów poddawanych PCI, leczonych zachowawczo, jak i chorych, którzy zostali skierowani na CABG [20].

Dotychczas nie powstało żadne badanie, w którym oceniano by wartość wczesnego (tj. przed koronarografią) w stosunku do opóźnionego (tj. po koronarografii) zastosowania tikagreloru u pacjentów z NSTE-ACS. Do badania *Administration of Ticagrelor in the Cath Lab or in the Ambulance for New ST Elevation Myocardial Infarction to Open the Coronary Artery* (ATLANTIC) włączono 1862 pacjentów z STEMI trwającym < 6 h i porównano zastosowanie tikagreloru w okresie przedszpitalnym (w karetce) *vs*. w trakcie hospitalizacji (w pracowni cewnikowania) [28]. Pierwszorzędowe punkty końcowe stanowiły: odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono ≥ 70% rezolucji uniesienia odcinka ST przed PCI i odsetek pacjentów, u których nie zaobserwowano przepływu TIMI 3 w tętnicy odpowiedzialnej za zawał w trakcie początkowej koronarografii. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały częstość występowania poważnych, niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) i rozpoznanej zakrzepicy w stencie w ciągu 30 dni. Mediana różnicy czasu między dwoma strategiami terapii wyniosła 31 min. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych między grupami poddanymi leczeniu wstępnemu i terapii w szpitalu. Odsetek rozpoznanej zakrzepicy w stencie był niższy wśród pacjentów leczonych w warunkach przedszpitalnych niż wśród chorych poddanych terapii w szpitalu (0% vs. 0,8%; p = 0,008 w ciągu pierwszych 24 h; 0,2% *vs*. 1,2%; p = 0,02 w ciągu 30 dni). Częstość poważnych zdarzeń krwotocznych była niska i prawie identyczna w dwóch grupach, bez względu na przyjętą definicję krwawienia [28].

W badaniu *Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin–Thrombolysis in Myocardial Infarction* (PEGASUS) oceniano znaczenie stosowania tikagreloru w czasie ponad 12 miesięcy u pacjentów z ACS w wywiadzie, co opisano w rozdziale 4 [29].

Antagoniści $P2Y_{12}$ u pacjentów z STEMI leczonych za pomocą fibrynolizy. Klopidogrel jest jedynym antagonistą $P2Y_{12}$, który został przebadany u pacjentów z STEMI poddawanych leczeniu wstępnemu za pomocą fibrynolizy [31, 32]. Jedynie u osób w wieku ≤ 75 lat przebadano zastosowanie dawki nasycającej klopidogrelu wynoszącej 300 mg [31]. W badaniu *STrategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction* (STREAM), które nie było badaniem specyficznie oceniającym znaczenie klopidogrelu, pacjenci w wieku 75 lat lub więcej otrzymywali klopidogrel bez dawki nasycającej (tj. rozpoczynano podawanie leku od dawki 75 mg raz dziennie), w połączeniu z połową dawki leku fibrynolitycznego [30]. Dlatego też podawanie dawki nasycającej klopidogrelu u pacjentów w podeszłym wieku wymaga podejmowania decyzji w sposób indywidualny. Podczas gdy prasugrel [33] lub tikagrelor [20] były podawane zgodnie z protokołem, odpowiednio u pacjentów leczonych wcześniej za pomocą fibrynolizy i nieotrzymujących wcześniej antagonistów $P2Y_{12}$ lub u osób przyjmujących wcześniej klopidogrel, nie ma wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa ich stosowania podczas lub tuż po włączeniu leczenia fibrynolitycznego.

Czas rozpoczęcia stosowania antagonisty $P2Y_{12}$. Dowody (i ich brak) dotyczące optymalnego czasu rozpoczęcia stosowania antagonistów $P2Y_{12}$ zostały obszernie omówione w poprzednich wytycznych [34] i poddane analizie w innych dokumentach [35, 36]. Rozsądnym podejściem jest rozpoczęcie leczenia antagonistą $P2Y_{12}$ na podstawie przedziałów czasowych w których dany lek oceniano w ramach badań rejestracyjnych (tj. rozpoczęcie terapii tak szybko, jak to możliwe i bezpieczne w przypadku klopidogrelu i tikagreloru lub po ustaleniu wskazań do wykonania PCI na podstawie anatomii tętnic wieńcowych w przypadku prasugrelu). Decyzja o wstrzymaniu wczesnego podania antagonistów $P2Y_{12}$ może również zależeć od planowanego zastosowania kangreloru w pracowni hemodynamicznej, co zapewnia natychmiastowe zahamowanie docelowych receptorów u pacjentów, którzy wcześniej nie przyjmowali antagonistów $P2Y_{12}$. Czas rozpoczęcia stosowania antagonistów $P2Y_{12}$ u pacjentów otrzymujących wlew kangreloru w trakcie PCI powinien być ustalony, biorąc pod uwagę specyfikę poszczególnych preparatów [37]. Tikagrelor może być włączony w każdym czasie przed, w trakcie lub pod koniec wlewu kangreloru. Zaleca się natomiast zastosowanie klopidogrelu lub prasugrelu z chwilą zaprzestania wlewu kangreloru (lub w ciągu 30 min przed zakończeniem wlewu w przypadku prasugrelu) [37]. Konieczne są jednak dalsze badania porównawcze skuteczności i bezpieczeństwa rutynowego, wczesnego stosowania antagonisty $P2Y_{12}$ *vs*. włączenia kangreloru w pracowni hemodynamicznej u pacjentów z ACS poddawanych terapii inwazyjnej. W przypadku znanej anatomii tętnic wieńcowych lub gdy prawdopodobieństwo PCI jest wysokie (jak u osób z STEMI), istnieją dowody i ogólny konsensus, że korzyść z wczesnego zastosowania doustnych antagonistów $P2Y_{12}$ przewyższa jakiekolwiek potencjalne ryzyko. Z kolei, nie ma przekonujących danych, że korzyści z wczesnego włączenia antagonistów $P2Y_{12}$ przewyższają możliwe ryzyko u pacjentów ze stabilną CAD poddawanych diagnostycznej koronarografii.

3.7. SPOSOBY MINIMALIZOWANIA RYZYKA KRWAWIENIA W TRAKCIE PODWÓJNEJ TERAPII PRZECIWPŁYTKOWEJ

Zdarzenia krwotoczne po skutecznej PCI niezależnie wiążą się ze zwiększoną śmiertelnością i chorobowością, a związek ten jest prawdopodobnie przyczynowy [41, 42]. Dlatego też należy podjąć wszelkie możliwe środki w celu zminimalizowania ryzyka krwawienia. Podstawowym sposobem jest indywidualizacja leczenia, która obejmuje identyfikację czynników ryzyka krwawienia, dostęp promieniowy, odpowiednie dawkowanie leków, stosowanie inhibitorów pompy protonowej (IPP) i wybór właściwego antagonisty $P2Y_{12}$.

Dostęp naczyniowy. *Minimazing Adverse Haemorrhagic Events by Transradial Access Site and Systemic Implementation of angioX* (MATRIX) jest najbardziej współczesnym i największym badaniem dotyczącym wyboru dostępu naczyniowego. Włączono do niego 8404 pacjentów z ACS. Chorzy zostali losowo przydzieleni do grup, w których zastosowano dostęp promieniowy lub udowy [43]. Jeden z dwóch pierwszorzędowych punktów, którym był MACE w okresie 30 dni — zdefiniowany jako zgon, MI lub udar mózgu, wystąpił u 8,8% pacjentów z dostępem od tętnicy promieniowej i u 10,3% chorych z dostępem od tętnicy udowej (ryzyko względne [RR] 0,85; 95% CI 0,74–0,99; dwustronne p = 0,031; oficjalnie nieistotne przy założonym α wynoszącym 0,025). Drugi pierwszorzędowy punkt końcowy, który obejmował kliniczne, niepożądane zdarzenia netto (NACE) (MACE lub poważne krwawienie niezwiązane z CABG na podstawie *Bleeding*

Zalecenia dotyczące wyboru i czasu stosowania antagonisty $P2Y_{12}$

Zalecenia	Klasa[a]	Poziom[b]
U pacjentów z ACS, bez względu na początkową strategię leczenia, zaleca się zastosowanie tikagreloru (dawka nasycająca 180 mg, następnie 90 mg dwa razy dziennie) w połączeniu z ASA[c], jeśli nie ma przeciwwskazań. Zalecenie to dotyczy również chorych leczonych początkowo klopidogrelem (który należy odstawić w momencie rozpoczęcia podawania tikagreloru) [20]	I	B
U pacjentów z ACS poddawanych PCI zaleca się stosowanie prasugrelu (dawka nasycająca 60 mg, następnie 10 mg dziennie) w połączeniu z ASA: w przypadku NSTE-ACS u osób nieotrzymujących wcześniej antagonistów $P2Y_{12}$ lub u pacjentów ze STEMI leczonych początkowo zachowawczo, jeśli potwierdzono wskazania do PCI lub w przypadku chorych ze STEMI poddawanych natychmiastowej koronarografii[c], chyba że istnieje wysokie ryzyko zagrażającego życiu krwawienia lub występują inne przeciwwskazania [23]	I	B
Wstępne leczenie z zastosowaniem antagonisty $P2Y_{12}$ zaleca się na ogół u pacjentów, u których znana jest anatomia tętnic wieńcowych i podjęto decyzję o przeprowadzeniu PCI, jak również u chorych ze STEMI [20, 23, 38]	I	A
U pacjentów z NSTE-ACS poddawanych leczeniu inwazyjnemu należy jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania rozważyć zastosowanie tikagreloru (dawka nasycająca 180 mg, następnie 90 mg dwa razy dziennie) lub klopidogrelu (dawka nasycająca 600 mg, następnie 75 mg dziennie), jeśli nie ma możliwości włączenia tikagreloru	IIa	C
U pacjentów ze stabilną CAD można rozważyć leczenie wstępne z zastosowaniem klopidogrelu, jeśli istnieje wysokie prawdopodobieństwo przeprowadzenia PCI	IIb	C
U pacjentów ze stabilną CAD poddawanych implantacji stentu do tętnicy wieńcowej i u chorych z ACS, którzy nie mogą otrzymywać tikagreloru lub prasugrelu, z uwzględnieniem osób z wywiadem krwawienia wewnątrzczaszkowego lub wskazaniem do stosowania OAC, zaleca się podawanie klopidogrelu (dawka nasycająca 600 mg, następnie 75 mg dziennie) w połączeniu z ASA [20, 23, 39, 40]	I	A
U pacjentów ze STEMI, u których zastosowano trombolizę, zaleca się podanie klopidogrelu (dawka nasycająca 300 mg u pacjentów ≤ 75. roku życia, następnie 75 mg dziennie) w połączeniu z ASA [31, 32]	I	A
Można rozważyć zastosowanie tikagreloru lub prasugrelu w połączeniu z ASA zamiast klopidogrelu u pacjentów ze stabilną CAD poddawanych PCI, po rozważeniu ryzyka niedokrwienia (np. wysoka punktacja w skali SYNTAX, zakrzepica w stencie w wywiadzie, lokalizacja i liczba implantowanych stentów) oraz krwawienia (np. z uwzględnieniem skali PRECISE-DAPT)	IIb	C
Nie zaleca się stosowania prasugrelu u pacjentów z NSTE-ACS, u których nieznana jest anatomia tętnic wieńcowych [25]	III	B

ACS — ostry zespół wieńcowy; ASA — kwas acetylosalicylowy; CAD — choroba wieńcowa; NSTE-ACS — ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST; OAC — doustny lek przeciwkrzepliwy; PCI — przezskórna interwencja wieńcowa; PRECISE-DAPT — *PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy*; STEMI — zawał serca z uniesieniem odcinka ST; SYNTAX — *Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery*

[a]Klasa zaleceń

[b]Poziom wiarygodności danych

[c]Przeciwwskazania do stosowania tikagreloru: przebyte krwawienie wewnątrzczaszkowe lub czynne krwawienie. Przeciwwskazania do stosowania prasugrelu: przebyte krwawienie wewnątrzczaszkowe, przebyty udar niedokrwienny lub przemijający atak niedokrwienny lub czynne krwawienie; nie zaleca się stosowania prasugrelu u pacjentów ≥ 75. roku życia lub u osób z masą ciała < 60 kg

Academic Research Consortium [BARC]) w ciągu 30 dni wystąpiły u odpowiednio 9,8% i 11,7% chorych (RR 0,83; 95% CI 0,73–0,96; p = 0,009). Dostęp od tętnicy promieniowej wiązał się z niższym ryzykiem śmiertelności całkowitej (1,6% *vs*. 2,2%; RR 0,72; 95% CI 0,53–0,99; p = 0,045). Częstość poważnych krwawień typu 3 i 5 w skali BARC uległa istotnej redukcji w grupie z dostępem od tętnicy promieniowej (1,6% *vs*. 2,3%; RR 0,67; 95% CI 0,49–0,92; p = 0,013). Dostęp promieniowy wiązał się z istotnie niższą częstością interwencji chirurgicznej w miejscu nakłucia lub przetoczenia preparatów krwiopochodnych. W zaktualizowanej metaanalizie uwzględniającej badanie MATRIX zaobserwowano znamienne zmniejszenie częstości poważnych krwawień, zgonów, MI lub udaru mózgu oraz śmiertelności całkowitej związanej z zastosowaniem dostępu promieniowego w porównaniu z udowym [44].

Dawkowanie ASA u pacjentów poddanych DAPT. Wyniki badań konsekwentnie wykazały, że mniejsze dawki ASA (≤ 100 mg dziennie) wiązały się z niższym odsetkiem poważnych krwawień oraz niższą częstością wszystkich krwawień, w porównaniu z wyższymi dawkami, zarówno w przypadku stosowania monoterapii, jak i w połączeniu z antagonistą $P2Y_{12}$, klopidogrelem [45–52]. Dzieje się tak dlatego, że dziennie dawki ASA wynoszące 30–50 mg mogą spowodować całkowite unieczynnienie enzymu cyklooksygenazy-1 w płytkach krwi i zahamowanie produkcji tromboksanu [53, 54]. Ponadto skuteczność tikagreloru może być obniżona u pacjentów leczonych większymi dawkami ASA (≥ 300 mg dziennie) w porównaniu z niższymi dawkami ASA (≤ 100 mg dziennie) [55]. Mimo że mechanizm molekularny odpowiedzialny za to zjawisko jest wciąż nie w pełni poznany, stanowi to kolejny argument na rzecz stosowania ASA w małej dawce. Wydaje się, że optymalnym zakresem dawkowania ASA u pacjentów stosujących DAPT, który zapewnia maksymalną ochronę przed zdarzeniami niedokrwiennymi i minimalizuje ryzyko krwawienia, jest 75–100 mg.

Badanie czynności płytek krwi, badania genetyczne i zmiana w obrębie antagonistów $P2Y_{12}$. Wysoka i niska reaktywność płytek krwi w trakcie stosowania danego antagonisty $P2Y_{12}$ pozwala przewidzieć ryzyko, odpowiednio, niedokrwienia i krwawienia [56]. Dane te sprawiły, że dąży się do indywidualizowania leczenia przeciwpłytkowego na podstawie monitorowania funkcji płytek w celu zidentyfikowania pacjentów ze zmniejszonym przewidywanym zakresem inhibicji płytek krwi [57]. We wszystkich badaniach randomizowanych nie wykazano jakiejkolwiek korzyści z monitorowania funkcji płytek w celu dostosowania terapii [58–60]. Za główne ograniczenia tych badań uznano włączenie populacji niskiego ryzyka, stosowanie wyłącznie klopidogrelu i wartości graniczne dla jednostek reakcji z receptorem $P2Y_{12}$ w celu zdefiniowania optymalnego przedziału do zahamowania $P2Y_{12}$ [61–63].

W badaniu *The Platelet Function Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy in Elderly Patients Stented for an Acute Coronary Syndrome* (ANTARCTIC) ponownie oceniono koncepcję stosowania zindywidualizowanej terapii przeciwpłytkowej poprzez wybranie jedynie pacjentów z ACS z wysokim ryzykiem zarówno zdarzeń niedokrwiennych, jak i krwotocznych (na podstawie wieku ≥ 75 lat) i bardziej precyzyjnymi wartościami granicznymi dla odzwierciedlenia optymalnego hamowania $P2Y_{12}$. Klopidogrel zastępowano prasugrelem, stosując zalecaną dzienną dawkę 5 mg dla osób w podeszłym wieku, z możliwością zwiększenia lub zmniejszenia dawki leku w zależności od indywidualnej odpowiedzi. Monitorowanie funkcji płytek krwi przeprowadzone 14 dni po wypisaniu ze szpitala i później, jeśli to było konieczne, doprowadziło do zmiany leczenia u 45% pacjentów, u których na podstawie pomiaru poziomu zahamowania $P2Y_{12}$ rozpoznano stan nadmiernej lub zbyt słabej terapii. Jednak ta strategia nie powodowała zmniejszenia częstości niedokrwienia lub poprawy bezpieczeństwa [64]. U pacjentów z ACS i zaplanowaną PCI oceniono wpływ wariantów genetycznych na odpowiedź na leki przeciwpłytkowe, zwłaszcza klopidogrel [65]. Szybko uzyskana informacja genetyczna dotycząca genotypu 2C19 może pomóc w uzyskaniu optymalnego przedziału zahamowania $P2Y_{12}$ zgodnie z profilem cytochromu P450 (CYP) 2C19 [66, 67]. W żadnym badaniu z randomizacją nie wykazano jednak jakichkolwiek korzyści z takiego podejścia. Ponadto jedynie 6–12% zmienności w zakresie reaktywności płytek krwi w trakcie przyjmowania klopidogrelu może wynikać z różnic w genotypie [68, 69].

Z tych powodów zarówno badanie funkcji płytek krwi, jak i testy genetyczne nie mogą być zalecane w celu ustalania DAPT. Można je rozważyć w szczególnych sytuacjach (np. u pacjentów, u których występują nawracające, niekorzystne zdarzenia), jeśli wyniki mogą zmienić strategię leczenia. Może to dotyczyć chorych poddawanych CABG, którzy stosują DAPT (*patrz* rozdział 5).

Inhibitory pompy protonowej i DAPT. Krwawienie z przewodu pokarmowego jest najczęstszym, poważnym powikłaniem krwotocznym związanym z przewlekłym stosowaniem terapii przeciwpłytkowej [70]. W RCT wykazano, że IPP zmniejszają częstość nawracających krwawień z przewodu pokarmowego u pacjentów otrzymujących ASA [71]. Podobne dane uzyskano w przypadku zastosowania femotidyny, antagonisty receptora histaminowego H_2 [72].

Do wywołania efektu przeciwpłytkowego konieczna jest metaboliczna przemiana klopidogrelu w wątrobie za pomocą izoenzymów CYP (głównie CYP2C19). Leki z grupy IPP są również metabolizowane przez enzymy CYP, co prowadzi do potencjalnego hamowania CYP2C19 (głównie omeprazol i esomeprazol). Stosowanie IPP przekłada się więc na zmniejszoną aktywację metaboliczną klopidogrelu, gdy leki te są przyjmowane łącznie. Wyniki badań farmakodynamicznych wykazały redukcję efektu przeciwpłytkowego wywieranego

przez klopidogrel przy zastosowaniu IPP, głównie gdy podawano jednocześnie omeprazol [73–76]. Na podstawie wyników badań dotyczących interakcji lekowych wydaje się, że omeprazol i esomeprazol wykazują największą skłonność do wywoływania istotnych klinicznie interakcji, lansoprazol pośrednią, podczas gdy pantoprazol i rabeprazol powodują je rzadziej [77]. Co ważne, nie zaobserwowano żadnych interakcji, między łącznie stosowanymi IPP i prasugrelem lub tikagrelorem.

Jedynie na podstawie badań obserwacyjnych zasugerowano istnienie podwyższonego ryzyka niedokrwiennych zdarzeń sercowo-naczyniowych związanego z łącznym stosowaniem IPP i klopidogrelu [78]. Z kolei, wyniki badań randomizowanych i badań z zastosowaniem metod statystycznych pozorujących randomizację nie potwierdzają tych obaw [76, 79–81].

Badanie *Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial* (COGENT) było randomizowaną, podwójnie zaślepioną, podwójnie pozorowaną próbą III fazy, z zastosowaniem placebo, w której oceniono skuteczność i bezpieczeństwo połączenia, o ustalonej dawce, składającego się z klopidogrelu (75 mg) i omeprazolu (20 mg), w porównaniu z samym klopidogrelem [79]. Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku 21 lat lub starszych oraz chorych, w przypadku których przewidywano, że stosowanie klopidogrelu wraz z ASA będzie trwało przynajmniej przez następne 12 miesięcy, z uwzględnieniem osób z ACS lub poddawanych implantacji stentu. Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego byli wykluczeni z badania (tj. osoby, u których przewidywano konieczność stosowania IPP, antagonisty receptora H_2, sukralfatu lub mizoprostolu; z rozpoznanym nadżerkowym zapaleniem przełyku lub z żylakami przełyku bądź żołądka lub nieendoskopową operacją żołądka w wywiadzie; stosujące doustną antykoagulację, która nie mogła być bezpiecznie przerwana na czas trwania badania, lub niedawno poddane terapii fibrynolitycznej). Dlatego też, zgodnie z wcześniejszymi danymi świadczącymi o korzyściach z włączenia IPP lub antagonisty receptora H_2 u pacjentów wysokiego ryzyka stosujących ASA w monoterapii, do badania COGENT rekrutowano pacjentów niskiego ryzyka wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego poddawanych DAPT. Kierowano się przy tym przesłanką, że ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego jest wyższe u osób przyjmujących ASA i klopidogrel niż u chorych stosujących sam ASA. Badanie zostało przedwcześnie zakończone z przyczyn finansowych po włączeniu 3761 pacjentów zamiast planowanych 5000 chorych. Predefiniowanym, pierwszorzędowym punktem końcowym w ocenie skuteczności badanej interwencji dotyczącym incydentów żołądkowo-jelitowych był czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia złożonych zdarzeń klinicznych dotyczących górnego odcinka przewodu pokarmowego, które wystąpiły u 1,1% pacjentów stosujących omeprazol i u 2,9% chorych przyjmujących placebo w ciągu 180 dni od randomizacji (HR 0,34; 95% CI 0,18–0,63; $p < 0,001$) [79].

Ponadto nie stwierdzono istotnego wzrostu ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych stosujących jednocześnie klopidogrel i omeprazol (4,9%; 95% CI 3,4–6,4% w grupie przyjmującej omeprazol i 5,7%; 95% CI 4,0–7,3% w grupie otrzymującej placebo; $p = 0,98$). Obserwacja ta była prawdziwa nawet w podgrupach pacjentów wysokiego ryzyka i dla poszczególnych punktów końcowych. Częstość poważnych niekorzystnych zdarzeń nie różniła się istotnie między dwiema grupami (10,1% w grupie przyjmującej omeprazol i 9,4% w grupie otrzymującej placebo; $p = 0,48$), podobnie jak częstość wszystkich niekorzystnych zdarzeń (odpowiednio: 41,3% i 42,8%; $p = 0,33$). U 3,0% pacjentów stosujących omeprazol wystąpiła biegunka, w porównaniu z 1,8% chorych otrzyjmujących placebo ($p = 0,01$). Nie stwierdzono przypadków nowo rozpoznanej osteoporozy. W grupie przyjmującej placebo w 1 przypadku odnotowano wystąpienie neuropatii obwodowej.

Nie ma obecnie danych pochodzących z randomizowanych badań porównujących stosowanie *vs*. nieprzyjmowanie IPP u pacjentów leczonych ASA i prasugrelem lub tikagrelorem. Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego jest jednak wyższe przy zastosowaniu DAPT składającej się z prasugrelu [23] lub tikagreloru [82] w porównaniu z klopidogrelem. Dobrze przebadano krótko- i długoterminowy profil bezpieczeństwa dla IPP [79]. Jedynie w badaniach, w których chorzy przyjmowali IPP przez co najmniej 1 rok, zaobserwowano zaburzenia wchłaniania magnezu [83]. Zaleca się monitorowanie stężenia magnezu w trakcie obserwacji, zwłaszcza w przypadku stosowania terapii dłużej niż przez 1 rok.

Rodzaj, dawkowanie antagonisty $P2Y_{12}$ i czas trwania terapii. Rodzaj i dawkowanie inhibitora $P2Y_{12}$ są dobrze określone w zależności od różnych postaci CAD. Krwawienie wewnątrzczaszkowe w wywiadzie lub aktywne krwawienie stanowi powszechne przeciwwskazanie do podawania prasugrelu lub tikagreloru. Prasugrel powinien być ostrożnie stosowany u pacjentów w wieku ≥ 75 lat lub z masą ciała < 60 kg. Zastosowanie prasugrelu zamiast klopidogrelu może być niekorzystne u chorych z udarem mózgu w wywiadzie lub przemijającym atakiem niedokrwiennym (TIA) [23]. Udar mózgu w wywiadzie jest markerem kruchości i późniejszego ryzyka wystąpienia udaru krwotocznego, zwłaszcza w okresie pierwszego roku od wystąpienia zdarzenia. Zmiana leczenia z prasugrelu lub tikagreloru na klopidogrel jest powszechną praktyką, zwłaszcza w przypadku mniejszego krwawienia lub u pacjentów z niską reaktywnością płytek krwi — markerem ryzyka poważnego krwawienia [56, 84, 85]. Nie ma obecnie danych pochodzących z randomizowanych badań o odpowiedniej mocy dotyczących odległego bezpieczeństwa lub skuteczności „zamiany" u pacjentów leczonych przez okres tygodni lub miesięcy za pomocą antagonisty $P2Y_{12}$ na

innego antagonistę $P2Y_{12}$. Dlatego też generalnie nie zaleca się takiego postępowania.

3.8. ZMIANA LECZENIA MIĘDZY DOUSTNYMI ANTAGONISTAMI $P2Y_{12}$

Różnice w farmakologii antagonistów receptora $P2Y_{12}$, z uwzględnieniem ich miejsca połączenia z receptorem, okresu półtrwania i czasu do początku i końca działania, stanowią istotne czynniki, które mogą prowadzić do wystąpienia interakcji lekowych w momencie zmiany jednego leku na drugi.

Zmiana klopidogrelu na tikagrelor jest jedyną zmianą między antagonistami $P2Y_{12}$, która została przeanalizowana w badaniu o odpowiedniej mocy do oceny klinicznego punktu końcowego. Badanie nie było specyficznie zaprojektowane do oceny bezpieczeństwa i skuteczności zamiany klopidogrelu na tikagrelor. W badaniu PLATO prawie 50% pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej tikagrelor było wstępnie leczonych klopidogrelem i w większości przyjmowało dawkę nasycającą 300–600 mg [20]. Nie zaobserwowano zmiany w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa tikagreloru przy wcześniejszym stosowaniu klopidogrelu [88]. Z kolei w badaniu TRITON-TIMI 38 określono, że wcześniejsze przyjmowanie przez pacjentów antagonisty receptora $P2Y_{12}$ powinno stanowić kryterium wykluczenia z badania [23]. Dane rejestrowe przynoszą uspokajające informacje w kwestii profilu bezpieczeństwa zamiany klopidogrelu na prasugrel [89–91], jednak nie ma wyników pochodzących z randomizowanych badań o odpowiedniej mocy do oceny klinicznego punktu końcowego. Podobnie, wszystkie inne możliwości zamiany, z uwzględnieniem prasugrelu na tikagrelor lub tikagreloru/prasugrelu na klopidogrel, nie zostały przebadane z oceną wyników leczenia [92–94]. Odradza się więc takie postępowanie ze względu na niedostateczną liczbę danych dotyczących bezpieczeństwa/skuteczności. Z przyczyn klinicznych (tj. działania niepożądane lub nietolerancja leku) może zaistnieć konieczność przeprowadzenia zamiany pomiędzy antagonistami $P2Y_{12}$, a dane rejestrowe wskazują, że zamiana leczenia wcale nie jest taka rzadka w praktyce klinicznej. Na rycinie 2 przedstawiono algorytmy zamiany terapii na podstawie danych farmakodynamicznych.

Zmiana leczenia między doustnymi antagonistami $P2Y_{12}$

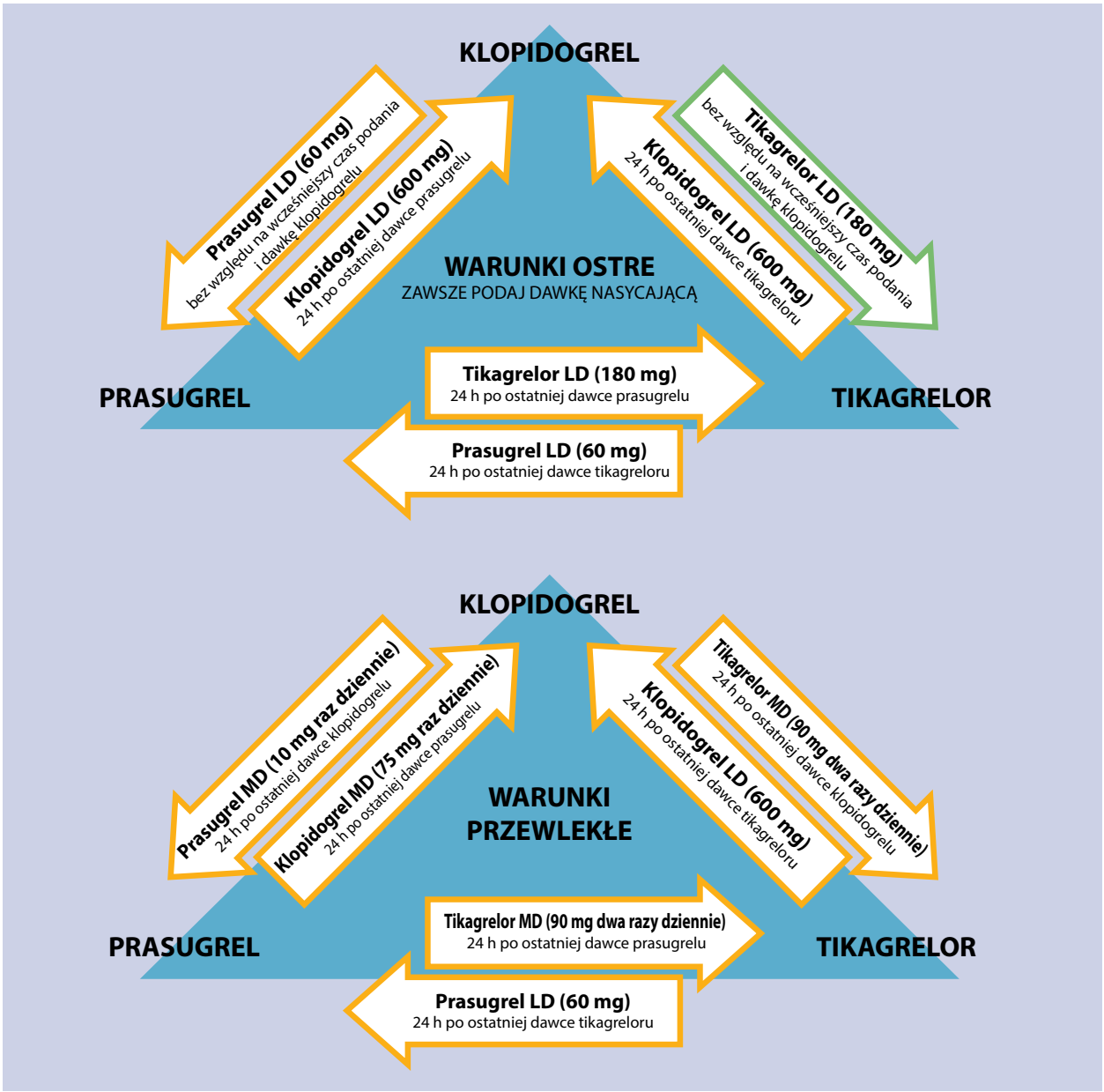
Zalecenia	Klasa[a]	Poziom[b]
U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, którzy przyjmowali wcześniej klopidogrel, zaleca się we wczesnym okresie po przyjęciu do szpitala zamianę klopidogrelu na tikagrelor podany w dawce nasycającej 180 mg, bez względu na czas przyjęcia i dawkę nasycającą[c] klopidogrelu, chyba że występują przeciwwskazania do zastosowania tikagreloru [20]	I	B
W przypadku wystąpienia działań niepożądanych/nietolerancji leczenia można rozważyć dodatkową zamianę w obrębie doustnych antagonistów $P2Y_{12}$ zgodnie z zaproponowanymi algorytmami	IIb	C

[a]Klasa zaleceń
[b]Poziom wiarygodności danych
[c]Przeciwwskazania do stosowania tikagreloru: przebyte krwawienie wewnątrzczaszkowe lub czynne krwawienie

Sposoby zminimalizowania ryzyka krwawienia w trakcie stosowania podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT)

Zalecenia	Klasa[a]	Poziom[b]
Zaleca się stosowanie dostępu promieniowego jako preferowanego w porównaniu z udowym w celu przeprowadzenia koronarografii i PCI, jeśli dostęp jest uzyskany przez operatora wyszkolonego w wykonywaniu zabiegów z dojścia przez tętnicę promieniową [43, 44]	I	A
U pacjentów stosujących DAPT zaleca się podawanie ASA w dawce 75–100 mg dziennie [45–47, 51, 52]	I	A
Zaleca się stosowanie IPP w połączeniu z DAPT[c] [70, 79, 80, 86, 87]	I	B
Nie zaleca się rutynowego badania czynności płytek krwi w celu dostosowania leczenia przeciwpłytkowego przed lub po planowej implantacji stentu [58–60]	III	A

ASA — kwas acetylosalicylowy; IPP — inhibitor pompy protonowej; PCI — przezskórna interwencja wieńcowa
[a]Klasa zaleceń
[b]Poziom wiarygodności danych
[c]Dane świadczące o tym, że IPP nie powodują zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych zostały pozyskane z badań nad omeprazolem. Na podstawie wyników badań nad interakcjami lekowymi wydaje się, że stosowanie omeprazolu i esomeprazolu wiąże się z najwyższym ryzykiem wystąpienia istotnych klinicznie interakcji, podczas gdy przyjmowanie pantoprazolu i rabeprazolu — z najniższym ryzykiem wystąpienia interakcji lekowych



Rycina 2. Algorytm zmiany leczenia w obrębie antagonistów $P2Y_{12}$ w warunkach ostrych i przewlekłych. Kolory odnoszą się do klas zaleceń ESC (zielony = klasa I; pomarańczowy = klasa IIb). Zielona strzałka skierowana z klopidogrelu do tikagreloru podkreśla jedyny algorytm zamiany leczenia, w przypadku którego są dostępne dane pochodzące z badań dotyczących pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi. Nie ma danych dotyczących wyników leczenia (strzałki pomarańczowe) dla wszystkich innych algorytmów zamiany terapii. Ostre warunki uznano za zmianę leczenia w trakcie hospitalizacji; ESC — *European Society of Cardiology*; LD — dawka nasycająca; MD — dawka podtrzymująca

4. Podwójna terapia przeciwpłytkowa i przezskórna interwencja wieńcowa

W dodatkowej tabeli S1 (A i B), zamieszczonej w dodatku internetowym, przedstawiono przegląd wszystkich badań oceniających korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem DAPT przez okres powyżej 1 miesiąca, głównie uwzględniając pacjentów po PCI lub chorych z ACS w wywiadzie. W rycinie 3 zawarto zalecenia zatwierdzone w niniejszych wytycznych dotyczące czasu trwania DAPT po PCI, jak również po CABG lub u pacjentów z ACS leczonych zachowawczo.

4.1. PODWÓJNA TERAPIA PRZECIWPŁYTKOWA PO PRZEZSKÓRNEJ INTERWENCJI WIEŃCOWEJ WYKONYWANEJ W STABILNEJ CHOROBIE WIEŃCOWEJ

Podwójna terapia przeciwpłytkowa jest niewskazana u pacjentów ze stabilną CAD i bez wywiadu przebytego MI leczonych wyłącznie zachowawczo (tj. bez PCI w wywiadzie). Do badania *Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance* (CHARISMA) włączono osoby ze stabilną chorobą naczyniową lub z ryzykiem zdarzeń związanych z miażdżycą. Wykazano, że klopidogrel z ASA nie był znacząco skuteczniejszy w porównaniu z samym ASA w zakresie redukcji częstości MI, udaru mózgu lub zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych [95].

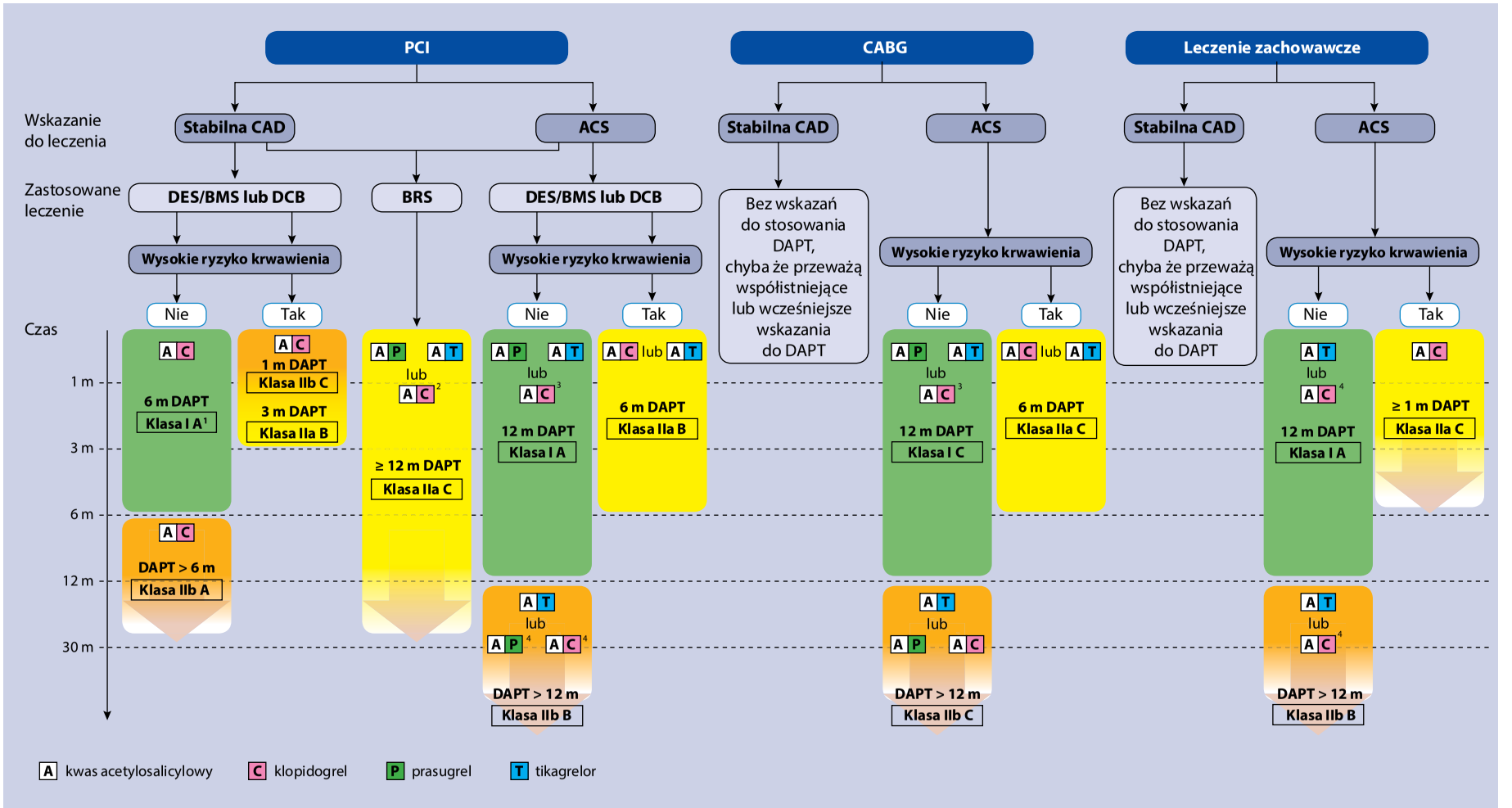
Podwójna terapia przeciwpłytkowa stanowi standardowe leczenie u pacjentów po PCI z implantacją stentu. Na podstawie badania *Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen* ISAR [2] i kolejnych doniesień [96, 97] ustalono 1-miesięczny okres stosowania DAPT po implantacji stentu metalowego (BMS). Arbitralnie przyjęty okres 12-miesięcy lub dłuższy stosowania DAPT został następnie zarekomendowany na podstawie opinii ekspertów po implantacji DES pierwszej generacji, bez względu na objawy kliniczne.

Nie ma badań, w których oceniono by pacjentów ze stabilną CAD poddawanych PCI i stosujących DAPT o różnym czasie trwania. Dlatego też zalecenia dotyczące pacjentów ze stabilną CAD poddawanych PCI pochodzą z analiz podgrup przeprowadzonych w adekwatnych RCTs (ryc. 4) [98, 99].

Aktualnie nie ma danych pochodzących z badań RCTs oceniających stosowanie tikagreloru lub prasugrelu zamiast klopidogrelu u pacjentów ze stabilną CAD poddawanych PCI. Można rozważyć tę opcję terapeutyczną u wybranych chorych, u których przyjmowanie klopidogrelu jest niesatysfakcjonujące na podstawie wcześniejszych wyników klinicznych lub potencjalnie wiąże się z wyższym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych niż nawrotów krwawień.

Trzy- lub 6-miesięczna *vs*. przynajmniej 12-miesięczna DAPT. W badaniu *Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting* (EXCELLENT) porównano 6-miesięczny czas trwania DAPT (ASA + klopidogrel) z 1-roczną DAPT po implantacji DES [100]. Zrandomizowano 1443 pacjentów. Częstość występowania niepomyślnego wyniku związanego z docelowym naczyniem, zdefiniowana jako połączenie zgonu z przyczyn sercowych, MI lub wynikającej z niedokrwienia rewaskularyzacji docelowego naczynia, po 12 miesiącach wyniosła 4,8% w grupie stosującej DAPT przez 6 miesięcy i 4,3% w grupie poddanej DAPT przez 12 miesięcy (p = 0,001 dla równoważności). W ramieniu z krótszym zastosowaniem DAPT zaobserwowano niższe ryzyko wystąpienia krwawienia (HR 0,50; 95% CI 0,09–2,73). Nie wykazano różnic w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego w odniesieniu do postaci klinicznej (tj. stabilna CAD, n = 699 pacjentów *vs*. ACS, n = 744 chorych). W badaniu *PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced intimal hYperplasia* (PRODIGY) 2013 pacjentów [101] zrandomizowano do 6- lub 24-miesięcznego przyjmowania DAPT (ASA + klopidogrel) i do jednego z czterech rodzajów stentów (badanie czynnikowe: cztery na dwa), obejmujących BMS i 3 różne rodzaje DES. Częstość występowania śmiertelności całkowitej, MI, udaru mózgu lub zdarzenia naczyniowo-mózgowego w ciągu 2 lat wyniosła 10,1% przy stosowaniu DAPT przez 24 miesiące w porównaniu z 10% przy stosowaniu DAPT przez 6 miesięcy (p = 0,91). Zaobserwowano niższe ryzyko występowania poważnych krwawień w przypadku krótszej DAPT na podstawie skali BARC (1,9% *vs*. 3,4%; HR 0,56; 95% CI 0,32–0,98; p = 0,037) lub skali TIMI (0,6% *vs*. 1,6%; HR 0,38; 95% CI 0,15–0,97; p = 0,041). Po wykluczeniu zdarzeń, które wystąpiły po 12 miesiącach, ale utrzymując oryginalny plan randomizacji, ryzyko poważnego krwawienia w skali TIMI wyniosło 0,5% w ramieniu z krótszym okresem DAPT w porównaniu z 0,9% w ramieniu z długotrwałą DAPT (HR 0,56; 95% CI 0,19–1,66). W tym badaniu u 1465 (74,3%) pacjentów przy włączeniu do badania zanotowano ACS, a u 505 (25,7%) chorych — stabilną CAD [99]. Nie stwierdzono różnic w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności leczenia. Zaobserwowano graniczną interakcję ilościową między obrazem klinicznym a wynikami dotyczącymi krwawienia (wartości p dla interakcji = 0,056 dla krwawienia typu 2, 3 lub 5 w skali BARC; p = 0,091 dla typu 3 lub 5). Obserwacja ta świadczy o wyższym ryzyku krwawienia w ramieniu stosującym DAPT przez 24 miesiące w porównaniu z ramieniem stosującym DAPT przez 6 miesięcy u pacjentów ze stabilną CAD; nie wykazano podobnego efektu w przypadku chorych z ACS [99]. Analiza NACE, składającego się ze zgonu, MI, zdarzenia naczyniowo-mózgowego lub krwawienia typu 2, 3 lub 5 w skali BARC, wykazała istotnie szkodliwe działanie wynikające z przedłużonej DAPT u pacjentów ze stabilną CAD (NACE w ramieniu 24-miesięcznej DAPT *vs*. 6-miesięcznej DAPT: 13,3% *vs*. 5,6%; HR 2,5; 95% CI 1,35–4,69; p = 0,004; NNT dla szkodliwego efektu = 13) i brak korzystnego efektu w populacji chorych z ACS (16,1% *vs*. 14,1%; HR 1,15; 95% CI 0,88–1,50; p = 0,29), z dodatnim testem interakcji ilościowej (wartość p dla interakcji = 0,024) [99]. U pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia w skali *Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines* (CRUSADE), leczonych przez 24 miesiące za pomocą DAPT, stwierdzono 3-krotny wzrost poważnego krwawienia i 5-krotny wzrost ryzyka przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, w porównaniu z terapią 6-miesięczną, bez ewidentnego dowodu na korzystne efekty [13].

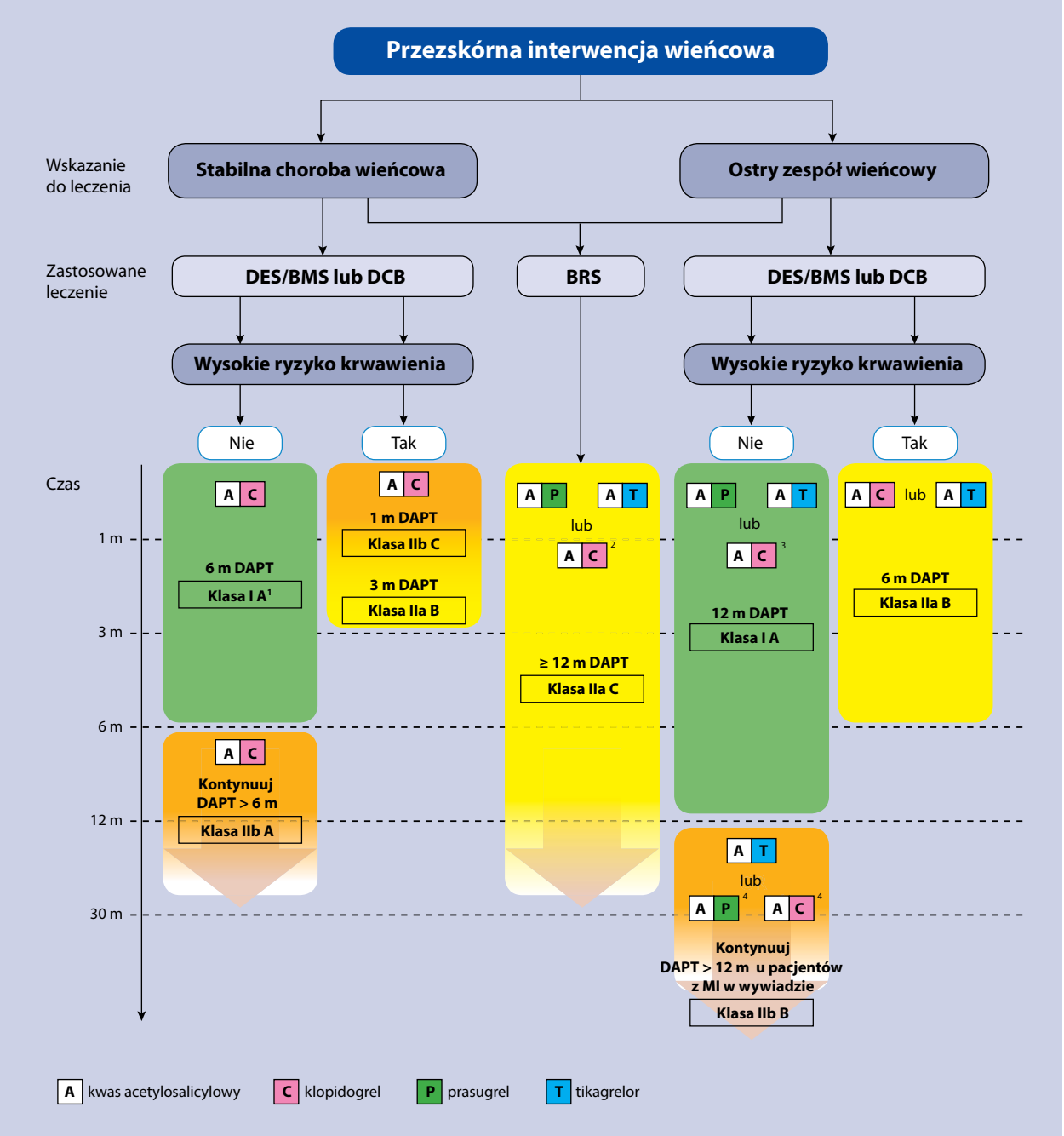
W 2014 roku opublikowano trzy dodatkowe badania z randomizacją, w których porównano 6-miesięczną DAPT z 12- lub 24-miesięczną DAPT (ASA + klopidogrel): *Is There a Life for DES After Discontinuation of Clopidogrel* (ITALIC) [102],



Rycina 3. Algorytm stosowania podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT) u pacjentów z chorobą wieńcową (CAD); ACS — ostry zespół wieńcowy; BMS — stent metalowy; BRS — bioresorbowalne rusztowanie naczyniowe; CABG — pomostowanie aortalno-wieńcowe; DCB — balon powlekany lekiem; DES — stent uwalniający lek; ESC — *European Society of Cardiology*; m — miesiące; PCI — przezskórna interwencja wieńcowa

Za wysokie ryzyko krwawienia uważa się zwiększone ryzyko wystąpienia spontanicznego krwawienia w trakcie stosowania DAPT (np. punktacja w skali PRECISE-DAPT ≥ 25). Kolory odnoszą się do klas zaleceń ESC (zielony = klasa I; żółty = klasa IIa; pomarańczowy = klasa IIb). Terapie zaprezentowane w obrębie tej samej linii przedstawiono w porządku alfabetycznym, bez preferowanego wyboru, chyba że wyraźnie stwierdzono inaczej.

[1]Po PCI z zastosowaniem DCB. Należy rozważyć DAPT przez 6 miesięcy (klasa IIa B)
[2]W przypadku pacjentów ze stabilną CAD lub u chorych z ACS, którzy nie mogą przyjmować prasugrelu lub tikagreloru
[3]W przypadku pacjenów, którzy nie kwalifikują się do leczenia prasugrelem lub tikagrelorem
[4]W przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia tikagrelorem



Rycina 4. Algorytm stosowania podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT) u pacjentów leczonych za pomocą przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI); ACS — ostry zespół wieńcowy; BMS — stent metalowy; BRS — bioresorbowalne rusztowanie naczyniowe; CABG — pomostowanie aortalno-wieńcowe; CAD — choroba wieńcowa; DCB — balon powlekany lekiem; DES — stent uwalniający lek; ESC — *European Society of Cardiology*; m — miesiące; MI — zawał serca

Za wysokie ryzyko krwawienia uważa się zwiększone ryzyko wystąpienia spontanicznego krwawienia w trakcie stosowania DAPT (np. punktacja w skali PRECISE-DAPT ≥ 25).

Kolory odnoszą się do klas zaleceń ESC (zielony = klasa I; żółty = klasa IIa; pomarańczowy = klasa IIb).

Terapie zaprezentowane w obrębie tej samej linii przedstawiono w porządku alfabetycznym, bez preferowanego wyboru, chyba że wyraźnie stwierdzono inaczej.

[1]Po PCI z zastosowaniem DCB. Należy rozważyć DAPT przez 6 miesięcy (klasa IIa B)

[2]W przypadku pacjentów ze stabilną CAD lub u chorych z ACS, którzy nie mogą przyjmować prasugrelu lub tikagreloru

[3]W przypadku pacjenów, którzy nie kwalifikują się do leczenia prasugrelem lub tikagrelorem

[4]W przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia tikagrelorem

Second Generation Drug-Eluting Stent Implantation Followed by Six- Versus Twelve-Month Dual Antiplatelet Therapy (SECURITY) [103] i *Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety and Efficacy of 6 Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting* (ISAR-SAFE) [104]. Badanie ISAR-SAFE było największe z trzech wyżej wymienionych. Obejmowało 4005 pacjentów i jako jedyne było podwójnie zaślepione. Jego wyniki potwierdziły, że w ciągu 12-miesięcznej DAPT nie odnotowano jakiejkolwiek korzyści w zakresie punktów końcowych dotyczących niedokrwienia, w porównaniu z leczeniem 6-miesięcznym. Podobnie nie stwierdzono korzyści klinicznych netto (połączenie zgonu, MI, zakrzepicy w stencie, udaru mózgu i poważnego krwawienia w skali TIMI). W analizie podgrup nie zaobserwowano różnic w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego wśród 2394 pacjentów z obrazem klinicznym stabilnej CAD, w przeciwieństwie do 1601 chorych z ACS [104]. W badaniach ITALIC i SECURITY wyniki były zgodne. W dwóch badaniach, *Real Safety and Efficacy of 3-Month Dual Antiplatelet Therapy Following Endeavor Zotarolimus-Eluting Stent Implantation* (RESET) [105] i *Optimized Duration of Clopidogrel Therapy Following Treatment With the Zotarolimus-Eluting Stent in Real-World Clinical Practice* i (OPTIMIZE) [106], oceniono 3-miesięczny czas trwania DAPT (ASA + klopidogrel). W badaniu RESET losowo przydzielono 2117 pacjentów do 3-miesięcznego lub 12-miesięcznego czasu trwania DAPT. Nie wykazano istotnej szkodliwości stosowania DAPT w skróconym okresie (połączenie częstości śmiertelności całkowitej, MI lub zakrzepicy w stencie 0,8% *vs*. 1,3%; p = 0,48). Podobne wyniki uzyskano w badaniu OPTIMIZE, w którym randomizacji poddano 3119 pacjentów. W badaniu tym 1-roczna częstość występowania MACE wyniosła 8,3% w grupie leczonej krótkoterminowo i 7,4% w grupie leczonej długoterminowo (HR 1,12; 95% CI 0,87–1,45). Oba badania w 3-miesięcznych ramionach z DAPT upoważniały do stosowania stentu uwalniającego zotarolimus (ZES) Endeavor, który już nie jest dostępny na rynku. Nie jest jasne, w jakim stopniu wyniki badań RESET i OPTIMIZE są prawdziwe dla innych rodzajów DES.

Palmerini i wsp. [107] przeprowadzili metaanalizę dotyczącą wyników stosowania DAPT w okresie ≤ 6 miesięcy *vs*. 1-rocznego przebiegu DAPT po implantacji DES. Roczna terapia nie przynosiła jakiejkolwiek korzyści w zakresie przeżycia, zakrzepicy w stencie lub MI, lecz powodowała istotny wzrost ryzyka poważnych krwawień, w porównaniu z krótszym okresem stosowania DAPT. Podobne wyniki uzyskano w innych metaanalizach [108, 109].

Dwunastomiesięczna *vs*. > 12-miesięczna DAPT. Zgodnie z zaproponowanym czasem wynoszącym 12 miesięcy jako standardowym okresem stosowania DAPT po implantacji DES, w badaniu DAPT oceniano, czy dalsze wydłużenie DAPT może być korzystne [110]. Do badania DAPT włączono pacjentów, którzy po 12 miesiącach po implantacji DES nadal stosowali DAPT i nie doświadczyli zdarzenia niedokrwiennego lub krwotocznego. Chorych losowo przydzielono do grup przyjmujących tienopiridynę lub placebo przez kolejne 18 miesięcy. Przez cały okres badania utrzymano leczenie za pomocą ASA. Trzydziestomiesięczna DAPT, w porównaniu z terapią 12-miesięczną, powodowała redukcję częstości zakrzepicy w stencie (0,4% *vs*. 1,4%; p < 0,001) oraz poważnych, niekorzystnych zdarzeń sercowych i mózgowo-naczyniowych (MACCE) (4,3% *vs*. 5,9%, p < 0,001), w tym znaczące zmniejszenie częstości MI (2,1% *vs*. 4,1%; p < 0,001). Nieco więcej niż połowa tego korzystnego efektu mogła być przypisana prewencji występowania spontanicznych MI (*patrz* rozdział 3.2). Ta ochrona w zakresie niedokrwienia wiązała się ze wzrostem krwawienia (umiarkowane lub ciężkie krwawienie wg GUSTO 2,5% *vs*. 1,6%, p < 0.001) oraz ze wzrostem śmiertelności całkowitej z graniczną istotnością statystyczną (*patrz* rozdział 3.3).

Wśród 11 648 pacjentów poddanych randomizacji w badaniu DAPT (9961 osób leczonych z użyciem DES i 1687 osób leczonych z użyciem BMS) u 30,7% chorych przy włączeniu zanotowano MI [98]. Zwiększona śmiertelność zaobserwowana w ramieniu stosującym 30-miesięczną DAPT wynikała wyłącznie ze zgonów, które występowały u pacjentów bez MI w wywiadzie (2,1% w grupie kontynuującej przyjmowanie tienopiridyny *vs*. 1,5% w grupie placebo; HR 1,43; 95% CI 1,02–2,00; p = 0,04). Mimo to wartość p dla interakcji nie wykazała istotności statystycznej (efekt dla MI *vs*. brak MI, dla p dla interakcji = 0,13) [99].

W trzech niezależnych metaanalizach, które obejmowały 5045 pacjentów włączonych w ramach badania *DES-Late coronary Arterial Thrombotic Events* (LATE) [111] i 1259 chorych zrekrutowanych do badania *Assessment by a Double Randomisation of a Conventional Antiplatelet Strategy Versus a Monitoring-Guided Strategy for Drug-Eluting Stent Implantation and, of Treatment Interruption Versus Continuation 1Year After Stenting-Interruption* (ARCTIC-Interruption) [112], uzyskano wyniki spójne z obserwacjami z badania DAPT, sugerującymi możliwy wzrost śmiertelności u osób stosujących przedłużoną DAPT. W bardziej aktualnej metaanalizie obejmującej 11 RCT, do których włączono 33 051 chorych leczonych głównie za pomocą DES nowszej generacji, również otrzymano słabe dowody na zwiększoną śmiertelność związaną z przedłużonym stosowaniem DAPT [113].

Dlatego też, jeśli DAPT jest stosowana przez wystarczający okres po implantacji DES w stabilnej CAD, uzyskuje się istotne korzyści w zakresie prewencji wtórnej i zmniejszenia zakrzepicy w stencie. Te korzystne efekty są jednak znoszone przez podwyższone ryzyko krwawienia i przesłanki dotyczące zwiększonej śmiertelności. Z tego powodu rutynowe wydłużanie okresu stosowania DAPT powyżej 6 miesięcy u wszystkich pacjentów jest nieusprawiedliwione, lecz powinno być

zalecane na podstawie oceny indywidualnego profilu ryzyka danego chorego (*patrz* rozdział 3.5).

Wpływ DES na czas trwania DAPT. Korzyści z wydłużonego stosowania DAPT różnią się w zależności od rodzaju stentu. Istnieją różnice między DES pierwszej a DES nowszej generacji. W badaniu PRODIGY jedynie pacjenci leczeni za pomocą stentu uwalniającego paklitaksel odnosili korzyści z wydłużonej DAPT, z istotnym zmniejszeniem ryzyka zakrzepicy w stencie [114]. Podobnie w badaniu DAPT zaobserwowano największe korzyści z wydłużenia DAPT u osób ze stentem uwalniającym paklitaksel, a najmniejsze u chorych, którzy otrzymali stent uwalniający ewerolimus [110, 115]. Wykazano również istotny związek między rodzajem stentu a korzyściami z zastosowania wydłużonej DAPT w zakresie MACCE [110]. W przypadku stentów uwalniających ewerolimus 1-roczna wartość NNT dla prewencji zakrzepicy w stencie była równa 157, podczas gdy 1-roczna wartość NNT dla szkodliwego efektu w zakresie umiarkowanego lub ciężkiego krwawienia — 56 [115]. W swojej metaanalizie Giustino i wsp. [109] uzyskali znamienną redukcję zakrzepicy w stencie dzięki wydłużonej DAPT w przypadku stosowania DES nowszej generacji w porównaniu z DES pierwszej generacji. W podzbiorze pacjentów z DES nowszej generacji nie wykazano istotności statystycznej. W dwóch innych metaanalizach uzyskano podobne wyniki (Sharma i wsp. [116] i Palmerini i wsp. [117]).

Stenty bioresorbowalne i balony powlekane lekiem. Nie ma obecnie dostępnych żadnych badań poświęconych ocenie optymalnego czasu stosowania DAPT po implantacji bioresorbowalnego rusztowania. W największym, randomizowanym badaniu klinicznym oceniającym leczenie pacjentów z bioresorbowalnym rusztowaniem z polimeru kwasu mlekowego zalecano stosowanie DAPT przez co najmniej 12 miesięcy [118]. W metaanalizie wykazano jednak około 2-krotny wzrost częstości zakrzepicy w stencie w porównaniu z konwencjonalnymi DES, zwłaszcza w ciągu 30 pierwszych dni po implantacji [119]. Stanowi to przesłankę do rozważenia zastosowania silniejszych antagonistów $P2Y_{12}$ u tych pacjentów. Ponadto obawy budzi również kwestia późnej zakrzepicy w stencie po 1 roku od implantacji [120, 121], dlatego też może być zalecane stosowanie DAPT przez dłuższy okres, przynajmniej u chorych z niskim ryzykiem krwawienia. Nie są dostępne żadne wyniki dużych badań klinicznych, w których oceniono bioresorbowalne rusztowanie ze stopu magnezu.

Brakuje badań oceniających optymalny czas trwania DAPT u pacjentów leczonych za pomocą balonów powlekanych lekiem. W największych badaniach z randomizacją analizujących terapię balonem powlekanym lekiem zalecano stosowanie DAPT u chorych leczonych z powodu restenozy w stencie przez 3–12 miesięcy [122–124]. Ponadto, na podstawie wyników niektórych niewielkich badań klinicznych,

Czas trwania podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT) i związany z tym dobór stentów u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową (CAD) leczonych za pomocą przezskórnej interwencji wieńcowej

Zalecenia	Klasa[a]	Poziom[b]
U pacjentów ze stabilną CAD leczonych angioplastyką wieńcową z implantacją stentu generalnie zaleca się[c] stosowanie DAPT składającej się z klopidogrelu i ASA przez 6 miesięcy, bez względu na rodzaj stentu [100, 101, 104, 126–130]	I	A
Preferowanym sposobem leczenia jest implantacja DES[c], bez względu na zaplanowany czas trwania DAPT [129–132]	I	A
U pacjentów ze stabilną CAD i wysokim ryzykiem krwawienia (np. w skali PRECISE-DAPT ≥ 25 pkt) należy rozważyć stosowanie DAPT przez 3 miesiące[d] [105, 106]	IIa	B
U pacjentów ze stabilną CAD leczonych z użyciem balonu powlekanego lekiem należy rozważyć stosowanie DAPT przez 6 miesięcy [122, 124, 133]	IIa	B
U pacjentów ze stabilną CAD leczonych z użyciem bioresorbowalnego rusztowania naczyniowego należy rozważyć stosowanie DAPT przez co najmniej 12 miesięcy	IIa	C
U pacjentów ze stabilną CAD, którzy tolerują leczenie DAPT bez powikłań krwotocznych i charakteryzują się niskim ryzykiem krwawienia, lecz wysokim ryzykiem zakrzepowym, można rozważyć kontynuowanie DAPT z zastosowaniem klopidogrelu przez > 6 miesięcy i ≤ 30 miesięcy [26, 107–109]	IIb	A
U pacjentów ze stabilną CAD, u których stosowanie DAPT przez 3 miesiące budzi obawy o bezpieczeństwo, można rozważyć stosowanie DAPT przez 1 miesiąc[e]	IIb	C

ASA — kwas acetylosalicylowy; DES — stent uwalniający lek; PRECISE-DAPT — *PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy*

[a]Klasa zaleceń

[b]Poziom wiarygodności danych

[c]Zalecenia te odnoszą się do stentów, które zostały przebadane w dużych badaniach randomizowanych z oceną klinicznego punktu końcowego, co doprowadziło do uzyskania oznaczenia CE, co opisali Byrne i wsp. [134].

[d]Dowody na potwierdzenie zalecenia pochodzą z dwóch badań, w których oceniano stent uwalniający zotarolimus Endeavor sprint w połączeniu z 3-miesięcznym okresem stosowania DAPT

[e]Wykazano, że stosowanie DAPT przez 1 miesiąc po implantacji stentu uwalniającego zotarolimus Endeavour sprint lub stentu powlekanego lekiem powodowało redukcję ryzyka ponownej interwencji, zawału serca i niejednoznacznie — ryzyka zakrzepicy w stencie w porównaniu z implantacją stentu metalowego i podobnym czasem trwania DAPT [129, 130]. Niejasna pozostaje kwestia, czy dane te są prawdziwe również w przypadku innych współcześnie stosowanych DES

jak również większych rejestrów, obejmujących pacjentów ze stabilną CAD poddawanych angioplastyce balonowej z użyciem balonu powlekanego lekiem, zalecano stosowanie DAPT przez co najmniej 1 miesiąc [125].

Zwykła, klasyczna angioplastyka balonowa. Nie istnieją dane dotyczące DAPT lub czasu trwania DAPT po zwykłej angioplastyce balonowej, która jest obecnie zarezerwowana dla małej grupy pacjentów, u których niemożliwa jest implantacja stentu (np. mały kaliber lub ekstremalna krętość naczynia) bądź stentowanie jest niepożądane (np. w celu uniknięcia DAPT u pacjentów kierowanych na CABG). Podjęcie decyzji o włączeniu DAPT i w razie rozpoczęcia leczenia ustalenie czasu jego trwania powinno się opierać na profilu klinicznym (ryzyko niedokrwienia *vs*. krwawienia) i/lub przyczynach (np. planowana operacja) odstąpienia od implantacji stentu.

4.2. PODWÓJNA TERAPIA PRZECIWPŁYTKOWA PO PRZEZSKÓRNEJ INTERWENCJI WIEŃCOWEJ WYKONYWANEJ W OSTRYM ZESPOLE WIEŃCOWYM

Podwójna terapia przeciwpłytkowa z zastosowaniem nowych antagonistów $P2Y_{12}$ przez 1 rok po PCI w przebiegu ACS. We wcześniejszych wytycznych (NSTE-ACS) szczegółowo omówiono dowody potwierdzające wartość połączenia ASA i klopidogrelu u pacjentów z ACS. W rozdziale 3.6 przedstawiono dane przemawiające za wyższością tikagreloru i prasugrelu nad klopidogrelem w przypadku tego rozpoznania klinicznego.

Mimo że zarówno prasugrel, jak i tikagrelor powodują znaczący wzrost ryzyka poważnego krwawienia niezwiązanego z CABG w skali TIMI, stosunek korzyści do ryzyka był pozytywny z NNT wynoszącym odpowiednio 46 i 53, a NNT dla szkodliwego efektu — 167 dla obu powyższych leków. Dane te pozwoliły na ustalenie 1-rocznego przebiegu DAPT, najlepiej z prasugrelem lub tikagrelorem, u pacjentów poddawanych PCI w przebiegu ACS, chyba że istnieją przeciwwskazania (ryc. 4).

Dowody na prewencję wtórną poprzez intensywną terapię przeciwpłytkową. U pacjentów z ACS ryzyko sercowo-naczyniowe pozostaje istotnie podwyższone w okresie przekraczającym pierwszy rok, nawet jeśli uzyskano skuteczną rewaskularyzację. Wykazano, że w tej sytuacji zintensyfikowana terapia przeciwpłytkowa jako dodatek do stosowania ASA jest skuteczną strategią terapeutyczną w celu zapobiegania nawrotom zdarzeń niedokrwiennych. Stosunek korzyści do ryzyka wydaje się jednak mniej korzystny niż w przypadku obserwowanego w badaniach oceniających czas trwania DAPT ≤ 1 roku. Istotne informacje uzyskano: 1) w obrębie podgrup chorych z MI w wywiadzie w badaniach CHARISMA [135] (n = 3846) i DAPT [98] (n = 3576), w których głównie porównano klopidogrel z placebo w połączeniu z ASA; 2) w podgrupie chorych poddanych koronarografii w badaniu TRILOGY [136], w którym porównano prasugrel z klopidogrelem; 3) u pacjentów z MI w wywiadzie włączonych do badania *Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events* (TRA 2°P-TIMI 50) [137] (n = 17 779), w którym porównano worapaksar z placebo. Badania te analizowane osobno są trudne do interpretacji, ponieważ opierają się na analizach podgrup. Ponadto badania CHARISMA i TRILOGY miały neutralny główny punkt końcowy, a w badaniu TRA 2°P-TIMI wykazano niekorzystny stosunek korzyści do ryzyka. Dlatego też konieczne było przeprowadzenie badania poświęconego przedłużonej terapii DAPT w prewencji wtórnej po ACS. Badanie PEGASUS pozwoliło na uzupełnienie tej luki w dowodach naukowych [29].

Zastosowanie DAPT z tikagrelorem w ramach prewencji wtórnej po MI. Do badania PEGASUS włączono 21 162 pacjentów ze spontanicznym MI w okresie 1–3 lat przed włączeniem, w wieku ≥ 50 lat i przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem wysokiego ryzyka: wiek ≥ 65 lat, cukrzyca, drugi spontaniczny MI, wielonaczyniowa CAD lub przewlekła dysfunkcja nerek [29]. Chorych losowo przydzielono do grupy przyjmującej tikagrelor w dawce 90 mg dwa razy dziennie, do grupy otrzymującej tikagrelor w dawce 60 mg dwa razy dziennie lub do grupy placebo. Wszyscy pacjenci otrzymali ASA w małej dawce. Wśród pacjentów objętych badaniem PEGASUS 53% chorych włączono po STEMI, a 83% osób było leczonych wcześniej za pomocą PCI. Pierwszorzędowy punkt końcowy w ocenie skuteczności obejmował połączenie zgonu sercowo-naczyniowego, MI lub udaru mózgu w ciągu 3 lat i wyniósł on 7,85% w ramieniu z 90 mg tikagreloru; 7,77% w ramieniu z 60 mg tikagreloru i 9,04% w ramieniu z placebo (p = 0,008 i p = 0,004 dla, odpowiednio, większej i mniejszej dawki *vs*. placebo) [29]. Zaobserwowano stałą redukcję w zakresie wszystkich składowych pierwszorzędowego punktu końcowego przy stosowaniu tikagreloru *vs*. placebo. Uzyskano istotność statystyczną dla zmniejszenia częstości MI przy obu dawkach tikagreloru i dla udaru mózgu w przypadku mniejszej dawki. Odnotowano również tendencję w kierunku zmniejszenia częstości zgonów sercowo-naczyniowych. Ze względu na nieistotny statystycznie, lecz znaczący wzrost zgonów z przyczyn nie-sercowo-naczyniowych w dwóch ramionach z tikagrelorem wykazano neutralny wpływ leku na śmiertelność całkowitą. Pierwotny punkt końcowy w ocenie bezpieczeństwa leczenia w zakresie poważnych krwawień wg skali TIMI występował częściej w grupach przyjmujących tikagrelor (2,6% dla dawki 90 mg i 2,3% dla dawki 60 mg) w porównaniu z placebo (1,06%) (p < 0,001 dla każdej dawki *vs*. placebo). Wskaźnik NNT dla korzystnego efektu w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego wyniósł 250 dla dawki 90 mg i 238 dla dawki 60 mg. Odpowiadający wskaźnik NNT dla szkodliwego efektu wyniósł odpowiednio 244 i 322 dla dwóch dawek tikagreloru [29].

W przypadku dawki 90 mg całkowita korzyść w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skutecz-

ności leczenia była na tym samym poziomie co całkowita szkodliwość w zakresie pierwotnego punktu końcowego w ocenie bezpieczeństwa. Dla dawki 60 mg całkowita korzyść była jedynie niewiele wyższa niż całkowita szkodliwość. Znaczenie tych punktów końcowych dla ogólnego dobrostanu danego pacjenta może być różne i dlatego też ocena ich wzajemnego stosunku może być utrudniona. We wcześniejszych badaniach wpływ MI i krwawienia na śmiertelność był porównywalny [11, 138]. Analiza *post hoc* badania *Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome* (TRACER) przemawia za tym, że podczas gdy krwawienie typu 2 lub 3a w skali BARC miało mniejszą wartość prognostyczną dla wystąpienia zgonu niż MI, to ryzyko zgonu było równoważne krwawieniu typu 3b w skali BARC i MI, zaś ryzyko zgonu w następstwie krwawienia typu 3c w skali BARC przewyższało ryzyko zgonu w wyniku MI. Co więcej, w sprzeczności w stosunku do wcześniejszych analiz, zarówno MI, jak i krwawienie wykazywały wpływ na śmiertelność w ramach podobnej zależności czasowej [42]. Biorąc pod uwagę te spójne obserwacje uzyskane z licznych, niezależnych badań, należy podkreślić, że zarówno punkty końcowe w ocenie skuteczności, jak i bezpieczeństwa leczenia zasługują na uwagę, gdyż prawdopodobnie oba mają podobny wpływ na śmiertelność. W tym kontekście wąski przedział stosunku korzyści do ryzyka stanowi ostrzeżenie przed powszechnym, długotrwałym stosowaniem tikagreloru w prewencji wtórnej po MI i skłania do podejmowania decyzji na podstawie indywidualnej oceny ryzyka niedokrwiennego i krwotocznego.

Pacjenci, którzy kontynuowali leczenie tienopiridyną bez dłuższej przerwy (≤ 30 dni) odnosili większą korzyść z wydłużonego przyjmowania tikagreloru niż chorzy, którzy przerwali terapię tienopiridyną na dłuższy okres [139]. W zależności od faktycznych ram czasowych zaprzestania wcześniejszej terapii tienopiridyną, HR (95% CI) dla pierwszorzędowego punktu końcowego dla tikagreloru (dawki zbiorczo) *vs*. placebo wynosiło 0,73 (0,61–0,87) dla osób, które kontynuowały leczenie w ciągu 30 dni; 0,86 (0,71–1,04) dla pacjentów, którzy przerwali terapię na okres od 30 dni do 1 roku oraz 1,01 (0,80–1,27) dla chorych, którzy przerwali terapię na okres dłuższy niż 1 rok (p trendu dla interakcji < 0,001) [139]. Nie zanotowano istotnej interakcji między czasem zastosowania tikagreloru a jego wpływem na ryzyko krwawienia. Obserwacje te sugerują, że pacjenci, którzy mogą kontynuować przyjmowanie stosowanej od początku tienopiridyny, odnoszą względnie większą korzyść z kontynuowania DAPT z zastosowaniem tikagreloru. Mimo to nawet w tej podgrupie pacjentów bezwzględny wzrost liczby poważnych krwawień w skali TIMI związany z przedłużeniem stosowania tikagreloru był podobny do bezwzględnego obniżenia złożonego punktu końcowego w zakresie niedokrwienia (tj. 1,9 punktu procentowego różnicy dla punktów końcowych w ocenie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia) [139].

Pacjenci z chorobą tętnic kończyn dolnych (LEAD), którzy charakteryzują się wyższym ryzykiem niedokrwiennym, również odnosili zwiększoną korzyść z wydłużenia czasu stosowania tikagreloru [140]. U tych chorych bezwzględne zmniejszenie występowania pierwszorzędowego punktu końcowego uzyskane przy stosowaniu tikagreloru *vs*. placebo wyniosło 3% dla dawki 90 mg i 5,2% dla dawki 60 mg, a wzrost częstości występowania poważnych krwawień w skali TIMI wyniósł jedynie, odpowiednio, 0,22% i 0,02%. Ponadto stosowanie tikagreloru wiązało się z istotnie mniejszą liczbą zdarzeń związanych z LEAD (tj. ostrym niedokrwieniem kończyny i procedurami rewaskularyzacji obwodowej).

Stosowanie DAPT z tienopiridynami (klopidogrel lub prasugrel) w prewencji wtórnej po MI. W badaniu DAPT u 3567 pacjentów stwierdzono wyjściowo obraz kliniczny MI [98]. W niepredefiniowanej analizie tych pacjentów oceniono, czy korzyści i ryzyko związane z wydłużonym *vs*. standardowym okresem stosowania DAPT były podobne u chorych z lub bez MI. Lekiem porównywanym u 1/3 pacjentów z MI był prasugrel, a u 2/3 chorych — klopidogrel.

U pacjentów z MI wydłużenie DAPT, w porównaniu z monoterapią ASA, powodowało istotną redukcję zakrzepicy w stencie (0,5% *vs*. 1,9%; p < 0,001). Zaobserwowano również istotne zmniejszenie MACCE przy zastosowaniu przedłużonej DAPT (3,9% *vs*. 6,8%; p < 0,001). Obejmowało ono znaczącą redukcję częstości nawrotów MI (2,2% *vs*. 5,2%; p <0,001). Z kolei umiarkowane lub ciężkie krwawienia w skali GUSTO uległy istotnemu zwiększeniu w przypadku wydłużonej DAPT (1,9% *vs*. 0,8%; p = 0,005). W przeciwieństwie do głównego badania, śmiertelność całkowita była podobna w grupie z przedłużoną DAPT w porównaniu z grupą z placebo (1,4% *vs*. 1,6%; p = 0,61), nawet jeśli oficjalny test interakcji był nierozstrzygający.

Niedawno opublikowano wyniki metaanalizy oceniającej wpływ stosowania wydłużonej DAPT u pacjentów z MI w wywiadzie, obejmującej badania PEGASUS i podgrupy chorych z MI z badań z tienopiridynami — CHARISMA, PRODIGY i DES-LATE z klopidogrelem, jak również ARCTIC-Interruption i DAPT z klopidogrelem lub prasugrelem [141]. Wydłużone przyjmowanie DAPT powodowało zmniejszenie ryzyka MACCE w porównaniu z monoterapią ASA (6,4% *vs*. 7,5%; p = 0,001). Zaobserwowano stałą, istotną redukcję poszczególnych składowych pierwszorzędowego punktu końcowego (RR 0,85; 95% CI 0,74–0,98 dla zgonu sercowo-naczyniowego; RR 0,70; 95% CI 0,55–0,88 dla MI; RR 0,81; 95% CI 0,68–0,97 dla udaru mózgu). Ten korzystny efekt uzyskano za cenę istotnego wzrostu odsetka poważnych krwawień (1,85% *vs*. 1,09%; p = 0,004). Mimo że redukcja w zakresie śmiertelności sercowo-naczyniowej była istotna przy wydłużonej DAPT, to bezwzględna redukcja ryzyka była niska (0,3%). Ponadto nie zaobserwowano różnic w zakresie śmiertelności całkowitej (4% w grupie z wydłużoną DAPT i 4,2% w grupie z monoterapią ASA). Nie zidentyfikowano istotnych różnic

w zakresie heterogeniczności badań w obrębie ocenianych punktów końcowych. Może to sugerować, że istnieje stały efekt klasy w obrębie trzech antagonistów $P2Y_{12}$ (klopidogrel, tikagrelor lub prasugrel). Należy jednak ostrożnie interpretować tę obserwację, biorąc pod uwagę fakt, że samo badanie PEGASUS przyczyniło się do uzyskania ≥ 60% zbiorczych oszacowanych punktów końcowych, i że badanie PEGASUS było jedynym uwzględnionym w całości (i jako takie jest jedyną próbą o odpowiedniej mocy do oceny chorych po MI), podczas gdy analizowane *post hoc* podgrupy pacjentów były zebrane z pozostałych czterech badań. Ponadto po zebraniu wszystkich włączonych populacji z czterech dostępnych badań oceniających stosowanie DAPT > 1 roku *vs*. w okresie 12 miesięcy, wykazano, że wydłużone leczenie tikagrelorem, w porównaniu z podobną strategią dotyczącą tienopiridyn, powodowało bardziej korzystne efekty w zakresie śmiertelności całkowitej. Działo się tak z uwagi na trend w kierunku redukcji zgonów sercowo-naczyniowych i brak efektu w zakresie zgonów z przyczyn nie-sercowo-naczyniowych [142]. Wreszcie, PEGASUS było jedynym badaniem umożliwiającym pacjentom, którzy wcześniej przerwali DAPT na okres miesięcy lub lat, ponowne, losowe rozpoczęcie leczenia. Prawdopodobnie mogło to skutkować względnie niskim, oszacowanym punktem końcowym w ocenie skuteczności terapii w porównaniu z innymi badaniami oceniającymi czas trwania leczenia tienopiridynami, w których terapia była albo zatrzymana na stałe, albo kontynuowana bez przerwy. Dlatego też rozsądnym rozwiązaniem jest preferowanie tikagreloru w dawce 60 mg dwa razy dziennie jako leku z wyboru w przedłużonej DAPT ponad 12 miesięcy u stabilnych chorych po MI z niskim ryzykiem krwawienia i zarezerwowanie stosowania klopidogrelu (lub prasugrelu, najmniej przebadanego leku w tych wskazaniach) jako alternatywy, jeśli terapia tikagrelorem jest źle tolerowana lub niedostępna.

Skrócenie czasu trwania DAPT u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia. Nie ma dedykowanych RCT oceniających optymalny czas trwania DAPT u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia. Ponadto w wielu, jeśli nie we wszystkich, dostępnych badaniach z DAPT oficjalnie wykluczano tych chorych z udziału. Do badań *Zotarolimus-eluting Endeavor sprint stent in Uncertain DES Candidates* (ZEUS) i *Prospective randomized comparison of the BioFreedom biolimus A9 drug-coated stent versus the gazelle BMS in patients at high bleeding risk* (LEADERS-FREE) włączono wyselekcjonowaną populację chorych z wysokim ryzykiem krwawienia i losowo przydzielono ich do grup otrzymujących BMS lub stent powlekany lekiem zgodnie z ustalonym protokołem czasu stosowania DAPT wynoszącym 1 miesiąc [129, 130]. W obu próbach wykazano przewagę badanych technologii DES w porównaniu z BMS, mimo podobnego, krótkiego okresu stosowania DAPT, co omówiono w rozdziale 2.4. Kompromis w zakresie prewencji krwawień i ochrony przed niedokrwieniem wynikający z wydłużenia DAPT powyżej 1 miesiąca w tej podgrupie chorych pozostaje wciąż kwestią niewyjaśnioną.

Jak przedstawiono to w rozdziale 4.1, w dwóch badaniach porównano 3-miesięczny *vs*. 12-miesięczny okres stosowania DAPT po implantacji DES. Pacjenci nie byli wybierani na podstawie wysokiego ryzyka krwawienia, a do obu badań włączono jedynie niewielką liczbę chorych z obrazem klinicznym MI (odpowiednio 14,3% i 5,4% w badaniu RESET i OPTIMIZE) [105, 106].

Po przebyciu ACS status wysokiego ryzyka krwawienia powoduje, że wybór czasu trwania DAPT stanowi jeszcze większe wyzwanie. W metaanalizie uwzględniającej dane indywidualnych pacjentów oceniono ryzyko związane ze skróceniem DAPT poniżej 1 roku [143]. W metaanalizie tej zawarto 6 badań porównujących 3- lub 6-miesięczną DAPT z 12-miesięczną DAPT, uwzględniając 11 473 pacjentów, z których u 4758 wystąpił ACS. Wykazano, że skrócenie DAPT ≤ 6 miesięcy u chorych z ACS wiązało się ze wzrostem ryzyka MI lub potwierdzonej/prawdopodobnej zakrzepicy w stencie z 1,7% do 2,4%, w porównaniu z 1-rocznym stosowaniem DAPT. Mimo że ten wzrost nie był istotny statystycznie (HR 1,48; 95% CI 0,98–2,22; p = 0,059), należy mieć na uwadze, że moc tej analizy była ograniczona, gdyż odsetek pacjentów z ACS włączonych do badania wynosił w przybliżeniu jedynie 33% lub 25% chorych z badań TRITON lub PLATO, które ugruntowały przewagę intensywnej terapii przeciwpłytkowej nad konwencjonalną DAPT z klopidogrelem w okresie 1 roku. Mimo tego ograniczenia prawdopodobnie wiarygodne jest stwierdzenie, że ryzyko niedokrwienne związane ze skróceniem DAPT do 6 miesięcy po PCI w przebiegu ACS jest niskie, choć nie jest bez znaczenia. W tym względzie pocieszający jest fakt, że nie stwierdzono jakiegokolwiek wpływu na śmiertelność sercową lub całkowitą (odpowiednio: HR 0,75; 95% CI 0,45–1,27 i HR 0,85; 95% CI 0,58–1,26). Jedynie w przypadku, gdy czas trwania DAPT był zredukowany do 3 miesięcy, zaobserwowano znaczący wzrost ryzyka MI i potwierdzonej/prawdopodobnej zakrzepicy w stencie (HR 2,08; 95% CI 1,10–3,93). Podsumowując, obecnie dostępne dowody przemawiają za rozważeniem zaprzestania terapii antagonistą $P2Y_{12}$ po 6 miesiącach, jeśli ryzyko krwawienia jest wysokie.

4.3. LUKI W DOWODACH NAUKOWYCH

Ze względu na ograniczoną przewagę korzyści w stosunku do ryzyka, związaną z wydłużeniem DAPT powyżej 1 roku po implantacji DES, istnieje konieczność posiadania odpowiednich narzędzi w celu identyfikowania kandydatów do długotrwałej lub nawet bezterminowej DAPT. Skala DAPT [15] oraz analizy podgrup w badaniu PEGASUS [139, 140, 144, 145] stanowią ważny krok naprzód, lecz potrzebna jest prospektywna walidacja DES nowszej generacji w obrębie współcześnie ocenianych kohort.

Czas trwania podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT) u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) leczonych za pomocą przezskórnej interwencji wieńcowej

Zalecenia	Klasa[a]	Poziom[b]
U pacjentów z ACS, leczonych za pomocą angioplastyki wieńcowej z implantacją stentu, zaleca się stosowanie DAPT składającej się z antagonisty $P2Y_{12}$ w połączeniu z ASA przez 12 miesięcy, chyba że istnieją przeciwwskazania, takie jak nadmierne ryzyko krwawienia (np. w skali PRECISE-DAPT ≥ 25) [20, 23, 40]	I	A
U pacjentów z ACS, u których implantowano stent i którzy charakteryzują się wysokim ryzykiem krwawienia (np. w skali PRECISE-DAPT ≥ 25), należy rozważyć zaprzestanie stosowanie antagonisty $P2Y_{12}$ po okresie 6 miesięcy [13, 18, 143]	IIa	B
U pacjentów z ACS leczonych za pomocą biodegradowalnego rusztowania naczyniowego, należy rozważyć stosowanie DAPT przez co najmniej 12 miesięcy	IIa	C
U pacjentów z ACS, którzy tolerowali DAPT bez powikłań krwotocznych, można rozważyć kontynuowanie DAPT przez okres dłuższy niż 12 miesięcy [26, 139]	IIb	A
U pacjentów z zawałem serca i wysokim ryzykiem niedokrwiennym[c], którzy tolerują DAPT bez powikłań krwotocznych, można rozważyć stosowanie tikagreloru w dawce 60 mg dwa razy dziennie przez okres dłuższy niż 12 miesięcy w połączeniu z ASA jako preferowanym w stosunku do klopidogrelu lub prasugrelu [29, 115, 142]	IIb	B

ASA — kwas acetylosalicylowy; PRECISE-DAPT — *PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy*
[a]Klasa zaleceń
[b]Poziom wiarygodności danych
[c]Zdefiniowane jako: wiek ≥ 50. roku życia i jeden lub więcej z następujących, dodatkowych czynników wysokiego ryzyka: wiek 65 lat lub więcej, cukrzyca wymagająca stosowania leków, drugi spontaniczny zawał serca w wywiadzie, wielonaczyniowa choroba wieńcowa lub przewlekła choroba nerek zdefiniowana jako oszacowany klirens kreatyniny < 60 ml/min
Zalecenia te odnoszą się do stentów, które zostały przebadane w dużych badaniach randomizowanych z oceną klinicznego punktu końcowego, co doprowadziło do uzyskania oznaczenia CE, co opisali Byrne i wsp. [134]

Optymalny poziom hamowania płytek podczas różnych etapów CAD wciąż pozostaje kwestią otwartą. Ryzyko powikłań niedokrwiennych jest najwyższe tuż po PCI i następnie ulega stopniowemu obniżeniu. Jest to również prawdziwe w przypadku osób leczonych z powodu ACS, chociaż ryzyko pozostaje podwyższone w stosunku do pacjentów, którzy nie doznali nagłego zaostrzenia choroby w okresie wielu lat. Dlatego też intuicyjnie wydaje się, że można zmniejszyć stopień zahamowania płytek krwi w fazie przewlekłej po uzyskaniu stabilizacji, w porównaniu z ostrą fazą. Do niedawna istniały jedynie ograniczone dane dotyczące tego zagadnienia od fazy okołozabiegowej do 1 roku. Jak dotąd, zakończono rekrutację do dwóch badań dotyczących koncepcji „kroku wstecz": *Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment For Acute Coronary Syndromes Trial* (TROPICAL-ACS; NCT01959451), w którym odstawiano prasugrel na rzecz klopidogrelu po fazie okołointerwencyjnej w ostrym MI, oraz GLOBAL-LEADERS (NCT01813435) [146] ze strategią odstawienia DAPT i zmiany na monoterapię lekiem przeciwpłytkowym z zastosowaniem tikagreloru po 1 miesiącu od PCI u wszystkich ochotników po implantacji DES.

Ryzyko i korzyści wynikające ze skrócenia DAPT do 3 miesięcy lub nawet krócej są kolejnym obszarem, w którym brakuje dowodów naukowych. Dostępne są jedynie dwa badania z randomizacją obejmujące 5236 pacjentów [105, 106]. W obu badaniach stosowano ZES pierwszej generacji, które ze względu na ograniczoną skuteczność w hamowaniu przerostu błony wewnętrznej zostały w dużej mierze zastąpione przez stenty nowszej generacji. Dlatego też w większości przypadków w sytuacji wysokiego ryzyka krwawienia należy podejmować decyzję o skróceniu DAPT poniżej 6 miesięcy na podstawie pośrednich dowodów wskazujących na porównywalne bezpieczeństwo różnych rodzajów stentów.

Jak przedstawiono w rozdziale 4.1, nie ma badań poświęconych ocenie optymalnego czasu trwania DAPT po zastosowaniu balonów uwalniających lek lub po implantacji bioresorbowalnego rusztowania. Nie jest również jasne, czy pacjenci wcześnie po implantacji stentu bioresorbowalnego mogą odnosić korzyści z silniejszego zahamowania $P2Y_{12}$ za pomocą prasugrelu lub tikagreloru, w porównaniu z aktualną praktyką stosowania klopidogrelu.

5. Podwójna terapia przeciwpłytkowa i operacja kardiochirurgiczna

5.1. PODWÓJNA TERAPIA PRZECIWPŁYTKOWA U PACJENTÓW LECZONYCH ZA POMOCĄ POMOSTOWANIA AORTALNO-WIEŃCOWEGO WYKONYWANEGO W STABILNEJ CHOROBIE WIEŃCOWEJ

Stosowanie DAPT u pacjentów z ACS powoduje istotne zmniejszenie ryzyka powikłań zakrzepowych, lecz zwiększa ryzyko zarówno spontanicznych, jak i chirurgicznych powikłań krwotocznych [20, 23, 40]. Ryzyko krwotoczne, jak również korzystny efekt w zakresie redukcji ryzyka niedokrwienia

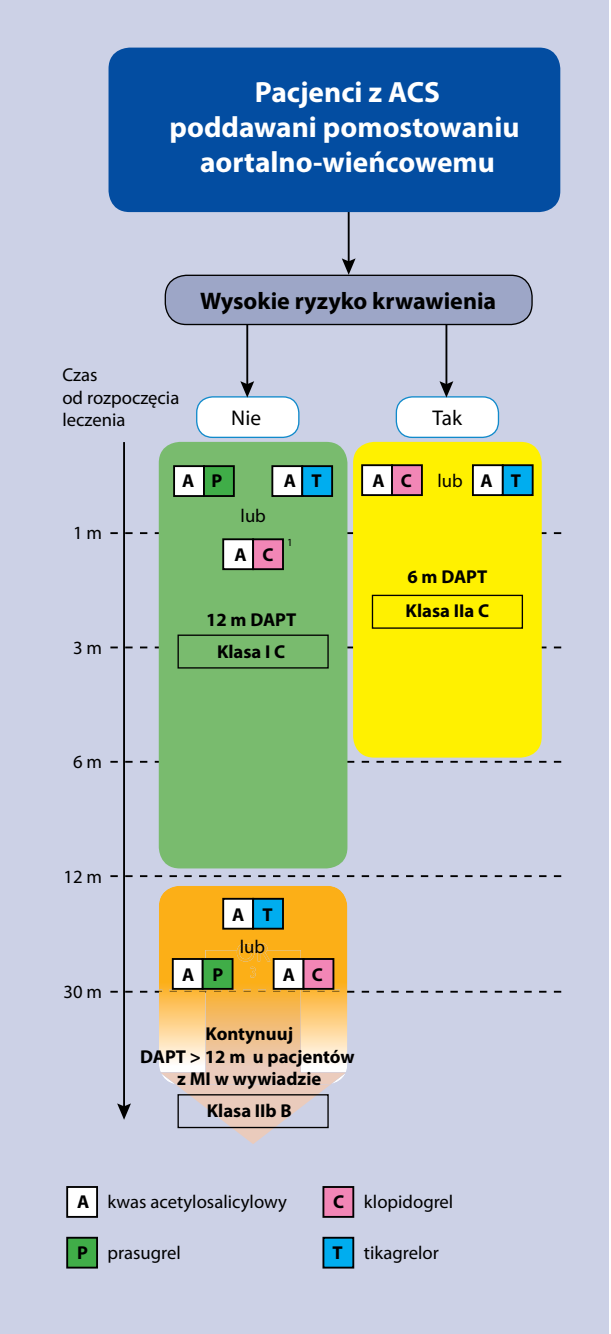
wzrastają, gdy włączony jest tikagrelor lub prasugrel zamiast klopidogrelu [20, 23]. W przeciwieństwie do ACS nie ma obecnie żadnych dowodów naukowych dotyczących korzyści w zakresie przeżycia lub zmniejszenia powikłań zakrzepowo-zatorowych przy zastosowaniu DAPT u pacjentów ze stabilną CAD poddawanych CABG. Istnieją jednak ograniczone dowody przemawiające za tym, że stosowanie DAPT u pacjentów ze stabilną CAD powoduje zmniejszenie ryzyka zamknięcia pomostów żylnych (lecz nie tętniczych).

5.2. PODWÓJNA TERAPIA PRZECIWPŁYTKOWA U PACJENTÓW LECZONYCH ZA POMOCĄ POMOSTOWANIA AORTALNO-WIEŃCOWEGO W OSTRYM ZESPOLE WIEŃCOWYM

Wprowadzenie. Wykazano, że DAPT, w porównaniu z monoterapią ASA, jest korzystna w zakresie redukcji ryzyka niedokrwiennego u pacjentów z ACS (ryc. 5). Istnieją jednak ograniczone dane dotyczące pacjentów poddawanych CABG, gdyż nie ma badań poświęconych temu zagadnieniu. W badaniu *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events* (CURE) rezultaty uzyskane w subpopulacji pacjentów z CABG były spójne z ogólnymi wynikami dla wszystkich włączonych chorych [147]. Dwie metaanalizy przyniosły dalsze potwierdzenie tych obserwacji [148, 149]. W obrębie podgrup pacjentów z CABG w ramach badań TRITON-TIMI 38 i PLATO testowano, odpowiednio, połączenie ASA z prasugrelem i tikagrelorem w porównaniu z klopidogrelem. Wykazano, że obaj nowsi antagoniści $P2Y_{12}$ byli bardziej skuteczni niż klopidogrel w zapobieganiu śmiertelnym zdarzeniom, ale ich stosowanie wiązało się z wyższym ryzykiem krwawienia w pierwszym wymienionym badaniu [150, 151].

Jak wykazano w RCTs [147, 150, 151], badaniach obserwacyjnych [152, 153] i metaanalizach [154, 155], kontynuowanie DAPT do czasu CABG powoduje wzrost ryzyka nadmiernego krwawienia okołooperacyjnego, transfuzji i ponownego zabiegu z powodu krwawienia. Dlatego też zaleca się zaprzestanie przyjmowania antagonisty $P2Y_{12}$ za każdym razem, jeśli to możliwe, przed planowym CABG [156, 157]. Alternatywnie można przełożyć wykonanie planowej operacji do czasu zakończenia DAPT. W pilnych przypadkach, najczęściej u chorych z ACS, należy odnieść ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowych (zakrzepica w stencie lub MI) w czasie oczekiwania na zaprzestanie działania antagonisty $P2Y_{12}$ do ryzyka powikłań krwotocznych w okresie okołooperacyjnym. U pacjentów z ekstremalnie wysokim ryzykiem, np. u osób po niedawnej implantacji DES, można rozważyć leczenie pomostowe za pomocą kangreloru lub antagonisty GP IIb/IIIa [156, 157].

Antagoniści $P2Y_{12}$. Okres bezpiecznego odstawienia leczenia jest różny dla poszczególnych antagonistów $P2Y_{12}$, co wynika ze zmienności w zakresie hamowania płytek krwi oraz właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycz-



Rycina 5. Algorytm stosowania podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT) u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) poddawanych pomostowaniu aortalno-wieńcowemu; ESC — *European Society of Cardiology*; m — miesiące; MI — zawał serca

Za wysokie ryzyko krwawienia uznano zwiększone ryzyko wystąpienia spontanicznego krwawienia w trakcie stosowania DAPT (np. wynik w skali PRECISE-DAPT ≥ 25).

Kolory odnoszą się do klas zaleceń ESC (zielony = klasa I; żółty = klasa IIa; pomarańczowy = klasa IIb).

Terapie zaprezentowane w obrębie tej samej linii przedstawiono w porządku alfabetycznym, bez preferowanego wyboru, chyba że wyraźnie stwierdzono inaczej.

[1]W przypadku pacjenów, którzy nie kwalifikują się do leczenia prasugrelem lub tikagrelorem

nych [158]. W przypadku klopidogrelu w podgrupie chorych z CABG w ramach badania CURE wykazano, że zaprzestanie stosowania leku w okresie ≥ 5 dni przed CABG nie powodowało wzrostu ryzyka powikłań krwotocznych [147]. W przypadku prasugrelu zaleca się dłuższy okres odstawienia leku (7 dni) ze względu na dłuższy powrót funkcji płytek w porównaniu z klopidogrelem [158] i wysoką częstość powikłań krwotocznych związanych z CABG w podgrupie chorych z CABG w badaniu TRITON-TIMI 38 [151]. U pacjentów kwalifikowanych do CABG i przyjmujących tikagrelor w okresie przedoperacyjnym zalecano początkowo zaprzestanie podawania leku w okresie 5 dni przed zabiegiem. Rekomendacja ta została sformułowana na podstawie wyników badań farmakokinetycznych oraz danych klinicznych uzyskanych od pacjentów ze stabilną CAD [159]. Opierając się na aktualnych danych z dużych badań obserwacyjnych u pacjentów z CABG, podważono jednak wcześniejsze zalecenia [152, 153, 160]. W szwedzkim badaniu ogólnonarodowym szczegółowo przeanalizowano powikłania krwotoczne związane z CABG u pacjentów leczonych tikagrelorem lub klopidogrelem w zakresie czasu zaprzestania stosowania antagonisty $P2Y_{12}$ [152]. W przypadku, gdy którykolwiek lek był odstawiony zgodnie z zaleceniami (> 120 h przed operacją), nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie częstości występowania poważnych krwawień między pacjentami leczonymi tikagrelorem i klopidogrelem (9% *vs*. 12%, nieskorygowany iloraz szans [OR] 0,72; 95% CI 0,51–1,02; p = 0,065). W obrębie grupy stosującej tikagrelor nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie występowania poważnych powikłań krwotocznych między okresem zaprzestania stosowania leku wynoszącym 72–120 h lub > 120 h przed operacją (OR 0,93; 95% CI 0,53–1,64; p = 0,8). Odstawienie tikagreloru w okresie 0–72 h przed operacją wiązało się z istotnie wyższą częstością poważnych krwawień, zarówno w porównaniu z okresem 72–120 h (OR 5,17; 95% CI 2,89–9,27; p < 0,0001), jak i > 120 h (OR 4,81; 95% CI 3,34–6,95; p < 0,0001). Natomiast pacjenci otrzymujący klopidogrel charakteryzowali się wyższą częstością poważnych powikłań krwotocznych w przypadku odstawienia leku w okresie 72–120 h w porównaniu z > 120 h przed operacją (OR 1,71; 95% CI 1,04–2,79; p = 0,033). Podobnie w grupie przyjmującej klopidogrel zaprzestanie podawania leku w okresie 0–72 h przed operacją wiązało się ze zwiększoną częstością poważnych krwawień w porównaniu z okresem 72–120 h (OR 1,67; 95% CI 1,02–2,73; p = 0,042) i > 120 h (OR 2,85; 95% CI 1,98–4,10; p < 0,0001) (dodatkowa rycina 2, *patrz* Dodatek internetowy) [152]. Badanie PLATO przyniosło kolejne dowody na korzyści z zaprzestania stosowania tikagreloru w okresie 3 dni przed zabiegiem. W badaniu tym zalecano zaprzestanie leczenia w ciągu 24–72 h. W jednoośrodkowym rejestrze duńskim obejmującym 705 kolejnych pacjentów, którzy byli poddawani izolowanemu CABG z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego, wykazano, że zaprzestanie stosowania tikagreloru > 72 h i > 120 h przed operacją nie wiązało się z podwyższonym ryzykiem powikłań związanych z krwawieniem [153].

Dalsze dowody pochodzą z wielośrodkowego, prospektywnego badania klinicznego z randomizacją, które przeprowadzono w 15 ośrodkach w Europie. Zaobserwowano w nim, że zaprzestanie stosowania tikagreloru w okresie > 2 dni przed operacją nie wiązało się ze zwiększonym krwawieniem [160].

Jest mało prawdopodobne, że kiedykolwiek w ramach RCT zostanie rozstrzygnięta kwestia optymalnego czasu zaprzestania stosowania jakiegokolwiek antagonisty $P2Y_{12}$. Jak już wspomniano, w aktualnych wytycznych zaleca się stosowanie DAPT u wszystkich pacjentów z ACS, niezależnie od strategii rewaskularyzacji [34, 161]. Dotyczy to pacjentów poddawanych CABG i innym procedurom kardiochirurgicznym. Ponadto w dwóch metaanalizach opartych na RCTs [148] lub na połączeniu RCT i badań obserwacyjnych [149] porównano efekt DAPT lub leczenia przeciwpłytkowego w monoterapii po CABG. W metaanalizie opartej wyłącznie na RCTs (która uwzględniała 3717 pacjentów z ACS) [148], nie wykazano różnic w zakresie śmiertelności całkowitej u osób stosujących ASA + klopidogrel *vs*. ASA w monoterapii. Przeciwnie, w RCTs stwierdzono, że śmiertelność całkowita była istotnie niższa przy stosowaniu ASA + tikagreloru i ASA + prasugrelu *vs*. ASA + klopidogrelu (RR 0,49; 95% CI 0,33–0,71; p = 0002). Nie wykazano istotnych różnic w zakresie częstości występowania MI, udarów mózgu, złożonych punktów końcowych lub poważnego krwawienia (RR 1,31; 95% CI 0,81–2,10; p = 0,27). W metaanalizie opartej zarówno na RCTs, jak i na badaniach obserwacyjnych [149] uwzględniono jedynie pacjentów stosujących DAPT leczonych klopidogrelem. W analizie tej wykazano, że śmiertelność wewnątrzszpitalna lub w czasie 30 dni była mniejsza u chorych przyjmujących ASA + klopidogrel niż u pacjentów otrzymujących ASA w monoterapii (RR 0,38; 95% CI 0,26–0,57; p < 0,001). Ryzyko wystąpienia dławicy lub okołooperacyjnego MI było porównywalne (RR 0,60; 95% CI 0,31–1,14; p = 0,12). Nie podano danych dotyczących śmiertelności odległej. U osób leczonych ASA + klopidogrelem zaobserwowano tendencję do częstszego występowania epizodów poważnych krwawień, w porównaniu z chorymi stosującymi ASA w monoterapii (RR 1,17; 95% CI 1,00–1,37; p = 0,05). W obu metaanalizach występowała znaczna zmienność między uwzględnionymi badaniami w zakresie: ocenianych leków (klopidogrel/prasugrel/tikagrelor), projektu badania, włączonych pacjentów (ACS *vs*. stabilna CAD, operacja z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego lub bez), jakości analiz i czasu trwania obserwacji. Wydaje się, że pozytywny efekt w zakresie przeżycia jest bardziej wyrażony u pacjentów z ACS i u chorych leczonych antagonistami $P2Y_{12}$ drugiej generacji: tikagrelorem i prasugrelem. Ponowne włączenie DAPT po CABG może jednak również nieco zwiększać ryzyko powikłań krwotocznych. Dlatego też zaleca się wzowienie DAPT tak szybko, jak wydaje się to

bezpieczne po CABG u pacjentów z ACS, z wyjątkiem chorych przyjmujących leki przeciwkrzepliwe. Nie ma obecnie żadnych danych naukowych przemawiających za stosowaniem potrójnej terapii przeciwzakrzepowej (leczenie przeciwkrzepliwe i przeciwpłytkowe) po CABG. Wznowienie DAPT we wczesnym okresie po CABG ma prawdopodobnie szczególne znaczenie u pacjentów po niedawno przebytej implantacji stentu, ale wciąż brakuje na to mocnych dowodów. Ciągle niejasna pozostaje kwestia optymalnego czasu ponownego włączenia DAPT. Wydaje się, że u pacjentów bez niedawno implantowanych stentów rozsądne jest wznowienie DAPT po 24–96 h po operacji. Jednym z powodów, dla których nie należy rozpoczynać DAPT natychmiast po operacji, jest znaczące ryzyko wystąpienia migotania przedsionków (AF) (ok. 30%) w ciągu pierwszych dni po zabiegu, co wymaga zastosowania leczenia przeciwkrzepliwego [162].

Kwas acetylosalicylowy. W niedawno opublikowanej metaanalizie porównującej podawanie ASA w okresie przedoperacyjnym z brakiem leczenia lub stosowaniem placebo u chorych leczonych za pomocą CABG uwzględniono 13 badań obejmujących 2399 pacjentów [163]. W metaanalizie wykazano, że stosowanie ASA powodowało zmniejszenie ryzyka wystąpienia okołooperacyjnego MI (OR 0,56; 95% CI 0,33–0,96), lecz nie miało wpływu na ryzyko zgonu (OR 1,16; 95% CI 0,42–3,22). Ponadto zaobserwowano zwiększenie częstości krwawień okołooperacyjnych, przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych i konieczności ponownych zabiegów operacyjnych u chorych przyjmujących ASA. Autorzy podkreślili, że uwzględnione badania miały niską jakość w zakresie metodologii. W niedawno opublikowanym badaniu *Aspirin and Tranexamic Acid for Coronary Artery Surgery* (ATACAS) porównano stosowanie ASA (100 mg) w dniu operacji *vs*. placebo u pacjentów poddawanych CABG [164]. Nie stwierdzono istotnego wpływu przyjmowania ASA na krwawienie okołooperacyjne. Z kolei stosowanie ASA nie powodowało redukcji częstości zdarzeń zakrzepowych. Należy zauważyć, że w badaniu nie porównano bezpośrednio zaprzestania *vs*. kontynuowania leczenia, ponieważ pacjenci włączeni do badania byli kwalifikowani tylko wówczas, gdy nie stosowali ASA przed operacją lub zaprzestali przyjmowania ASA co najmniej 4 dni przed operacją. Dlatego też badanie ATACAS nie dotyczy w sposób bezpośredni populacji chorych z ACS poddawanych CABG i nie powoduje zmiany obecnych wytycznych, w których zaleca się utrzymanie leczenia za pomocą ASA w okresie okołooperacyjnym.

W badaniu kliniczno-kontrolnym obejmującym 8641 pacjentów poddawanych CABG zaobserwowano, że osoby wstępnie leczone ASA charakteryzowały się względnie niższym prawdopodobieństwem śmiertelności wewnątrzszpitalnej w analizie jednoczynnikowej (OR 0,73; 95% CI 0,54–0,97) i wieloczynnikowej (OR 0,55; 95% CI 0,31–0,98) w porównaniu z osobami nieotrzymującymi ASA [165]. Nie zaobserwowano istotnych różnic między pacjentami, którzy przyjmowali lub nie przyjmowali ASA, w okresie przedoperacyjnym w zakresie wielkości drenażu z klatki piersiowej, przetoczeń preparatów krwi lub konieczności ponownej operacji z powodu krwawienia.

Powyższe dane wskazują, że kontynuowanie stosowania ASA do czasu operacji wiąże się z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych i znaczącym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia okołooperacyjnego MI. Wykazano, że transfuzja płytek krwi w przypadku wystąpienia krwawienia w trakcie operacji jest skuteczna w odwracaniu efektu działania ASA [166–168]. Obserwacja ta stanowi dalsze potwierdzenie możliwości kontynuowania przyjmowania ASA w okresie okołooperacyjnym, gdyż w trakcie jego stosowania jest możliwe bezpośrednie odwrócenie działania przeciwpłytkowego, jeśli istnieją wskazania kliniczne. Jeżeli ASA i inne leki przeciwpłytkowe/przeciwkrzepliwe nie są odstawiane, należy ocenić zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych w stosunku do potencjalnie podwyższonego ryzyka powikłań zakrzepowych w trakcie zaprzestania terapii w okresie okołooperacyjnym.

Badanie funkcji płytek krwi. Poza zmiennością w zakresie działania hamującego płytki między różnymi antagonistami $P2Y_{12}$ istnieje również znaczna zmienność osobnicza dotycząca stopnia i czasu trwania działania przeciwpłytkowego [20, 159, 169–171]. Ze względu na zmienność osobniczą stosowanie testów oceniających funkcję płytek krwi może być przydatne w celu optymalizacji czasu przeprowadzenia procedur chirurgicznych. Testy oceniające funkcję płytek krwi mogą się również okazać wartościowe w ocenie stopnia zahamowania płytek u chorych, u których czas zaprzestania leczenia jest niejasny, np. u osób nieprzytomnych lub splątanych oraz u pacjentów z niepewnym wywiadem stosowania się do zaleceń.

W celu ustalenia czasu przerwania leczenia zasugerowano opcjonalnie monitorowanie terapii za pomocą testów przyłóżkowych, bardziej niż arbitralne przyjęcie określonego terminu [156, 157]. Przedoperacyjna zdolność agregacji płytek krwi zależna od ADP pozwala na przewidywanie wystąpienia powikłań krwotocznych związanych z CABG u pacjentów z ACS przyjmujących klopidogrel [172–174] i tikagrelor [169]. Strategia oparta na przedoperacyjnej ocenie funkcji płytek krwi prowadziła do skrócenia o 50% czasu oczekiwania na CABG u pacjentów leczonych klopidogrelem w porównaniu z sugerowanym czasem w prostej strategii przerwania terapii [175]. Należy podkreślić, że różne testy oceniające funkcję płytek krwi i ich punkty odcięcia nie są równoważne [176]. Mając to na uwadze, wyniki te sugerują, że badanie funkcji płytek krwi u pacjentów z ACS kierowanych na CABG ma potencjalną wartość w ustalaniu czasu operacji u osób leczonych antagonistami $P2Y_{12}$. Brakuje jednak randomizowanych badań z klinicznie odpowiednimi punktami końcowymi.

Podwójna terapia przeciwpłytkowa (DAPT) u pacjentów ze stabilną lub niestabilną chorobą wieńcową leczonych kardiochirurgicznie

Zalecenia	Klasa[a]	Poziom[b]
Zaleca się, aby kardiogrupa (*heart team*) oceniała indywidualne ryzyko krwawienia i niedokrwienia oraz określała termin wykonania CABG, jak również ustalała postępowanie przeciwpłytkowe i przeciwkrzepliwe	I	C
U pacjentów przyjmujących ASA, którzy muszą się poddać operacji kardiochirurgicznej, ale nie w trybie pilnym, zaleca się kontynuowanie stosowania ASA w małej dawce w trakcie okresu okołooperacyjnego	I	C
U pacjentów stosujących DAPT po angioplastyce wieńcowej z implantacją stentu, którzy następnie są poddawani operacji kardiochirurgicznej, zaleca się przywrócenie terapii antagonistą $P2Y_{12}$ po operacji tak szybko, jak zostanie to uznane za bezpieczne, tak aby kontynuować DAPT do czasu zakończenia zalecanego okresu trwania terapii	I	C
U pacjentów z ACS (NSTE-ACS lub STEMI) leczonych za pomocą DAPT, poddawanych CABG i niewymagających długotrwałego stosowania OAC, zaleca się przywrócenie terapii antagonistą $P2Y_{12}$ tak szybko, jak zostanie to uznane za bezpieczne po operacji, i kontynuowanie leczenia do 12 miesięcy	I	C
U pacjentów leczonych antagonistami $P2Y_{12}$, którzy muszą się poddać operacji kardiochirurgicznej, ale nie w trybie pilnym, należy rozważyć odroczenie operacji o co najmniej 3 dni po odstawieniu tikagreloru, przynajmniej 5 dni po odstawieniu klopidogrelu i co najmniej 7 dni po odstawieniu prasugrelu [152, 153, 160]	IIa	B
U pacjentów poddawanych CABG z MI w wywiadzie, którzy charakteryzują się wysokim ryzykiem wystąpienia poważnego krwawienia (np. w skali PRECISE-DAPT ≥ 25), należy rozważyć zaprzestanie leczenia antagonistą $P2Y_{12}$ po upływie 6 miesięcy	IIa	C
U pacjentów, którzy niedawno otrzymali antagonistę $P2Y_{12}$, można rozważyć oznaczenie funkcji płytek w celu podjęcia decyzji dotyczącej terminu wykonania operacji kardiochirurgicznej [169, 172–174]	IIb	B
U pacjentów postrzeganych jako osoby z wysokim ryzykiem niedokrwiennym, z MI lub po CABG w wywiadzie, którzy tolerują DAPT bez powikłań krwotocznych, można rozważyć stosowanie DAPT przez okres dłuższy niż 12 miesięcy, nawet do 36 miesięcy	IIb	C

ASA — kwas acetylosalicylowy; ACS — ostry zespół wieńcowy; CABG — pomostowanie aortalno-wieńcowe; MI — zawał serca; NSTE-ACS — ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST; OAC — doustny lek przeciwkrzepliwy; PRECISE-DAPT — *PREdicting bleeding Complications in patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy*; STEMI — zawał serca z uniesieniem odcinka ST
[a]Klasa zaleceń
[b]Poziom wiarygodności danych

5.3. PODWÓJNA TERAPIA PRZECIWPŁYTKOWA W CELU PREWENCJI ZAMKNIĘCIA GRAFTU

W dwóch metaanalizach porównano drożność graftów u pacjentów po CABG leczonych ASA w monoterapii lub ASA + klopidogrelem [149, 177]. Badania uwzględnione w metaanalizach obejmowały głównie pacjentów ze stabilną CAD. W metaanalizie Deo i wsp. [149] wykazano, że stosowanie ASA + klopidogrelu wiązało się z istotną redukcją częstości zamknięcia pomostu z żyły odpiszczelowej (RR 0,59; 95% CI 0,43–0,82; p = 0,02). W metaanalizie Nocerino i wsp. [177] stosowanie DAPT było niezmiennie związane ze zmniejszeniem częstości okluzji (RR 0,63; 95% CI 0,46–0,86). DAPT okazała się przydatna w zapobieganiu zamknięciu pomostów żylnych (RR 0,58; 95% CI 0,42–0,83). Nie wykazano istotnego wpływu DAPT na grafty tętnicze (RR 0,85; 95% CI 0,39–1,85) [177]. Słabe dowody wskazują, że DAPT może zapobiegać zamknięciu pomostów naczyniowych u pacjentów poddawanych CABG bez krążenia pozaustrojowego (*off-pump*), a nie u chorych, których skierowano na CABG z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego (*on-pump*) [178]. Biorąc pod uwagę niskie ryzyko zdarzeń zakrzepowych po CABG u stabilnych pacjentów, nie ma wystarczających dowodów do ogólnego zalecania DAPT w okresie pooperacyjnym w celu zmniejszenia ryzyka zamknięcia pomostu żylnego w tej grupie chorych leczonych chirurgicznie.

5.4. LUKI W DOWODACH NAUKOWYCH

Istnieje kilka luk w dowodach naukowych, które odnoszą się do stosowania DAPT w kardiochirurgii. Oczywiste luki w dowodach związane z DAPT u pacjentów poddawanych leczeniu kardiochirurgicznemu obejmują kwestię, czy należy rozpoczynać DAPT po CABG u chorych ze stabilną CAD. Wciąż niejasny jest też dokładny czas ponownego włączenia DAPT w okresie pooperacyjnym oraz nie wiadomo, jak długo powinno się stosować DAPT po operacji. Inne luki w dowodach naukowych obejmują m.in.: optymalny punkt czasowy dla zaprzestania stosowania różnych antagonistów $P2Y_{12}$; optymalne zastosowanie testów oceniających funkcję płytek krwi u pacjentów oczekujących na operację kardiochirurgiczną; jak postępować w przypadku powikłań krwotocznych związanych z DAPT w okresie okołooperacyjnym u chorych poddawanych leczeniu kardiochirurgicznemu; oraz czy i w jaki sposób odnosić się do niepełnej odpowiedzi lub nieadekwatnego działania przeciwpłytkowego ASA po CABG.

6. Podwójna terapia przeciwpłytkowa u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonych zachowawczo

Stosowanie DAPT u pacjentów z ACS leczonych zachowawczo oceniano w badaniach: CHARISMA i CURE dla klopidogrelu [40, 95], TRILOGY dla prasugrelu [24] oraz PLATO i PEGASUS dla tikagreloru [20, 29]. Na podstawie negatywnych wyników badania TRILOGY oraz faktu wykluczenia z badania TRITON pacjentów z ACS leczonych zachowawczo stwierdzono, że nie ma dowodów przemawiających na korzyść stosowania prasugrelu w tej grupie chorych [23, 24]. W badaniu CURE wykazano stałe korzyści wśród pacjentów z ACS poddawanych średnio 9-miesięcznej terapii DAPT w postaci ASA i klopidogrelu w porównaniu z 1-miesięcznym okresem leczenia u pacjentów z NSTE-ACS, bez względu na ostateczną strategię postępowania, uwzględniając lub nie rewaskularyzację wieńcową [40]. W badaniu CHARISMA grupa pacjentów po MI odnosiła istotną korzyść (wartość NNT dla korzystnego efektu w zakresie 100), którą uzyskiwano kosztem wyższej częstości poważnych krwawień (wartość NNT dla szkodliwego efektu wynosząca 90) [135]. Podczas gdy populacja chorych po przebytym MI reprezentuje jedynie podgrupę pacjentów włączonych do badania CHARISMA, a ostateczne wyniki badania nie potwierdziły korzyści z zastosowania DAPT w porównaniu z monoterapią ASA, wydaje się usprawiedliwione, aby uznać tę subanalizę za wiarygodną, opierając się na spójności wyników w ramach licznych, niedawno opublikowanych badań. Badania te wykazały, że długotrwałe stosowanie zintensyfikowanego leczenia przeciwpłytkowego powyżej 1 roku powodowało zmniejszenie nawrotów niedokrwienia w obserwacji odległej kosztem wyższej częstości krwawień [29, 179].

Pacjenci leczeni zachowawczo w badaniu PLATO uzyskiwali stałą korzyść z zastosowania tikagreloru w dawce 90 mg dwa razy dziennie w porównaniu z klopidogrelem. Całkowita śmiertelność również uległa redukcji u chorych leczonych tikagrelorem w dawce 90 mg dwa razy dziennie [180].

W badaniu PEGASUS 4271 pacjentów nie miało wcześniej implantowanego stentu do tętnicy wieńcowej. U chorych tych odnotowano korzyści i ryzyko związane z przyjmowaniem ASA i tikagreloru *vs*. ASA + placebo, podobnie jak u pacjentów po przebytym stentowaniu.

W licznych źródłach wykazano, że pacjenci z ACS leczeni zachowawczo są rzadziej poddawani DAPT w porównaniu z chorymi, którzy przebyli PCI [181]. Obecnie dostępne dowody naukowe, zwłaszcza dla tikagreloru, nie przemawiają za słusznością takiego postępowania. W epoce DES nowszej generacji lekarze powinni powstrzymywać się od podejmowania decyzji o włączeniu DAPT i/lub czasie trwania DAPT w zależności od wcześniejszej implantacji stentu (ryc. 6).

Populacją, która wymaga szczególnej uwagi, jest grupa pacjentów z rozpoznaniem NSTE-ACS, u których nie stwierdza się istotnego zwężenia światła tętnicy w koronarografii. Nie ma obecnie żadnego badania poświęconego ocenie korzyści i ryzyka związanych z DAPT w tej grupie chorych. Stosując wewnątrznaczyniowe metody obrazowania, u tych pacjentów zaobserwowano jednak wysoką częstość pękania

Czas trwania podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT) u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) poddawanych leczeniu zachowawczemu

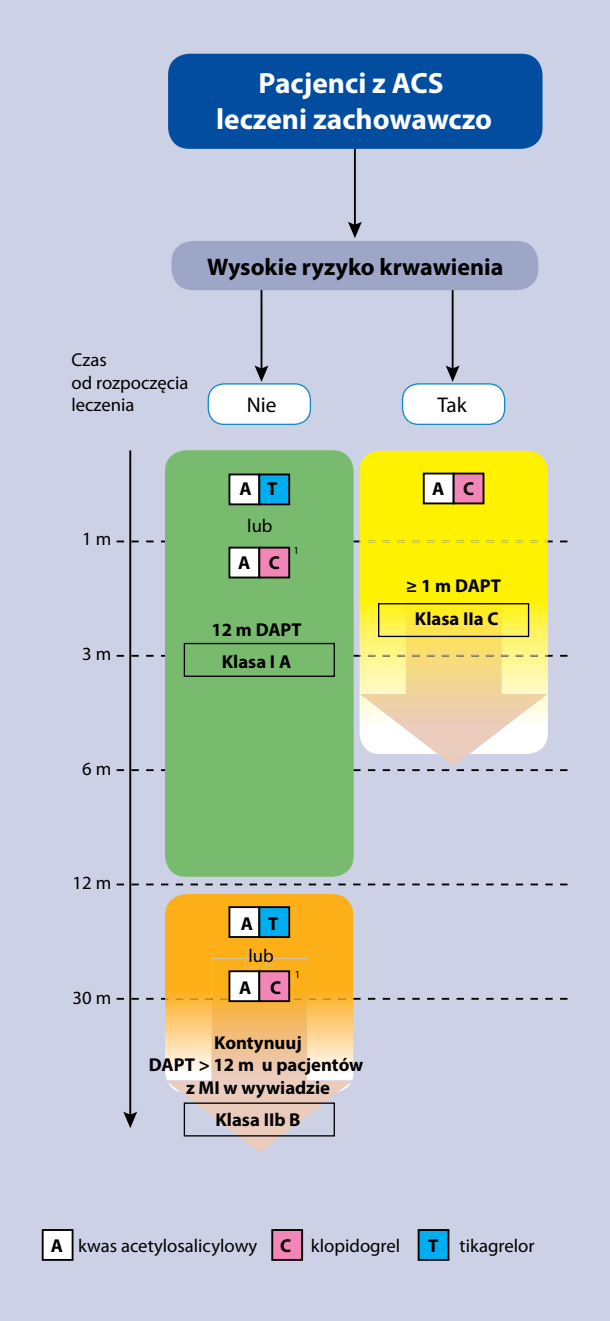
Zalecenia	Klasa[a]	Poziom[b]
U pacjentów z ACS, którzy są leczeni tylko zachowawczo i stosują DAPT, zaleca się kontynuowanie przyjmowania antagonisty $P2Y_{12}$ (tikagreloru lub klopidogrelu) przez 12 miesięcy [20, 40]	I	A
Tikagrelor jest bardziej zalecany niż klopidogrel, chyba że ryzyko krwawienia przewyższa potencjalne korzyści w zakresie redukcji ryzyka niedokrwiennego [20]	I	B
U pacjentów z ACS leczonych zachowawczo, którzy charakteryzują się wysokim ryzykiem krwawienia (np. w skali PRECISE-DAPT ≥ 25), należy rozważyć stosowanie DAPT przez co najmniej 1 miesiąc	IIa	C
U pacjentów z MI w wywiadzie, z wysokim ryzykiem niedokrwiennym[c], których leczono zachowawczo i którzy tolerowali DAPT bez powikłań krwotocznych, można rozważyć DAPT z użyciem tikagreloru w dawce 60 mg dwa razy dziennie w połączeniu z ASA przez okres dłuższy niż 12 miesięcy i do 36 miesięcy [139]	IIb	B
U pacjentów z MI w wywiadzie nieleczonych za pomocą angioplastyki wieńcowej z implantacją stentu, którzy dobrze tolerowali DAPT bez powikłań krwotocznych i którzy nie kwalifikują się do leczenia tikagrelorem, można rozważyć kontynuowanie stosowania klopidogrelu w połączeniu z ASA przez okres dłuższy niż 12 miesięcy	IIb	C
Nie zaleca się stosowania prasugrelu u pacjentów z ACS leczonych zachowawczo [24]	III	B

ASA — kwas acetylosalicylowy; MI — zawał serca; PRECISE-DAPT — *PREdicting bleeding Complications in patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy*

[a]Klasa zaleceń

[b]Poziom wiarygodności danych

[c]Zdefiniowane jako: wiek ≥ 50. roku życia i jeden lub więcej z następujących, dodatkowych czynników wysokiego ryzyka: wiek 65 lat lub więcej, cukrzyca wymagająca stosowania leków, drugi spontaniczny zawał serca w wywiadzie, wielonaczyniowa choroba wieńcowa lub przewlekła choroba nerek zdefiniowana jako oszacowany klirens kreatyniny < 60 ml/min



Rycina 6. Algorytm stosowania podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT) u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) poddawanych leczeniu zachowawczemu; ESC — *European Society of Cardiology*; m — miesiące

Za wysokie ryzyko krwawienia uważa się zwiększone ryzyko wystąpienia spontanicznego krwawienia w trakcie stosowania DAPT (np. punktacja w skali PRECISE-DAPT ≥ 25).
Kolory odnoszą się do klas zaleceń ESC (zielony = klasa I; żółty = klasa IIa; pomarańczowy = klasa IIb).
Terapie zaprezentowane w obrębie tej samej linii przedstawiono w porządku alfabetycznym, bez preferowanego wyboru, chyba że wyraźnie stwierdzono inaczej.

[1]W przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia tikagrelorem

blaszek miażdżycowych. Świadczy to o tym, że nie należy pozbawiać tych chorych korzyści wynikających z zastosowania DAPT, jeśli ryzyko krwawienia nie przewyższa przewidywanego, pożądanego efektu.

Dowody świadczące na korzyść stosowania DAPT u pacjentów z STEMI leczonych zachowawczo lub wstępnie za pomocą fibrynolizy są ograniczone do 1 miesiąca leczenia [31, 32]. Obecnie, biorąc pod uwagę fakt, że większość tych pacjentów zostałoby poddanych postępowaniu inwazyjnemu, a dowody przemawiają za korzystnym efektem DAPT, niezależnie od tego, czy rewaskularyzacja się odbyła, czy też nie, u tych chorych rozsądne wydaje się dłuższe stosowanie DAPT w zależności od ryzyka krwawienia.

7. Podwójna terapia przeciwpłytkowa u pacjentów ze wskazaniem do stosowania doustnego leczenia przeciwkrzepliwego

7.1. STRATYFIKACJA RYZYKA I STRATEGIE POPRAWY WYNIKÓW LECZENIA PO PRZEZSKÓRNEJ INTERWENCJI WIEŃCOWEJ

Biorąc pod uwagę różne stany, takie jak AF, mechaniczne zastawki serca lub żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, u 6–8% pacjentów poddawanych PCI istnieją wskazania do długotrwałego przyjmowania doustnego leku przeciwkrzepliwego (OAC). W porównaniu z samym doustnym leczeniem przeciwkrzepliwym dodanie DAPT do OAC skutkuje przynajmniej 2- do 3-krotnym wzrostem ryzyka powikłań krwotocznych [183–186]. Dlatego też takich pacjentów trzeba traktować jak chorych z grupy wysokiego ryzyka krwawienia i ponownie ocenić zasadność stosowania OAC, a leczenie kontynuować jedynie w przypadku, gdy istnieją mocne wskazania {np. napadowe, przetrwałe lub utrwalone AF z punktami w skali CHA_2DS_2-VASc [niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat (2 pkt), cukrzyca, udar mózgu (2 pkt)-choroba naczyniowa, wiek 65–74 lata, płeć] ≥ 1 u mężczyzn i ≥ 2 u kobiet; mechaniczna zastawka serca, niedawno przebyty epizod (tj. w ciągu 6 miesięcy) lub wywiad nawracającej zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej}. Równolegle trzeba podjąć wszelkie możliwe działania, aby wdrożyć strategie zminimalizowania ryzyka powikłań związanych z PCI u tych chorych (tab. 4). W szczególności należy ograniczyć czas trwania terapii trójlekowej lub jej zaniechać po wypisaniu ze szpitala (tj. ograniczyć ją do fazy okołooperacyjnej z następczym zaprzestaniem stosowania ASA), biorąc pod uwagę ryzyko niedokrwienne (np. stopień złożoności leczonej CAD, zakres nieleczonych zmian miażdżycowych, techniczne aspekty związane z metodami implantacji stentów i wyniki leczenia), jak również

Tabela 4. Strategie leczenia w celu uniknięcia powikłań krwotocznych u pacjentów stosujących leki przeciwkrzepliwe

Oceń ryzyko niedokrwienne i krwotoczne, stosując zwalidowane skale predykcyjne (np. CHA_2DS_2-VASc, ABC, HAS-BLED), mając na uwadze modyfikowalne czynniki ryzyka
Stosuj terapię potrójną najkrócej jak to możliwe; rozważ terapię podwójną po PCI (doustny lek przeciwkrzepliwy i klopidogrel) zamiast leczenia potrójnego
Rozważ stosowanie NOACs zamiast VKA
Rozważ dążenie do docelowego INR w dolnym zakresie zalecanego przedziału i staraj się maksymalizować czas terapeutycznego zakresu INR (tj. > 65–70%) w trakcie stosowania VKA
Rozważ stosowanie schematów z niższym dawkowaniem NOAC na podstawie danych pochodzących z badań rejestracyjnych i stosuj inne schematy NOAC, opierając się na specyficznych dla danego leku kryteriach jego akumulacji[a]
Klopidogrel jest antagonistą $P2Y_{12}$ z wyboru
Stosuj kwas acetylosalicylowy w małej dawce (≤ 100 mg dziennie)
Rutynowo stosuj IPP

ABC — skala obejmująca: wiek, biomarkery, wywiad kliniczny; CHA_2DS_2-VASc — skala obejmująca: zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat (2 pkt), cukrzycę, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny lub incydent zatorowo-zakrzepowy (2 pkt), chorobę naczyń, wiek 65–74 lat, płeć; HAS-BLED — skala obejmująca: nadciśnienie tętnicze, nieprawidłową funkcję wątroby/nerek, udar mózgu, krwawienie w wywiadzie lub tendencję do krwawień, niestabilną wartość INR, podeszły wiek, leki/alkohol; NOAC — doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K; INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; IPP — inhibitor pompy protonowej; PCI — przezskórna interwencja wieńcowa; VKA — antagonista witaminy K

[a]Apiksaban 5 mg 2 razy dziennie lub apiksaban 2,5 mg 2 razy dziennie, jeśli występują co najmniej dwa z następujących: wiek ≥ 80 lat, masa ciała ≤ 60 kg lub stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 1,5 mg/dl (133 μmol/l); dabigatran 110 mg 2 razy dziennie; edoksaban 60 mg raz dziennie lub edoksaban 30 mg raz dziennie, jeśli występuje jakikolwiek element z następujących: klirens kreatyniny 30–50 ml/min, masa ciała ≤ 60 kg, jednoczesne stosowanie werapamilu lub chinidyny lub dronedaronu; riwaroksaban 20 mg raz dziennie lub riwaroksaban 15 mg raz dziennie, jeśli klirens kreatyniny 30–49 ml/min

ryzyko krwotoczne. Skale ryzyka niedokrwienia pozwalają również na przewidywanie zdarzeń krwotocznych w AF [187], co może świadczyć o znaczącym nakładaniu się czynników ryzyka związanych ze zdarzeniami niedokrwiennymi i krwotocznymi [188]. Wykazano, że liczne skale ryzyka krwawienia, z uwzględnieniem skali HAS-BLED [189] [nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowa funkcja wątroby/nerek (1 punkt za każde), udar mózgu, krwawienie w wywiadzie lub tendencja do krwawień, niestabilna wartość INR, podeszły wiek (> 65 lat), leki/alkohol (1 pkt za każde)] przewyższają skalę $CHADS_2$ [niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek, cukrzyca, udar mózgu (2 pkt)] lub CHA_2DS_2-VASc w przewidywaniu ryzyka krwawienia.

Co ważne, skala HAS-BLED pozwala zwrócić uwagę na odwracalne czynniki ryzyka krwawienia, na których powinien się skoncentrować lekarz odpowiedzialny za nadzór nad chorym w okresie obserwacji. Ryzyko nie ma charakteru stałego, a w przypadku krwawienia można modyfikować wiele czynników ryzyka. Dlatego też wysokie ryzyko krwawienia (np. punktacja w skali HAS-BLED ≥ 3) nie jest powodem do wstrzymania stosowania OAC. Zamiast tego pacjenci ci powinni być poddani bardziej uważnej kontroli i obserwacji.

Niedawno stworzono nową skalę ryzyka krwawienia — ABC, opartą na biomarkerach (wiek, biomarkery [GDF-15, cTNT-hs i hemoglobina] i wywiadzie klinicznym [przebyte krwawienia]) [190], i zwalidowano ją w dużej populacji pacjentów z AF leczonych zarówno antagonistami witaminy K (VKA), jak i doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi niebędącymi antagonistami witaminy K (NOAC). Okazało się, że skala ta ma lepszą zdolność predykcyjną niż skala HAS-BLED. Podobnie jak w przypadku innych skal ryzyka krwawienia, żaden z tych modeli przewidywania ryzyka stworzonych dla pacjentów przyjmujących OAC nie został jednak prospektywnie oceniony w RCTs. Dlatego też ich przydatność w zakresie poprawy wyników leczenia jest wciąż niejasna.

Kompleksową listę wszystkich czynników ryzyka, które są związane z wyższym ryzykiem krwawienia, przedstawiono w wytycznych poświęconych migotaniu przedsionków [162].

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności pochodzących z RCTs (jedynie 6% pacjentów było wyjściowo leczonych tikagrelorem lub prasugrelem w badaniu *Rivaroxaban and a dose-adjusted oral VKA treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention* [PIONEER AF-PCI] [191]) oraz niepokojące sygnały płynące z rejestrów, należy unikać stosowania prasugrelu lub tikagreloru w ramach terapii trójlekowej [192]. Zaleca się stosowanie IPP w celu ochrony żołądka. Trzeba uważnie monitorować intensywność dawkowania OAC z docelowym, międzynarodowym współczynnikiem znormalizowanym (INR) w dolnej części zalecanego zakresu terapeutycznego. Chorym przyjmującym NOAC należy zalecać najniższą, skuteczną dawkę badaną w ramach prewencji udarów mózgu i uważnie oceniać kryteria akumulacji dla każdego zatwierdzonego leku z grupy NOAC. Uważa się, że schematy leczenia z niższą dawką NOAC, w porównaniu z ocenionymi w badaniach rejestracyjnych, obniżają ryzyko krwawienia, lecz granica między efektami leków w zakresie niedokrwienia (tj. prewencja udaru mózgu) i krwawienia pozostaje wciąż w dużej mierze niezdefiniowana. W badaniu PIONEER AF-PCI [191] (szczegółowo opisanym poniżej) oceniono dwie niższe dawki riwaroksabanu (15 mg raz dziennie i 2,5 mg dwa razy dziennie) w porównaniu z zatwierdzonym schematem dawkowania u pacjentów z AF (20 mg raz dziennie). W badaniu *Evaluation of Dual Therapy With Dabigatran vs. Triple Therapy With Warfarin in Patients With AF That Undergo a PCI With Stenting* (REDUAL-PCI; NCT02164864) zaplanowano porównanie dwóch dawek dabigatranu (150 mg dwa razy dziennie i 110 mg dwa razy dziennie) *vs.* VKA. Badanie to dostarczy dodatkowych informacji w zakresie równowagi między skutecznością i bezpieczeństwem każdej

z tych dawek leków. W dalszej części omówiono kwestię, czy istnieją różnice związane z rodzajem OAC (NOAC *vs*. VKA) lub rodzajem stentu. Rozważania te nie odnoszą się do chorych leczonych zachowawczo lub do osób kwalifikujących się do CABG, u których należy unikać stosowania DAPT w połączeniu z OAC.

7.2. CZAS TRWANIA TERAPII POTRÓJNEJ

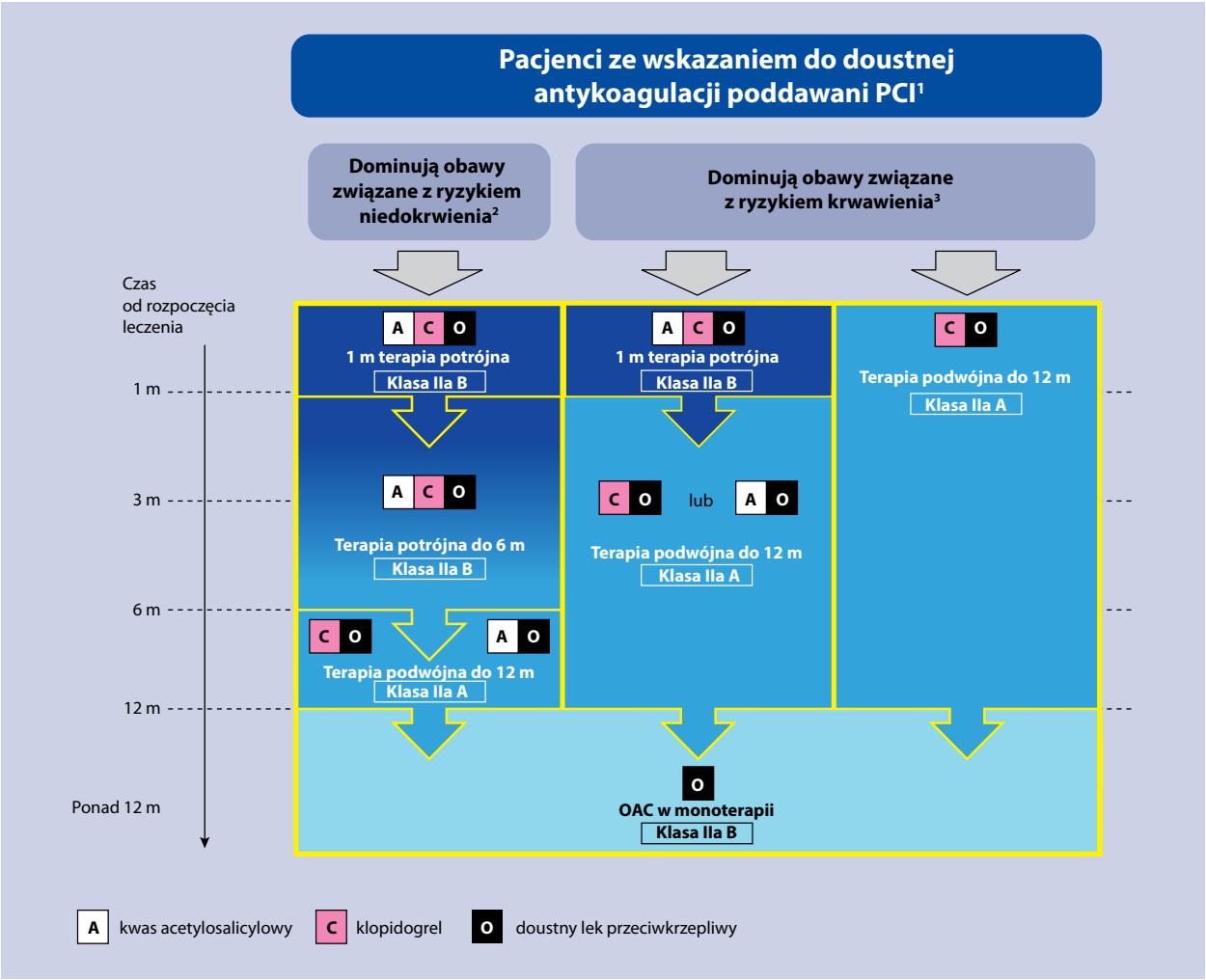
W badaniu *What is the Optimal antiplatElet and anticoagulant therapy in patients with OAC and coronary StenTing* (WOEST) oceniono zaprzestanie stosowania ASA po PCI przy utrzymanym przyjmowaniu klopidogrelu. Do stosowania terapii podwójnej składającej się z OAC i klopidogrelu (75 mg dziennie) lub do terapii potrójnej składającej się z OAC, klopidogrelu i ASA w dawce 80 mg dziennie zrandomizowano 573 chorych (z których u 69% występowało AF) [193]. Leczenie kontynuowano przez 1 miesiąc po implantacji BMS i przez 1 rok po implantacji DES (65% pacjentów). PCI wykonano w trakcie przyjmowania VKA u połowy chorych. Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmujący jakiekolwiek krwawienie w skali TIMI oceniony po 1-rocznej obserwacji był istotnie mniejszy w ramieniu z podwójną terapią (19,5% *vs*. 44,9%; HR 0,36; 95% CI 0,26–0,50; p < 0,001), podczas gdy nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie poważnych krwawień. Częstość występowania MI, udaru mózgu, rewaskularyzacji docelowego naczynia lub zakrzepicy w stencie nie różniła się znamiennie pomiędzy badanymi grupami. Zaobserwowano, że śmiertelność całkowita była niższa w grupie stosującej terapię podwójną (2,5% *vs*. 6,4%; p = 0,027) w 1-rocznej obserwacji.

W niedawno opublikowanym badaniu PIONEER AF-PCI losowo podzielono 2124 pacjentów z niezastawkowym AF, którzy byli poddawani PCI z implantacją stentu do stosowania w stosunku 1:1:1 — niskiej dawki riwaroksabanu (15 mg raz dziennie) + antagonista $P2Y_{12}$ (i bez ASA) przez 12 miesięcy; bardzo niskiej dawki riwaroksabanu (2,5 mg dwa razy dziennie) + DAPT przez 1, 6 lub 12 miesięcy lub standardowej terapii z dostosowaną dawką VKA + DAPT przez 1, 6 lub 12 miesięcy [191]. Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie bezpieczeństwa, składającego się z istotnych klinicznie krwawień w skali TIMI, była niższa w dwóch grupach otrzymujących riwaroksaban niż w grupie stosującą standardową terapię (16,8% u osób leczonych riwaroksabanem w dawce 15 mg, 18% u chorych otrzymujących riwaroksaban w dawce 2,5 mg i 26,7% u pacjentów stosujących terapię potrójną [odpowiednio: HR 0,59; 95% CI 0,47–0,76; p < 0,001 i HR 0,63; 95% CI 0,50–0,80; p < 0,001]). Warto podkreślić, że 49% pacjentów w obu grupach DAPT kontynuowało potrójną terapię przez 12 miesięcy i nie obserwowano różnic w częstości poważnych krwawień lub przetoczeń między grupami. Ponadto zalecano utrzymywanie INR w zakresie 2–3, zamiast 2–2,5, co mogło podwyższyć ryzyko krwawienia w grupie kontrolnej. Śmiertelność całkowita, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI lub udaru mózgu były podobne w trzech grupach [194]. Badanie to, podobnie jak WOEST, miało jednak niedostatecznie dużą liczebność do oceny znaczących różnic w częstości występowania istotnych zdarzeń niedokrwiennych, takich jak zakrzepica w stencie lub udar mózgu. Dlatego też istnieje niepewność dotycząca zdolności porównawczej trzech testowanych schematów leczenia przeciwpłytkowego i przeciwkrzepliwego u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia udaru mózgu i zakrzepicy w stencie. Dotychczas nie podano charakterystyki procedur wykonywanych w ramach interwencji wieńcowych, a pacjentów z wywiadem udaru mózgu wykluczano z badania. W rezultacie, dane na temat wielkości ryzyka niedokrwienia w stosunku do krwawienia poprzez zastosowanie potrójnej terapii (w miarę możliwości bardziej z użyciem NOAC niż VKA) przez względnie krótki czas (tj. 6 miesięcy lub mniej), w porównaniu z terapią podwójną składającą się z klopidogrelu i OAC, są wciąż nieznane i wymagają podejmowania decyzji na podstawie indywidualnych przypadków pacjentów.

Biorąc pod uwagę fakt, że pacjenci przyjmujący OAC charakteryzują się wysokim ryzykiem krwawienia, podwójna terapia z klopidogrelem i OAC po PCI stanowi kuszącą alternatywę dla terapii potrójnej. Konieczne jest jednak uzyskanie więcej danych, zwłaszcza dotyczących skuteczności, a szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia udaru mózgu i/lub nawracającymi ACS. W badaniu *Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation* (ISAR-TRIPLE) oceniono również zaprzestanie stosowania klopidogrelu, przy utrzymanym leczeniu ASA. W badaniu tym 614 pacjentów (jedna trzecia z ACS), poddanych stentowaniu i wymagających przyjmowania OAC, zostało losowo przydzielonych do grup otrzymujących klopidogrel w okresie 6 tygodni lub 6 miesięcy w połączeniu z ASA i VKA [195]. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego obejmującego zgon, zakrzepicę w stencie, udar niedokrwienny lub poważne krwawienie w skali TIMI w ciągu 9 miesięcy między grupami stosującymi terapię potrójną w okresie 6 tygodni i 6 miesięcy (9,8% *vs*. 8,8%; HR 1,14; 95% CI 0,68–1,91; p = 0,63). Podobnie nie stwierdzono różnic w zakresie zbiorczej częstości występowania zgonu, MI, zakrzepicy w stencie i udaru niedokrwiennego (4,0% *vs*. 4,3%; HR 0,93; 95% CI 0,43–2,05; p = 0,87). Ponadto nie zaobserwowano żadnych różnic w częstości występowania poważnych krwawień w skali TIMI (5,3% *vs*. 4,0%; HR 1,35; 95% CI 0,64–2,84; p = 0,44).

We wszystkich trzech badaniach u około jednej trzeciej pacjentów stwierdzono obraz kliniczny ACS. Nie wykazano związku między czasem trwania terapii potrójnej a obrazem klinicznym (ACS *vs*. bez ACS). Może to świadczyć o prawdziwym braku wzrostu ryzyka niedokrwienia w zakresie tętnic wieńcowych u tych chorych bądź też wynikać z braku wystarczającej mocy statystycznej do wykrycia istotnych klinicznie różnic w przypadku wyników dotyczących wieńcowych

incydentów niedokrwiennych, jeśli ci chorzy stosowali krótszy schemat DAPT (tj. 1 miesiąc [195] lub po PCI natychmiast odstawili ASA [191, 193]). Częstość występowania zdarzeń krwotocznych osiągnęła szczyt w ciągu pierwszych 30 dni od rozpoczęcia stosowania terapii potrójnej i była 2-krotnie wyższa w porównaniu z częstością występowania ostrych zdarzeń wieńcowych obejmujących ponowny MI i zakrzepicę w stencie. Obserwacje te są spójne z wynikami ogólnonarodowego duńskiego rejestru obejmującego ochotników z AF i MI. Wykazano w nim, że 90-dniowe ryzyko krwawienia było podwyższone w trakcie stosowania terapii potrójnej w porównaniu z OAC i dodatkowo pojedynczym lekiem przeciwpłytkowym (HR 1,47; 95% CI 1,04–2,08), z utrzymywaniem się trendu po 360 dniach (HR 1,36; 95% CI 0,95–1,95), bez różnic w zakresie zdarzeń niedokrwiennych (HR 1,15; 95% CI 0,95–1,40) [196]. Na podstawie tego samego rejestru zasugerowano, że stosowanie warfaryny w połączeniu z klopidogrelem skutkowało nieistotną redukcją poważnych krwawień (HR 0,78; 95% CI 0,55–1,12), w porównaniu z terapią potrójną oraz nieistotnym obniżeniem częstości MI lub zgonu z przyczyn wieńcowych (HR 0,69; 95% CI 0,55–1,12) [197]. Z tych powodów należy minimalizować czas trwania terapii potrójnej w zależności od ryzyka krwawienia i niedokrwienia (ryc. 7, tab. 5 i 6).



Rycina 7. Algorytm stosowania podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT) u pacjentów ze wskazaniem do doustnej antykoagulacji poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI). Odcienie koloru niebieskiego odnoszą się do liczby stosowanych leków przeciwpłytkowych i przeciwkrzepliwych. Potrójna terapia oznacza stosowanie DAPT i dodatkowo doustnego leku przeciwkrzepliwego (OAC). Podwójna terapia oznacza leczenie pojedynczym lekiem przeciwpłytkowym (ASA lub klopidogrel) i dodatkowo OAC; ABC — skala obejmująca: wiek, biomarkery, wywiad kliniczny; HAS-BLED — skala obejmująca: nadciśnienie tętnicze, nieprawidłową funkcję wątroby/nerek, udar mózgu, krwawienie w wywiadzie lub tendencję do krwawień, niestabilną wartość INR, podeszły wiek, leki/alkohol; ASA — kwas acetylosalicylowy; m — miesiące

[1]Zaleca się okołozabiegowe zastosowanie ASA i klopidogrelu podczas PCI, bez względu na strategię leczenia

[2]Wysokie ryzyko niedokrwienne rozpoznawane jest jako ostre objawy kliniczne lub anatomiczne/proceduralne cechy, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zawału serca

[3]Ryzyko krwawienia można oszacować za pomocą skali HAS-BLED lub ABC

Tabela 5. Cechy wysokiego ryzyka wystąpienia nawracających zdarzeń niedokrwiennych związanych ze stentem

Zakrzepica w stencie w wywiadzie mimo stosowania właściwej terapii przeciwpłytkowej
Stentowanie w obrębie ostatniej drożnej tętnicy wieńcowej
Rozsiana, wielonaczyniowa choroba wieńcowa, zwłaszcza u chorych na cukrzycę
Przewlekła choroba nerek (tj. klirens kreatyniny < 60 ml/min)
Co najmniej trzy implantowane stenty
Co najmniej trzy leczone zmiany miażdżycowe
Bifurkacja z dwoma implantowanymi stentami
Całkowita długość stentu > 60 mm
Leczenie przewlekle zamkniętej tętnicy wieńcowej

Tabela 6. Niekorzystny profil pacjenta do stosowania połączenia doustnego leku przeciwkrzepliwego i leku przeciwpłytkowego

Ograniczona przewidywana długość życia
Akywny proces nowotworowy
Niskie spodziewane przestrzeganie zaleceń medycznych
Zły stan psychiczny
Schyłkowa niewydolność nerek
Zaawansowany wiek
Poważne krwawienie w wywiadzie/udar krwotoczny w wywiadzie
Przewlekłe nadużywanie alkoholu
Niedokrwistość
Istotne klinicznie krwawienie w trakcie stosowania terapii podwójnej składającej się z leku przeciwpłytkowego i przeciwkrzepliwego

7.3. ZAPRZESTANIE PRZYJMOWANIA WSZYSTKICH LEKÓW PRZECIWPŁYTKOWYCH

Istnieją ograniczone dane dotyczące czasu zaprzestania stosowania jakiegokolwiek leku przeciwpłytkowego u pacjentów po implantacji stentu i wymagających przewlekłego przyjmowania OAC. W przypadku stabilnych chorych bez przebytych niekorzystnych zdarzeń zachęca się do zaprzestania podawania jakiegokolwiek leku przeciwpłytkowego po 1 roku od implantacji stentu. Takie postępowanie w tej populacji chorych wynika z badań, w których wykazano, że przyjmowanie OAC w monoterapii jest lepsze niż ASA po przebyciu ACS, a stosowanie łączne OAC + ASA może nie zapewniać większej protekcji, natomiast prawdopodobnie wiąże się z nadmiernym ryzykiem krwawienia [198]. Można rozważyć stosowanie podwójnej terapii z OAC i jednym lekiem przeciwpłytkowym (ASA lub klopidogrel) w okresie przekraczającym 1 rok u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń wieńcowych, co przedstawiono w tabeli 5 [34], a także u chorych z mechanicznymi protezami zastawek i miażdżycą zarostową.

Czas trwania podwójnej terapii przeciwpłytkowej u pacjentów ze wskazaniem do stosowania doustnej antykoagulacji

Zalecenia	Klasa[a]	Poziom[b]
Zaleca się okołozabiegowe stosowanie ASA i klopidogrelu u pacjentów poddawanych angioplastyce wieńcowej z implantacją stentu	I	C
U pacjentów poddanych angioplastyce wieńcowej z implantacją stentu należy rozważyć zastosowanie terapii potrójnej z ASA, klopidogrelem i OAC przez 1 miesiąc, bez względu na rodzaj implantowanego stentu [195]	IIa	B
U pacjentów charakteryzujących się wysokim ryzykiem niedokrwiennym w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego lub innych cech anatomicznych/proceduralnych, które przewyższa ryzyko krwawienia, należy rozważyć stosowanie terapii potrójnej z ASA, klopidogrelem i OAC przez okres dłuższy niż 1 miesiąc i do 6 miesięcy [195]	IIa	B
U pacjentów, u których ryzyko krwawienia przewyższa ryzyko związane z niedokrwieniem, należy rozważyć zastosowanie terapii podwójnej z klopidogrelem w dawce 75 mg dziennie i OAC jako postępowania alternatywnego dla 1-miesięcznego leczenia potrójnego [191, 193]	IIa	A
Po 12 miesiącach należy rozważyć zaprzestanie stosowania leczenia przeciwpłytkowego u pacjentów leczonych OAC [198]	IIa	B
U pacjentów ze wskazaniem do stosowania VKA w połączeniu z ASA i/lub klopidogrelem należy ostrożnie dostosowywać dawkę VKA z docelowym INR w dolnych granicach zalecanego przedziału i z czasem terapeutycznego poziomu INR > 65–70% [193, 195]	IIa	B
W przypadku, gdy NOAC jest stosowany w połączeniu z ASA i/lub klopidogrelem, należy rozważyć podawanie najmniejszej, zarejestrowanej dawki skutecznej w prewencji udaru mózgu, która była oceniana w badaniach obejmujących pacjentów z migotaniem przedsionków[c]	IIa	C
Można rozważyć stosowanie riwaroksabanu w dawce 15 mg raz dziennie w połaczeniu z ASA i/lub klopidogrelem zamiast riwaroksabanu w dawce 20 mg raz dziennie [191]	IIb	B
Nie zaleca się stosowania tikagreloru lub prasugrelu w ramach terapii potrójnej w połączeniu z ASA i OAC	III	C

ASA — kwas acetylosalicylowy; INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; NOAC — doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K; OAC — doustny lek przeciwkrzepliwy; VKA — antagonista witaminy K

[a]Klasa zaleceń

[b]Poziom wiarygodności danych

[c]Apiksaban 5 mg 2 razy dziennie lub apiksaban 2,5 mg 2 razy dziennie, jeśli występują co najmniej dwa z następujących: wiek ≥ 80 lat, masa ciała ≤ 60 kg lub stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 1,5 mg/dl (133 μmol/l); dabigatran 110 mg 2 razy dziennie; edoksaban 60 mg raz dziennie lub edoksaban 30 mg raz dziennie, jeśli występuje jakikolwiek element z następujących: klirens kreatyniny 30–50 ml/min, masa ciała ≤ 60 kg, jednoczesne stosowanie werapamilu lub chinidyny lub dronedaronu; riwaroksaban 20 mg raz dziennie lub riwaroksaban 15 mg raz dziennie, jeśli klirens kreatyniny 30–49 ml/min

7.4. RODZAJE LEKÓW PRZECIWKRZEPLIWYCH

Badanie PIONEER AF-PCI jest jedyną randomizowaną próbą, w której porównano VKA i NOAC u pacjentów z AF poddawanych PCI z powodu ACS lub w przebiegu stabilnej CAD (tj. u osób, u których występowały wskazania do stosowania DAPT) [191]. W badaniu tym jednak u pacjentów z AF oceniano dwa niezatwierdzone schematy terapii riwaroksabanem w małej dawce (tj. 15 mg raz dziennie) lub bardzo małej dawce (tj. 2,5 mg dwa razy dziennie) w połączeniu, odpowiednio, z pojedynczym antagonistą $P2Y_{12}$ lub DAPT i porównano z VKA plus DAPT. Badanie nie miało wystarczającej mocy statystycznej do oceny punktów końcowych dla niedokrwienia. Dlatego też nie można sformułować wniosków dotyczących zalet i ograniczeń poszczególnych OAC w porównaniu z innymi. Zaobserwowano jednak nadmierny wzrost liczby udarów mózgu wśród osób przyjmujących riwaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy dziennie w połączeniu z 6-miesięcznym stosowaniem DAPT w porównaniu z VKA i 6-miesięcznym stosowaniem DAPT (zdarzenia: 6 *vs*. 0; p = 0,02).

W czterech badaniach III fazy dotyczących NOAC w AF nie wykazano związku między efektem terapii a wynikami z uwzględnieniem wcześniejszej postaci zespołu wieńcowego (ACS *vs*. bez ACS). Prawdopodobnie korzystniejsze działanie NOAC w porównaniu z VKA jest obecne również u pacjentów z CAD i AF [199–202]. Takiej obserwacji dokonano przynajmniej u chorych poddanych terapii przeciwpłytkowej. Nie ma mocnych dowodów dotyczących preferowanego wyboru jednego NOAC względem innego. Dabigatran jest jedynym NOAC, który został przebadany w badaniu III fazy w schemacie ze zmniejszonym dawkowaniem (tj. 110 mg dwa razy dziennie) i w przypadku którego wykazano równoważność z warfaryną [199]. Mimo że można rozważyć stosowanie mniejszych dawek innych NOAC (tj. apiksaban 2,5 mg dwa razy dziennie lub edoksaban 30 mg raz dziennie) w celu redukcji ryzyka krwawienia, dawki te oceniono jedynie w podgrupie pacjentów z badań III fazy opartych na predefiniowanych algorytmach dawkowania. Niepewna jest korzyść uzyskana przy ich zastosowaniu w ramach prewencji udarów mózgu u pacjentów z prawidłową funkcją nerek. W trzech trwających jeszcze dużych badaniach oceniających wyniki leczenia przeanalizowano połączenia NOAC lub VKA z terapią przeciwpłytkową u chorych z AF poddawanych angioplastyce wieńcowej z implantacją stentu (NCT02164864, NCT02415400 i NCT02866175). Obecnie oceniane są różne schematy dawkowania NOAC, różne rodzaje antagonistów $P2Y_{12}$ i różne czasy trwania terapii.

7.5. RODZAJE STENTÓW

Wybór między DES nowszej generacji a BMS u pacjentów wymagających długotrwałej antykoagulacji nie budzi już kontrowersji. Po pierwsze, dane pochodzące z badania DAPT wskazują na podobny wpływ przedłużonego stosowania DAPT bez względu na rodzaj stentu (BMS *vs*. DES) [128], a ryzyko niekorzystnych zdarzeń u pacjentów, którzy przerwali DAPT i chorych poddawanych zabiegom niekardiochirurgicznym, wskazuje na brak różnic między BMS i DES [17, 129, 203]. Po drugie, w dwóch randomizowanych badaniach wykazano przewagę DES nowszej generacji nad BMS u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka krwawienia, którzy nie mogą być poddani długotrwałej DAPT [130, 204], takich jak osoby wymagające przewlekłego stosowania OAC (rozdział 2.2).

Podsumowując, w obu badaniach zasugerowano, że u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia należy z wyboru stosować DES drugiej generacji.

8. Planowe operacje niekardiochirurgiczne u pacjentów stosujących podwójną terapię przeciwpłytkową

Szacuje się, że 5–25% pacjentów po wprowadzeniu stentów do tętnic wieńcowych może wymagać przeprowadzenia operacji niekardiochirurgicznej w ciągu 5 lat od implantacji stentu [205]. Postępowanie w przypadku chorych stosujących DAPT, którzy są kierowani na leczenie operacyjne, wymaga rozważenia m.in.: (1) ryzyka zakrzepicy w stencie (zwłaszcza, jeśli konieczne jest przerwanie DAPT); (2) konsekwencji odroczenia operacji i (3) podwyższonego ryzyka krwawienia w okresie operacyjnym i okołooperacyjnym oraz możliwych konsekwencji związanych z takim krwawieniem w przypadku utrzymania DAPT [206–208]. Biorąc pod uwagę stopień złożoności tych rozważań, konieczne jest zastosowanie podejścia wielodyscyplinarnego, uwzględniając udział kardiologów interwencyjnych, kardiologów, anestezjologów, hematologów i chirurgów w celu określenia ryzyka krwawienia i zakrzepicy u danego pacjenta oraz wyboru najlepszej strategii postępowania. Interwencje chirurgiczne można podzielić na: niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka, z szacunkowym odsetkiem zdarzeń sercowych w okresie 30 dni dla zgonów sercowych lub MI wynoszącym odpowiednio: < 1%, 1–5% i ≥ 5% [205, 209]. Grupa *Stent After Surgery* zaproponowała niedawno praktyczną klasyfikację ryzyka krwawienia związanego z poszczególnymi rodzajami operacji niekardiochirurgicznych [210].

W przypadku procedur chirurgicznych charakteryzujących się niskim ryzykiem krwawienia należy podjąć wszelkie działania w celu kontynuowania DAPT w okresie okołooperacyjnym. W przypadku procedur chirurgicznych cechujących się pośrednim ryzykiem pacjenci powinni przyjmować ASA, podczas gdy należy odstawić antagonistę $P2Y_{12}$, jeśli jest to możliwe. U osób stosujących DAPT, którzy są poddawani operacjom niekardiochirurgicznym związanym z wysokim ryzykiem krwawienia, z uwzględnieniem rekon-

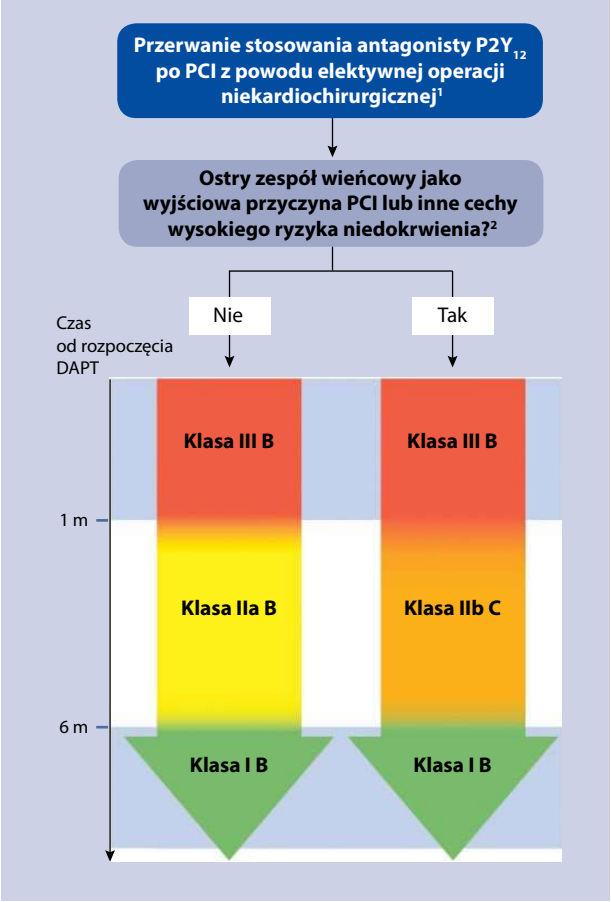
strukcji naczyń, złożonych zabiegów w obrębie narządów jamy brzusznej, neurochirurgii i operacji w obrębie oskrzeli [211–213], konieczne jest podejmowanie trudniejszych decyzji. W tych przypadkach należy położyć szczególny nacisk na zaprzestanie terapii antagonistą $P2Y_{12}$ w odpowiednim czasie w celu zminimalizowania okresu bez leku przeciwpłytkowego przed operacją.

Zaprzestanie leczenia przed operacją niekardiochirurgiczną. Zaleca się odroczenie planowej operacji niekardiochirurgicznej do czasu zakończenia pełnego okresu DAPT w celu redukcji ryzyka krwawienia i przetoczeń krwi. W większości sytuacji klinicznych stosowanie ASA przynosi korzyści, które przewyższają ryzyko krwawienia i dlatego należy je kontynuować [214, 215]. Do możliwych wyjątków dotyczących tej rekomendacji należy zaliczyć: procedury wewnątrzczaszkowe, prostatektomię przezcewkową, procedury w obrębie gałki ocznej i operacje z ekstremalnie wysokim ryzykiem krwawienia [157].

W przypadku pacjentów po implantacji DES pierwszej generacji i poddawanych operacjom niekardiochirurgicznym pojawiła się obserwacja dotycząca wyższego ryzyka zdarzeń niedokrwiennych [203]. Wykazano również wyższe ryzyko wystąpienia MACE podczas pierwszych tygodni po operacji niekardiochirurgicznej u pacjentów z implantowanymi stentami [203, 216, 217]. Ponadto operacja *per se*, bez względu na czas zaprzestania DAPT, wiąże się z aktywacją zjawisk prozapalnych i prozakrzepowych, co zwiększa ryzyko zakrzepicy w stencie na poziomie stentowanego segmentu naczynia, jak również w całym obszarze naczyniowym w obrębie krążenia wieńcowego [218, 219]. Dlatego też u pacjentów poddawanych operacji niekardiochirurgicznej po niedawno przebytym ACS lub implantacji stentu należy podjąć próbę zbilansowania korzyści wynikających z wczesnego wykonania operacji z powodu danej patologii (np. guza złośliwego lub tętniaka) z ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, a strategia postępowania musi zostać przedyskutowana przez wielodyscyplinarny zespół.

Wcześniejsze zalecenia dotyczące czasu trwania DAPT [220, 221] i terminu przeprowadzenia operacji niekardiochirurgicznej [207, 222] u pacjentów po implantacji DES były oparte na obserwacjach chorych leczonych DES pierwszej generacji. W porównaniu z DES pierwszej generacji obecne stosowanie DES nowszej generacji wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy w stencie i wydaje się, że wymaga krótszego, minimalnego czasu stosowania DAPT [100, 103, 104, 223–225]. Ponadto w rejestrze PARIS zaobserwowano, że przerwanie DAPT na podstawie decyzji lekarza u pacjentów poddawanych operacji w jakimkolwiek punkcie czasowym po PCI nie wiązało się ze wzrostem ryzyka MACE [17].

Biorąc pod uwagę brak chirurgicznych grup kontrolnych, trudno jest ustalić jasny przedział czasowy po ACS lub implantacji stentu do tętnicy wieńcowej, w którym nie istnieje dodatkowe ryzyko lub ryzyko jest na akceptowalnie niskim poziomie, dla pacjentów, którzy mają być poddani operacji. Dlatego też w niemal wszystkich rejestrach podejmowano próbę określenia tych punktów orientacyjnych poprzez skoncentrowanie się na przebiegu w czasie ryzyka niedokrwienia związanego z operacją w celu identyfikacji momentu, w którym ryzyko to wyrównuje się i pozostaje stabilne po ACS lub implantacji stentu [17]. Czyniąc to, w wielu rejestrach odnotowano, że ryzyko związane z operacją u pacjentów po implantacji DES osiąga stabilny poziom po 3–6 miesiącach [17, 214, 215]. Wobec braku chirurgicznej grupy kontrolnej na obserwacje może potencjalnie wpływać rodzaj i stopień pilności procedur chirurgicznych. W celu eliminacji tych ograniczeń niedawno ogłoszono wyniki uzyskane w dwóch dużych grupach pacjentów poddawanych operacjom. Dzięki zastosowaniu danych z duńskich rejestrów w ramach badań populacyjnych oraz związków dla poszczególnych przypadków odnotowanych w duńskich rejestrach zidentyfikowano 4303 pacjentów leczonych za pomocą angioplastyki wieńcowej z implantacją DES, którzy zostali poddani procedurze chirurgicznej w ciągu 12 miesięcy od PCI. Chorych tych porównano z grupą kontrolną złożoną z pacjentów bez rozpoznanej stabilnej CAD i poddawanych podobnym procedurom chirurgicznym (n = 20 232) [226]. W analizie tej, oceniającej ryzyko związane z operacją u pacjentów po PCI z implantacją DES w porównaniu z chorymi bez rozpoznanej CAD, wykazano zwiększone całkowite ryzyko dla MI i zgonów sercowych u osób po PCI i implantacji DES, głównie z powodu wyższej częstości MI, lecz przy podobnym ryzyku zgonu [226]. Różnica ta była jednak w dużym stopniu zależna od czasu i ograniczała się do pierwszego miesiąca od PCI z implantacją DES [226]. Dane te przemawiają za tym, że jeśli to możliwe, należy odroczyć operację na przynajmniej 1 miesiąc od PCI z implantacją DES. Niedawno porównano również dane pochodzące od pacjentów po angioplastykach wieńcowych z implantacją stentów wykonanych w latach 2000–2010 ze szpitala *Veterans' Administration* (VA) z danymi z programu *VA Surgical Quality Improvement Programme* (program poprawy jakości chirurgicznej) w celu zidentyfikowania operacji niekardiochirurgicznych w okresie 24 miesięcy od implantacji stentu [227]. Każdy pacjent po implantacji stentu (-ów) był zestawiony z dwoma pacjentami chirurgicznymi bez implantowanych stentów i bez kardiologicznych czynników ryzyka w ocenie chirurgicznej. Obie grupy charakteryzowały się podobnym ryzykiem wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowych w okresie 2-letniej obserwacji. Jednak u osób po implantacji stentu stwierdzono wyższe ryzyko niekorzystnych zdarzeń sercowych w ciągu 30-dniowego okresu pooperacyjnego [227]. Nie wykazano zmian w zakresie dodatkowego ryzyka w zależności od rodzaju stentu [227]. W obu badaniach prawie 50% chorych było poddawanych implantacji stentów z powodu ACS i nie odnotowano dodatkowego ryzyka w tej populacji wyższego ryzyka w porównaniu z pacjentami ze stabilną CAD.



Rycina 8. Czas wykonania elektywnej operacji niekardiochirurgicznej u pacjentów stosujących podwójną terapię przeciwpłytkową (DAPT) po przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI); ESC — *European Society of Cardiology*; m — miesiące

Kolory odnoszą się do klas zaleceń ESC (zielony = klasa I; żółty = klasa IIa; pomarańczowy = klasa IIb).

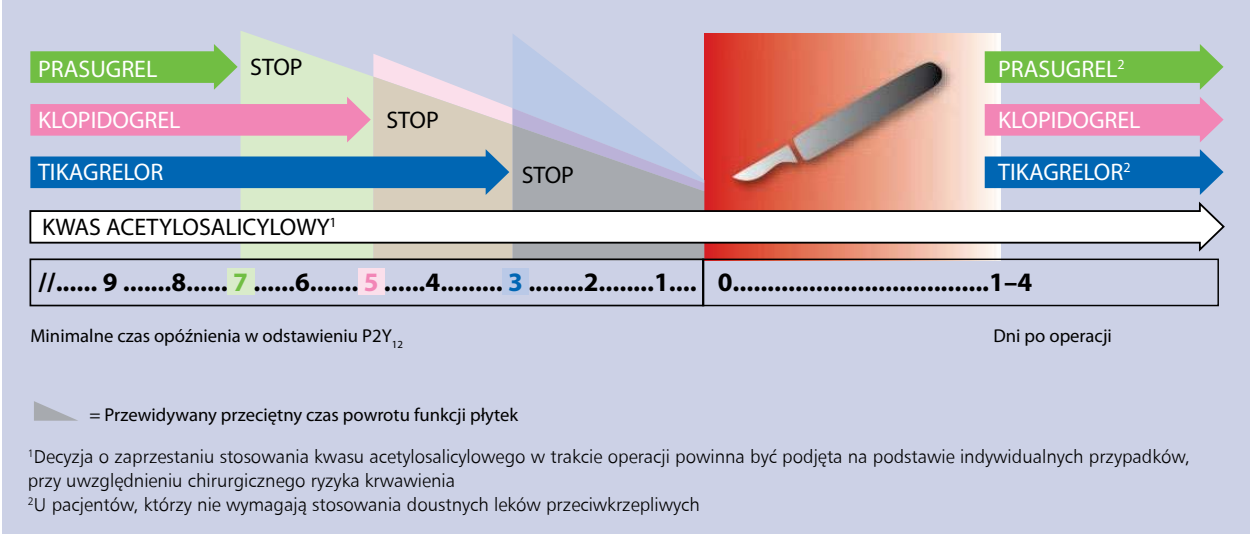
[1]Sugeruje się zapewnienie dostępu na miejscu do pracowni hemodynamicznej działającej 24 godziny na dobę w przypadku poważnej operacji wykonywanej w ciągu 6 miesięcy od PCI
[2]Cechy wysokiego ryzyka niedokrwienia przedstawiono w tabeli 5

Dlatego też należy rozważyć stosowanie DAPT przez minimalny okres 1 miesiąca, niezależnie od rodzaju implantowanego stentu (tj. BMS lub DES nowszej generacji), w przypadku gdy operacja nie może być odroczona na dłuższy czas. Operacje takie powinny być jednak przeprowadzane w szpitalach dysponujących pracownią hemodynamiczną dostępną przez 7 dni w tygodniu 24 godziny na dobę. Umożliwia to niezwłoczne podjęcie leczenia w przypadku wystąpienia okołooperacyjnych zdarzeń zakrzepowych (ryc. 8). U chorych z wysokim ryzykiem niedokrwienia z powodu obrazu klinicznego ACS lub złożonej procedury rewaskularyzacji rozsądne może być odroczenie wykonania operacji do 6 miesięcy od ACS lub PCI jako dodatkowe zabezpieczenie w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia okołooperacyjnego MI i, na podstawie nieporównywalnych danych z retrospektywnych rejestrów, w przypadku, gdy ryzyko związane z dalszym odkładaniem terminu operacji jest akceptowalne.

Podwójna terapia przeciwpłytkowa (DAPT) u pacjentów poddawanych elektywnej operacji niekardiochirurgicznej

Zalecenia	Klasa[a]	Poziom[b]
Zaleca się kontynuowanie leczenia za pomocą ASA w okresie okołooperacyjnym, jeśli pozwala na to ryzyko krwawienia i przywrócenie zalecanej terapii przeciwpłytkowej w okresie pooperacyjnym najszybciej jak to możliwe [232–236]	I	B
Po angioplastyce wieńcowej z implantacją stentu należy rozważyć przeprowadzenie elektywnej operacji wymagającej odstawienia antagonisty $P2Y_{12}$ po 1 miesiącu, bez względu na rodzaj zastosowanego stentu i w przypadku, gdy można utrzymać terapię za pomocą ASA w trakcie całego okresu okołooperacyjnego [227]	IIa	B
Należy rozważyć zaprzestanie stosowania antagonisty $P2Y_{12}$ co najmniej 3 dni przed operacją przy przyjmowaniu tikagreloru, przynajmniej 5 dni przy przyjmowaniu klopidogrelu i co najmniej 7 dni przy przyjmowaniu prasugrelu [152, 153, 160]	IIa	B
Przed elektywną operacją wielodyscyplinarny zespół ekspertów powinien rozważyć przeprowadzenie oceny przedoperacyjnej u pacjentów ze wskazaniami do stosowania DAPT	IIa	C
U pacjentów z niedawno przebytym zawałem serca lub innymi czynnikami wysokiego ryzyka niedokrwienia[c] wymagających przyjmowania DAPT można odroczyć operacją elektywną na okres do 6 miesięcy [17, 214, 215, 234]	IIb	C
W sytuacji, gdy oba leki przeciwpłytkowe muszą być odstawione w okresie okołooperacyjnym, można rozważyć zastosowanie strategii leczenia pomostowego z użyciem dożylnych leków przeciwpłytkowych, zwłaszcza gdy operacja musi być przeprowadzona w ciągu 1 miesiąca od implantacji stentu [229, 237–239]	IIb	C
Nie zaleca się zaprzestania stosowania DAPT w ciągu pierwszego miesiąca leczenia u pacjentów poddawanych elektywnej operacji niekardiochirurgicznej [203]	III	B

ASA — kwas acetylosalicylowy
[a]Klasa zaleceń
[b]Poziom wiarygodności danych
[c]Cechy wysokiego ryzyka niedokrwienia przedstawiono w tabeli 5



Rycina 9. Ramy czasowe minimalnego okresu zaprzestania i przywrócenia podwójnej terapii przeciwpłytkowej u pacjentów poddawanych elektywnemu leczeniu operacyjnemu

U pacjentów wymagających wykonania operacji w ciągu kilku dni zalecano wcześniej wstrzymanie podawania klopidogrelu i tikagreloru na 5 dni, a prasugrelu na 7 dni przed operacją, chyba że występuje wysokie ryzyko zakrzepicy [228]. Pojawiły się dowody naukowe, co szczegółowo omówiono w rozdziale 5, które skłaniają do kwestionowania zasadności tak długiego okresu zaprzestania stosowania tikagreloru, zanim będzie można bezpiecznie rozpocząć procedurę chirurgiczną (ryc. 9) [152, 153].

Mimo że dane te odnoszą się do pacjentów poddawanych operacji kardiochirurgicznej, rozsądne jest rozszerzanie tych obserwacji również na populację poddawaną operacjom niekardiochirurgicznym, biorąc pod uwagę te same parametry równowagi farmakokinetycznej leków i przede wszystkim niższe ryzyko krwawienia w przypadku operacji niekardiochirurgicznych względem zabiegów kardiochirurgicznych (ryc. 9). Jeśli konsekwencje nawet niewielkich krwawień byłyby nie do zaakceptowania (np. operacje w obrębie rdzenia kręgowego lub inne procedury neurochirurgiczne) lub ryzyko krwawienia znacznie przewyższa ryzyko niedokrwienne (np. przeprowadza się procedurę chirurgiczną pośredniego do wysokiego ryzyka w czasie 6 miesięcy lub więcej od implantacji pojedynczego stentu w stabilnej CAD), można zaprzestać stosowania antagonistów $P2Y_{12}$ przez dłuższy czas w celu upewnienia się, że nie występuje żadne resztkowe zahamowanie płytek krwi w czasie zaplanowanej operacji. U pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem zakrzepicy w stencie można rozważyć zastosowanie leczenia pomostowego za pomocą dożylnych, odwracalnych inhibitorów GP, takich jak eptifibatid lub tirofiban [229]. Wykazano, że kangrelor, odwracalny antagonista $P2Y_{12}$, zapewnia skuteczne zahamowanie płytek krwi [230] i stanowi obecnie alternatywę dla inhibitorów GP IIb/IIIa [231]. Wynika to z dobrze udokumentowanego znaczenia zahamowania $P2Y_{12}$ w zapobieganiu zakrzepicy w stencie i szybszego ustpowania jego działania w porównaniu z tirofibanem lub eptifibatidem. Nie zaleca się równoczesnego stosowania pozajelitowego leczenia przeciwkrzepliwego w połączeniu z kangrelorem lub z odwracalnymi inhibitorami GP w celu zminimalizowania ryzyka krwawienia w czasie oczekiwania na procedury chirurgiczne.

Przywrócenie leczenia po operacji. Jeśli przerwano stosowanie terapii antagonistą $P2Y_{12}$ przed procedurą chirurgiczną, leczenie to powinno się ponownie zastosować tak szybko, jak to możliwe (w ciągu 48 h), biorąc pod uwagę istotne ryzyko zakrzepowe związane z brakiem zahamowania płytek krwi we wczesnym okresie po operacji u pacjentów po niedawno przebytej implantacji stentu i/lub po epizodzie ACS (ryc. 9) [232, 233].

Ostatecznie, dyskusja przed operacją przeprowadzona przez wielodyscyplinarny zespół powinna pomóc określić czas przywrócenia leczenia antagonistą $P2Y_{12}$ w okresie pooperacyjnym, a informacja o tym powinna się znaleźć w dokumentacji chorego.

9. Uwarunkowania zależne od płci i szczególne populacje

9.1. UWARUNKOWANIA ZALEŻNE OD PŁCI

W dostępnych badaniach nie ma przekonujących danych świadczących o różnicach zależnych od płci w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa obecnie stosowanych rodzajów DAPT lub czasu trwania leczenia. W żadnym pojedynczym badaniu lub zbiorczej analizie badań oceniających okres stosowania DAPT krótszy niż 1 rok *vs*. co najmniej 1 rok nie wykazano zmienności w zakresie płci [26, 112, 240, 241].

W badaniu DAPT zaobserwowano graniczną interakcję ilościową sugerującą niższą względną korzyść z leczenia dotyczącą redukcji ryzyka zakrzepicy w stencie przy zastosowaniu wydłużonego okresu DAPT u kobiet w porównaniu z mężczyznami (p_{int} = 0,04) [26]. Nie odnotowano jednak żadnej widocznej różnicy dla punktów końcowych w zakresie MACCE (p_{int} = 0,46) lub krwawienia (p_{int} = 0,40). W badaniu PEGASUS nie stwierdzono żadnych przesłanek wskazujących na zmienność w obrębie pierwszorzędowego punktu końcowego w odniesieniu do płci (p_{int} = 0,84) [29]. Z kolei stwierdzono dodatnią interakcję ilościową (p_{int} = 0,03) sugerującą, że kobiety mogą odnosić względnie większą korzyść z wydłużonego leczenia w zakresie prewencji udaru mózgu przy zastosowaniu ASA i tikagreloru w porównaniu z ASA w monoterapii. Nie zaobserwowano ewidentnej korzyści dotyczącej zgonów sercowo-naczyniowych, MI lub punktów końcowych oceniających bezpieczeństwo leczenia.

9.2. CUKRZYCA

Chorzy na cukrzycę z obrazem klinicznym zarówno stabilnej, jak i niestabilnej CAD charakteryzują się gorszym rokowaniem w aspekcie krótko- i długoterminowego ryzyka wystąpienia zdarzeń niedokrwiennych skutkujących zgonem bądź niezakończonych zgonem, co przypuszczalnie wynika ze zwiększonej reaktywności płytek krwi. W badaniu CURE zaobserwowano, że pacjenci z cukrzycą odnosili podobną korzyść z leczenia wynikającą z dodania klopidogrelu do ASA jak chorzy, którzy stosowali sam ASA [40]. W badaniu TRITON-TIMI 38 nie uzyskano danych świadczących o większej korzyści z leczenia u pacjentów z cukrzycą w porównaniu z chorymi bez cukrzycy w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, a w badaniu PLATO zaobserwowano stały brak zmienności w odniesieniu do cukrzycy [20, 23]. Dlatego też nie ma przekonujących dowodów, że obecność cukrzycy powinna w jakikolwiek sposób wpływać na decyzję o wyborze antagonisty $P2Y_{12}$.

Jeżeli chodzi o czas trwania DAPT, w badaniu DAPT zaobserwowano nieznacznie mniejszą redukcję względnego ryzyka dla punktu końcowego w postaci MI u chorych na cukrzycę w porównaniu z osobami bez cukrzycy (p_{int} = 0,02) [242]. Nie było jednak żadnych sygnałów zmienności w zakresie współistnienia cukrzycy w ramach wszystkich, innych punktów końcowych dotyczących niedokrwienia lub bezpieczeństwa. Wreszcie, nie zaobserwowano żadnych różnic zależnych od obecności lub braku cukrzycy w przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności w badaniu PEGASUS (p_{int} = 0,99) [145]. Podsumowując, obecnie dostępne dowody świadczą o tym, że cukrzyca nie powinna być jedyną ocenianą cechą danego pacjenta przy podejmowaniu decyzji o rodzaju lub czasie trwania DAPT.

9.3. MIAŻDŻYCA TĘTNIC KOŃCZYN DOLNYCH

Pacjenci z LEAD charakteryzują się podwyższonym ryzykiem powikłań niedokrwiennych i śmiertelności. Połączenie objawowej LEAD i CAD wiąże się z dalszym wzrostem ryzyka niedokrwienia ponad poziom wynikający z objawowej choroby ograniczonej do jednego z tych dwóch łożysk naczyniowych [243]. U 3096 pacjentów z LEAD włączonych do badania CHARISMA stosowanie DAPT wiązało się z niższą częstością MI i hospitalizacji z powodu zdarzeń niedokrwiennych, lecz nie całkowitego, złożonego, pierwszorzędowego punktu końcowego. Nie zaobserwowano żadnych różnic między grupami w odniesieniu do krwawień umiarkowanych, ciężkich lub zakończonych zgonem, lecz odnotowano wzrost częstości niewielkich krwawień w grupie stosującej DAPT [244]. W badaniu PEGASUS niedawno przeanalizowano podgrupę 1143 pacjentów z LEAD. Zaobserwowano, że u osób po przebytym MI i z LEAD ryzyko MACE jest o 60% wyższe niż u pacjentów bez LEAD, nawet po wprowadzeniu poprawki w odniesieniu do wyjściowej charakterystyki [140]. To podwyższone ryzyko niedokrwienia przełożyło się na znaczące, bezwzględne zmniejszenie ryzyka wynoszące 5,2% w ciągu 3 lat przy zastosowaniu tikagreloru w dawce 60 mg dwa razy dziennie, w porównaniu z placebo. Oprócz tak wyraźnej redukcji ryzyka niedokrwienia stwierdzono również istotne zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i całkowitej. Leczenie tikagrelorem *vs*. placebo powodowało redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w zakresie kończyn, co stanowiło dodatkowy efekt w obserwowanych korzyściach dotyczących MACE i śmiertelności. Wykazano zmniejszenie częstości ostrego niedokrwienia kończyn również w przypadku innych leków przeciwpłytkowych, takich jak worapaksar, potwierdzając, że zapadalność na tę chorobę podlega modyfikacji za pomocą strategii związanych z silnym i wydłużonym działaniem przeciwzakrzepowym [245]. Wśród wszystkich uczestników badania PRODIGY u 246 (12,5%) chorych stwierdzono objawową LEAD. Rozpoznanie LEAD wiązało się z wyższym ryzykiem zgonu i zdarzeń niedokrwiennych (HR 2,80; 95% CI 2,05–3,83; p < 0,001) [246]. Wydłużone stosowanie DAPT *vs*. krótki okres DAPT powodował obniżenie ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności u pacjentów z LEAD (16,1% *vs*. 27,3%; HR 0,54; 95% CI 0,31–0,95; p = 0,03), lecz nie u osób bez LEAD (9,3% *vs*. 7,4%; HR 1,28; 95% CI 0,92–1,77; p = 0,14), z dodatnim testem dla interakcji (p = 0,01). Ryzyko potwierdzonej lub prawdopodobnej zakrzepicy w stencie, jak również śmiertelność całkowita były istotnie niższe u pacjentów z LEAD leczonych za pomocą wydłużonej DAPT w porównaniu z osobami stosującymi DAPT przez krótszy czas.

9.4. ZŁOŻONA PRZEZSKÓRNA INTERWENCJA WIEŃCOWA

Wysoki stopień złożoności PCI stanowi intuicyjnie czynnik przemawiający na korzyść bardziej wydłużonego niż skróconego okresu stosowania DAPT, natomiast dowody odnośnie

do optymalnego czasu trwania DAPT na podstawie stopnia złożoności interwencji są ograniczone. W metaanalizie obejmującej 6 RCTs oceniających czasy trwania DAPT po angioplastyce wieńcowej z implantacją stentu, z uwzględnieniem 9577 pacjentów, złożoną PCI zdefiniowano jako obejmującą implantację przynajmniej 3 stentów, interwencję dotyczącą co najmniej 3 zmian, implantację 2 stentów w związku z obecnością bifurkacji, wszczepienie stentu o całkowitej długości > 60 mm i interwencję z powodu przewlekłego, całkowitego zamknięcia tętnicy jako zmiany docelowej [247]. U pacjentów poddanych złożonej PCI stwierdzono 2-krotny wzrost MACE (5,0% *vs*. 2,5%; p = 0,001). Długoterminowy i krótkoterminowy czas stosowania DAPT zdefiniowano odpowiednio jako DAPT ≥ 12 miesięcy i ≤ 6 miesięcy. W porównaniu z krótszym okresem DAPT długotrwałe stosowanie DAPT wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka MACE w grupie chorych po złożonej PCI (4,0% *vs*. 6,0%; skorygowany HR 0,56; 95% CI 0,35–0,89) *vs*. grupa bez złożonej PCI (2,5% *vs*. 2,6%, skorygowany HR 1,01; 95% CI 0,75–1,35; p_{int} = 0,01). Zakres redukcji częstości występowania MACE przy długotrwałym stosowaniu DAPT wzrastał stopniowo, wraz ze wzrostem stopnia złożoności procedury. Długotrwała DAPT wiązała się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia poważnego krwawienia, które było jednakowe co do wielkości w obrębie obu grup (p_{int} = 0,15).

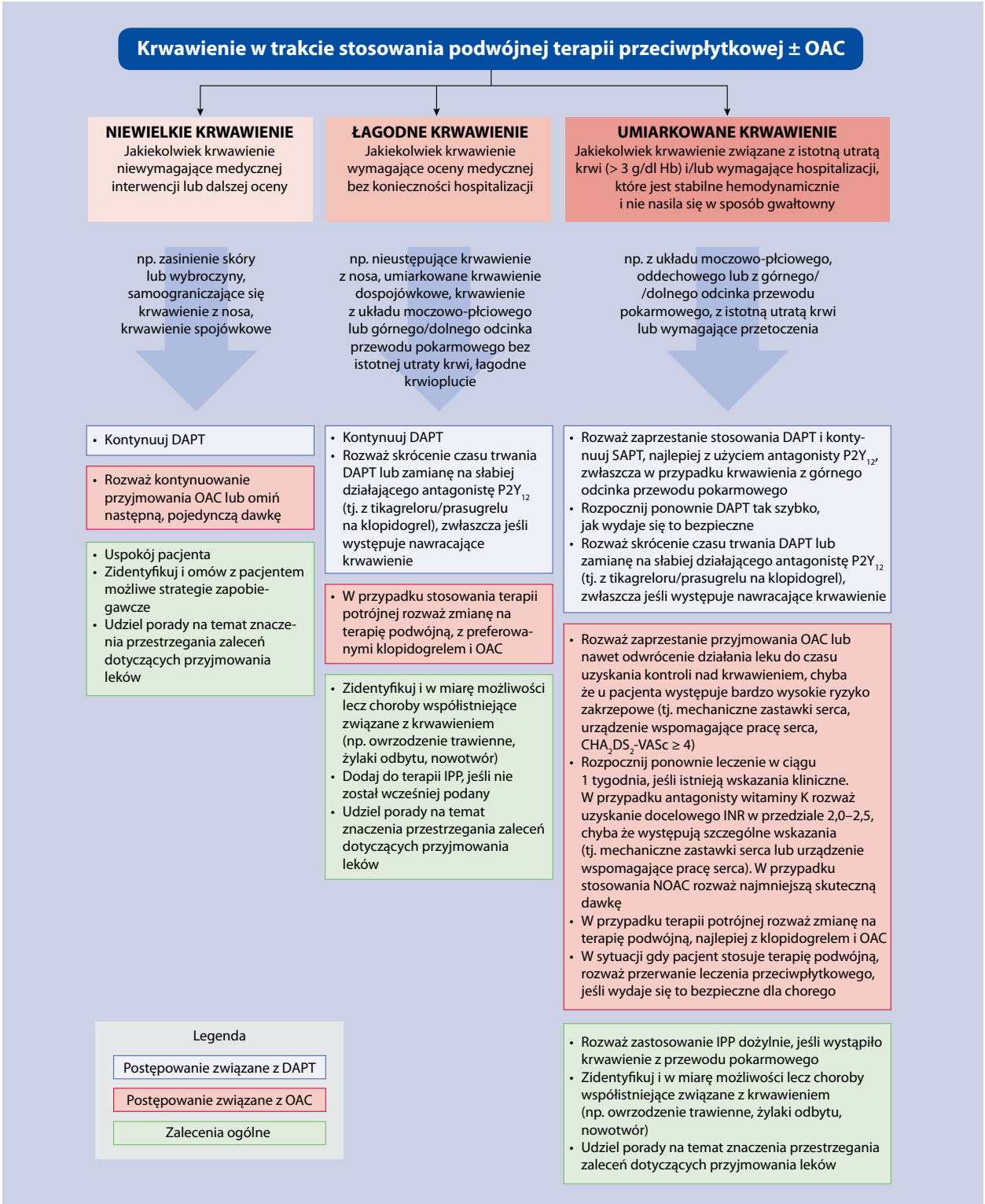
9.5. PODEJMOWANIE DECYZJI O PODWÓJNEJ TERAPII PRZECIWPŁYTKOWEJ U PACJENTÓW Z ZAKRZEPICĄ W STENCIE

Pacjenci z obrazem klinicznym zakrzepicy w stencie stanowią wymagającą populację chorych, w przypadku której nie istnieją żadne dowody kliniczne pochodzące z randomizowanych badań służące do podejmowania decyzji. W badaniach obserwacyjnych wykazano, że ryzyko nawrotu zakrzepicy w stencie po przebytym pierwszym epizodzie zakrzepicy jest niepokojąco wysokie. Doniesienie naukowe Armstronga i wsp. [248] obejmowało połączone dane retrospektywne i prospektywne z obserwacyjnego rejestru z Kalifornii, który uwzględniał występowanie stwierdzonej angiograficznie zakrzepicy w stencie w 5 szpitalach akademickich w latach 2005–2013. Kryterium włączenia do badania było wystąpienie potwierdzonej zakrzepicy w stencie, którą rozpoznano u 221 pacjentów z nieograniczonej liczebnie grupy chorych obciążonych ryzykiem zakrzepicy. Ważnym zastrzeżeniem do badania był brak informacji na temat dokładnego czasu wystąpienia pierwszej zakrzepicy w stencie po badanej początkowej procedurze dla poszczególnych rodzajów stentów. W badaniu 104 (47%) pacjentów otrzymało DES pierwszej generacji, 51 (23%) chorych — BMS, a 19 (9%) pacjentów — DES drugiej generacji. Po medianie obserwacji wynoszącej 3,3 roku u 29 chorych doszło do wystąpienia potwierdzonego lub prawdopodobnego incydentu nawrotu zakrzepicy w stencie, podczas gdy 19 osób miało nawracającą zakrzepicę w stencie potwierdzoną angiograficznie. Skumulowane ryzyko potwierdzonej lub prawdopodobnej nawracającej zakrzepicy w stencie wynosiło 16% po 1 roku i 24% po 5 latach. Skumulowane ryzyko potwierdzonej angiograficznie nawracającej zakrzepicy w stencie było równe 11% po 1 roku i 20% po 5 latach. Podsumowując, obserwacje te stanowią potwierdzenie wysokiego ryzyka nawrotu zakrzepicy w stencie po jej pierwszym epizodzie. Dodatkową informacją, którą dostarczyła ta ważna analiza, jest to, że ryzyko nawrotu jest najwyższe w pierwszych kilku miesiącach po pierwszym zdarzeniu oraz że nie ustępuje ono całkowicie w miarę upływu czasu. Wykazano, że stosowanie zarówno prasugrelu, jak i tikagreloru wiąże się z istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia potwierdzonej oraz potwierdzonej lub prawdopodobnej zakrzepicy w stencie w porównaniu z klopidogrelem [20, 23]. Ponadto w obu badaniach wskazano, że liczba nawracających zdarzeń uległa istotnemu zmniejszeniu w przypadku leczenia tikagrelorem lub prasugrelem w porównaniu z klopidogrelem. Dlatego też stosowanie klopidogrelu po przebyciu zakrzepicy w stencie nie może być traktowane jako skuteczna opcja terapeutyczna. Biorąc pod uwagę odległe ryzyko nawrotu po pierwszym incydencie zakrzepicy w stencie, rozsądne wydaje się podjęcie wszelkich możliwych działań w celu utrzymania DAPT przez bardzo długi czas w tej bardzo wyselekcjonowanej populacji pacjentów wysokiego ryzyka, jeśli tylko terapia ta jest dobrze tolerowana.

9.6. PACJENCI Z KRWAWIENIEM W TRAKCIE STOSOWANIA TERAPII PRZECIWPŁYTKOWEJ

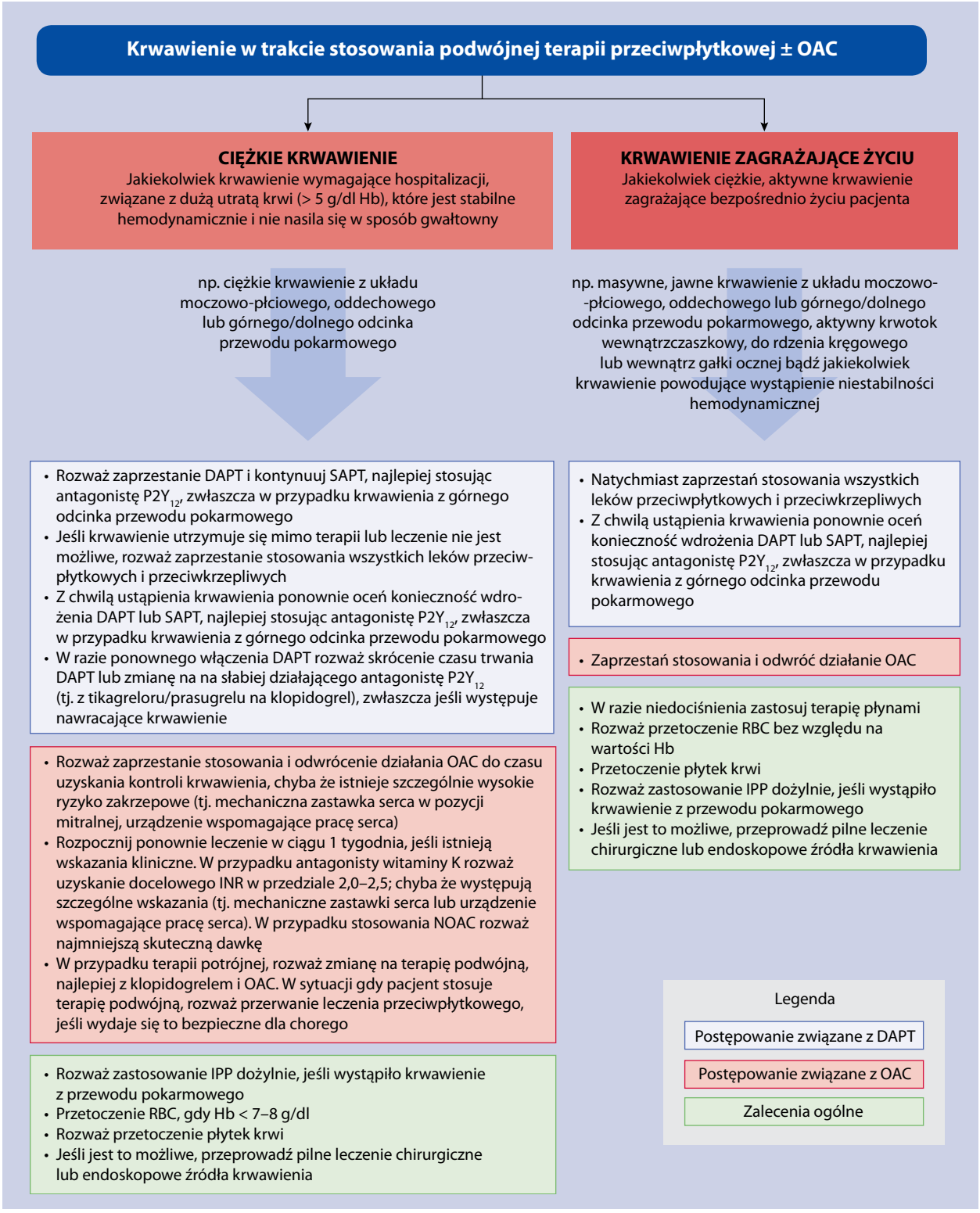
Pacjenci, u których występują powikłania krwotoczne podczas stosowania DAPT, stanowią wymagającą populację chorych, w przypadku której nie ma wskazówek pochodzących z RCTs.

Decyzja o wstrzymaniu lub kontynuowaniu DAPT w tych okolicznościach w dużej mierze zależy od ryzyka niedokrwienia (np. wskazania do DAPT i czas od ostatniej implantacji stentu, o ile miała miejsce, do wystąpienia krwawienia) *vs*. ryzyka nawracającego/przedłużonego krwawienia. Na rycinie 10 przedstawiono praktyczny schemat postępowania w przypadku tej wymagającej populacji, a dodatkowe informacje dotyczące powyższej kwestii można znaleźć w innej publikacji [249]. Ze względu na fakt, że krwawienie jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym nawrotów krwawienia [250], należy w tej sytuacji ponownie ocenić rodzaj, dawkowanie i czas trwania DAPT.



Rycina 10. Praktyczne zalecenia dotyczące postępowania w przypadku krwawienia u pacjentów poddanych podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT) z lub bez towarzyszącego doustnego leku przeciwkrzepliwego (OAC). Niebieskie pola odnoszą się do postępowania w przypadku leczenia przeciwpłytkowego. Ciemnoczerwone pola odnoszą się do postępowania w przypadku stosowania doustnej antykoagulacji. Jasnozielone pola odnoszą się do ogólnych zaleceń dotyczących bezpieczeństwa pacjentów; ACS — ostry zespół wieńcowy; CHA_2DS_2-VASc — skala obejmująca: zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat (2 pkt), cukrzycę, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny lub incydent zatorowo-zakrzepowy (2 pkt), chorobę naczyń, wiek 65–74 lat, płeć; Hb — hemoglobina; INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; IPP — inhibitor pompy protonowej; NOAC — doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K; RBC — erytrocyty; SAPT — pojedyncza terapia przeciwpłytkowa

→



Rycina 10 (cd.). Praktyczne zalecenia dotyczące postępowania w przypadku krwawienia u pacjentów poddanych podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT) z lub bez towarzyszącego doustnego leku przeciwkrzepliwego (OAC). Niebieskie pola odnoszą się do postępowania w przypadku leczenia przeciwpłytkowego. Ciemnoczerwone pola odnoszą się do postępowania w przypadku stosowania doustnej antykoagulacji. Jasnozielone pola odnoszą się do ogólnych zaleceń dotyczących bezpieczeństwa pacjentów; ACS — ostry zespół wieńcowy; CHA_2DS_2-VASc — skala obejmująca: zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat (2 pkt), cukrzycę, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny lub incydent zatorowo-zakrzepowy (2 pkt), chorobę naczyń, wiek 65–74 lat, płeć; Hb — hemoglobina; INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; IPP — inhibitor pompy protonowej; NOAC — doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K; RBC — erytrocyty; SAPT — pojedyncza terapia przeciwpłytkowa

Kwestie dotyczące płci i szczególnych populacji pacjentów

Zalecenia	Klasa[a]	Poziom[b]
Zarówno u pacjentów płci męskiej, jak i żeńskiej zaleca się stosowanie podobnego rodzaju i czasu trwania DAPT [26, 240]	I	A
Zaleca się ponowną ocenę rodzaju, dawkowania i czasu trwania DAPT u pacjentów z powikłaniami krwotocznymi w trakcie leczenia, które wymagają podjęcia dodatkowych działań	I	C
Należy rozważyć stosowanie podobnego rodzaju i czasu trwania DAPT u chorych na cukrzycę i pacjentów bez cukrzycy [145, 242]	IIa	B
Przedłużony okres stosowania DAPT (tj. > 12 miesięcy[c]) należy rozważyć u pacjentów z zakrzepicą w stencie w wywiadzie, zwłaszcza w przypadku braku modyfikowalnych przyczyn jej wystąpienia (tj. nieprzestrzeganie zaleceń lub naprawialne przyczyny związane z techniką stentowania)	IIa	C
U pacjentów z CAD i LEAD można rozważyć przedłużony okres stosowania DAPT (tj. > 12 miesięcy) [140, 246]	IIb	B
U pacjentów, którzy zostali poddani złożonej PCI, można rozważyć przedłużony okres stosowania DAPT[d] (tj. > 6 miesięcy) [247]	IIb	B

CAD — choroba wieńcowa; DAPT — podwójna terapia przeciwpłytkowa; LEAD — choroba tętnic kończyn dolnych; PCI — przezskórna interwencja wieńcowa
[a]Klasa zaleceń
[b]Poziom wiarygodności danych
[c]Możliwie jak najdłużej, dopóki jest tolerowana
[d]Złożoną PCI zdefiniowano jako występowanie przynajmniej trzech implantowanych stentów, co najmniej trzy leczone zwężenia, bifurkacje z implantowanymi dwoma stentami, całkowitą długość stentu > 60 mm i przewlekle zamkniętą tętnicę jako docelową zmianę

10. Najważniejsze informacje

1. **Korzyści i ryzyko związane z DAPT.** DAPT powoduje redukcję ryzyka zakrzepicy w stencie w całym zakresie zdarzeń — od ostrych do bardzo późnych. Leczenie za pomocą DAPT w okresie powyżej 1 roku po MI lub po PCI wywiera większość korzystnych efektów poprzez obniżenie częstości występowania spontanicznego MI. Ryzyko krwawienia u pacjentów stosujących DAPT jest proporcjonalnie związane z czasem trwania terapii zarówno poniżej, jak i powyżej 1 roku jej stosowania. Ze względu na fakt, że korzyści z przedłużonej DAPT, zwłaszcza w odniesieniu do punktów końcowych dotyczących śmiertelności, wydają się bardzo zależeć od wcześniejszego wywiadu sercowo-naczyniowego (takiego jak: ACS/MI w wywiadzie *vs*. stabilna CAD), a także ponieważ powstały modele predykcyjne w celu oszacowania ryzyka krwawienia w trakcie DAPT, uzasadnione jest stosowanie zindywidualizowanego podejścia do terapii opartego na ocenie ryzyka niedokrwienia *vs*. krwawienia.
2. **Strategia zmniejszająca ryzyko krwawienia.** Należy podjąć wszelkie działania w celu zredukowania ryzyka powikłań krwotocznych w trakcie stosowania przez pacjenta DAPT, włączając w to wybór miejsca nakłucia, wpływanie na modyfikowalne czynniki ryzyka krwawienia, małą dawkę ASA, małą dawkę antagonisty $P2Y_{12}$, jeśli to zasadne, i rutynowe stosowanie IPP.
3. **Wybór antagonisty $P2Y_{12}$.** Klopidogrel jest uznawany za standardowego antagonistę $P2Y_{12}$ u pacjentów ze stabilną CAD leczonych za pomocą PCI, osób ze wskazaniami do jednoczesnego, doustnego leczenia przeciwkrzepliwego, jak również u chorych z ACS, u których tikagrelor lub prasugrel są przeciwwskazane. Zaleca się stosowanie tikagreloru lub prasugrelu u pacjentów z ACS, chyba że występują przeciwwskazania właściwe dla danego leku.
4. **Czas podania antagonisty $P2Y_{12}$.** Czas podania antagonisty $P2Y_{12}$ zależy zarówno od rodzaju leku (tj. tikagrelor lub klopidogrel *vs*. prasugrel), jak i choroby (tj. stabilna CAD *vs*. ACS).
5. **Pacjenci ze stabilną CAD leczeni za pomocą PCI.** Bez względu na rodzaj implantowanego stentu metalowego czas trwania DAPT wynosi 1–6 miesięcy, w zależności od ryzyka krwawienia. W przypadku chorych, u których ryzyko niedokrwienia przeważa nad ryzykiem krwawienia, można rozważyć dłuższy okres stosowania DAPT.
6. **Stent metalowy a czas trwania DAPT.** Konieczność stosowania krótkiego schematu DAPT nie powinna dłużej stanowić uzasadnienia dla stosowania BMS zamiast DES nowszej generacji. Należy ustalać czas trwania DAPT u każdego pacjenta na podstawie indywidualnej oceny uwzględniającej ryzyko niedokrwienia *vs*. krwawienia, a nie rodzaj stentu.
7. **Stabilna CAD u pacjentów leczonych za pomocą CABG.** Nie ma wystarczających danych, żeby zalecać stosowanie DAPT w tej populacji pacjentów.
8. **Pacjenci z ACS.** Bez względu na ostateczną strategię rewaskularyzacji (leczenie zachowawcze, PCI lub CABG) typowy czas trwania DAPT u tych osób wynosi 12 miesięcy. U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka krwawienia należy rozważyć czas trwania DAPT wynoszący 6 miesięcy, podczas gdy można rozważyć wydłużenie terapii > 12 miesięcy u chorych z ACS, którzy dobrze tolerowali DAPT i nie wystąpiły u nich powikłania krwotoczne.
9. **Pacjenci ze wskazaniem do doustnej antykoagulacji.** W porównaniu ze stosowaniem OAC w monoterapii dodanie DAPT do OAC skutkuje co najmniej 2–3-krotnym wzrostem powikłań krwotocznych. Dlatego też pacjentów tych należy uważać za chorych wysokiego ryzyka krwawienia, wskazania do OAC powinny być ponownie oceniane, a leczenie kontynuowane, tylko wówczas, gdy występują silne wskazania. Czas trwania potrójnej terapii

należy ograniczyć do maksymalnie 6 miesięcy lub nie stosować jej po wypisaniu ze szpitala, biorąc pod uwagę ryzyko niedokrwienne (np. stopień złożoności leczonej CAD, zakres zmian miażdżycowych pozostawionych bez terapii, kwestie techniczne związane z implantacją stentu i wyniki leczenia), jak również ryzyko krwotoczne. W tym przypadku nie zaleca się stosowania tikgreloru lub prasugrelu.

10. **Pacjenci po implantacji stentu do tętnicy wieńcowej poddawani planowej operacji niekardiochirurgicznej.** Należy rozważyć powołanie wielodyscyplinarnego zespołu ekspertów w celu przedoperacyjnej oceny pacjentów ze wskazaniem do stosowania DAPT. Należy rozważyć przeprowadzenie ustalonej operacji wymagającej zaprzestania stosowania antagonisty $P2Y_{12}$ po co najmniej 1 miesiącu, bez względu na rodzaj stentu, jeśli podawanie ASA może zostać utrzymane w trakcie okresu okołooperacyjnego. Jeżeli konieczne jest odstawienie dwóch doustnych leków przeciwpłytkowych w okresie okołooperacyjnym, można rozważyć zastosowanie strategii pomostowej z użyciem kangreloru, tirofibanu lub eptifibatidu, zwłaszcza gdy operacja musi być przeprowadzona w ciągu 1 miesiąca po implantacji stentu.
11. **Uwarunkowania zależne od płci i szczególne populacje.** Zaleca się stosowanie podobnych rodzajów i czasu trwania DAPT u mężczyzn i kobiet, jak również u chorych na cukrzycę oraz u osób bez cukrzycy. Pacjenci z zakrzepicą w stencie w wywiadzie, zwłaszcza przy braku modyfikowalnych przyczyn tego zdarzenia, powinni stosować wydłużoną DAPT. Schemat wydłużonego stosowania DAPT można również rozważyć u pacjentów z LEAD lub u chorych, którzy przebyli złożoną PCI. Zaleca się przeprowadzenie ponownej oceny rodzaju, dawkowania i czasu trwania DAPT u pacjentów z występującymi w trakcie leczenia powikłaniami krwotocznymi wymagającymi podjęcia interwencji. U pacjentów z czynnym krwawieniem podczas stosowania DAPT, w krótkim czasie po PCI, należy podjąć decyzję o zaprzestaniu stosowania obu leków przeciwpłytkowych jedynie w sytuacji, gdy krwawienie zagraża życiu, a źródło krwawienia nie zostało zidentyfikowane lub nie może być leczone. W przypadku takiej rzadkiej sytuacji pacjent powinien być przekazany do ośrodka referencyjnego z dostępem do pracowni hemodynamicznej.

11. Podsumowanie najważniejszych zaleceń na podstawie dowodów naukowych

Zalecenia w klasie I lub III z poziomem wiarygodności danych A lub B	Klasa[a]	Poziom[b]
Zalecenia dotyczące wyboru i czasu zastosowania antagonisty $P2Y_{12}$		
U pacjentów z ACS, bez względu na początkową strategię leczenia, zaleca się zastosowanie tikagreloru (dawka nasycająca 180 mg, następnie 90 mg dwa razy dziennie) w połączeniu z ASA, jeśli nie ma przeciwwskazań[c]. Zalecenie to dotyczy również chorych leczonych początkowo klopidogrelem (który należy odstawić w momencie rozpoczęcia podawania tikagreloru)	I	B
U pacjentów z ACS poddawanych PCI zaleca się stosowanie prasugrelu (dawka nasycająca 60 mg, następnie 10 mg dziennie) w połączeniu z ASA: w przypadku NSTE-ACS u osób nieotrzymujących wcześniej antagonistów $P2Y_{12}$ lub u pacjentów ze STEMI leczonych początkowo zachowawczo, jeśli potwierdzono wskazania do PCI lub w przypadku chorych ze STEMI poddawanych natychmiastowej koronarografii, chyba że istnieje wysokie ryzyko zagrażającego życiu krwawienia lub inne przeciwwskazania[c]	I	B
Wstępne leczenie z zastosowaniem antagonisty $P2Y_{12}$ zaleca się na ogół u pacjentów, u których znana jest anatomia tętnic wieńcowych i podjęto decyzję o przeprowadzeniu PCI, jak również u chorych ze STEMI	I	A
U pacjentów ze stabilną CAD poddawanych implantacji stentu do tętnicy wieńcowej i u chorych z ACS, którzy nie mogą otrzymywać tikagreloru lub prasugrelu, z uwzględnieniem osób z wywiadem krwawienia wewnątrzczaszkowego lub wskazaniem do stosowania OAC, zaleca się podawanie klopidogrelu (dawka nasycająca 600 mg, następnie 75 mg dziennie) w połączeniu z ASA	I	A
U pacjentów ze STEMI, u których zastosowano trombolizę, zaleca się podanie klopidogrelu (dawka nasycająca 300 mg u pacjentów ≤ 75. roku życia, następnie 75 mg dziennie) w połączeniu z ASA	I	A
Nie zaleca się stosowania prasugrelu u pacjentów z NSTE-ACS, u których nieznana jest anatomia tętnic wieńcowych	III	B

→

Zalecenia w klasie I lub III z poziomem wiarygodności danych A lub B	Klasa[a]	Poziom[b]
Sposoby zminimalizowania ryzyka krwawienia w trakcie stosowania podwójnej terapii przeciwpłytkowej		
Zaleca się stosowanie dostępu promieniowego jako preferowanego w porównaniu z udowym w celu przeprowadzenia koronarografii i PCI, jeśli dostęp jest uzyskany przez operatora wyszkolonego w wykonywaniu zabiegów z dojścia przez tętnicę promieniową	I	A
U pacjentów stosujących DAPT zaleca się podawanie ASA w dawce 75–100 mg dziennie	I	A
Zaleca się stosowanie IPP w połączeniu z DAPT[d]	I	B
Nie zaleca się rutynowego badania czynności płytek krwi w celu dostosowania leczenia przeciwpłytkowego przed lub po planowej implantacji stentu	III	A
Zmiana leczenia między doustnymi antagonistami $P2Y_{12}$		
U pacjentów z ACS, którzy przyjmowali wcześniej klopidogrel, zaleca się we wczesnym okresie po przyjęciu do szpitala zamianę klopidogrelu na tikagrelor podany w dawce nasycającej 180 mg, bez względu na czas przyjęcia i dawkę nasycającą klopidogrelu, chyba że występują przeciwwskazania do zastosowania tikagreloru[c]	I	B
Czas trwania podwójnej terapii przeciwpłytkowej u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonych za pomocą przezskórnej interwencji wieńcowej		
U pacjentów z ACS, leczonych za pomocą angioplastyki wieńcowej z implantacją stentu, zaleca się stosowanie DAPT składającej się z antagonisty $P2Y_{12}$ w połączeniu z ASA przez 12 miesięcy, chyba że istnieją przeciwwskazania, takie jak nadmierne ryzyko krwawienia (np. w skali PRECISE-DAPT ≥ 25)	I	A
Czas trwania podwójnej terapii przeciwpłytkowej u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym poddawanych leczeniu zachowawczemu		
U pacjentów z ACS, którzy są leczeni tylko zachowawczo i stosują DAPT, zaleca się kontynuowanie przyjmowania antagonisty $P2Y_{12}$ (tikagreloru lub klopidogrelu) przez 12 miesięcy	I	A
Tikagrelor jest bardziej zalecany niż klopidogrel, chyba że ryzyko krwawienia przewyższa potencjalne korzyści w zakresie redukcji ryzyka niedokrwiennego	I	B
Nie zaleca się stosowania prasugrelu u pacjentów z ACS leczonych zachowawczo	III	B
Podwójna terapia przeciwpłytkowa u pacjentów poddawanych elektywnej operacji niekardiochirurgicznej		
Zaleca się kontynuowanie leczenia za pomocą ASA w okresie okołooperacyjnym, jeśli pozwala na to ryzyko krwawienia i ponowne włączenie zalecanej terapii przeciwpłytkowej w okresie pooperacyjnym, najszybciej jak to możliwe	I	B
Nie zaleca się zaprzestania stosowania DAPT w ciągu pierwszego miesiąca leczenia u pacjentów poddawanych elektywnej operacji niekardiochirurgicznej	III	B
Kwestie dotyczące płci		
Zarówno u pacjentów płci męskiej, jak i żeńskiej zaleca się stosowanie podobnego rodzaju i czasu trwania DAPT	I	A

ASA — kwas acetylosalicylowy; ACS — ostry zespół wieńcowy; CAD — choroba wieńcowa; DAPT — podwójna terapia przeciwpłytkowa; NSTE-ACS — ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST; OAC — doustny lek przeciwkrzepliwy; PCI — przezskórna interwencja wieńcowa; IPP — inhibitor pompy protonowej; PRECISE-DAPT — *PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy*; STEMI — zawał serca z uniesieniem odcinka ST

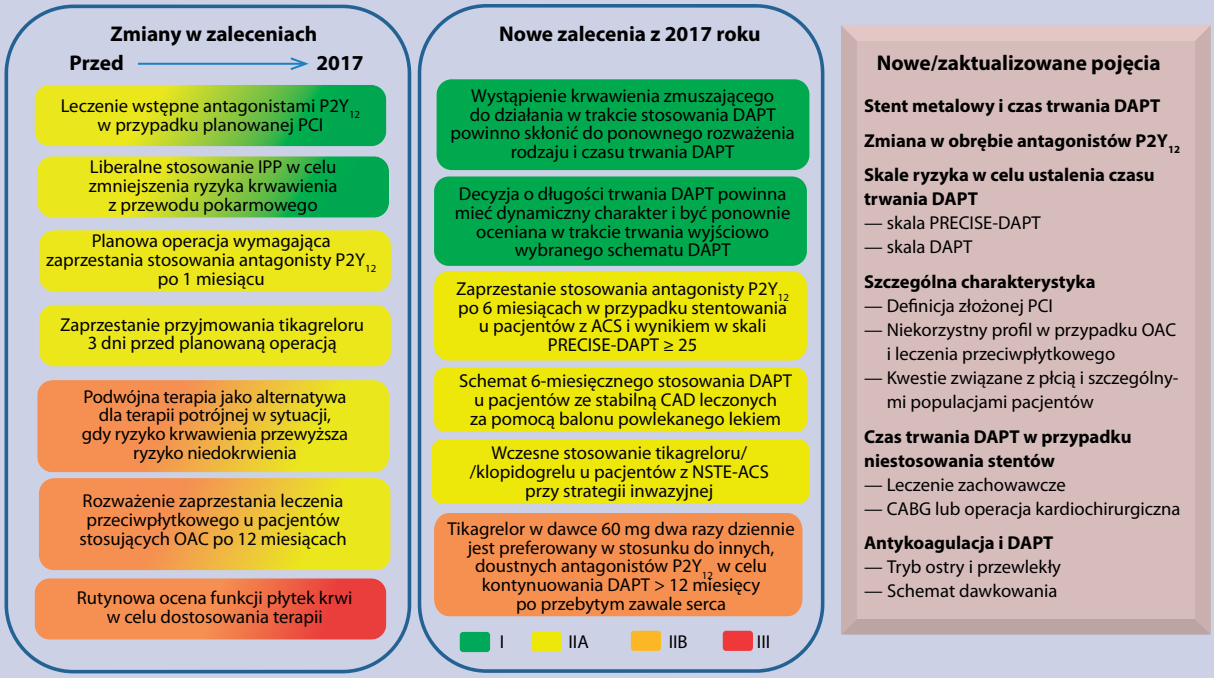
[a]Klasa zaleceń

[b]Poziom wiarygodności danych

[c]Przeciwwskazania do stosowania tikagreloru: przebyte krwawienie wewnątrzczaszkowe lub czynne krwawienie. Przeciwwskazania do stosowania prasugrelu: przebyte krwawienie wewnątrzczaszkowe, przebyty udar niedokrwienny lub przemijający atak niedokrwienny lub czynne krwawienie; nie zaleca się stosowania prasugrelu u pacjentów ≥ 75. roku życia lub u osób z masą ciała < 60 kg

[d]Dane świadczące o tym, że IPP nie powodują zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych zostały pozyskane z badań nad omeprazolem. Na podstawie wyników badań nad interakcjami lekowymi wydaje się, że stosowanie omeprazolu i esomeprazolu wiąże się z najwyższym ryzykiem wystąpienia istotnych klinicznie interakcji, podczas gdy przyjmowanie pantoprazolu i rabeprazolu — z najniższym ryzykiem wystąpienia interakcji lekowych

Co nowego w uaktualnionym stanowisku ESC dotyczącym DAPT w 2017 roku?



ACS — ostry zespół wieńcowy; CABG — pomostowanie aortalno-wieńcowe; CAD — choroba wieńcowa; DAPT — podwójna terapia przeciwpłytkowa; ESC — *European Society of Cardiology*; NSTE-ACS — ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST; OAC — doustny lek przeciwkrzepliwy; PCI — przezskórna interwencja wieńcowa; PRECISE-DAPT — *PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy*

12. Dodatek

Komisja ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG): Stephan Windecker (Przewodniczący) (Szwajcaria), Victor Aboyans (Francja), Stefan Agewall (Norwegia), Emanuele Barbato (Włochy), Héctor Bueno (Hiszpania), Antonio Coca (Hiszpania), Jean-Philippe Collet (Francja), Ioan Mircea Coman (Rumunia), Veronica Dean (Francja), Victoria Delgado (Holandia), Donna Fitzsimons (Wielka Brytania), Oliver Gaemperli (Szwajcaria), Gerhard Hindricks (Niemcy), Bernard Iung (Francja), Peter Jüni (Kanada), Hugo A. Katus (Niemcy), Juhani Knuuti (Finlandia), Patrizio Lancellotti (Belgia), Christophe Leclercq (Francja), Theresa McDonagh (Wielka Brytania), Massimo Francesco Piepoli (Włochy), Piotr Ponikowski (Polska), Dimitrios J. Richter (Grecja), Marco Roffi (Szwajcaria), Evgeny Shlyakhto (Rosja), Iain A. Simpson (Wielka Brytania), Jose Luis Zamorano (Hiszpania).

Narodowe towarzystwa kardiologiczne należące do ESC, które aktywnie uczestniczyły w recenzowaniu „Uaktualnionego stanowiska ESC dotyczącego stosowania podwójnej terapii przeciwpłytkowej w chorobie wieńcowej w 2017 roku, przygotowanego we współpracy z EACTS”:

Austria: *Austrian Society of Cardiology*, Franz Xaver Roithinger; **Azerbejdżan:** *Azerbaijan Society of Cardiology*, Farid Aliyev; **Belgia:** *Belgian Society of Cardiology*, Walter Desmet; **Białoruś:** *Belorussian Scientific Society of Cardiologists*, Valeriy Stelmashok; **Bułgaria:** *Bulgarian Society of Cardiology*, Arman Postadzhiyan; **Cypr:** *Cyprus Society of Cardiology*, Georgios P. Georghiou; **Czechy:** *Czech Society of Cardiology*, Zuzana Motovska; **Dania:** *Danish Society of Cardiology*, Erik Lerkevang Grove; **Estonia:** *Estonian Society of Cardiology*, Toomas Marandi; **Finlandia:** *Finnish Cardiac Society*, Tuomas Kiviniemi; **Francja:** *French Society of Cardiology*, Martine Gilard; **Grecja:** *Hellenic Society of Cardiology*, Dimitrios Alexopoulos; **Hiszpania:** *Spanish Society of Cardiology*, Antonio Tello Montoliu; **Holandia:** *Netherlands Society of Cardiology*, Jurrien M Ten Berg; **Irlandia:** *Irish Cardiac Society*, Eugène P. McFadden; **Islandia:** *Icelandic Society of Cardiology*, Ingibjorg Jona Gudmundsdottir; **Izrael:** *Israel Heart Society*, Eli Lev; **Kazachstan:** *Association of Cardiologists of Kazakhstan*, Akhmetzhan Sugraliyev; **Kirgistan:** *Kyrgyz Society of Cardiology*, Erkin Mirrakhimov, **Kosowo:** *Kosovo Society of Cardiology*, Edmond Haliti; **Litwa:** *Lithuanian Society of Cardiology*, Birute Petrauskiene; **Łotwa:** *Latvian Society of Cardiology*, Gustavs Latkovskis; **Luksemburg:** *Luxembourg Society of Cardiology*, Steve Huijnen; **Macedonia (Była Jugosłowiańska Republika Macedonii):** *Macedonian FYR Society of Cardiology*, Sasko

Kedev; **Malta:** *Maltese Cardiac Society*, Caroline Jane Magri; **Maroko:** *Moroccan Society of Cardiology*, Rhizlan Cherradi; **Niemcy:** *German Cardiac Society*, Steffen Massberg; **Norwegia:** *Norwegian Society of Cardiology*, Jan Eritsland; **Polska:** *Polish Cardiac Society*, Andrzej Budaj; **Portugalia:** *Portuguese Society of Cardiology*, Carlos Tavares Aguiar; **Rosja:** *Russian Society of Cardiology*, Dmitry Duplyakov; **San Marino:** *San Marino Society of Cardiology*, Marco Zavatta; **Serbia:** *Cardiology Society of Serbia*, Nebojsa M. Antonijevic; **Słowacja:** *Slovak Society of Cardiology*, Zuzana Motovska; **Słowenia:** *Slovenian Society of Cardiology*, Zlatko Fras; **Szwajcaria:** *Swiss Society of Cardiology*, Dimitri Tsakiris; **Szwecja:** *Swedish Society of Cardiology*, Christoph Varenhorst; **Tunezja:** *Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery*, Faouzi Addad; **Turcja:** *Turkish Society of Cardiology*, Sinan Aydogdu; **Ukraina:** *Ukrainian Association of Cardiology*, Alexander Parkhomenko; **Węgry:** *Hungarian Society of Cardiology*, Robert Gabor Kiss; **Wielka Brytania:** *British Cardiovascular Society*, Tim Kinnaird; **Włochy:** *Italian Federation of Cardiology*, Leonardo De Luca.

13. Dodatek internetowy

Wszystkie dodatkowe ryciny i tabele oraz dokument obejmujący przypadki kliniczne są dostępne na stronach internetowych czasopisma *European Heart Journal* oraz ESC, pod adresem: www.escardio.org/guidelines.

2.1. WYNIKI KRÓTKOTERMINOWE I ODLEGŁE PO PRZEZSKÓRNEJ INTERWENCJI WIEŃCOWEJ

Istnieją znaczące różnice w częstości rewaskularyzacji wieńcowej w obrębie krajów Europy, co wynika z różnej zapadalności na chorobę wieńcową, jak również różnic w praktyce lokalnej dotyczącej procedur rozpoznawania i leczenia [1]. Jednak we wszystkich krajach PCI jest dominującą metodą rewaskularyzacji mięśnia sercowego, ze średnią częstością wynoszącą > 190 na 100 000 osób, w porównaniu ze średnią 53 na 100 000 w przypadku CABG [2].

Istnieją znaczące różnice w zakresie odsetka pacjentów poddawanych PCI ze stabilną lub niestabilną chorobą wieńcową, lecz ACS pozostaje najczęstszym wskazaniem do rewaskularyzacji w krajach Europy. W Wielkiej Brytanii w 2015 r. ok. 65% interwencji podjęto u chorych z ACS [3].

Krótkoterminowe i odległe wyniki PCI zależą od obrazu klinicznego (stabilna CAD *vs*. ACS) [4], stopnia złożoności choroby (zajęcie pnia i choroba wielonaczyniowa, przewlekłe, całkowite zamknięcie, restenoza w stencie, cukrzyca itd.) [5] i doświadczenia operatora/ośrodka.

Krótkoterminowe wyniki leczenia po PCI (30 dni). Dane rejestrowe pochodzące z Anglii i Walii obejmujące 336 433 pacjentów leczonych za pomocą PCI w latach 2007–2011 wskazują na 30-dniową śmiertelność na poziomie 1,7% (zakres od 0,36% w przypadku planowych PCI do 4,78% w zabiegach pilnych) [6]. W nowszej analizie pochodzącej z bazy danych *National Cardiovascular Data Registry* (NCDR) CathPCI obejmującej 1 208 137 procedur PCI wykonanych pomiędzy lipcem 2009 a czerwcem 2011 r. w 1252 ośrodkach CathPCI śmiertelność wewnątrzszpitalna wynosiła 1,4%, wahając się od 0,2% w przypadkach elektywnych (45,1% wszystkich przypadków) do 65,9% u pacjentów we wstrząsie i po niedawnym zatrzymaniu krążenia (0,2% wszystkich przypadków) [7].

Najważniejszym krótkoterminowym powikłaniem związanym z urządzeniami wykorzystywanymi do interwencji jest zakrzepica w stencie. W 50–70% przypadków wiąże się ona z MI lub zgonem. Wczesna zakrzepica w stencie (< 30 dni) występuje w 0–1% przypadków i zależy od czynników związanych z pacjentem, zmianą miażdżycową, procedurą i sprzętem, z płytkami krwi i układem krzepnięcia. Pacjenci z ACS charakteryzują się wyższym ryzykiem zgonu i zakrzepicy w stencie w ciągu 30 dni niż chorzy ze stabilną CAD [4].

Średnioterminowe wyniki leczenia po PCI (9–12 miesięcy). Średniookresowe wyniki kliniczne i angiograficzne dla BMS i wczesnej oraz nowej generacji DES zostały niedawno omówione w przeglądzie systematycznym obejmującym 158 badań klinicznych z randomizacją, do których włączono 108 839 pacjentów [8]. W podgrupie osób z chorobą trójnaczyniową i/lub chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej włączonych do badania *Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery* (SYNTAX), złożony punkt końcowy obejmujący śmiertelność całkowitą, udar mózgu lub MI wystąpił w ciągu 12 miesięcy u 7,6% chorych leczonych za pomocą PCI [9].

Najczęstszym średnioterminowym zdarzeniem niepożądanym związanym z urządzeniami wykorzystywanymi do interwencji jest rewaskularyzacja docelowej zmiany w wyniku restenozy w stencie, która dotyczy 9–15% chorych z BMS i < 5% pacjentów z DES nowszej generacji w ciągu 12 miesięcy. Do czynników predykcyjnych rewaskularyzacji docelowej zmiany należą stopień jej złożoności angiograficznej, cukrzyca i leczenie przewlekłego, całkowitego zamknięcia, zakrzepica w stencie lub zmiany ostialne [5].

Częstość potwierdzonej zakrzepicy w stencie w ciągu 12 miesięcy jest najniższa wśród pacjentów leczonych DES nowej generacji (mediana 0,5%; 95% CI 0,3–0,7% na 100 osobolat), po których następne w kolejności są DES wczesnych generacji (mediana 0,7%; 95% CI 0,5–1,2% na 100 osobolat), a następnie BMS (mediana 1,1%; 95% CI 0,6–1,9% na 100 osobolat) [8].

Odległe wyniki leczenia po PCI (> 1 roku). Powyżej 1 roku istnieje stałe ryzyko wystąpienia późnych zdarzeń niepożądanych, które wiążą się z dysfunkcją w obrębie pierwotnie implantowanych stentów do tętnic wieńcowych lub z postępem CAD [10]. Niekorzystne zdarzenia związane z zastosowanymi urządzeniami obejmują bardzo późną zakrzepicę w stencie i rewaskularyzację docelowej tętnicy. W wyniku przewlekłego stanu zapalnego i rozwoju miaż-

dżycy w obrębie wcześniej implantowanego stentu wiążą się z opóźnionym gojeniem. Zaobserwowano, że bardzo późna zakrzepica w stencie występuje z szacunkową częstością wynoszącą 0,1; 0,2–0,8 i 0,1–0,2 na 100 osobolat dla odpowiednio: BMS [11], DES wczesnej generacji i DES nowszej generacji [12]. Późna rewaskularyzacja docelowej zmiany jest związana z ciągłą pogłębiającą się późną redukcją światła naczynia i przynajmniej częściowo z dynamicznym procesem miażdżycowym w stencie. Ryzyko wynosi ok. 1% rocznie dla BMS [13], 1–2% rocznie dla DES wczesnej generacji [14] oraz < 1% rocznie dla DES nowszej generacji w okresie 5 lat.

Ponad 50% przypadków późnych, niekorzystnych zdarzeń nie wykazuje związku z urządzeniami wykorzystywanymi do interwencji i jest wtórna do postępu choroby w nieleczonych segmentach. W 5-letniej obserwacji w badaniu SYNTAX zaobserwowano, że MACCE wystąpiły u 37,3% pacjentów po PCI [15]. Śmiertelność całkowita w okresie 5 lat wyniosła 13,9%, odsetek MI — 9,7%, odsetek udarów mózgu — 2,4%, a odsetek powtórnych rewaskularyzacji — 25,9% [15]. Wyniki badania DAPT wykazały, że MI niezwiązany z docelową zmianą był częstszy niż MI związany z zakrzepicą w stencie, który wystąpił częstością 1–1,5% rocznie [16].

2.2. RYZYKO ZAKRZEPICY W STENCIE W ZALEŻNOŚCI OD RODZAJU STENTU

Stenty metalowe. W erze stosowania BMS wczesna (tj. w ciągu 30 dni) zakrzepica w stencie była głównym problemem, podczas gdy zakrzepica w stencie występująca po 30 dniach była uważana za wyjątkowo rzadkie zjawisko. W kluczowych badaniach zaprojektowanych w celu zaaprobowania DES pierwszej generacji zalecano stosowanie DAPT przez 2 lub 3 miesiące po implantacji stentu uwalniającego sirolimus lub przez 6 miesięcy po implantacji stentu uwalniającego paklitaksel. Nie odnotowano żadnych zdarzeń dotyczących kwestii bezpieczeństwa we wczesnym okresie do przynajmniej 1 roku, w porównaniu z BMS [17–19].

Stenty uwalniające lek pierwszej generacji charakteryzowały się wyższym ryzykiem wystąpienia bardzo późnej zakrzepicy w stencie (tj. po pierwszym roku) w porównaniu z BMS [20, 21]. Obserwacja ta potwierdziła pogląd, że DES są bardziej trombogenne niż BMS i ugruntowała podejście „im dłużej, tym lepiej" w odniesieniu do czasu trwania DAPT u chorych leczonych za pomocą DES.

Stenty uwalniające lek pierwszej generacji zostały całkowicie zastąpione stentami nowszej generacji. Uzyskano dowody na większe bezpieczeństwo w kontekście zakrzepicy w stencie i MI docelowej tętnicy w przypadku wielu stentów nowszej generacji, w porównaniu z DES pierwszej generacji [22–24]. Co ważne, większość z tych stentów nowszej generacji zostało zatwierdzonych w badaniach równoważności, które porównywały stenty pierwszej generacji do DES nowszej generacji. Dlatego też w mniejszej liczbie badań bezpośrednio porównano DES nowszej generacji z BMS.

Badanie *Evaluation of the Xience-V stent in Acute Myocardial INfArcTION* (EXAMINATION) zostało zaprojektowane w celu porównania klinicznych efektów kobaltowo-chromowych stentów uwalniających ewerolimus i BMS u 1498 pacjentów z STEMI. Po 5-letniej obserwacji zbiorczy punkt końcowy ukierunkowany na pacjenta, składający się ze zgonu z przyczyn ogólnych, jakiegokolwiek, kolejnego MI lub każdej rewaskularyzacji, wystąpił u 159 (21,2%) osób z grupy, która otrzymała stent uwalniający ewerolimus, oraz u 192 (25,7%) chorych z grupy leczonej BMS (p = 0,03). Różnica ta wynikała głównie z istotnego zmniejszenia częstości zgonów z przyczyn ogólnych i trendu w kierunku redukcji jakiejkolwiek rewaskularyzacji [25].

Zbiorcza analiza 4896 pacjentów z ACS wykazała istotną statystycznie redukcję w zakresie potwierdzonej zakrzepicy w stencie (HR 0,42; 95% CI 0,22–0,78; p = 0,006), MI (HR 0,71; 95% CI 0,55–0,92; p = 0,01) i śmiertelności sercowej (HR 0,67; 95% CI 0,49–0,91; p = 0,01) przy zastosowaniu stentu uwalniającego ewerolimus w porównaniu z BMS [26]. Wykazano, że efekt leczenia był stały po uwzględnieniu czasu trwania DAPT. W badaniu PRODIGY, w którym losowo przydzielono 2013 pacjentów do implantacji stentu uwalniającego ewerolimus, ZES, stentu uwalniającego paklitaksel lub BMS w trakcie PCI, zarówno złożone, poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (stent uwalniający ewerolimus 19,2%; ZES 27,8%; stent uwalniający paklitaksel 26,2% i BMS 32,1%; p = 0,00029), jak i potwierdzona/prawdopodobna zakrzepica w stencie (stent uwalniający ewerolimus 1%; ZES 1,4%; stent uwalniający paklitaksel 4,6% i BMS 3,6%; p = 0,0001) w ciągu 2 lat wystąpiły istotnie częściej u pacjentów z BMS niż u chorych z DES nowszej generacji [27–29]. W badaniu DAPT porównano poważne, niekorzystne zdarzenia wśród 10026 pacjentów leczonych za pomocą DES lub BMS [30]. Choć badanie to nie było zaprojektowane do oceny wyboru stentu w momencie rewaskularyzacji, wykazano wyższy odsetek zakrzepicy w stencie w ciągu 33-miesięcznej obserwacji w przypadku BMS niż DES. Ponadto w porównaniu z 12-miesięczną DAPT stosowanie DAPT przez 30 miesięcy po implantacji BMS wiązało się z redukcją zakrzepicy w stencie, co wydawało się stałym zjawiskiem w porównaniu z tym obserwowanym u pacjentów po leczeniu DES [30].

W badaniu ZEUS [31] 828 pacjentów spełniających co najmniej jedno predefiniowane kryterium wysokiego ryzyka krwawienia — zdefiniowanego jako wskazanie kliniczne do stosowania OAC, niedawny epizod krwawienia wymagający medycznej uwagi; wcześniejszy epizod krwawienia wymagający hospitalizacji, jeśli skaza krwotoczna nie ustąpiła całkowicie (tj. chirurgiczne usunięcie źródła krwawienia); wiek > 80 lat; choroby systemowe związane z podwyższonym ryzykiem krwawienia (np. zaburzenia hematologiczne lub jakakolwiek rozpoznana koagulopatia powodująca skazę krwotoczną, z uwzględnieniem wywiadu lub aktualnej małopłytkowości zdefiniowanej jako liczba

płytek krwi < 100 000/mm^3 [< 100 × 10^9/l); rozpoznana niedokrwistość zdefiniowana jako utrzymujące się wartości hemoglobiny < 10 g/dl i konieczność przewlekłego leczenia za pomocą glikokortykosteroidów lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych — poddano randomizacji do grupy otrzymującej BMS lub ZES *Endeavor*. Protokół badania nakładał obowiązek stosowania DAPT przez 30 dni bez względu na rodzaj stentu. Badanie ZEUS było pierwszym RCT, w którym porównano DES z BMS po narzuceniu tak krótkotrwałego stosowania DAPT [31, 32].

Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka krwawienia odnosili korzyść w zakresie obniżenia częstości MACE (22,6% *vs*. 29%; HR 0,75; p = 0,033), MI (3,5% *vs*. 10,4%; HR 0,33; p < 0,001), rewaskularyzacji docelowego naczynia (5,9% *vs*. 11,4%; HR 0,50; p = 0,005) i potwierdzonej lub prawdopodobnej zakrzepicy w stencie (2,6% *vs*. 6,2%; HR 0,42; p = 0,016) przy zastosowaniu ZES *Endeavor* w porównaniu z BMS, co jest spójne z wynikami badania przeprowadzonego w populacji ogólnej [32].

Obserwacje te powielono w badaniu LEADERS-FREE, w którym 2466 pacjentów wysokiego ryzyka krwawienia przypisano w sposób podwójnie zaślepiony do grupy otrzymującej stent powlekany lekiem lub odpowiadający mu stent metalowy (Gazelle) [33]. Wszyscy pacjenci stosowali DAPT przez 1 miesiąc. Po 390 dniach złożony punkt końcowy składający się ze zgonu z przyczyn sercowych, MI lub zakrzepicy w stencie wystąpił u 112 (9,4%) pacjentów z grupy, która otrzymała stent powlekany lekiem i u 154 (12,9%) chorych z grupy, której implantowano BMS (0,71; p = 0,005 dla przewagi), co wynikało z istotnej redukcji odsetka MI (6,1% *vs*. 8,9%; HR 0,68; p = 0,01) [33].

W badaniu *Norwegian Coronary Stent* (NORSTENT), do którego włączono 9013 osób wybranych z grupy 20 663 pacjentów poddawanych PCI w trakcie fazy rekrutacji, losowo przypisano chorych do grupy otrzymującej DES (95% stanowiły DES nowszej generacji) lub BMS [34]. Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował zgon z jakiejkolwiek przyczyny i spontaniczny MI niezakończony zgonem. Mediana obserwacji wynosiła 5 lat. Drugorzędowe punkty końcowe uwzględniały powtórną rewaskularyzację i zakrzepicę w stencie. Za osoby kwalifikujące się do badania uznawano mężczyzn i kobiety w wieku ≥ 18 lat, które miały objawy kliniczne stabilnej dławicy lub ACS, zmiany miażdżycowe w natywnych tętnicach wieńcowych lub pomostach wieńcowych (z których wszystkie podlegały implantacji DES lub BMS) oraz norweski, narodowy numer identyfikacyjny i wyrazili świadomą, pisemną zgodę. Pacjentów wykluczano, jeśli mieli wcześniej wszczepiony stent do tętnicy wieńcowej, zmianę w bifurkacji wymagającą leczenia za pomocą techniki z użyciem dwóch stentów, jeśli stwierdzono u nich poważną chorobę inną niż CAD z przewidywanym czasem przeżycia < 5 lat, brali udział w innym badaniu z randomizacją, wystąpiły u nich nasilone objawy niepożądane przy przyjmowaniu jakiegokolwiek leku stosowanego podczas PCI, mieli przeciwwskazania do długotrwałego przyjmowania DAPT lub zaleconą warfarynę lub w ocenie badacza nie byli w stanie stosować się do protokołu badania. Po 6 latach częstość pierwszorzędowego punktu końcowego wynosiła 16,6% w grupie z DES i 17,1% w grupie z BMS (HR 0,98; 95% CI 0,88–1,09; p = 0,66). Odsetek jakiejkolwiek ponownej rewaskularyzacji w ciągu 6 lat wynosił 16,5% w grupie z DES i 19,8% w grupie z BMS (HR 0,76; 95% CI 0,69–0,85; p < 0,001), a częstość potwierdzonej zakrzepicy w stencie — odpowiednio 0,8% i 1,2% (p = 0,049). Ogólnie, obecnie dostępne dowody sugerują lepszy profil bezpieczeństwa wielu DES drugiej generacji w porównaniu z BMS przy podobnych czasach trwania DAPT i stanowczo wskazują, że krótki czas DAPT nie usprawiedliwia wyboru BMS zamiast DES drugiej generacji.

Biorąc pod uwagę fakt, że DES zostały w znacznym stopniu zatwierdzone w badaniach typu *head-to-head vs*. DES pierwszej lub inne drugiej generacji, opartych na względnie dużych marginesach w ocenie równoważności, a żadne z badań nie miało wystarczającej mocy statystycznej do oceny zakrzepicy w stencie, należy interpretować obecne dowody naukowe dla poszczególnych stentów drugiej generacji jako swoiste dla danego stentu.

Rusztowania bioresorbowalne. W przeciwieństwie do stentów metalowych rusztowania bioresorbowalne dopiero co pojawiły się na rynku. Istnieje obecnie ograniczona liczba dowodów naukowych w porównaniu z dowodami dotyczącymi technologii stentów metalowych. W szczególności ograniczone są informacje na temat odległej obserwacji i niewiele wiadomo o wynikach leczenia za pomocą bioresorbowalnych rusztowań w porównaniu z DES obecnej generacji w niewyselekcjonowanych grupach pacjentów. Pierwszą technologią rusztowania biodegradowalnego, którą wprowadzono na rynek i która uzyskała certyfikat CE oraz akceptację *Food and Drug Administration* (FDA), jest bioresorbowalne rusztowanie naczyniowe Absorb. W metaanalizach wykazano, że u pacjentów, którzy otrzymali bioresorbowalne rusztowanie naczyniowe, istnieje podwyższone ryzyko MI (4,3% *vs*. 2,3%; OR 1,63; 95% CI 1,18–2,25; p < 0,01) i potwierdzonej lub prawdopodobnej zakrzepicy rusztowania (1,3% *vs*. 0,6%; OR 2,10; 95% CI 1,13–3,87; p = 0,02) w ciągu pierwszego roku obserwacji, w porównaniu z odpowiadającymi mu stentami niebioresorbowalnymi [35, 36]. Wyniki te zostały również potwierdzone w obserwacji średnioterminowej (tj. 3 lata) w badaniu ABSORB II, w którym zaobserwowano nadmierną liczbę MI z docelowej tętnicy wśród pacjentów z bioresorbowalnym rusztowaniem naczyniowym (6% *vs*. 1%; p = 0,012) [37]. Ponadto chorzy z bioresorbowalnym rusztowaniem naczyniowym charakteryzowali się wyższą częstością restenozy i brakiem korzyści w zakresie zmiany kalibru naczynia w porównaniu ze stałymi stentami metalowymi. Uważa się, że zwiększona grubość przęsła wzmacniającego rusztowanie stanowi przypuszczalne wytłumaczenie obserwacji dotyczącej

zwiększonej częstości zakrzepicy w stencie. Obecnie rozwijane są technologie rusztowania bioresorbowalnego oparte na stentach z cieńszymi przęsłami wzmacniającymi. Nie ma badania, w którym skoncentrowano się na optymalnym rodzaju DAPT lub czasie jej trwania po zastosowaniu bioresorbowalnego rusztowania.

2.3. WYNIKI KRÓTKOTERMINOWE I ODLEGŁE PO POMOSTOWANIU AORTALNO-WIEŃCOWYM

Zabiegi CABG wprowadzono w latach 60. Podstawowa technika chirurgiczna, choć stopniowo w ciągu lat udoskonalana, pozostała w głównej mierze niezmieniona od tamtej pory, mimo że wyniki uzyskiwane po CABG istotnie się poprawiły [38, 39].

Wyniki krótkoterminowe (30 dni). Obecnie 30-dniowa śmiertelność całkowita po CABG wykonanym z użyciem lub bez krążenia pozaustrojowego wynosi 1–3%, z wyższą śmiertelnością u pacjentów operowanych w przebiegu świeżego MI, wstrząsu kardiogennego i niewydolności nerek [40]. Jak wykazano w badaniach *CABG Off or On Pump Revascularization* (CORONARY) i *Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass* (ROOBY), CABG wykonane z lub bez użycia krążenia pozaustrojowego daje porównywalne wyniki w obserwacji 30-dniowej [40, 41]. W badaniu CORONARY pierwszorzędowy punkt końcowy składał się ze zgonu, udaru mózgu niezakończonego zgonem, MI niezakończonego zgonem lub nowo powstałej niewydolności nerek wymagającej dializ w ciągu 30 dni [40]. Pierwszorzędowy punkt końcowy po 30 dniach wystąpił u 9,8% chorych w grupie bez krążenia pozaustrojowego (*off-pump*) i u 10,3% chorych w grupie z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego (*on-pump*) (p = 0,59) [40], a indywidualne składowe tego punktu końcowego nie różniły się istotnie między pacjentami poddawanymi operacji *on-* i *off-pump* [40]. Zarówno w grupie *off-*, jak i *on-pump* wystąpiły zgony u 2,5% chorych; odsetek MI wyniósł, odpowiednio, 6,7% i 7,2%; udary mózgu wystąpiły u 1% i 1,1% pacjentów, a nowo stwierdzoną niewydolność nerek wymagającą dializ zaobserwowano u 1,2% i 1,1% osób [40].

Wyniki średnioterminowe i odległe. W badaniu SYNTAX najlepiej opisano wyniki po wczesnym okresie okołooperacyjnym. W badaniu tym pierwszorzędowym punktem końcowym było MACCE, złożone ze zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, udaru mózgu, MI lub ponownej rewaskularyzacji po 12 miesiącach. W populacji chorych po CABG częstość pierwszorzędowego punktu końcowego w ciągu 12 miesięcy wyniosła 12,4%, a odsetek ponownych rewaskularyzacji — 5,9% [9]. Częstość zgonów z przyczyn sercowych i niesercowych wyniosła, odpowiednio: 2,1% i 1,1% [9]. Odsetek objawowych, potwierdzonych angiograficznie zamknięć pomostów był równy 0,3% w ciągu ≤ 1 doby, 0,3% w ciągu 2–30 dni i 2,5% w trakcie 31–365 dni [9]. W badaniu SYNTAX w ciągu 5-letniej obserwacji MACCE wystąpiło u 26,9% pacjentów po CABG [15]. W obserwacji 5-letniej śmiertelność całkowita wyniosła 11,4%, częstość MI — 3,8%, częstość udarów mózgu — 3,7%, a częstość ponownej rewaskularyzacji — 13,7% [15].

Ciągły rozwój strategii chirurgicznych może w dalszym stopniu poprawiać wyniki po CABG. Nowe i udoskonalone techniki mogą obejmować rewaskularyzację tętniczą, stosowanie obu tętnic piersiowych wewnętrznych, brak klemowania aorty, technikę bezdotykową podczas pobierania pomostu żylnego i monitorowanie za pomocą ultrasonografii epiaortalnej w trakcie operacji oraz ocenę przepływu w pomoście. W metaanalizie 7 badań obejmujących 11 269 przypadków pojedynczych i 4693 obustronnych graftów z tętnicy piersiowej wewnętrznej wykazano, że zastosowanie obu tętnic piersiowych wewnętrznych wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem zgonu w obserwacji 4-letniej (HR 0,81; 95% CI 0,70–0,94) [42]. W badaniu *Arterial Revascularization Trial* (ART) nie potwierdzono jednak tego dowodu w obserwacji 5-letniej. W badaniu tym 3102 chorych randomizowano do zastosowania pojedynczego lub obustronnego pomostu z tętnicy piersiowej wewnętrznej. Nie wykazano żadnych różnic w zakresie śmiertelności między tymi dwoma metodami leczenia (HR 1,04; 95% CI 0,81–1,32) [43].

Poza wyborem graftu oraz innymi kwestiami technicznymi i proceduralnymi dalszą optymalizację wyników odległych po CABG można uzyskać poprzez poprawę prewencji wtórnej, uwzględniając pooperacyjne postępowanie farmakologiczne. Obecnie dostępne dowody wskazują na stałe korzyści z DAPT w ACS u pacjentów po CABG, w porównaniu z chorymi, u których wykonano PCI. Jednak stosowanie DAPT po CABG jest zmienne i znacząco rzadsze niż u pacjentów po PCI [9]. Wykazano również, że DAPT po CABG prawdopodobnie poprawia drożność pomostów [44–46]. Jakość tego dowodu jest jednak niska.

2.4. WYNIKI KRÓTKOTERMINOWE I ODLEGŁE U PACJENTÓW PO OSTRYM ZESPOLE WIEŃCOWYM LECZONYCH ZACHOWAWCZO

Pacjenci z ACS leczeni zachowawczo stanowią heterogenną populację charakteryzującą się wysoką częstością chorób współistniejących [47]. Na podstawie rejestrów i badań klinicznych stwierdzono u tych chorych zwiększoną chorobowość i śmiertelność, w porównaniu z pacjentami poddawanymi strategiom inwazyjnym [47].

W badaniu PLATO pacjenci wyjściowo leczeni zachowawczo byli starsi, częściej płci żeńskiej i częściej mieli cukrzycę, MI w wywiadzie, zastoinową niewydolność serca oraz punktację w skali TIMI NSTE-ACS > 2 w porównaniu z chorymi kierowanymi na leczenie inwazyjne [48]. Pacjenci zakwalifikowani do terapii zachowawczej charakteryzowali się wyjściowo niższą częstością zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI lub udarów mózgu niż osoby leczone

inwazyjnie, lecz krzywe zdarzeń uległy przecięciu po ok. 30 dniach i rozdzieliły się w dalszej obserwacji na niekorzyść chorych leczonych wyjściowo zachowawczo [48]. W trakcie całego badania śmiertelność całkowita była wyższa wśród osób zakwalifikowanych do terapii zachowawczej niż u pacjentów leczonych inwazyjnie [48].

Pacjenci leczeni bez rewaskularyzacji mogą być dalej przyporządkowani do grupy, w której wyjściowo wykonano koronarografię diagnostyczną oraz do grupy, w której nie przeprowadzono koronarografii. Ogólnie, chorzy z drugiej grupy charakteryzowali się wyższym ryzykiem kolejnych zdarzeń niedokrwiennych. Brak koronarografii w trakcie wyjściowej hospitalizacji był silnym czynnikiem predykcyjnym nawracających zdarzeń niedokrwiennych w ciągu 30-miesięcznej obserwacji [49]. W badaniu TRILOGY-ACS pacjenci z NSTE-ACS, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia bez rewaskularyzacji, byli losowo przypisani do grupy otrzymującej klopidogrel lub prasugrel [50]. Wśród osób w wieku < 75 lat u 3085 (42,6%) pacjentów wyjściowo wykonano koronarografię bez rewaskularyzacji, a 4185 chorych zostało bezpośrednio zakwalifikowanych do leczenia zachowawczego bez koronarografii. Pacjenci, u których nie przeprowadzono koronarografii, byli wyjściowo starsi, częściej płci żeńskiej, z niższą masą ciała i w cięższym stanie (tj. wyższy odsetek w klasie Killipa II–III) przy przyjęciu [51]. Po skorygowaniu pacjenci wyjściowo kierowani na koronarografię charakteryzowali się niższą częstością zgonów sercowo-naczyniowych, MI lub udaru mózgu w ciągu 30 miesięcy (HR 0,63; 95% CI 0,53–0,75), co głównie wynikało z istotnego obniżenia częstości zgonów sercowo-naczyniowych (HR 0,63; 95% CI 0,49–0,83) [51].

3.1. PODWÓJNA TERAPIA PRZECIWPŁYTKOWA W CELU PREWENCJI ZAKRZEPICY W STENCIE

Zakrzepica w stencie jest jednym z najpoważniejszych powikłań związanych z implantacją stentu. Jest silnie związana ze śmiertelnością i MI [52]. Definiuje się ją jako potwierdzoną, prawdopodobną lub możliwą [53]. Zakrzepica w stencie może występować w każdym czasie — od natychmiastowego po implantacji stentu do kilku lat po zabiegu [54]. Na podstawie czasu wystąpienia dzieli się ją na wczesną (≤ 30 dni), która składa się z ostrej (w ciągu pierwszych 24 h) i podostrej (2–30 dzień), późną (od 31 dni do 1 roku) i bardzo późną (> 1 roku). Kilka czynników klinicznych, angiograficznych i proceduralnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy w stencie [55]. Ich względny wpływ zależy głównie od czasu, który upłynął od procedury. Wewnątrznaczyniowe obrazowanie za pomocą optycznej koherentnej tomografii wykazało, że niedoprężenie stentu, brak przylegania rozpórek stentu do ściany naczynia i dyssekcja brzeżna powstała na krawędzi stentu są częściej związane z wczesną zakrzepicą w stencie, podczas gdy neoateroskleroza odgrywa istotną rolę w rozwoju bardzo późnej zakrzepicy w stencie [56]. Tym niemniej, zidentyfikowano odstawanie podłużne — malapozycję i brak pokrycia stentu jako najważniejsze czynniki związane z powstawaniem skrzepliny w przypadkach bardzo późnej zakrzepicy w stencie [57]. Ta obserwacja stanowi poparcie koncepcji, która zakłada, że suboptymalny wynik procedury może wpływać na wyniki odległe.

W kilku dedykowanych badaniach randomizowanych z połowy lat 90. udało się wykazać zdolność ASA i dodatkowo tiklopidiny (później zastąpionej klopidogrelem) do redukcji zarówno częstości zakrzepicy w stencie, jak i krwawienia, w porównaniu z doustną antykoagulacją, co było początkowym, standardowym leczeniem uzupełniającym po angioplastyce wieńcowej z implantacją stentu [58, 59]. Wysoka skuteczność DAPT stanowiła dodatkowy dowód na kluczową rolę płytek krwi w zakrzepicy w stencie w tętnicy wieńcowej [60]. Mimo że DAPT umożliwiała redukcję ryzyka zakrzepicy w stencie, nie miała wpływu na ryzyko restenozy w stencie, powodując tym samym powstanie pytania o rolę początkowego tworzenia skrzepliny w dalszym rozwoju neointimy [61]. Brak związku w zakresie klinicznych lub obrazowych punktów końcowych między zahamowaniem płytek krwi a powstawaniem neointimy był następnie potwierdzony w przypadku innych leków przeciwpłytkowych [62]. Wykazano, że nowe leki z grupy antagonistów $P2Y_{12}$, prasugrel i tikagrelor, były skuteczniejsze niż klopidogrel w zapobieganiu wczesnej i późnej zakrzepicy w stencie u pacjentów z ACS, nawet jeśli efekt ten był uzyskiwany za cenę większej podatności na krwawienie [63, 64]. Wyniki badania DAPT bezsprzecznie wykazały, że schemat DAPT jest skuteczniejszy niż ASA w monoterapii w zmniejszeniu częstości występowania bardzo późnej zakrzepicy w stencie [16].

Dlatego też obecnie dostępne dowody sugerują, że DAPT zmniejsza ryzyko zakrzepicy w stencie w całym spektrum czasowym — od zdarzeń ostrych do bardzo późnych.

3.2. PODWÓJNA TERAPIA PRZECIWPŁYTKOWA W CELU PREWENCJI WYSTĄPIENIA SPONTANICZNEGO ZAWAŁU SERCA

Pierwszorzędowym celem leczenia CAD jest zapobieganie wystąpieniu pierwszego lub nawracających zdarzeń wieńcowych, uwzględniając MI i związaną z tym śmiertelność. Ryzyko wystąpienia MI jest największe w trakcie fazy ostrej po ACS (ok. 5% w ciągu 30 dni) [65]. To wczesne ryzyko ulega redukcji w miarę upływu czasu, gdy pierwotne zdarzenie oddala się w czasie [66]. Mimo to stałe ryzyko wystąpienia spontanicznego MI utrzymuje się u pacjentów z CAD pomimo stosowania optymalnej farmakoterapii [67]. Po przebyciu ACS ryzyko kolejnego MI wynosi 5–7% rocznie w okresie od 30 dni do 12 miesięcy [68, 69] i 2–5% rocznie w okresie ponad 12 miesięcy [70] u pacjentów leczonych wyłącznie ASA. Dodanie antagonisty $P2Y_{12}$ wiąże się z istotnie niższym ryzykiem MI w obrębie obu przedziałów czasowych.

U pacjentów, którzy byli stabilni przez 1 rok lub dłużej po PCI, utrzymuje się rezydualne ryzyko wystąpienia MI, które w większości nie jest związane z samym stentem, lecz wiąże się raczej z postępem choroby i progresją zmian [71]. W badaniu DAPT zaobserwowano, że kontynuowanie stosowania tienopiridyny, klopidogrelu lub prasugrelu w połączeniu z ASA dłużej niż 1 rok po PCI wiązało się z 2-procentowym bezwzględnym zmniejszeniem ryzyka kolejnego MI w ciągu 18 miesięcy (2,1% *vs*. 4,1%; p < 0,001); 55% tego efektu nie było związane ze stentem. U pacjentów z ACS leczonych za pomocą PCI korzyści były większe (3% bezwzględnej redukcji ryzyka; 2,2% *vs*. 5,2%; p < 0,001) [16, 72]. W badaniu PEGASUS-TIMI 54 u chorych, którzy przebyli MI 1–3 lat wcześniej i byli leczeni tikagrelorem w połączeniu z ASA, stwierdzono 17-procentową względną redukcję MI, w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo i ASA (4,47% *vs*. 5,25%; p = 0,005) [70]. Największe korzyści (28% względnej redukcji; 4,9% *vs*. 6,2%; p = 0,0038) zaobserwowano w predefiniowanej analizie osób, które nie zaprzestały przyjmowania antagonisty $P2Y_{12}$ lub zaprzestały leczenia na okres maksymalnie 30 dni [73].

Dlatego też DAPT stosowana ponad 1 rok po MI lub po PCI wywiera większość korzyści poprzez zmniejszenie częstości spontanicznych MI, które wiążą się z ok. 15-procentową śmiertelnością [74]. Tym niemniej, ze względu na fakt, że stałe leczenie przeciwpłytkowe jest związane z podwyższonym ryzykiem krwawienia, konieczna jest ocena ryzyka i potencjalnych korzyści. W porównaniu z samym ASA stosowanie DAPT ponad 1 rok u stabilnych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z MI w wywiadzie może potencjalnie zmniejszać liczbę zdarzeń niedokrwiennych, z uwzględnieniem istotnej redukcji częstości punktów końcowych w postaci zgonu sercowo-naczyniowego, kolejnego MI i udaru mózgu. W porównaniu z ASA w monoterapii stosunek korzyści/ryzyka związanego z DAPT powyżej 1 roku u stabilnych pacjentów po PCI może w dużej mierze zależeć od wskazań do procedury lub wcześniejszego wywiadu chorób układu sercowo-naczyniowego, bez dowodów na redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej i prawdopodobnie z wyższą częstością zgonów z przyczyn nie-sercowo-naczyniowych u chorych poddawanych leczeniu z powodu stabilnej CAD.

3.3. PODWÓJNA TERAPIA PRZECIWPŁYTKOWA I ŚMIERTELNOŚĆ

Większość spodziewanych korzyści związanych ze stosowaniem DAPT w obserwacji odległej wynika prawdopodobnie z zapobiegania MACCE i zakrzepicy w stencie — oba te parametry potencjalnie korzystnie wpływają na śmiertelność sercowo-naczyniową. Nie ma powodu do stosowania DAPT w celu pozytywnego wpływu na śmiertelność nie-sercowo-naczyniową. Z kolei istnieją obawy, że podwyższone ryzyko ciężkiego krwawienia może potencjalnie zwiększać śmiertelność nie-sercowo-naczyniową. Istnieją silne dowody, że skojarzone leczenie przeciwpłytkowe powoduje wzrost krwawień, które mają silny związek ze śmiertelnością [75, 76], zarówno sercowo-naczyniową, jak i nie-sercowo-naczyniową.

Jak dotąd, dowody na wpływ DAPT na śmiertelność są niejasne i mogą odzwierciedlać ryzyko przyszłych zdarzeń niedokrwiennych, w większości zależnych od obrazu przy przyjęciu, poprzez przewidywaną podatność na krwawienie związaną z przedłużoną DAPT, co jest spójne w obrębie obrazu klinicznego przy przyjęciu (ACS *vs*. stabilna CAD).

Pacjenci z ACS. W badaniu CURE zaobserwowano korzystny wpływ DAPT składającej się z klopidogrelu i ASA w porównaniu z ASA i placebo w zakresie redukcji MACE, lecz nie odnotowano korzyści dotyczących przeżycia [68]. W dwóch kolejnych badaniach porównano DAPT przy zastosowaniu nowszych doustnych antagonistów $P2Y_{12}$. W badaniu TRITON-TIMI 38 oceniono prasugrel *vs*. klopidogrel u pacjentów z ACS poddawanych PCI, którzy otrzymywali ASA. Stwierdzono redukcję MACE, lecz nie odnotowano efektów w zakresie śmiertelności [77]. W badaniu PLATO porównano tikagrelor z klopidogrelem u chorych z ACS i zaobserwowano zmniejszenie częstości MACE, jak również redukcję śmiertelności całkowitej (5,9% *vs*. 4,5%; p < 0,001) oraz sercowo-naczyniowej (5,1% *vs*. 4%; p = 0,001) [47].

Pacjenci po MI. W badaniu CHARISMA porównano klopidogrel z placebo u pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju zmian miażdżycowo-zakrzepowych z powodu rozkładu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego lub u pacjentów z jawną chorobą na podłożu miażdżycowym (CAD, choroba naczyniowo-mózgowa lub choroba tętnic obwodowych). Pierwszorzędowy punkt końcowy badania nie uległ redukcji [78]. Analiza *post-hoc* skupiona na pacjentach z wywiadem wcześniejszych zdarzeń, obejmujących MI w wywiadzie, pozwoliła zidentyfikować prawdopodobne zmniejszenie częstości MACE, lecz nie odnotowano redukcji śmiertelności sercowo-naczyniowej lub całkowitej [79].

Ostatnio w badaniu PEGASUS nie wykazano redukcji śmiertelności ogólnej, jednak zaobserwowano trend w kierunku zmniejszonej śmiertelności sercowo-naczyniowej (gdy dwie dawki były analizowane zbiorczo) (HR 0,85; 95% CI 0,71–1.00; p = 0,06), co było spójne z wynikami dotyczącymi redukcji zdarzeń niezakończonych zgonem [70].

W metaanalizie randomizowanych badań porównujących stosowanie DAPT > 1 roku z ASA w monoterapii u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z wywiadem MI wykazano, że wydłużona DAPT powodowała zmniejszenie ryzyka MACE w porównaniu z samym ASA (6,4% *vs*. 7,5%; RR 0,78; 95% CI 0,67–0,90; p = 0,001) i redukcję ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego (2,3% *vs*. 2,6%; RR 0,85; 95% CI 0,74–0,98; p = 0,03), bez wzrostu śmiertelności z przyczyn nie-sercowo-naczyniowych (1,66% *vs*. 1,55%; RR 1,03; 95% CI 0,86–1,23; p = 0,76). Odpowiadający temu wpływ DAPT na śmiertelność całkowitą przyniósł nieistotną RR wynoszącą 0,92 (95% CI 0,83–1,03; p = 0,13). Dlatego też w porów-

naniu z ASA w monoterapii DAPT stosowana ponad 1 rok u stabilnych pacjentów wysokiego ryzyka z MI w wywiadzie może potencjalnie obniżać częstość zdarzeń niedokrwiennych, obejmując istotną redukcję w zakresie indywidualnych punktów końcowych, uwzględniając zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, ponowny MI i udar mózgu.

Pacjenci po PCI. W badaniu DAPT wykazano graniczny wzrost śmiertelności wraz z wydłużaniem się czasu stosowania DAPT; śmiertelność całkowita wynosiła 2% w grupie kontynuującej terapię tienopiridyną ponad 1 rok i 1,5% w grupie otrzymującej placebo (HR 1,36; 95% CI 1,0–1,85; p = 0,05) [16].

Dokonując dalszego przeglądu przyczyn zgonów, wykazano, że odsetek śmiertelności całkowitej wyniósł 1,9% i 1,5% (kontynuowana terapia tienopiridyną *vs*. placebo; p = 0,07). Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych była równa 1% *vs*. 1% (p = 0,97); a śmiertelność nie-sercowo-naczyniowa — 0,9% *vs*. 0,5% (p = 0,01) w ciągu okresu randomizacji [81]. Częstość poważnych krwawień wynosiła 0,2% *vs*. 0,1% (p = 0,81), a zgonów związanych z jakimkolwiek epizodem krwawienia — 0,3% *vs*. 0,2% (p = 0,36). Częstość zachorowań na nowotwór nie różniła się w obrębie grup (2% *vs*. 1,6%; p = 0,12). Zgony związane z nowotworem wystąpiły u 0,6% *vs*. 0,3% (p = 0,02) pacjentów i były rzadko związane z krwawieniem (0,1% *vs*. 0%; p = 0,25). Po wykluczeniu zdarzeń występujących u osób chorych na nowotwór rozpoznany przed włączeniem do badania odsetki te wyniosły 0,4% *vs*. 0,3% (p = 0,16).

W celu uzyskania informacji na temat dokładnych implikacji tej obserwacji przeprowadzono kilka metaanaliz. W pierwszej z nich, obejmującej badanie DAPT i inne badania z wydłużonym stosowaniem DAPT (> 6 miesięcy), u pacjentów z różnymi zaburzeniami kardiologicznymi (tj. nieograniczona do chorych po PCI) nie wykazano ewidentnego wpływu na śmiertelność w porównaniu z ASA w monoterapii lub krótkotrwałą DAPT (≤ 6 miesięcy), a kontynuowane leczenie nie wiązało się z wystąpieniem różnic w zakresie śmiertelności całkowitej (HR 1,05; 95% CI 0,96–1,19; p = 0,33) [82]. Podobnie, nie stwierdzono istotnych zmian w zakresie śmiertelności sercowo-naczyniowej (HR 1,01; 95% CI 0,93–1,12; p = 0,81) i nie-sercowo-naczyniowej (HR 1,04; 95% CI 0,90–1,26; p = 0,66) w zależności od wydłużonego czasu stosowania leku *vs*. skróconego okresu DAPT lub ASA w monoterapii.

W sieciowej metaanalizie badań porównano krótszy (≤ 1 roku) *vs*. dłuższy (≥ 1 roku) okres stosowania DAPT po implantacji DES [83]: w sparowanej metaanalizie częstościowej wykazano, że krótsza DAPT wiązała się z niższą śmiertelnością całkowitą w porównaniu z dłuższym okresem leczenia (HR 0,82; 95% CI 0,69–0,98; p = 0,02; NNT = 325), bez widocznej istotnej zmienności w obrębie badań. Obniżoną śmiertelność przy krótszym stosowaniu DAPT, w porównaniu z dłuższym okresem leczenia, przypisano niższej śmiertelności nie-sercowej (HR 0,67; 95% CI 0,51–0,89; p = 0,006; NNT = 347), z podobną śmiertelnością sercową (HR 0,93; 95% CI 0,73–1,17; p = 0,52). Dłuższe stosowanie DAPT wiązało się z redukcją MACE i zakrzepicy w stencie kosztem wzrostu śmiertelności całkowitej [83]. Co ważne, przy wykluczeniu badania DAPT z tej analizy zaobserwowano redukcję wpływu krótszej *vs*. dłuższa DAPT na śmiertelność, mimo zachowania zgodności kierunku (HR 0,86; 95% CI 0,69–1,06), co sugeruje że na obserwacje dotyczące śmiertelności miały wpływ nie tylko wyniki tego pojedynczego dużego RCT.

W listopadzie 2015 r. FDA dokonała własnego przeglądu badania DAPT i innych dużych, długoterminowych badań klinicznych z klopidogrelem, z dostępnymi danymi dotyczącymi częstości zgonów, zgonów z powodu nowotworu lub nowotworu zgłoszonego jako zdarzenie niepożądane [84]. Przeprowadzono metaanalizę innych długoterminowych badań w celu oceny wpływu klopidogrelu na częstość zgonów z wszystkich przyczyn. Wyniki wskazują, że długotrwałe (≥ 12 miesięcy) stosowanie DAPT z klopidogrelem i ASA wydaje się nie zmieniać całkowitego ryzyka zgonu w porównaniu z krótkotrwałą (≤ 6 miesięcy) DAPT z klopidogrelem i ASA lub ASA w monoterapii. Nie zaobserwowano również żadnego ewidentnego wzrostu ryzyka zgonów związanych z nowotworem lub zdarzeń niepożądanych związanych z nowotworem przy długoterminowym stosowaniu DAPT.

Natomiast w metaanalizach Giustino i wsp. [85] (OR dla śmiertelności całkowitej; 0,82; 95% CI 0,67–1,01) i Navarese i wsp. [86] (OR dla śmiertelności całkowitej: 0,77; 95% CI 0,6–0,98) zasugerowano występowanie niższej śmiertelności całkowitej przy zastosowaniu krótszej DAPT. Nowsza metaanaliza obejmująca 11 RCT, do których włączono 33 051 pacjentów w przeważającej większości otrzymujących DES nowszej generacji, również dostarczyła słabych dowodów na zwiększoną śmiertelność przy wydłużeniu DAPT [87].

Ogólnie, dostępne dowody przemawiają ze tym, że po ACS korzyści z zastosowania wydłużonej DAPT w zakresie zapobiegania zdarzeniom niedokrwiennym nie są prawdopodobnie lub są jedynie częściowo równoważone przez podwyższoną śmiertelność nie-sercowo-naczyniową [80]. Z kolei wydłużona DAPT u pacjentów ze stabilną CAD nie powoduje redukcji śmiertelności sercowo-naczyniowej i może prowadzić do zwiększenia śmiertelności całkowitej poprzez wzrost liczby zgonów nie-sercowo-naczyniowych, więc korzyści w zapobieganiu zakrzepicy w stencie i MACE są równoważone przez krwawienie. Zgodnie z tą interpretacją subanaliza badania DAPT wykazała, że dla złożonego punktu końcowego obejmującego MACCE kontynuowanie stosowania tienopiridyny wiązało się z podobnymi korzyściami, w większym stopniu wyrażonymi u pacjentów z MI (3,9% *vs*. 6,8%; HR 0,56; 95% CI 0,42–0,76; p < 0,001) w porównaniu z osobami bez MI (4,4% *vs*. 5,3%; HR 0,83; 95% CI 0,68–1,02; p = 0,08), z dodatnim testem dla interakcji (p = 0,03) [72]. Wśród pacjentów z MI śmiertelność całkowita

była równa 1,4% w grupie kontynuującej terapię *vs*. 1,6% w grupie stosującej placebo (HR 0,87; 95% CI 0,50–1,50; p = 0,61). Wśród chorych bez MI częstość zgonów wynosiła 2,1% w grupie kontynuującej przyjmowanie leku z grupy tienopiridyn *vs*. 1,5% w grupie stosującej placebo (HR 1,43; 95% CI 1,02–2,00; p = 0,04; efekt dla interakcji MI *vs*. bez MI p = 0,13; p_{int} = 0,12 dla MI *vs*. bez MI) [72].

Dlatego też, w porównaniu z ASA w monoterapii, wskaźnik korzyści do ryzyka związany z zastosowaniem DAPT przez ponad 1 rok u stabilnych pacjentów po PCI może w dużym stopniu zależeć od wskazań do procedury lub wywiadu wcześniejszych rewaskularyzacji, bez dowodów na obniżoną śmiertelność sercowo-naczyniową i możliwą, wyższą śmiertelność nie-sercowo-naczyniową u chorych leczonych z powodu stabilnej CAD.

3.4. BEZPIECZEŃSTWO PODWÓJNEJ TERAPII PRZECIWPŁYTKOWEJ

Bezpieczeństwo DAPT, gdy czas jej trwania jest krótszy niż 1 rok. Po raz pierwszy w badaniu CURE pojawił się czas trwania DAPT wynoszący 1 rok. W badaniu tym pacjenci z NSTE-ACS otrzymujący ASA byli randomizowani do grupy leczonej klopidogrelem (dawka nasycająca — 300 mg, następnie 75 mg dziennie) lub placebo przez 3–12 miesięcy [68]. Średni czas stosowania DAPT w ramieniu eksperymentalnym wyniósł 9 miesięcy. W badaniu CREDO pacjentów leczonych za pomocą PCI poddano następnie ocenie po wydużeniu czasu trwania DAPT do 12 miesięcy. W badaniu tym 67% chorych miało ACS [69]. Po 1 roku zaobserwowano 1-procentowy bezwzględny wzrost częstości poważnych krwawień w badaniu CURE (3,7% *vs*. 2,7%; p < 0,001) i 2,1-procentowy bezwzględny wzrost w zakresie poważnych krwawień w badaniu CREDO (8,8% *vs*. 6,7%; p = 0,07) u pacjentów leczonych ASA i klopidogrelem w porównaniu z ASA i placebo.

Te dwa badania pozwoliły uznać czas trwania DAPT przez 12 miesięcy jako leczenie referencyjne po ACS, co następnie stało się okresem referencyjnym dla stosowania DAPT po implantacji DES, bez względu na postać kliniczną CAD w trakcie PCI.

Niedawno w 10 randomizowanych badaniach oceniano skrócony czas trwania DAPT (≤ 6 miesięcy) po stentowaniu w porównaniu z przynajmniej 12-miesięcznym okresem terapii [88–97]. Zbiorcze analizy 7 badań obejmujących 15 378 pacjentów wykazały, że krótkotrwała DAPT, w porównaniu z 12-miesięczną DAPT, wiązała się z ok. 40-procentową redukcją ryzyka poważnych krwawień zgodnie z definicją w ramach poszczególnych badań, z częstością zdarzeń wynoszącą odpowiednio: 0,35% (28/7975) i 0,61% (49/8020) (OR 0,58; 95% CI 0,36–0,92; p = 0,02; I^2 = 0%); odpowiadająca wartość NNT w celu zapobiegnięcia poważnemu krwawieniu była równa 385 [86, 98]. Wyniki pozostały bardzo spójne, gdy dla poważnego krwawienia przyjęto definicję TIMI (OR 0,49; 95% CI 0,26–0,94; p = 0,03; I^2 = 0%).

Niedawno w badaniu *Evaluate and Effectiveness of the Tivoli DES and the Firebird DES for Treatment of Coronary Revascularization* (I-LOVE-IT 2), do którego włączono 909 pacjentów na 6 miesięcy i 920 chorych na 12 miesięcy stosowania DAPT po implantacji DES, częstość krwawień w skali BARC ≥ 3 punktów po 1 roku wynosiła odpowiednio: 0,7% i 1,2% (p = 0,21) [95]. Wreszcie, w badaniu *Impact of Intravascular Ultrasound Guidance on Outcomes of XIENCE PRIME Stents in Long Lesions* (IVUS XPL) ryzyko poważnych krwawień zdefiniowane wg skali TIMI wynosiło odpowiednio, 0,7% *vs*. 1,0% (p = 0,56) w ramieniu 6-miesięcznej i 12-miesięcznej DAPT [96].

Bezpieczeństwo stosowania DAPT, gdy czas jej trwania jest dłuższy niż 1 rok. W badaniu CHARISMA nie zaobserwowano istotnej redukcji efektów niedokrwiennych po medianie okresu obserwacji wynoszącej 28 miesięcy z DAPT. W badaniu tym jednak odnotowano 0,4-procentowy bezwzględny wzrost częstości ciężkich krwawień (1,7% *vs*. 1,3%; p = 0,09) i 0,8-procentowy bezwzględny wzrost częstości umiarkowanych krwawień (2,1% *vs*. 1,3%; p < 0,001) zgodnie ze skalą GUSTO [78].

W 6 badaniach dotyczących stentów, obejmujących przede wszystkim pacjentów z elektywnie implantowanym DES, porównano wydłużone (18–48 miesięcy) stosowanie DAPT z 6–12-miesięcznym okresem DAPT [16, 89, 92, 99–101]. Wydłużone lub rozszerzone DAPT na dodatkowe 18–36 miesięcy u pacjentów leczonych DES skutkowało ok. 1-procentowym bezwzględnym i 60-procentowym względnym wzrostem częstości powikłań krwotocznych [87]. W największym z tych 6 badań (badanie DAPT) wydłużone stosowanie DAPT wiązało się z, odpowiednio, 0,2- i 0,7-procentowym bezwzględnym wzrostem częstości poważnych (p = 0,15) i umiarkowanych krwawień w skali GUSTO (p = 0,004) [16].

W badaniu PEGASUS-TIMI 54 zaobserwowano, że w ciągu 3-letniej obserwacji stosowanie tikagreloru w dawce 60 mg dwa razy dziennie skutkowało zwiększeniem bezwzględnego ryzyka o 1,2% i dwukrotnym wzrostem ryzyka względnego poważnych krwawień w skali TIMI *vs*. placebo (HR 2,32; 95% CI 1,68–3,21; p < 0,001) [70].

Dlatego też obecnie dostępne dowody przemawiają za tym, że ryzyko krwawienia u pacjentów stosujących DAPT jest proporcjonalnie związane z jego czasem trwania zarówno w ciągu 1 roku, jak i w okresie ponad 1 roku leczenia. Ze względu na fakt, że korzyści z wydłużenia DAPT, zwłaszcza w odniesieniu do punktów końcowych dotyczących śmiertelności, wydają się zależeć od wcześniejszego wywiadu sercowo-naczyniowego (takiego jak ACS/MI w wywiadzie *vs*. stabilna CAD), niezbędne jest zastosowanie zindywidualizowanego podejścia na podstawie oceny ryzyka niedokrwienia *vs*. krwawienia.

Dodatkowa tabela 1A. Badania oceniające różnych antagonistów $P2Y_{12}$ lub różne czasy trwania podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT). W celu zapewnienia przejrzystego i możliwego do porównania przeglądu dostępnych dowodów naukowych wybrano badania kliniczne oceniające i porównujące różnych antagonistówy $P2Y_{12}$ lub różne czasy trwania DAPT. W obrębie każdego losowo wybranego ramienia badania zdefiniowano słabsze i silniejsze strategie terapii przeciwpłytkowej, opierając się na przewidywanej wyższej bądź niższej skuteczności randomizowanego leczenia. Przedstawiono ryzyko względne (RR) dla złożonego punktu końcowego w przypadku niedokrwienia, punktu końcowego w przypadku krwawienia i śmiertelności względem silniejszego w porównaniu ze słabszym leczeniem przeciwpłytkowym. Kliniczne punkty końcowe uzyskano z wcześniej opublikowanych danych lub bezpośrednio od autorów badań i wybrano w celu ujednolicenia definicji punktu końcowego w obrębie badań klinicznych (definicję zastosowanych punktów końcowych niedokrwienia i krwawienia przedstawiono w uzupełniającej tabeli 1B). W celu przedstawienia strategii poszczególnych badań zastosowano wskaźnik *number needed to treat* (NNT, tj. liczbę pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu — przyp. tłum.). Wskaźnik ten obliczono bezpośrednio z oszacowania ryzyka względnego, biorąc pod uwagę częstość zdarzeń dla każdej populacji, co zostało wcześniej opisane przez Smeeth i wsp. (BMJ 1999; 318: 15481551). W celu rozszerzenia tych wyników na populacje wysokiego i niskiego ryzyka standardową częstość zdarzeń w ciągu 1 roku zdefiniowano następująco: wysokie vs. niskie ryzyko niedokrwienia w ciągu 1 roku (niskie ryzyko niedokrwienia: 2% rocznie; wysokie ryzyko niedokrwienia: 10% rocznie); wysokie vs. niskie ryzyko krwawienia w ciągu 1 roku (niskie ryzyko krwawienia: 0,5% rocznie; wysokie ryzyko krwawienia: 2,5% rocznie) oraz wysokie vs. niskie ryzyko zgonu w ciągu 1 roku (niskie ryzyko zgonu: 1% rocznie; wysokie ryzyko zgonu: 3% rocznie). Wskaźnik NNT obliczony z uwzględnieniem tych standaryzowanych częstości zdarzeń odpowiada efektowi teoretycznemu każdej badanej strategii w populacjach wysokiego/niskiego ryzyka

Badanie	NIEDOKRWIENIE			KRWAWIENIE			ŚMIERTELNOŚĆ		
	Ryzyko względne punktu końcowego dla niedokrwienia[a]	Niskie ryzyko niedokrwienia (2% rocznie)	Wysokie ryzyko niedokrwienia (10% rocznie)	Ryzyko względne punktu końcowego dla krwawienia[b]	Niskie ryzyko krwawienia (0,5% rocznie)	Wysokie ryzyko krwawienia (2,5% rocznie)	Ryzyko względne dla śmiertelności	Niskie ryzyko śmiertelności (1% rocznie)	Wysokie ryzyko śmiertelności (3% rocznie)
	RR	NNT	NNT	RR	NNT	NNT	RR	NNT	NNT
CURE [68]	0,80 (0,72–0,90)	250	50	1,38 (1,13–1,67)	526	105	0,92 (0,81–1,06)	1240	413
CREDO [69]	0,74 (0,57–0,95)	192	38	1,39 (1,04–1,87)	513	103	0,75 (0,41–1,39)	400	133
CHARISMA [78]	0,93 (0,83–1,05)	714	143	1,25 (0,97–1,61)	800	160	0,99 (0,86–1,14)	10 000	3333
CHARISMA, MI w wywiadzie [79]	0,83 (0,72–0,96)	292	58	1,11 (0,81–1,54)	1754	351	0,91 (0,76–1,09)	1111	370
TRITON [77]	0,81 (0,73–0,90)	263	53	1,31 (1,11–1,56)	645	129	0,95 (0,78–1,16)	2000	667
PLATO [47]	0,84 (0,77–0,92)	313	63	1,25 (1,03–1,53)	800	160	0,78 (0,69–0,89)	455	152
REAL/ZEST LATE [100]	1,84 (0,99–3,45)	60	12	2,96 (0,31–28,5)	102	20	1,52 (0,75–3,5)	192	64
PRODIGY [92]	0,98 (0,72–1,34)	2500	500	1,80 (0,96–3,38)	251	50	1,00 (0,72–1,40)	NA	NA
EXCELLENT [88]	0,86 (0,43–1,73)	368	74	2,50 (0,78–7,70)	133	27	1,75 (0,51–5,88)	133	44
RESET [93]	1,32 (0,58–3,01)	155	31	2,01 (0,69–5,87)	199	40	1,60 (0,52–4,87)	167	56
TRILOGY ACS [50]	0,96 (0,86–1,07)	1250	250	1,28 (0,95–1,73)	714	143	0,94 (0,82–1,08)	1667	556
OPTIMIZE [90]	0,89 (0,64–1,24)	472	94	1,29 (0,83–2,01)	678	136	1,05 (0,69–1,59)	2000	667
DAPT [16]	0,71 (0,59–0,85)	172	34	1,61 (1,21–2,15)	328	66	1,36 (1,00–1,85)	278	93
DAPT, EES [102]	0,89 (0,67–1,18)	455	91	1,79 (1,15–2,80)	253	51	1,80 (1,11–2,92)	125	42
DES LATE [103]	1,06 (0,74–1,51)	833	167	1,41 (0,83–2,38)	488	98	1,41 (0,91–2,22)	244	81
ARCTIC-Interruption [99]	0,84 (0,47–1,51)	313	63	3,84 (1,10–14,3)	70	14	1,32 (0,49–3,55)	313	104
SECURITY [94]	0,78 (0,47–1,28)	225	45	1,49 (0,58–3,84)	408	82	1,10 (0,37–3,28)	1100	367
PEGASUS Tikagrelor 90 [104]	0,85 (0,75–0,96)	333	67	2,69 (1,96–3,70)	118	24	1,00 (0,86–1,16)	NA	NA
PEGASUS Tikagrelor 60 [104]	0,84 (0,74–0,95)	313	63	2,32 (1,68–3,21)	152	30	0,89 (0,76–1,04)	909	303
PEGASUS Tikagrelor 60 [73] (kontynuacja leczenia)	0,75 (0,61–0,92)	200	40	3,43 (2,10–5,60)	82	16	0,80 (0,60–1,06)	500	167
ISAR SAFE [91]	1,09 (0,62–1,91)	556	111	2,17 (0,82–5,55)	171	34	1,51 (0,61–3,70)	196	65
ITALIC [89]	2,09 (0,63–6,94)	46	9	1,05 (0,31–3,64)	4000	800	0,25 (0,03–2,22)	133	44
I-LOVE-IT 2 [95]	1,17 (0,68–1,35)	294	59	0,85 (0,47–1,56)	1333	267	1,20 (0,59–2,42)	375	125
OPTIDUAL [101]	0,66 (0,39–1,11)	147	29	0,89 (0,48–1,67)	1818	364	0,65 (0,34–3,70)	286	95

EES — stent uwalniający ewerolimus; MI — zawał serca. Rozwinięcia akronimów nazw badań znajdują się na liście skrótów i akronimów na początku niniejszych wytycznych.
Zielony kolor oznacza korzyści z silniejszego leczenia przeciwpłytkowego w porównaniu ze słabszym.
Czerwony kolor oznacza szkodliwość wynikającą z silniejszego leczenia przeciwpłytkowego w porównaniu ze słabszym.
Pogrubione liczby oznaczają istotny wpływ silniejszego leczenia w porównaniu ze słabszym w obrębie poszczególnych badań.
Nie uwzględniono badań NIPPON i IVUS-XPL, gdyż w momencie redagowania niniejszego artykułu nie były dostępne informacje dotyczące punktu końcowego odnoszącego się do niedokrwienia.
[a]Zdefiniowano jako połączenie zgonu sercowego/sercowo-naczyniowego/naczyniowego lub z przyczyn ogólnych, zawału serca lub udaru mózgu. W jednym badaniu (ARCTIC-Interruption) przyjęto następującą definicję: zgon z jakiejkolwiek przyczyny, jakikolwiek ostry zespół wieńcowy, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny
[b]Zdefiniowano jako ciężkie lub lekkie krwawienie w skali *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI), ciężkie krwawienie w skali TIMI lub inne umiarkowane lub ciężkie krwawienie

Dodatkowa tabela 1B. Badania oceniające stosowanie różnych antagonistów $P2Y_{12}$ w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym lub schemat długotrwałej podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT) w porównaniu z brakiem DAPT lub schematem krótszej DAPT

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Randomizacja	Punkt końcowy niedokrwienia	Punkt końcowy krwawienia	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Wyniki
CURE [68]	Wiek > 21 lat Podejrzenie UA lub NSTEMI Przyjęcie pacjenta w okresie < 24 h od początku wystąpienia objawów Zmiany w EKG odpowiadające niedokrwieniu lub podwyższone stężenia enzymów sercowych bądź troponiny I lub T > 2 × GGN	Wysokie ryzyko krwawienia Przeciwwskazania do leczenia przeciwkrzepliwego lub przeciwpłytkowego Niewydolność serca — IV klasa wg NYHA Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze Aktualne stosowanie leków przeciwkrzepliwych, klopidogrelu, tiklopidyny lub NSAID bądź inhibitora GP IIb/IIIa w ciągu 3 dni PCI lub CABG w ciągu 3 ostatnich miesięcy Ciężka małopłytkowość lub neutropenia w wywiadzie	klopidogrel vs. placebo	Zgon z przyczyn sercowych, MI lub udar mózgu	Poważne krwawienie zdefiniowane jako krwawienie powodujące inwalidztwo, krwawienie do gałki ocznej prowadzące do utraty wzroku lub krwawienie wymagające przetoczenia przynajmniej 2 j. krwi	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI niezakończony zgonem lub udar mózgu	klopidogrel powodował redukcję wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego o 20%
CREDO [69]	Pacjenci w wieku > 21 lat Pacjenci przyjmowani z objawową CAD, z obiektywnymi dowodami na niedokrwienie (np. objawami dławicy piersiowej lub dodatnim testem obciążeniowym bądź dynamicznymi zmianami w EKG, kierowani na PCI w trybie elektywnym lub pilnym w celu wykonania konwencjonalnej angioplastyki i/lub pierwotnej implantacji stentu do tętnicy wieńcowej)	Aktywne krwawienie wewnętrzne lub skaza krwotoczna w wywiadzie Zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej > 50% Anatomia tętnic wieńcowych niepozwalająca na implantację stentu Zaplanowana, etapowa procedura interwencyjna Nieudana PCI w ciągu ostatnich 2 tygodni Zawał serca z załamkiem Q w ciągu ostatnich 24 h Kreatynina w surowicy ≥ 3 mg/dl ALT/AST > 3 × GGN Inhibitor GP IIb/IIIa w ciągu ostatnich 7 dni Konieczność długotrwałego stosowania leku przeciwkrzepliwego lub NSAID Przeciwwskazania do terapii przeciwkrzepliwej i przeciwpłytkowej	28 dni *vs.* 12 miesięcy DAPT (klopidogrel + ASA)	Zgon, MI lub udar mózgu	Poważne krwawienie zdefiniowane jako krwawienie wewnątrzczaszkowe lub krwawienie związane ze spadkiem stężenia hemoglobiny > 5 g/dl bądź spadek hematokrytu o przynajmniej 15%	Zgon z jakiejkolwiek przyczyny, MI lub pilna rewaskularyzacja docelowego naczynia	klopidogrel powodował redukcję w zakresie wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego o 26,9%

→

Dodatkowa tabela 1B (cd.). Badania oceniające stosowanie różnych antagonistów $P2Y_{12}$ w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym lub schemat długotrwałej podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT) w porównaniu z brakiem DAPT lub schematem krótszej DAPT

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Randomizacja	Punkt końcowy niedokrwienia	Punkt końcowy krwawienia	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Wyniki
CHARISMA [78]	Pacjenci w wieku ≥ 45 lat i z przynajmniej jednym z niżej wymienionych: • udokumentowana choroba wieńcowa i/lub • udokumentowana choroba naczyniowo-mózgowa i/lub • udokumentowana objawowa choroba tętnic obwodowych i/lub • dwa duże lub jeden duży i dwa małe bądź trzy małe czynniki ryzyka (duże czynniki ryzyka: cukrzyca typu 1 lub 2; nefropatia cukrzycowa; ABI < 0,9; bezobjawowe zwężenie tętnicy szyjnej ≥ 70%; obecność przynajmniej jednej blaszki miażdżycowej w tętnicy szyjnej; małe czynniki ryzyka: SBP ≥ 150 mm Hg mimo leczenia, hipercholesterolemia pierwotna, aktualne palenie tytoniu: > 15 papierosów dziennie, płeć męska — wiek ≥ 65 lat lub płeć żeńska — wiek ≥ 70 lat)	Konieczność stosowania klopidogrelu: niedawno przebyty NSTE-ACS lub ocena badacza, że pacjent przez długi czas będzie wymagał leczenia klopidogrelem Konieczność długotrwałego stosowania ASA w dużych dawkach (> 162 mg/dobę) lub NSAID (z wyjątkiem inhibitorów COX-2) Aktualne stosowanie innych doustnych leków przeciwzakrzepowych z intencją ich długotrwałego przyjmowania (np. OAC) Zaplanowana procedura rewaskularyzacji	klopidogrel vs. placebo	Zgon z przyczyn sercowych, MI lub udar mózgu	Ciężkie krwawienie na podstawie skali GUSTO	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI lub udar mózgu	Bez istotnej różnicy
TRITON [77]	Zaplanowana PCI przy znanej anatomii z powodu: UA/NSTEMI umiarkowanego-wysokiego ryzyka lub STEMI: < 14 dni (niedokrwienie lub postępowanie zachowawcze) lub STEMI: pierwotna PCI	Ciężkie choroby współistniejące Zwiększone ryzyko krwawienia Udar krwotoczny w wywiadzie lub jakikolwiek udar w ciągu < 3 miesięcy Jakakolwiek pochodna tienopirydyny w ciągu 5 dni	prasugrel vs. klopidogrel	Zgon z przyczyn sercowych, MI lub udar mózgu	Poważne lub lekkie krwawienie w skali TIMI niezwiązane z CABG	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem	prasugrel powodował redukcję w zakresie wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego o 19%

→

Dodatkowa tabela 1B (cd.). Badania oceniające stosowanie różnych antagonistów $P2Y_{12}$ w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym lub schemat długotrwałej podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT) w porównaniu z brakiem DAPT lub schematem krótszej DAPT

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Randomizacja	Punkt końcowy niedokrwienia	Punkt końcowy krwawienia	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Wyniki
PLATO [47]	ACS z lub bez uniesienia odcinka ST z początkiem objawów w ciągu ostatnich 24 h. W przypadku ACS bez uniesienia odcinka ST musiały być spełnione przynajmniej dwa kryteria z niżej wymienionych: • zmiany niedokrwienne w EKG wskazujące na niedokrwienie • dodatni wynik biomarkerów oznaczający martwicę • jeden z kilku czynników ryzyka (wiek ≥ 60 lat; MI lub CABG w wywiadzie; CAD ze zwężeniem wynoszącym ≥ 50% w przynajmniej dwóch naczyniach; udar niedokrwienny lub TIA w wywiadzie, zwężenie tętnicy szyjnej wynoszące przynajmniej 50% lub rewaskularyzacja naczyń mózgowych; cukrzyca; choroba tętnic obwodowych lub przewlekła dysfunkcja nerek zdefiniowana jako klirens kreatyniny < 60 ml/min/1,73 m^2 powierzchni ciała) W przypadku ACS z uniesieniem odcinka ST musiały być spełnione dwa następujące kryteria: utrzymujące się uniesienie odcinka ST wynoszące przynajmniej 0,1 mV w co najmniej dwóch sąsiadujących odprowadzeniach lub nowy blok lewej odnogi pęczka Hisa i intencja wykonania pierwotnej PCI	Jakiekolwiek przeciwwskazania do stosowania klopidogrelu, leczenie fibrynolityczne w ciągu 24 h przed randomizacją, konieczność stosowania doustnych leków przeciwkrzepliwych, zwiększone ryzyko bradykardii i jednoczesne stosowanie silnego inhibitora lub aktywatora cytochromu P450 3A	tikagrelor *vs.* klopidogrel	Zgon z przyczyn naczyniowych, MI lub udar mózgu	Poważne krwawienie w skali TIMI niezwiązane z CABG	Zgon z przyczyn naczyniowych, MI lub udar mózgu	tikagrelor powodował redukcję wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego o 16%

→

Dodatkowa tabela 1B (cd.). Badania oceniające stosowanie różnych antagonistów $P2Y_{12}$ w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym lub schemat długotrwałej podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT) w porównaniu z brakiem DAPT lub schematem krótszej DAPT

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Randomizacja	Punkt końcowy niedokrwienia	Punkt końcowy krwawienia	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Wyniki
REAL/ZEST LATE [100]	Pacjenci leczeni za pomocą stentów uwalniających lek przynajmniej 12 miesięcy przed włączeniem do badania, bez poważnych, niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MI, udar mózgu bądź powtórna rewaskularyzacja) lub poważnych krwawień występujących w okresie od implantacji stentu i stosujący DAPT w czasie włączenia do badania	Przeciwwskazania do stosowania leków przeciwpłytkowych (np. współistniejąca skaza krwotoczna lub poważne krwawienie w wywiadzie) lub współistniejąca choroba naczyniowa wymagająca stosowania klopidogrelu (np. niedawno występujący ACS). Przewidywana długość życia < 1 roku	Zaprzestanie stosowania DAPT po 12 miesiącach od implantacji stentu *vs.* kontynuowanie DAPT (klopidogrel + ASA)	Zgon z przyczyn sercowych, MI lub udar mózgu	Poważne krwawienie w skali TIMI	Zgon z przyczyn sercowych lub MI	Bez istotnych różnic
PRODIGY [92]	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat Pacjenci z co najmniej 1 zmianą miażdżycową w tętnicy wieńcowej wynoszącą > 50% Pacjenci kwalifikujący się do PCI RVD ≥ 2,25 mm Pacjenci z przewlekłą, stabilną CAD lub ACS (NSTEMI lub STEMI)	Elektywna operacja zaplanowana w ciągu 24 miesięcy po diagnostycznej początkowej PCI (chyba że DAPT mogła być utrzymana w okresie okołooperacyjnym); skaza krwotoczna; poważna operacja w okresie < 15 dni; aktywne krwawienie lub udar mózgu w okresie < 6 miesięcy; współistniejąca lub przewidywana konieczność stosowania leków przeciwkrzepliwych	6-miesięczna *vs.* 24-miesięczna DAPT (klopidogrel + ASA)	Zgon z przyczyn sercowych, MI lub udar mózgu	Poważne lub lekkie krwawienie w skali TIMI	Zgon z jakiejkolwiek przyczyny, MI lub zdarzenie mózgowo-naczyniowe	Bez istotnych różnic
EXCELLENT [88]	Co najmniej 1 zmiana miażdżycowa *de novo*, natywne naczynie wieńcowe; RVD ≥ 2,25–4,25 mm; zwężenie wynoszące > 50% średnicy; stabilna dławica, niestabilna dławica, niedawno przebyty MI, nieme niedokrwienie, dodatnie badanie czynnościowe lub odwracalne zmiany w EKG spójne z niedokrwieniem	Pacjenci przyjęci w czasie > 72 h po MI, pacjenci z LVEF < 25% lub ze wstrząsem kardiogennym przy przyjęciu Jakakolwiek implantacja stentu w docelowym naczyniu przed włączeniem do badania Poważne krwawienie w okresie < 3 miesięcy przed włączeniem do badania Poważna operacja w okresie < 2 miesięcy przed włączeniem do badania Elektywna operacja zaplanowana w okresie < 12 miesięcy Zwężenie > 50% w obrębie pnia lewej tętnicy wieńcowej Przewlekłe, całkowite zamknięcie tętnicy Zmiany w rozwidleniu tętnic wymagające zaplanowania strategii implantacji dwóch stentów	6-miesięczna *vs.* 12-miesięczna DAPT (klopidogrel + ASA)	Zgon z przyczyn sercowych, MI lub udar mózgu	Poważne lub lekkie krwawienie w skali TIMI	Zgon z przyczyn sercowych, MI lub rewaskularyzacja docelowego naczynia wynikająca z niedokrwienia	DAPT przez 6 miesięcy nie była gorsza niż leczenie 12-miesięczne

→

Dodatkowa tabela 1B (cd.). Badania oceniające stosowanie różnych antagonistów $P2Y_{12}$ w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym lub schemat długotrwałej podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT) w porównaniu z brakiem DAPT lub schematem krótszej DAPT

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Randomizacja	Punkt końcowy niedokrwienia	Punkt końcowy krwawienia	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Wyniki
RESET [93]	Pacjenci w wieku 20–85 lat Zwężenie w tętnicy wieńcowej wynoszące ≥ 50% RVD ≥ 2,5–4,0 mm Wskazanie do elektywnej PCI, stabilna lub niestabilna dławica bądź ostry MI	Miażdżyca tętnic mózgowych lub obwodowych, choroba zakrzepowo-zatorowa lub zakrzepica w stencie w wywiadzie Pacjenci z LVEF < 40% Zmiana restenotyczna Przewlekłe, całkowite zamknięcie tętnicy Choroba pnia lewej tętnicy wieńcowej wymagająca interwencji Wstrząs kardiogenny	3-miesięczna *vs.* 12-miesięczna DAPT (klopidogrel + ASA)	Zgon z przyczyn sercowych, MI lub udar mózgu	Poważne lub lekkie krwawienie w skali TIMI	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI, zakrzepica w stencie, rewaskularyzacja docelowej tętnicy lub krwawienie	DAPT przez 3 miesiące nie była gorsza niż leczenie 12-miesięczne
TRILOGY ACS [50]	Pacjenci z UA/NSTEMI jako zdarzeniem początkowym w ciągu 10 dni przed randomizacją Pacjenci leczeni zachowawczo z uzasadnioną pewnością, że zarówno PCI, jak i CABG nie są planowane w ramach terapii zdarzenia początkowego Chorzy, u których stwierdza się przynajmniej 1 z 4 czynników wysokiego ryzyka w czasie wystąpienia UA/NSTEMI	Decyzja o leczeniu zachowawczym > 72 h po wystąpieniu zdarzenia początkowego bez komercyjnego stosowania klopidogrelu w czasie 72 h po wystąpieniu zdarzenia początkowego Nieistotna CAD w koronarografii, jeśli była wykonana z powodu zdarzenia początkowego (niestwierdzenie zwężenia ≥ 30% w przynajmniej jednym natywnym naczyniu) Zaplanowane lub wykonane PCI lub CABG jako leczenie z powodu zdarzenia początkowego PCI/CABG w ciągu ostatnich 30 dni STEMI jako zdarzenie wskaźnikowe Wstrząs kardiogenny, uporczywe arytmie komorowe, zastoinowa niewydolność serca — klasa IV wg NYHA w ciągu ostatnich 24 h Udar niedokrwienny lub krwotoczny w wywiadzie, TIA, nowotwór wewnątrzczaszkowy, malformacje tętniczo-żylne lub tętniak w wywiadzie Spontaniczne krwawienie z przewodu pokarmowego lub krwawienie niezwiązane z przewodem pokarmowym w wywiadzie, wymagające hospitalizacji w celu leczenia, chyba że przeprowadzono skuteczną terapię, a prawdopodobieństwo nawrotu jest niskie Hemodializa lub dializa otrzewnowa	prasugrel *vs.* klopidogrel	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI lub udar mózgu	Poważne lub lekkie krwawienie w skali TIMI	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI lub udar mózgu	Bez istotnych różnic

→

Dodatkowa tabela 1B (cd.). Badania oceniające stosowanie różnych antagonistów $P2Y_{12}$ w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym lub schemat długotrwałej podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT) w porównaniu z brakiem DAPT lub schematem krótszej DAPT

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Randomizacja	Punkt końcowy niedokrwienia	Punkt końcowy krwawienia	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Wyniki
OPTIMIZE [90]	Stabilna dławica lub nieme niedokrwienie lub ACS niskiego ryzyka zdefiniowany jako UA lub niedawno przebyty (lecz nieostry) MI (< 30 dni)	Podwyższone stężenie biomarkerów w czasie procedury początkowej i co najmniej 1 zmiana miażdżycowa powodująca zwężenie > 50%, zlokalizowana w natywnym naczyniu o średnicy > 2,5 mm ze wskazaniem do wykonania PCI z implantacją stentu; STEMI ze wskazaniem do pierwotnej lub ratunkowej PCI; PCI z implantacją stentu metalowego w obrębie zmian nie-docelowych w czasie < 6 miesięcy przed hospitalizacją wskaźnikową; leczenie z implantacją jakiegokolwiek DES w wywiadzie; zaplanowana, elektywna operacja w ciągu 12 miesięcy od procedury początkowej; przeciwwskazanie, nietolerancja lub znana nadwrażliwość na ASA, klopidogrel lub oba te leki; zmiana w pomoście z żyły odpiszczelowej lub restenoza w DES	3-miesięczna *vs.* 12-miesięczna DAPT (klopidogrel + ASA)	Zgon z przyczyn sercowych, MI lub udar mózgu	Poważne lub lekkie krwawienie w skali TIMI	Zgon z jakiejkolwiek przyczyny, MI, udar mózgu lub poważne krwawienie	DAPT przez 3 miesięce nie była gorsza niż leczenie 12-miesięczne
DAPT [16]	Pacjenci w wieku > 18 lat poddawani przezskórnej interwencji z implantacją stentu	Implantacja stentu o średnicy < 2,25 mm lub > 4,0 mm; ciąża; planowana operacja wymagająca zaprzestania leczenia przeciwpłytkowego w ciągu 30 dni po włączeniu do badania; przewidywana długość życia < 3 lata; włączenie do innego badania klinicznego z urządzeniem lub lekowego, którego protokół wyklucza jednoczesne włączanie do badania lub wiąże się z zaślepioną implantacją DES lub stentu metalowego innego niż te uwzględnione w DAPT; leczenie warfaryną lub podobnym lekiem przeciwkrzepliwym; nadwrażliwość lub alergia na jeden z leków lub składowe DES; pacjenci leczeni zarówno poprzez implantację DES, jak i stentu metalowego podczas procedury początkowej	Zaprzestanie DAPT po 12 miesiącach od implantacji stentu vs. kontynuowanie DAPT do 30 miesięcy	Zgon, MI lub udar mózgu	Poważne lub umiarkowane krwawienie w skali GUSTO	Zgon z jakiejkolwiek przyczyny, MI, udar mózgu Zakrzepica w stencie	DAPT przez 30 dni powodowała redukcję wystąpienia dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych o 29% i 71%

→

Dodatkowa tabela 1B (cd.). Badania oceniające stosowanie różnych antagonistów $P2Y_{12}$ w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym lub schemat długotrwałej podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT) w porównaniu z brakiem DAPT lub schematem krótszej DAPT

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Randomizacja	Punkt końcowy niedokrwienia	Punkt końcowy krwawienia	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Wyniki
DES LATE [103]	Mniej niż 12 miesięcy od implantacji DES; bez zdarzeń niedokrwiennych (MI, udar mózgu, powtórna PCI) lub poważnego krwawienia od czasu PCI; stosowanie DAPT	Przeciwwskazania do DAPT ze względu na skazę krwotoczną lub poważne krwawienie w wywiadzie; wskazania do długotrwałego stosowania DAPT z uwagi na współistniejącą chorobę naczyniową lub niedawno przebyty ACS	Zaprzestanie DAPT po 12 miesiącach od implantacji stentu *vs.* kontynuowanie DAPT (klopidogrel + ASA)	Zgon z przyczyn sercowych, MI lub udar mózgu	Poważne krwawienie w skali TIMI	Zgon z przyczyn sercowych, MI, udar mózgu	Bez istotnych różnic
ARCTIC-Interruption [99]	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat i kwalifikujący się do PCI z planowanym użyciem ≥ 1 DES; bez stosowania inhibitora GP IIb/IIIa w czasie randomizacji; zdolni do zrozumienia wymagań związanych z badaniem i do stosowania się do procedur oraz protokołu badania	Antykoagulacja za pomocą antagonistów witaminy K; przeciwwskazania do ASA lub klopidogrelu, inhibitorów GP IIb/IIIa lub schemat zwiększonego dawkowania ASA/klopidogrelu; aktywne lub niedawno przebyte krwawienie lub poważna operacja w ciągu < 3 tygodni; ciężka niewydolność wątroby; małopłytkowość < 80 000/μl; stosowanie inhibitorów GP IIb/IIIa przed randomizacją; pierwotna PCI w przebiegu STEMI; poważne krwawienie w wywiadzie z przeciwwskazaniem do stosowania leczenia przeciwpłytkowego; zaplanowana operacja w okresie < 12 miesięcy; cechy wysokiego ryzyka braku stosowania się do zaleceń dotyczących DAPT	Zaprzestanie DAPT po 12 miesiącach od implantacji stentu *vs.* kontynuowanie DAPT	Zgon, jakikolwiek ACS, udar mózgu lub TIA	Poważne lub lekkie krwawienie na podstawie STEEPLE	Zgon z jakiejkolwiek przyczyny, MI, zakrzepica w stencie, udar mózgu lub pilna rewaskularyzacja	Bez istotnych różnic

→

Dodatkowa tabela 1B (cd.). Badania oceniające stosowanie różnych antagonistów $P2Y_{12}$ w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym lub schemat długotrwałej podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT) w porównaniu z brakiem DAPT lub schematem krótszej DAPT

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Randomizacja	Punkt końcowy niedokrwienia	Punkt końcowy krwawienia	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Wyniki
SECURITY [94]	Pacjenci w wieku > 18 lat; stabilna dławica zgodnie z definicją CCS lub niestabilna dławica zdefiniowana na podstawie klasyfikacji Braunwalda bądź pacjenci z udokumentowanym, niemym niedokrwieniem, leczeni za pomocą co najmniej 1 DES drugiej generacji implantowanego do docelowego naczynia w ciągu ostatnich 24 h; obecność co najmniej 1 zwężenia de novo wynoszącego ≥ 70% w natywnej tętnicy wieńcowej; bez implantacji innych DES przed docelową procedurą i bez stentów metalowych implantowanych w ciągu 3 miesięcy przed docelową procedurą	Pacjenci ze STEMI w ciągu 48 h przed procedurą, NSTEMI w ciągu ostatnich 6 miesięcy; LVEF < 30%; rozpoznana nadwrażliwość na ASA, tienopirydyny, heparynę, pochodne leków z grupy limus, kobalt, chrom, nikiel, molibden lub środki kontrastowe; docelowa zmiana w grafcie z żyły odpiszczelowej, restenoza w stencie, niezabezpieczony LM; istotna małopłytkowość po zastosowaniu ASA lub tienopirydyny w wywiadzie; pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (kreatynina > 2 mg/dl); kobiety w ciąży lub w okresie karmienia piersią; czynne krwawienie lub istotne ryzyko krwawienia, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; przewidywana długość życia < 24 miesięcy i jakikolwiek stan medyczny, który mógłby uniemożliwić przeprowadzenie okresu obserwacji zgodnie z protokołem	6-miesięczna *vs.* 12-miesięczna DAPT (klopidogrel + ASA u znaczącej większości pacjentów)	Zgon z przyczyn sercowych, MI lub udar mózgu	Poważne lub lekkie krwawienie w skali TIMI	Zgon z przyczyn sercowych, MI, udar mózgu, rozpoznana lub prawdopodobna zakrzepica w stencie lub poważne krwawienie	Bez istotnych różnic
PEGASUS [104]	Pacjenci w wieku ≥ 50 lat Co najmniej 1 z następujących: • wiek ≥ 65 lat • cukrzyca wymagająca stosowania leków • drugi MI w wywiadzie (> 1 rok temu) • wielonaczyniowa CAD • klirens kreatyniny < 60 ml/min Chorzy tolerujący ASA i będący w stanie przyjmować dawkę 75–150 mg/dobę	Zaplanowane zastosowanie antagonisty $P2Y_{12}$, dipirydamolu, cilostazolu lub leków przeciwkrzepliwych Zaburzenie związane z krwawieniem Udar niedokrwienny, krwotok wewnątrzczaszkowy, guz w obrębie ośrodkowego układu nerwowego lub nieprawidłowości w zakresie naczyń w wywiadzie Niedawno przebyte krwawienie z przewodu pokarmowego lub poważna operacja Chorzy charakteryzujący się ryzykiem wystąpienia bradykardii Dializa lub ciężkie uszkodzenie wątroby	tikagrelor w dawce 90 mg dwa razy dziennie *vs.* tikagrelor w dawce 60 mg dwa razy dziennie *vs.* placebo	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI lub udar mózgu	Poważne krwawienie w skali TIMI	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI lub udar mózgu	tikagrelor w dawce 90 mg dwa razy dziennie i 60 mg dwa razy dziennie powodował redukcję w zakresie wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego odpowiednio o 15% i 16%

Dodatkowa tabela 1B (cd.). Badania oceniające stosowanie różnych antagonistów $P2Y_{12}$ w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym lub schemat długotrwałej podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT) w porównaniu z brakiem DAPT lub schematem krótszej DAPT

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Randomizacja	Punkt końcowy niedokrwienia	Punkt końcowy krwawienia	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Wyniki
DES LATE [103]	Mniej niż 12 miesięcy od implantacji DES; bez zdarzeń niedokrwiennych (MI, udar mózgu, powtórna PCI) lub poważnego krwawienia od czasu PCI; stosowanie DAPT	Przeciwwskazania do DAPT ze względu na skazę krwotoczną lub poważne krwawienie w wywiadzie; wskazania do długotrwałego stosowania DAPT z uwagi na współistniejącą chorobę naczyniową lub niedawno przebyty ACS	Zaprzestanie DAPT po 12 miesiącach od implantacji stentu *vs.* kontynuowanie DAPT (klopidogrel + ASA)	Zgon z przyczyn sercowych, MI lub udar mózgu	Poważne krwawienie w skali TIMI	Zgon z przyczyn sercowych, MI lub udar mózgu	Bez istotnych różnic
ISAR SAFE [91]	Pacjenci przyjmujący klopidogrel po 6 (–1/+2) miesiącach po PCI z implantacją DES; pisemna, świadoma zgoda	Kliniczne objawy przedmiotowe lub podmiotowe świadczące o niedokrwieniu lub zmiany angiograficzne wymagające rewaskularyzacji; czynne krwawienie; skaza krwotoczna; krwawienie wewnątrzczaszkowe w wywiadzie; STEMI i NSTEMI w ciągu ostatnich 6 miesięcy po implantacji DES; zakrzepica w stencie w wywiadzie; implantacja DES w LM w trakcie interwencji początkowej; doustna antykoagulacja; zaplanowana, poważna operacja w ciągu następnych 6 miesięcy z koniecznością odstawienia leczenia przeciwpłytkowego	6-miesięczna *vs.* 12-miesięczna DAPT (klopidogrel + ASA)	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI lub udar mózgu	Poważne lub lekkie krwawienie w skali TIMI	Zgon z jakiejkolwiek przyczyny, MI, zakrzepica w stencie, udar mózgu i poważne krwawienie	Bez istotnych różnic
ITALIC [89]	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat, kwalifikujący się do PCI, z co najmniej 1 implantowanym DES XIENCE V (Abbott Vascular Devices, Santa Clara, CA, USA), w przypadku wszystkich klinicznych sytuacji z wyjątkiem pierwotnej PCI z powodu ostrego MI i leczenia w obrębie LM	Pacjenci nieodpowiadający na leczenie ASA; implantacja DES w ciągu ostatniego roku; potwierdzone stężenie płytek krwi < 100 000/μl lub rozpoznana skaza krwotoczna; doustne leczenie przeciwkrzepliwe lub stosowanie abciximabu w trakcie pobytu w szpitalu; przeciwwskazania do stosowania ASA lub klopidogrelu (prasugrel lub tikagrelor); poważna operacja w ciągu ostatnich 6 tygodni; cechy czynnego krwawienia z przewodu pokarmowego lub z układu moczowo-płciowego; ciężka niewydolność wątroby; jakakolwiek operacja zaplanowana w ciągu 1 roku po włączeniu do badania lub ciężka choroba współistniejąca z przewidywanym czasem przeżycia < 2 lata	6-miesięczna *vs.* 24-miesięczna DAPT (klopidogrel + ASA)	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI lub udar mózgu	Poważne lub lekkie krwawienie w skali TIMI	Zgon z jakiejkolwiek przyczyny, MI, pilna rewaskularyzacja docelowego naczynia, udar mózgu i poważne krwawienie	Bez istotnych różnic

→

Dodatkowa tabela 1B (cd.). Badania oceniające stosowanie różnych antagonistów $P2Y_{12}$ w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym lub schemat długotrwałej podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT) w porównaniu z brakiem DAPT lub schematem krótszej DAPT

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Randomizacja	Punkt końcowy niedokrwienia	Punkt końcowy krwawienia	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Wyniki
I-LOVE-IT 2 [95]	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat Objawowa choroba niedokrwienna serca i/lub obiektywne dowody niedokrwienia mięśnia sercowego obejmujące przewlekłą, stabilną CAD lub ACS, z uwzględnieniem NSTEMI i STEMI Możliwy kandydat do CABG Przynajmniej jedna zmiana miażdżycowa powodująca zwężenie średnicy naczynia o > 70% lub więcej z możliwością wykonania angioplastyki wieńcowej z implantacją stentu w naczyniu o referencyjnej średnicy od 2,5 mm do 4,0 mm Pacjenci z wieloma zmianami lub zmianami wielonaczyniowymi w tętnicach wieńcowych musieli być skutecznie leczeni (< 0% średnicy zwężenia w ocenie wzrokowej) w obrębie pierwszej leczonej zmiany przed rozpoczęciem terapii innych zmian Etapowe (zaplanowane) procedury muszą być wykonane w ciągu 30 dni od procedury początkowej	Pacjentki w ciąży lub karmiące piersią oraz kobiety planujące zajście w ciążę w okresie do 1 roku po procedurze początkowej Skaza krwotoczna w wywiadzie lub koagulopatia Przeciwwskazania do terapii przeciwpłytkowej i/lub przeciwkrzepliwej Choroby współistniejące (np. nowotwór, w tym złośliwy, zastoinowa niewydolność serca, osoby po przeszczepie narządu lub kandydaci do przeszczepu narządowego) lub wywiad nadużywania pewnych substancji (alkoholu, kokainy, heroiny itd.), który może się przyczyniać do niestosowania się do protokołu, zaburzać interpretację danych lub wiązać się ze skróceniem przewidywanej długości życia (tj. < 1 roku) LVEF < 40% Wstrząs kardiogenny lub pogorszenie stanu hemodynamicznego wymagające stosowania leków wazopresyjnych i/lub leków inotropowych lub wspomagania mechanicznego Pacjent z rozpoznaną nadwrażliwością lub przeciwwskazaniami do stosowania ASA, heparyny, klopidogrelu/tiklopidyny, stopu stali nierdzewnej, stopu chromowo-kobaltowego, rapamycyny, styrenu-butylenu-styrenu lub polimeru kwasu poli-mlekowego (PLA) i/lub nadwrażliwość na kontrast, z powodu których nie można zastosować odpowiedniej premedykacji Jakikolwiek stan medyczny, który według badacza może zaburzać optymalny udział pacjenta w badaniu Pacjenci uczestniczący obecnie w innym badaniu oceniającym lek lub urządzenie medyczne podczas okresu obserwacji Zaburzenia funkcji wątroby i nerek Zmiany w bardzo krętych odcinkach i/lub bardzo zwapniałe Dwa lub więcej przewlekłe, całkowite zamknięcia w proksymalnym odcinku tętnicy nasierdziowej, które nie mogą być poddane interwencji	6-miesięczna *vs.* 12-miesięczna terapia DAPT (klopidogrel + ASA)	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI lub udar mózgu	Poważne lub lekkie krwawienie w skali TIMI	Zgon z przyczyn sercowych, MI dotyczący docelowego naczynia lub rewaskularyzacja docelowej zmiany miażdżycowej	DAPT przez 6 miesięcy nie była gorsza niż leczenie 12-miesięczne

→

Dodatkowa tabela 1B (cd.). Badania oceniające stosowanie różnych antagonistów $P2Y_{12}$ w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym lub schemat długotrwałej podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT) w porównaniu z brakiem DAPT lub schematem krótszej DAPT

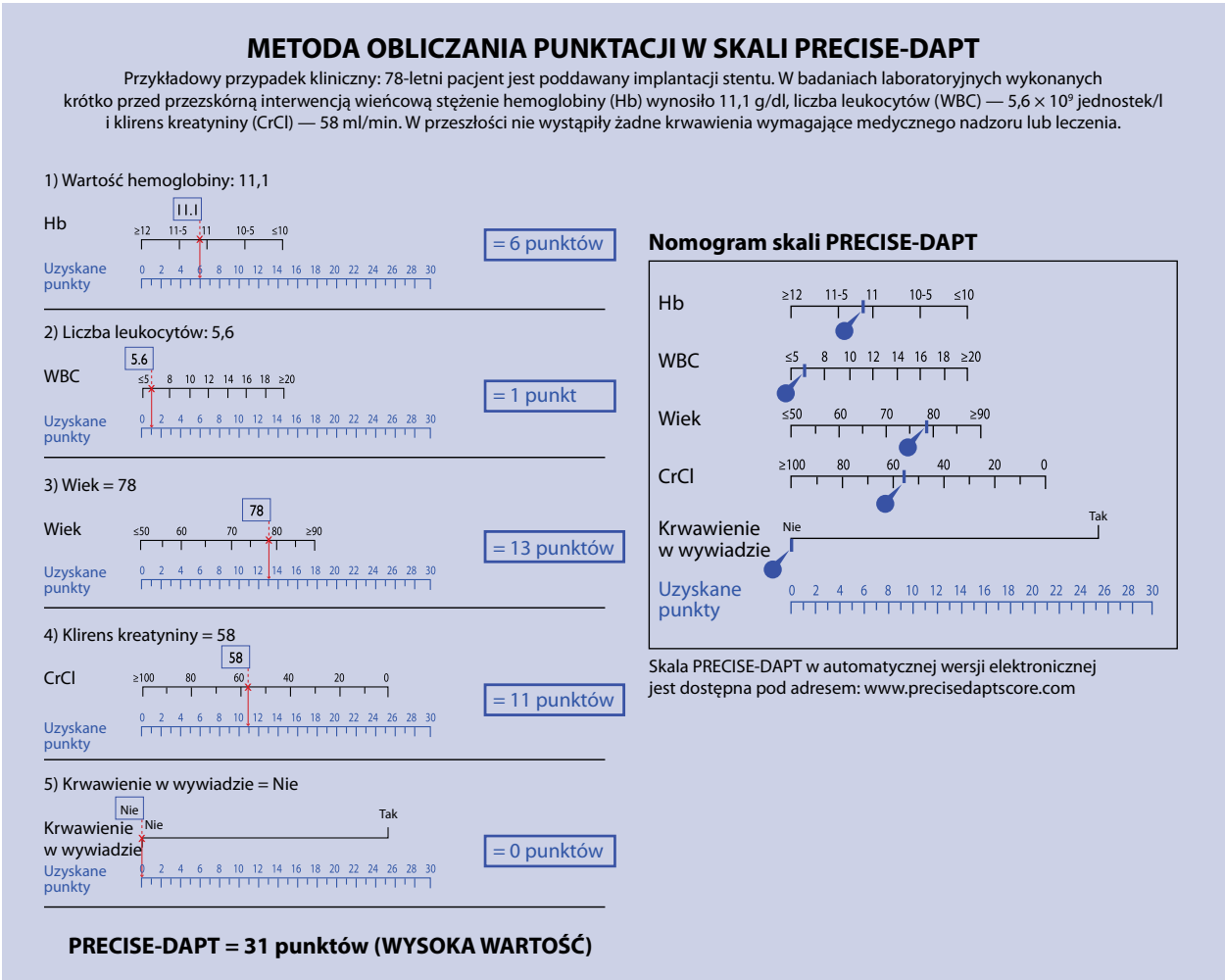
Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Randomizacja	Punkt końcowy niedokrwienia	Punkt końcowy krwawienia	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Wyniki
OPTIDUAL [101]	Pacjenci przyjmujący ASA i klopidogrel po 12 miesiącach od implantacji DES	DES w pniu lewej tętnicy wieńcowej Doustne leczenie przeciwkrzepliwe pochodnymi kumaryny Czynne krwawienie, skaza krwotoczna lub krwawienie wewnątrzczaszkowe w wywiadzie Rozpoznane uczulenie lub nietolerancja leków stosowanych w badaniu: ASA i klopidogrelu Ciąża (aktualnie, podejrzewana lub planowana) lub dodatni test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym konieczne jest uzyskanie ujemnego testu ciążowego) Niezdolność pacjenta do całkowitego stosowania się do protokołu badania	Zaprzestanie stosowania DAPT po 12 miesiącach od implantacji stentu *vs.* kontynuowanie DAPT (klopidogrel + ASA)	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI lub udar mózgu	Poważne lub lekkie krwawienie w skali TIMI	Zgon z jakiejkolwiek przyczyny, MI, udar mózgu i poważne krwawienie	Bez istotnych różnic

ABI — wskaźnik kostka-ramię; ACS — ostry zespół wieńcowy; ALT — aminotransferaza alaninowa; ASA — kwas acetylosalicylowy; AST — aminotransferaza asparaginianowa; CABG — pomostowanie aortalno-wieńcowe; CAD — choroba wieńcowa; CCS — *Canadian Cardiovascular Society*; COX-2 — cyklooksygenaza 2; DES — stent uwalniający lek; EKG — badanie elektrokardiograficzne; GGN — górna granica normy; GP — glikoproteina; LM — pień lewej tętnicy wieńcowej; GUSTO — *Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries*; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; MI — zawał serca; NSAID — niesteroidowe leki przeciwzapalne; NSTE-ACS — ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST; NSTEMI — zawał serca bez uniesienia odcinka ST; NYHA — *New York Heart Association*; OAC — doustny lek przeciwkrzepliwy; PCI — przezskórna interwencja wieńcowa; RVD — średnica referencyjnego naczynia; SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze; TIA — przemijający atak niedokrwienny; TIMI — *Thrombolysis In Myocardial Infarction*; STEEPLE — *Safety and Efficacy Enoxaparin in Percutaneous Coronary Intervention Patients*; UA — niestabilna dławica piersiowa
Rozwinięcia akronimów nazw badań znajdują się na liście skrótów i akronimów na początku niniejszych wytycznych.
Nie uwzględniono badań NIPPON i IVUS-XPL ze względu na brak w publikacjach informacji dotyczących punktu końcowego odnoszącego się do niedokrwienia.

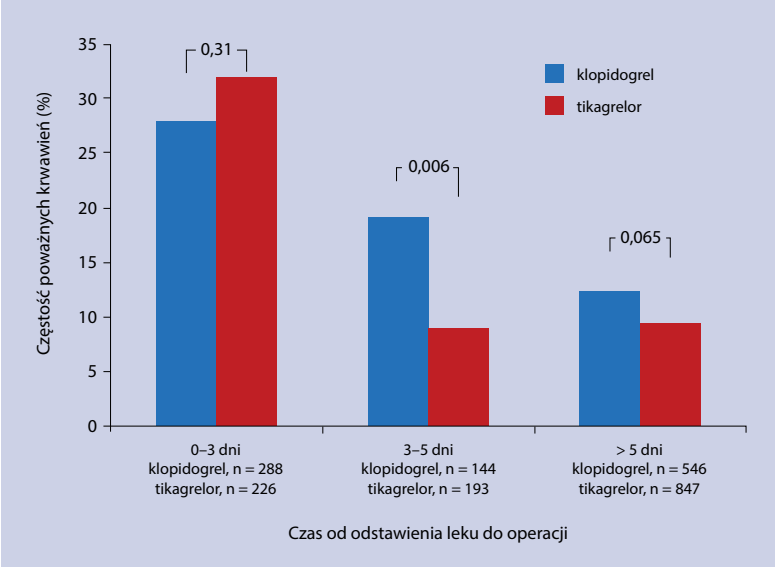
Dodatkowa tabela 2. Standaryzowane definicje krwawienia stosowane w badaniach klinicznych

BARC [105]	TIMI [106]	GUSTO [107]
Typ 1: Krwawienie, które nie daje podstaw do interwencji i nie powoduje potrzeby wykonania badań przez chorego, hospitalizacji lub leczenia przez osoby zawodowo związane z ochroną zdrowia	**Minimalne:** Jakiekolwiek jawne krwawienie, które nie spełnia poniższych kryteriów	**Łagodne:** Krwawienie, które nie spełnia poniższych kryteriów
Typ 2: Jakiekolwiek jawne, dające podstawy do interwencji objawy krwawienia, które nie spełniają kryteriów dla typu 3, 4, 5, lecz spełniają przynajmniej jedno z następujących kryteriów: (1) krwawienie wymaga niechirurgicznej interwencji medycznej osoby zawodowo zajmującej się ochroną zdrowia; (2) krwawienie prowadzi do hospitalizacji lub wymaga zwiększonej opieki lub (3) powoduje konieczność przeprowadzenia oceny	**Małe:** Jawne kliniczne krwawienie skutkujące spadkiem stężenia hemoglobiny od 3 do < 5 g/dl	**Umiarkowane:** Krwawienie wymagające przetoczenia krwi, lecz nieskutkujące wystąpieniem niestabilności hemodynamicznej
Typ 3: **Typ 3a:** Jawne krwawienie i dodatkowo spadek hemoglobiny od 3 do < 5 g/dl lub jakiekolwiek przetoczenie krwi z powodu jawnego krwawienia **Typ 3b:** Jawne krwawienie i dodatkowo spadek hemoglobiny ≥ 5 g/dl, tamponada serca, krwawienie wymagające interwencji chirurgicznej w celu uzyskania kontroli lub krwawienie wymagające zastosowania dożylnych leków wazoaktywnych **Typ 3c:** Krwawienie wewnątrzczaszkowe lub do gałki ocznej powodujące zaburzenia widzenia	**Poważne:** Śmiertelne krwawienie, krwawienie wewnątrzczaszkowe lub jawne klinicznie objawy krwawienia związane z utratą hemoglobiny ≥ 5 g/dl	**Ciężkie lub zagrażające życiu:** Krwawienie wewnątrzczaszkowe lub krwawienie skutkujące istotnym pogorszeniem stanu hemodynamicznego wymagające leczenia
Typ 4: Krwawienie związane z pomostowaniem aortalno-wieńcowym, z uwzględnieniem okołooperacyjnego krwawienia wewnątrzczaszkowego w ciągu 48 h, re-operacja po zamknięciu mostka w celu uzyskania kontroli nad krwawieniem, przetoczenie ≥ 5 j. krwi pełnej lub koncentratu krwinek czerwonych w ciągu 48 h, drenaż z klatki piersiowej ≥ 2 l w ciągu 24 h		
Typ 5: Krwawienie zakończone zgonem **Typ 5a:** Prawdopodobne krwawienie zakończone zgonem, bez potwierdzenia w badaniu autopsyjnym lub obrazowym, lecz istnieje podejrzenie kliniczne **Typ 5b:** Potwierdzone krwawienie zakończone zgonem, jawne krwawienie lub potwierdzenie w badaniu autopsyjnym bądź obrazowym		

BARC — *Bleeding Academic Research Consortium*; TIMI — *Thrombolysis In Myocardial Infarction*; GUSTO — *Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries*



Dodatkowa rycina 1. Przypadek kliniczny jako przykład obliczania punktacji w skali PRECISE-DAPT



Dodatkowa rycina 2. Poważne powikłania krwotoczne związane z pomostowaniem aortalno-wieńcowym w odniesieniu do czasu odstawienia tikagreloru i klopidogrelu. Zaadaptowano z Hansson i wsp. [108]

Piśmiennictwo

1. Population Division. Department of Economic and Social Affairs. United Nations. Revision of World Population Prospects. https://esa un org/unpd/wpp.
2. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. N Engl J Med. 1996; 334(17): 1084–1089, doi: 10.1056/NEJM199604253341702, indexed in Pubmed: 8598866.
3. McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. Lancet. 2004; 364(9444): 1519–1521, doi: 10.1016/S0140-6736(04)17275-9, indexed in Pubmed: 15500897.
4. Valgimigli M, Costa F, Byrne R, et al. Dual antiplatelet therapy duration after coronary stenting in clinical practice: results of an EAPCI survey. EuroIntervention. 2015; 11(1): 68–74, doi: 10.4244/EIJV11I1A11, indexed in Pubmed: 25982650.
5. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Turner MB; the American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2016; 133: e38–e360.
6. Bueno H, Fernández-Avilés F. Use of risk scores in acute coronary syndromes. Heart. 2012; 98(2): 162–168, doi: 10.1136/heartjnl-2011-300129, indexed in Pubmed: 22156037.
7. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA. 2000; 284(7): 835–842, doi: 10.1001/jama.284.7.835, indexed in Pubmed: 10938172.
8. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. Circulation. 2000; 101(22): 2557–2567, doi:10.1161/01.cir.101.22.2557, indexed in Pubmed: 10840005.
9. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). BMJ. 2006; 333(7578): 1091, doi: 10.1136/bmj.38985.646481.55, indexed in Pubmed: 17032691.
10. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. Circulation. 2009; 119(14): 1873–1882, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541, indexed in Pubmed: 19332461.
11. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol. 2010; 55(23): 2556–2566, doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.076, indexed in Pubmed: 20513595.
12. Mathews R, Peterson ED, Chen AY, et al. In-hospital major bleeding during ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction care: derivation and validation of a model from the ACTION Registry®-GWTG™. Am J Cardiol. 2011; 107(8): 1136–1143, doi: 10.1016/j.amjcard.2010.12.009, indexed in Pubmed: 21324428.
13. Costa F, Tijssen JG, Ariotti S, et al. Incremental Value of the CRUSADE, ACUITY, and HAS-BLED Risk Scores for the Prediction of Hemorrhagic Events After Coronary Stent Implantation in Patients Undergoing Long or Short Duration of Dual Antiplatelet Therapy. J Am Heart Assoc. 2015; 4(12), doi:10.1161/JAHA.115.002524, indexed in Pubmed: 26643501.
14. Mahaffey KW, Yang Q, Pieper KS, et al. SYNERGY Trial Investigators. Prediction of one-year survival in high-risk patients with acute coronary syndromes: results from the SYNERGY trial. J Gen Intern Med. 2008; 23(3): 310–316, doi: 10.1007/s11606-007-0498-4, indexed in Pubmed: 18196350.
15. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. DAPT Study Investigators. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. JAMA. 2016; 315(16): 1735–1749, doi: 10.1001/jama.2016.3775, indexed in Pubmed: 27022822.
16. Baber U, Mehran R, Giustino G, et al. Coronary Thrombosis and Major Bleeding After PCI With Drug-Eluting Stents: Risk Scores From PARIS. J Am Coll Cardiol. 2016; 67(19): 2224–2234, doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.064, indexed in Pubmed: 27079334.
17. Mehran R, Baber U, Steg PG, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. Lancet. 2013; 382(9906): 1714–1722, doi: 10.1016/S0140-6736(13)61720-1, indexed in Pubmed:24004642.
18. Costa F, Klaveren Dv, James S, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. Lancet. 2017; 389(10073): 1025–1034, doi: 10.1016/s0140-6736(17)30397-5.
19. Koskinas KC, Räber L, Zanchin T, et al. Clinical impact of gastrointestinal bleeding in patients undergoing percutaneous coronary interventions. Circ Cardiovasc Interv. 2015; 8(5), doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002053, indexed in Pubmed: 25910501.
20. 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(11): 1045–1057, doi: 10.1056/NEJMoa0904327, indexed in Pubmed: 19717846.
21. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, et al. 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(6): 624–629, doi: 10.1161/01.cir.102.6.624, indexed in Pubmed: 10931801.
22. 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(12): 1132–1137, doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.092, indexed in Pubmed: 17868803.
23. 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(20): 2001–2015, doi: 10.1056/NEJMoa0706482, indexed in Pubmed: 17982182.
24. Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA, et al. TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. N Engl J Med. 2012; 367(14): 1297–1309, doi: 10.1056/NEJMoa1205512, indexed in Pubmed: 22920930.
25. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2013; 369(11): 999–1010, doi: 10.1056/NEJMoa1308075, indexed in Pubmed: 23991622.
26. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. N Engl J Med. 2014; 371(23): 2155–2166, doi: 10.1056/NEJMoa1409312, indexed in Pubmed: 25399658.
27. Garratt KN, Weaver WD, Jenkins RG, et al. Prasugrel plus aspirin beyond 12 months is associated with improved outcomes after TAXUS Liberté paclitaxel-eluting coronary stent placement. Circulation. 2015; 131(1): 62–73, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013570, indexed in Pubmed:25400062.
28. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, et al. ATLANTIC Investigators. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2014; 371(11): 1016–1027, doi: 10.1056/NEJMoa1407024, indexed in Pubmed: 25175921.
29. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med. 2015; 372(19): 1791–1800, doi: 10.1056/NEJMoa1500857, indexed in Pubmed: 25773268.
30. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2013; 368(15): 1379–1387, doi: 10.1056/NEJMoa1301092, indexed in Pubmed: 23473396.
31. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med. 2005; 352(12): 1179–1189, doi: 10.1056/NEJMoa050522, indexed in Pubmed: 15758000.
32. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. COMMIT (ClOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group.

Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2005; 366(9497): 1607–1621, doi:10.1016/S0140-6736(05)67660-X, indexed in Pubmed: 16271642.
33. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2009; 373(9665): 723–731, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60441-4, indexed in Pubmed: 19249633.
34. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016; 37(3): 267–315, doi: 10.1093/eurheartj/ehv320, indexed in Pubmed: 26320110.
35. Valgimigli M. Pretreatment with P2Y12 inhibitors in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome is clinically justified. Circulation. 2014; 130(21): 1891–903; discussion 1903, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011319, indexed in Pubmed: 25403595.
36. Collet JP, Silvain J, Bellemain-Appaix A, et al. Pretreatment with P2Y12 inhibitors in non-ST-Segment-elevation acute coronary syndrome: an outdated and harmful strategy. Circulation. 2014; 130(21): 1904–14; discussion 1914, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011320, indexed in Pubmed:25403596.
37. Rollini F, Franchi F, Angiolillo DJ. Switching P2Y12-receptor inhibitors in patients with coronary artery disease. Nat Rev Cardiol. 2016; 13(1): 11–27, doi:10.1038/nrcardio.2015.113, indexed in Pubmed: 26283269.
38. Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, et al. ACTION Group. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2012; 308(23): 2507–2516, doi: 10.1001/jama.2012.50788, indexed in Pubmed: 23287889.
39. Steinhubl S, Berger P, III JM, et al. Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention. JAMA. 2002; 288(19): 2411, doi: 10.1001/jama.288.19.2411.
40. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001; 345(7): 494–502, doi: 10.1056/NEJMoa010746, indexed in Pubmed: 11519503.
41. Steg PG, Huber K, Andreotti F, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2011; 32(15): 1854–1864, doi: 10.1093/eurheartj/ehr204, indexed in Pubmed: 21715717.
42. Valgimigli M, Costa F, Lokhnygina Y, et al. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. Eur Heart J. 2017; 38(11): 804–810, doi: 10.1093/eurheartj/ehw525, indexed in Pubmed: 28363222.
43. Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, et al. MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. Lancet. 2015; 385(9986): 2465–2476, doi: 10.1016/S0140-6736(15)60292-6, indexed in Pubmed: 25791214.
44. Ferrante G, Rao SV, Jüni P, et al. Radial Versus Femoral Access for Coronary Interventions Across the Entire Spectrum of Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Trials. JACC Cardiovasc Interv. 2016; 9(14): 1419–1434, doi: 10.1016/j.jcin.2016.04.014, indexed in Pubmed: 27372195.
45. Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002; 324(7329): 71–86, doi: 10.1136/bmj.324.7329.71.
46. Lorenz RL, Schacky CV, Weber M, et al. Improved aortocoronary bypass patency by low-dose aspirin (100 mg daily). Effects on platelet aggregation and thromboxane formation. Lancet. 1984; 1(8389): 1261–1264, doi: 10.1016/s0140-6736(84)92446-2, indexed in Pubmed: 6144975.
47. Peters RJG, Mehta SR, Fox KAA, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. Circulation. 2003; 108(14): 1682–1687, doi: 10.1161/01.CIR.0000091201.39590.CB, indexed in Pubmed:14504182.
48. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. Am J Cardiol. 2005; 95(10): 1218–1222, doi: 10.1016/j.amjcard.2005.01.049, indexed in Pubmed: 15877994.
49. Jolly SS, Pogue J, Haladyn K, et al. Effects of aspirin dose on ischaemic events and bleeding after percutaneous coronary intervention: insights from the PCI-CURE study. Eur Heart J. 2009; 30(8): 900–907, doi: 10.1093/eurheartj/ehn417, indexed in Pubmed: 18819961.
50. Xian Y, Wang TY, McCoy LA, et al. Association of Discharge Aspirin Dose With Outcomes After Acute Myocardial Infarction: Insights From the Treatment with ADP Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) Study. Circulation. 2015; 132(3): 174–181, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014992, indexed in Pubmed: 25995313.
51. Steinhubl SR, Bhatt DL, Brennan DM, et al. CHARISMA Investigators. Aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding. Ann Intern Med. 2009; 150(6): 379–386, indexed in Pubmed: 19293071.
52. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. CURRENT-OASIS 7 trial investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. Lancet. 2010; 376(9748): 1233–1243, doi: 10.1016/S0140-6736(10)61088-4, indexed in Pubmed: 20817281.
53. Montalescot G, Drobinski G, Maclouf J, et al. Evaluation of thromboxane production and complement activation during myocardial ischemia in patients with angina pectoris. Circulation. 1991; 84(5): 2054–2062, doi: 10.1161/01.cir.84.5.2054, indexed in Pubmed: 1934381.
54. Santilli F, Rocca B, De Cristofaro R, et al. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. Circulation. 1985; 72(6): 1177–1184, doi:10.1161/01.cir.72.6.1177, indexed in Pubmed: 3933848.
55. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, et al. PLATO Investigators. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. Circulation. 2011; 124(5): 544–554, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047498, indexed in Pubmed: 21709065.
56. Aradi D, Kirtane A, Bonello L, et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. Eur Heart J. 2015; 36(27): 1762–1771, doi: 10.1093/eurheartj/ehv104, indexed in Pubmed:25896078.
57. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al. Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. J Am Coll Cardiol. 2010; 56(12): 919–933, doi: 10.1016/j.jacc.2010.04.047, indexed in Pubmed: 20828644.
58. Collet JP, Cuisset T, Rangé G, et al. ARCTIC Investigators. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. N Engl J Med. 2012; 367(22): 2100–2109, doi: 10.1056/NEJMoa1209979, indexed in Pubmed: 23121439.
59. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. J Am Coll Cardiol. 2012; 59(24): 2159–2164, doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.026, indexed in Pubmed: 22520250.

60. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. JAMA. 2011; 305(11): 1097–1105, doi: 10.1001/jama.2011.290, indexed in Pubmed: 21406646.
61. Montalescot G, Vicaut E, Collet JP, et al. ARCTIC Investigators. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. N Engl J Med. 2012; 367(22): 2100–2109, doi: 10.1056/NEJMoa1209979, indexed in Pubmed: 23121439.
62. Lim GB. Antiplatelet therapy. ARCTIC leaves platelet testing out in the cold. Nat Rev Cardiol. 2013; 10(1): 2, doi: 10.1038/nrcardio.2012.165, indexed in Pubmed: 23165070.
63. De Miguel Castro A, Nieto AD, Pérez de Prado A. Letter by De Miguel Castro et al regarding article, Circulation. 2012; 125(14): e570; author reply e571–e570; author reply e572, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.075002, indexed in Pubmed: 22492956.
64. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, et al. ANTARCTIC investigators. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. Lancet. 2016; 388(10055): 2015–2022, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31323-X, indexed in Pubmed: 27581531.
65. Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. JAMA. 2010; 304(16): 1821–1830, doi: 10.1001/jama.2010.1543, indexed in Pubmed: 20978260.
66. Collet JP, Kerneis M, Hulot JS, et al. GAMMA Investigators. Point-of-care genetic profiling and/or platelet function testing in acute coronary syndrome. Thromb Haemost. 2016; 115(2): 382–391, doi: 10.1160/TH15-05-0394, indexed in Pubmed: 26423110.
67. Roberts JD, Wells GA, Le May MR, et al. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial. Lancet. 2012; 379(9827): 1705–1711, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60161-5, indexed in Pubmed: 22464343.
68. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. JAMA. 2009; 302(8): 849–857, doi: 10.1001/jama.2009.1232, indexed in Pubmed: 19706858.
69. Hochholzer W, Trenk D, Fromm MF, et al. Impact of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and of major demographic characteristics on residual platelet function after loading and maintenance treatment with clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. J Am Coll Cardiol. 2010; 55(22): 2427–2434, doi: 10.1016/j.jacc.2010.02.031, indexed in Pubmed: 20510210.
70. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, et al. ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy and ESC Working Group on Thrombosis. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. Eur Heart J. 2013; 34(23): 1708–13, 1713a, doi: 10.1093/eurheartj/eht042, indexed in Pubmed: 23425521.
71. Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. N Engl J Med. 2002; 346(26): 2033–2038, doi: 10.1056/NEJMoa012877, indexed in Pubmed: 12087138.
72. Taha AS, McCloskey C, Prasad R, et al. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2009; 374(9684): 119–125, doi: 10.1016/S0140-6736(09)61246-0, indexed in Pubmed: 19577798.
73. Small DS, Farid NA, Payne CD, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. J Clin Pharmacol. 2008; 48(4): 475–484, doi: 10.1177/0091270008315310, indexed in Pubmed: 18303127.
74. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. Thromb Haemost. 2009; 101(4): 714–719, doi: 10.1160/th08-12-0808, indexed in Pubmed: 19350116.
75. 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(3): 256–260, doi: 10.1016/j.jacc.2007.06.064, indexed in Pubmed:18206732.
76. 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 randomised trials. Lancet. 2009; 374(9694): 989–997, doi: 10.1016/S0140-6736(09)61525-7, indexed in Pubmed:19726078.
77. Norgard NB, Mathews KD, Wall GC. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors. Ann Pharmacother. 2009; 43(7): 1266–1274, doi: 10.1345/aph.1M051, indexed in Pubmed: 19470853.
78. Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, et al. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. PLoS One. 2015; 10(6): e0124653, doi: 10.1371/journal.pone.0124653, indexed in Pubmed: 26061035.
79. Vaduganathan M, Cannon CP, Cryer BL, et al. COGENT Investigators, COGENT Investigators, COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. N Engl J Med. 2010; 363(20): 1909–1917, doi: 10.1056/NEJMoa1007964, indexed in Pubmed: 20925534.
80. Gargiulo G, Costa F, Ariotti S, et al. Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients treated with a 6- or 24-month dual-antiplatelet therapy duration: Insights from the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia studY trial. Am Heart J. 2016; 174: 95–102, doi: 10.1016/j.ahj.2016.01.015, indexed in Pubmed: 26995375.
81. Goodman SG, Clare R, Pieper KS, et al. Platelet Inhibition and Patient Outcomes Trial Investigators. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. Circulation. 2012; 125(8): 978–986, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032912, indexed in Pubmed: 22261200.
82. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, et al. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. Eur Heart J. 2011; 32(23): 2933–2944, doi: 10.1093/eurheartj/ehr422, indexed in Pubmed: 22090660.
83. de la Coba Ortiz C, Argüelles Arias F, Martín de Argila de Prados C, et al. Proton-pump inhibitors adverse effects: a review of the evidence and position statement by the Sociedad Española de Patología Digestiva. Rev Esp Enferm Dig. 2016; 108(4): 207–224, doi:10.17235/reed.2016.4232/2016, indexed in Pubmed: 27034082.
84. Kerneis M, Silvain J, Abtan J, et al. Switching acute coronary syndrome patients from prasugrel to clopidogrel. JACC Cardiovasc Interv. 2013; 6(2): 158–165, doi: 10.1016/j.jcin.2012.09.012, indexed in Pubmed: 23428007.
85. Stuckey TD, Kirtane AJ, Brodie BR, et al. ADAPT-DES Investigators, ADAPT-DES Investigators. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. Lancet. 2013; 382(9892): 614–623, doi:10.1016/S0140-6736(13)61170-8, indexed in Pubmed: 23890998.
86. Moukarbel GV, Bhatt DL. Antiplatelet therapy and proton pump inhibition: clinician update. Circulation. 2012; 125(2): 375–380, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019745, indexed in Pubmed: 22249527.
87. Fortuna LA, Pawloski PA, Parker ED, et al. Proton pump inhibitor use by aspirin-treated coronary artery disease patients is not associated with increased risk of cardiovascular events. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2016; 2(1): 13–19, doi: 10.1093/ehjcvp/pvv036, indexed in Pubmed:27533057.
88. Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. PLATelet inhibition and patient Outcomes Investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. Lancet. 2010; 375(9711): 283–293, doi: 10.1016/S0140-6736(09)62191-7, indexed in Pubmed: 20079528.
89. Bagai A, Peterson ED, Honeycutt E, et al. In-hospital switching between adenosine diphosphate receptor inhibitors in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: Insights into contemporary practice from the TRANSLATE-ACS study. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2015; 4(6): 499–508, doi: 10.1177/2048872614564082, indexed in Pubmed: 25515725.

90. Clemmensen P, Grieco N, Ince H, et al. MULTIPRAC study investigators. MULTInational non-interventional study of patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with PRimary Angioplasty and Concomitant use of upstream antiplatelet therapy with prasugrel or clopidogrel--the European MULTIPRAC Registry. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2015; 4(3): 220–229, doi: 10.1177/2048872614547449, indexed in Pubmed:25182465.
91. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Deftereos S, et al. In-hospital switching of oral P2Y12 inhibitor treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: prevalence, predictors and short-term outcome. Am Heart J. 2014; 167(1): 68–76.e2, doi:10.1016/j.ahj.2013.10.010, indexed in Pubmed: 24332144.
92. Franchi F, Faz GT, Rollini F, et al. Pharmacodynamic Effects of Switching From Prasugrel to Ticagrelor: Results of the Prospective, Randomized SWAP-3 Study. JACC Cardiovasc Interv. 2016; 9(11): 1089–1098, doi: 10.1016/j.jcin.2016.02.039, indexed in Pubmed: 27013060.
93. Angiolillo DJ, Curzen N, Gurbel P, et al. Pharmacodynamic evaluation of switching from ticagrelor to prasugrel in patients with stable coronary artery disease: Results of the SWAP-2 Study (Switching Anti Platelet-2). J Am Coll Cardiol. 2014; 63(15): 1500–1509, doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.032, indexed in Pubmed: 24333493.
94. Angiolillo DJ, Saucedo JF, Deraad R, et al. SWAP Investigators. Increased platelet inhibition after switching from maintenance clopidogrel to prasugrel in patients with acute coronary syndromes: results of the SWAP (SWitching Anti Platelet) study. J Am Coll Cardiol. 2010; 56(13): 1017–1023, doi:10.1016/j.jacc.2010.02.072, indexed in Pubmed: 20846599.
95. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006; 354(16): 1706–1717, doi: 10.1056/NEJMoa060989, indexed in Pubmed: 16531616.
96. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study. Circulation. 1998; 98(16): 1597–1603, doi: 10.1161/01.cir.98.16.1597, indexed in Pubmed: 9778323.
97. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). Circulation. 1998; 98(20): 2126–2132, doi:10.1161/01.cir.98.20.2126, indexed in Pubmed: 9815866.
98. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, et al. DAPT Study Investigators. Benefits and Risks of Extended Duration Dual Antiplatelet Therapy After PCI in Patients With and Without Acute Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2015; 65(20): 2211–2221, doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.003, indexed in Pubmed: 25787199.
99. Costa F, Vranckx P, Leonardi S, et al. Impact of clinical presentation on ischaemic and bleeding outcomes in patients receiving 6- or 24-month duration of dual-antiplatelet therapy after stent implantation: a pre-specified analysis from the PRODIGY (Prolonging Dual-Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia) trial. Eur Heart J. 2015; 36(20): 1242–1251, doi: 10.1093/eurheartj/ehv038, indexed in Pubmed:25718355.
100. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. Circulation. 2012; 125(3): 505–513, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059022, indexed in Pubmed: 22179532.
101. Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al. Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study (PRODIGY) Investigators. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. Circulation. 2012; 125(16): 2015–2026, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071589, indexed in Pubmed: 22438530.
102. Gilard M, Barragan P, Noryani AAL, et al. 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. J Am Coll Cardiol. 2015; 65(8): 777–786, doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.008, indexed in Pubmed: 25461690.
103. Colombo A, Chieffo A, Frasheri A, et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. J Am Coll Cardiol. 2014; 64(20): 2086–2097, doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.008, indexed in Pubmed: 25236346.
104. Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Ten Berg JM, et al. Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety And EFficacy of 6 Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting (ISAR-SAFE) Trial Investigators. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. Eur Heart J. 2015; 36(20): 1252–1263, doi: 10.1093/eurheartj/ehu523, indexed in Pubmed: 25616646.
105. Kim BK, Hong MK, Shin DH, et al. RESET Investigators. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). J Am Coll Cardiol. 2012; 60(15): 1340–1348, doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.043, indexed in Pubmed: 22999717.
106. Feres F, Costa RA, Abizaid A, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. JAMA. 2013; 310: 2510–2522, doi: 10.1001/jama.2013.282183.
107. Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2015; 385(9985): 2371–2382, doi: 10.1016/S0140-6736(15)60263-X, indexed in Pubmed: 25777667.
108. Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2015; 350: h1618, doi: 10.1136/bmj.h1618, indexed in Pubmed: 25883067.
109. Giustino G, Baber U, Sartori S, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol. 2015; 65(13): 1298–1310, doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.039, indexed in Pubmed: 25681754.
110. Duration of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. N Engl J Med. 2015; 372(14): 1371–1374, doi: 10.1056/nejmc1501195.
111. Park SJ, Lee CW, Ahn JM, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. Circulation. 2014; 129(3): 304–312, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003303, indexed in Pubmed: 24097439.
112. Collet JP, Silvain J, Barthélémy O, et al. ARCTIC investigators. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. Lancet. 2014; 384(9954): 1577–1585, doi: 10.1016/S0140-6736(14)60612-7, indexed in Pubmed: 25037988.
113. Bittl JA, Baber U, Bradley SM, et al. Duration of Dual Antiplatelet Therapy: A Systematic Review for the 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2016; 68(10): 1116–1139, doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.512, indexed in Pubmed: 27036919.
114. Valgimigli M, Borghesi M, Tebaldi M, et al. PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia studY Investigators. Should duration of dual antiplatelet therapy depend on the type and/or potency of implanted stent? A pre-specified analysis from the PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia studY (PRODIGY). Eur Heart J. 2013; 34(12): 909–919, doi:10.1093/eurheartj/ehs460, indexed in Pubmed: 23315904.
115. Hermiller JB, Krucoff MW, Kereiakes DJ, et al. DAPT Study Investigators. Benefits and Risks of Extended Dual Antiplatelet Therapy After Everolimus-Eluting Stents. JACC Cardiovasc Interv. 2016; 9(2): 138–147, doi: 10.1016/j.jcin.2015.10.001, indexed in Pubmed: 26793956.

116. Sharma A, Sharma SK, Vallakati A, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after various drug-eluting stent implantation. Int J Cardiol. 2016; 215: 157–166, doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.118, indexed in Pubmed: 27116326.
117. Palmerini T, Stone GW. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: conceptual evolution based on emerging evidence. Eur Heart J. 2016; 37(4): 353–364, doi: 10.1093/eurheartj/ehv712, indexed in Pubmed: 26795933.
118. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, et al. ABSORB III Investigators. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. N Engl J Med. 2015; 373(20): 1905–1915, doi: 10.1056/NEJMoa1509038, indexed in Pubmed: 26457558.
119. Cassese S, Byrne RA, Ndrepepa G, et al. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2016; 387(10018): 537–544, doi: 10.1016/S0140-6736(15)00979-4, indexed in Pubmed: 26597771.
120. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. Lancet. 2016; 388(10059): 2479–2491, doi: 10.1016/S0140-6736(16)32050-5, indexed in Pubmed: 27806897.
121. Räber L, Brugaletta S, Yamaji K, et al. Very Late Scaffold Thrombosis: Intracoronary Imaging and Histopathological and Spectroscopic Findings. J Am Coll Cardiol. 2015; 66(17): 1901–1914, doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.853, indexed in Pubmed: 26493663.
122. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, et al. RIBS IV Study Investigators (under auspices of Interventional Cardiology Working Group of Spanish Society of Cardiology). A Prospective Randomized Trial of Drug-Eluting Balloons Versus Everolimus-Eluting Stents in Patients With In-Stent Restenosis of Drug-Eluting Stents: The RIBS IV Randomized Clinical Trial. J Am Coll Cardiol. 2015; 66(1): 23–33, doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.063, indexed in Pubmed: 26139054.
123. Xu Bo, Gao R, Wang J, et al. PEPCAD China ISR Trial Investigators. A prospective, multicenter, randomized trial of paclitaxel-coated balloon versus paclitaxel-eluting stent for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis: results from the PEPCAD China ISR trial. JACC Cardiovasc Interv. 2014; 7(2): 204–211, doi: 10.1016/j.jcin.2013.08.011, indexed in Pubmed: 24556098.
124. Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, et al. ISAR-DESIRE 3 investigators. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. Lancet. 2013; 381(9865): 461–467, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61964-3, indexed in Pubmed: 23206837.
125. Wöhrle hr, Zadura M, Mobius-Winkler S, et al. SeQuent Please World Wide Registry: clinical results of SeQuent Please paclitaxel-coated balloon angioplasty in a large-scale, prospective registry study. J Am Coll Cardiol. 2012; 18: 1733–1738.
126. Han Y, Xu Bo, Xu K, et al. Six Versus 12 Months of Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Biodegradable Polymer Sirolimus-Eluting Stent: Randomized Substudy of the I-LOVE-IT 2 Trial. Circ Cardiovasc Interv. 2016; 9(2): e003145, doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003145, indexed in Pubmed: 26858080.
127. Hong SJ, Shin DH, Kim JS, et al. IVUS-XPL Investigators. 6-Month Versus 12-Month Dual-Antiplatelet Therapy Following Long Everolimus-Eluting Stent Implantation: The IVUS-XPL Randomized Clinical Trial. JACC Cardiovasc Interv. 2016; 9(14): 1438–1446, doi: 10.1016/j.jcin.2016.04.036, indexed in Pubmed: 27212028.
128. Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, et al. DAPT Study Investigators, Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) Study Investigators. Antiplatelet therapy duration following bare metal or drug-eluting coronary stents: the dual antiplatelet therapy randomized clinical trial. JAMA. 2015; 313(11): 1113–1121, doi: 10.1001/jama.2015.1671, indexed in Pubmed: 25781440.
129. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, et al. LEADERS FREE Investigators. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. N Engl J Med. 2015; 373(21): 2038–2047, doi: 10.1056/NEJMoa1503943, indexed in Pubmed: 26466021.
130. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, et al. ZEUS Investigators. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. J Am Coll Cardiol. 2015; 65(8): 805–815, doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.053, indexed in Pubmed: 25720624.
131. Valgimigli M, Sabate M, Kaiser C, et al. Effects of cobalt-chromium everolimus eluting stents or bare metal stent on fatal and non-fatal cardiovascular events: patient level meta-analysis. BMJ. 2014; 349(nov04 12): g6427–g6427, doi: 10.1136/bmj.g6427.
132. Bønaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, et al. NORSTENT Investigators. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. N Engl J Med. 2016; 375(13): 1242–1252, doi: 10.1056/NEJMoa1607991, indexed in Pubmed: 27572953.
133. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, et al. RIBS V Study Investigators, under the auspices of the Working Group on Interventional Cardiology of the Spanish Society of Cardiology. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: the RIBS V Clinical Trial (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent). J Am Coll Cardiol. 2014; 63(14): 1378–1386, doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.006, indexed in Pubmed: 24412457.
134. Byrne RA, Serruys PW, Baumbach A, et al. Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. Eur Heart J. 2015; 36(38): 2608–2620, doi:10.1093/eurheartj/ehv203, indexed in Pubmed: 26071600.
135. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. J Am Coll Cardiol. 2007; 49(19): 1982–1988, doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.025, indexed in Pubmed: 17498584.
136. Wiviott S, White H, Ohman E, et al. Prasugrel versus clopidogrel for patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction with or without angiography: a secondary, prespecified analysis of the TRILOGY ACS trial. Lancet. 2013; 382(9892): 605–613, doi: 10.1016/s0140-6736(13)61451-8.
137. Scirica BM, Bonaca MP, Braunwald E, et al. TRA 2°P-TIMI 50 Steering Committee Investigators. Vorapaxar for secondary prevention of thrombotic events for patients with previous myocardial infarction: a prespecified subgroup analysis of the TRA 2°P-TIMI 50 trial. Lancet. 2012; 380(9850): 1317–1324, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61269-0, indexed in Pubmed: 22932716.
138. Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J, et al. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. J Am Coll Cardiol. 2008; 51(7): 690–697, doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.040, indexed in Pubmed: 18279731.
139. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. Eur Heart J. 2016; 37(14): 1133–1142, doi: 10.1093/eurheartj/ehv531, indexed in Pubmed:26491109.
140. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. J Am Coll Cardiol. 2016; 67(23): 2719–2728, doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.524, indexed in Pubmed: 27046162.
141. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J. 2016; 37(4): 390–399, doi:10.1093/eurheartj/ehv443, indexed in Pubmed: 26324537.
142. Costa F, Adamo M, Ariotti S, et al. Impact of greater than 12-month dual antiplatelet therapy duration on mortality: Drug-specific or a class-effect? A meta-analysis. Int J Cardiol. 2015; 201: 179–181, doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.058, indexed in Pubmed: 26298373.
143. Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, et al. Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11473 patients. Eur Heart J. 2017; 38(14): 1034–1043, doi: 10.1093/eurheartj/ehw627, indexed in Pubmed: 28110296.
144. Magnani G, Storey RF, Steg G, et al. Efficacy and safety of ticagrelor for long-term secondary prevention of atherothrombotic events in relation to renal function: insights from the PEGASUS-TIMI 54 trial.

Eur Heart J. 2016; 37(4): 400–408, doi: 10.1093/eurheartj/ehv482, indexed in Pubmed:26443023.
145. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, et al. Reduction in Ischemic Events With Ticagrelor in Diabetic Patients With Prior Myocardial Infarction in PEGASUS-TIMI 54. J Am Coll Cardiol. 2016; 67(23): 2732–2740, doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.529, indexed in Pubmed: 27046160.
146. Vranckx P, Valgimigli M, Windecker S, et al. Long-term ticagrelor monotherapy versus standard dual antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy in patients undergoing biolimus-eluting stent implantation: rationale and design of the GLOBAL LEADERS trial. EuroIntervention. 2016; 12(10): 1239–1245, doi: 10.4244/EIJY15M11_07, indexed in Pubmed: 26606735.
147. Fox KAA, Mehta SR, Peters R, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events Trial. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. Circulation. 2004; 110(10): 1202–1208, doi: 10.1161/01.CIR.0000140675.85342.1B, indexed in Pubmed: 15313956.
148. Verma S, Goodman SG, Mehta SR, et al. Should dual antiplatelet therapy be used in patients following coronary artery bypass surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Surg. 2015; 15: 112, doi: 10.1186/s12893-015-0096-z, indexed in Pubmed: 26467661.
149. Deo SV, Dunlay SM, Shah IK, et al. Dual anti-platelet therapy after coronary artery bypass grafting: is there any benefit? A systematic review and meta-analysis. J Card Surg. 2013; 28(2): 109–116, doi: 10.1111/jocs.12074, indexed in Pubmed: 23488578.
150. Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. J Am Coll Cardiol. 2011; 57(6): 672–684, doi:10.1016/j.jacc.2010.10.029, indexed in Pubmed: 21194870.
151. Smith PK, Goodnough LT, Levy JH, et al. Mortality benefit with prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting cohort: risk-adjusted retrospective data analysis. J Am Coll Cardiol. 2012; 60(5): 388–396, doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.030, indexed in Pubmed: 22633653.
152. Hansson EC, Jidéus L, Åberg B, et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study. Eur Heart J. 2016; 37(2): 189–197, doi: 10.1093/eurheartj/ehv381, indexed in Pubmed: 26330426.
153. Tomšič A, Schotborgh MA, Manshanden JSJ, et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with dual antiplatelet treatment. Eur J Cardiothorac Surg. 2016; 50(5): 849–856, doi: 10.1093/ejcts/ezw149, indexed in Pubmed: 27174551.
154. Pickard AS, Becker RC, Schumock GT, et al. Clopidogrel-associated bleeding and related complications in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Pharmacotherapy. 2008; 28(3): 376–392, doi: 10.1592/phco.28.3.376, indexed in Pubmed: 18294117.
155. Purkayastha S, Athanasiou T, Malinovski V, et al. Does clopidogrel affect outcome after coronary artery bypass grafting? A meta-analysis. Heart. 2006; 92(4): 531–532, doi: 10.1136/hrt.2004.058396, indexed in Pubmed: 16537769.
156. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, et al. European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines, EACTS Clinical Guidelines Committee, Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, Authors/Task Force members. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 2014; 35(37): 2541–2619, doi: 10.1093/eurheartj/ehu278, indexed in Pubmed: 25173339.
157. Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, et al. Society of Thoracic Surgeons. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. Ann Thorac Surg. 2012; 94(5): 1761–1781, doi:10.1016/j.athoracsur.2012.07.086, indexed in Pubmed: 23098967.
158. Wallentin L. P2Y(12) inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. Eur Heart J. 2009; 30(16): 1964–1977, doi: 10.1093/eurheartj/ehp296, indexed in Pubmed: 19633016.
159. 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(25): 2577–2585, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.912550, indexed in Pubmed: 19923168.
160. Gherli R, Mariscalco G, Dalén M, et al. Safety of Preoperative Use of Ticagrelor With or Without Aspirin Compared With Aspirin Alone in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. JAMA Cardiol. 2016; 1(8): 921–928, doi: 10.1001/jamacardio.2016.3028, indexed in Pubmed: 27653165.
161. Steg PhG, James SK, Atar D, et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2012; 33(20): 2569–2619, doi: 10.1093/eurheartj/ehs215, indexed in Pubmed: 22922416.
162. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016; 37(38): 2893–2962, doi: 10.1093/eurheartj/ehw210, indexed in Pubmed: 27567408.
163. Hastings S, Myles P, McIlroy D. Aspirin and coronary artery surgery: a systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth. 2015; 115(3): 376–385, doi:10.1093/bja/aev164, indexed in Pubmed: 26082471.
164. Myles PS, Smith JA, Forbes A, et al. ATACAS Investigators of the ANZCA Clinical Trials Network. Stopping vs. Continuing Aspirin before Coronary Artery Surgery. N Engl J Med. 2016; 374(8): 728–737, doi: 10.1056/NEJMoa1507688, indexed in Pubmed: 26933848.
165. Dacey L, Munoz J, Johnson E, et al. Effect of preoperative aspirin use on mortality in coronary artery bypass grafting patients. The Annals of Thoracic Surgery. 2000; 70(6): 1986–1990, doi: 10.1016/s0003-4975(00)02133-0.
166. Malm CJ, Hansson EC, Åkesson J, et al. Effects of ex vivo platelet supplementation on platelet aggregability in blood samples from patients treated with acetylsalicylic acid, clopidogrel, or ticagrelor. Br J Anaesth. 2014; 112(3): 570–575, doi: 10.1093/bja/aet339, indexed in Pubmed: 24148324.
167. Martin AC, Berndt C, Calmette L, et al. The effectiveness of platelet supplementation for the reversal of ticagrelor-induced inhibition of platelet aggregation: An in-vitro study. Eur J Anaesthesiol. 2016; 33(5): 361–367, doi: 10.1097/EJA.0000000000000348, indexed in Pubmed: 26351831.
168. O'Connor SA, Amour J, Mercadier A, et al. ACTION Study Group. Efficacy of ex vivo autologous and in vivo platelet transfusion in the reversal of P2Y12 inhibition by clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor: the APTITUDE study. Circ Cardiovasc Interv. 2015; 8(11): e002786, doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002786, indexed in Pubmed: 26553698.
169. Malm CJ, Hansson EC, Åkesson J, et al. Preoperative platelet function predicts perioperative bleeding complications in ticagrelor-treated cardiac surgery patients: a prospective observational study. Br J Anaesth. 2016; 117(3): 309–315, doi: 10.1093/bja/aew189, indexed in Pubmed: 27543525.
170. Storey RF, Bliden KP, Ecob R, et al. Earlier recovery of platelet function after discontinuation of treatment with ticagrelor compared with clopidogrel in patients with high antiplatelet responses. J Thromb Haemost. 2011; 9(9): 1730–1737, doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04419.x, indexed in Pubmed:21707911.
171. Hansson EC, Malm CJ, Hesse C, et al. Platelet function recovery after ticagrelor withdrawal in patients awaiting urgent coronary surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2017; 51(4): 633–637, doi: 10.1093/ejcts/ezw373, indexed in Pubmed: 28007881.
172. Kwak YL, Kim JC, Choi YS, et al. Clopidogrel responsiveness regardless of the discontinuation date predicts increased blood loss and transfusion requirement after off-pump coronary artery bypass graft surgery. J Am Coll Cardiol. 2010; 56(24): 1994–2002, doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.108, indexed in Pubmed: 21126640.

173. Ranucci M, Baryshnikova E, Soro G, et al. Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. Ann Thorac Surg. 2011; 91(1): 123–129, doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.09.022, indexed in Pubmed: 21172499.
174. Ranucci M, Colella D, Baryshnikova E, et al. Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Effect of preoperative P2Y12 and thrombin platelet receptor inhibition on bleeding after cardiac surgery. Br J Anaesth. 2014; 113(6): 970–976, doi: 10.1093/bja/aeu315, indexed in Pubmed:25209096.
175. Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, et al. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. Circ Cardiovasc Interv. 2012; 5(2): 261–269, doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.967208, indexed in Pubmed: 22396581.
176. Vries MJA, Bouman HJ, Olie RH, et al. Determinants of agreement between proposed therapeutic windows of platelet function tests in vulnerable patients. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2017; 3(1): 11–17, doi: 10.1093/ehjcvp/pvw026, indexed in Pubmed: 27609198.
177. Nocerino AG, Achenbach S, Taylor AJ. Meta-analysis of effect of single versus dual antiplatelet therapy on early patency of bypass conduits after coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol. 2013; 112(10): 1576–1579, doi: 10.1016/j.amjcard.2013.07.017, indexed in Pubmed: 24035160.
178. Mannacio VA, Di Tommaso L, Antignan A, et al. Aspirin plus clopidogrel for optimal platelet inhibition following off-pump coronary artery bypass surgery: results from the CRYSSA (prevention of Coronary arteRY bypaSS occlusion After off-pump procedures) randomised study. Heart. 2012; 98(23): 1710–1715, doi: 10.1136/heartjnl-2012-302449, indexed in Pubmed: 22942294.
179. Morrow D, Braunwald E, Bonaca M, et al. Vorapaxar in the Secondary Prevention of Atherothrombotic Events. New England Journal of Medicine. 2012; 366(15): 1404–1413, doi: 10.1056/nejmoa1200933.
180. James SK, Roe MT, Cannon CP, et al. PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. BMJ. 2011; 342: d3527, doi:10.1136/bmj.d3527, indexed in Pubmed: 21685437.
181. Prami T, Khanfir H, Deleskog A, et al. Clinical factors associated with initiation of and persistence with ADP receptor-inhibiting oral antiplatelet treatment after acute coronary syndrome: a nationwide cohort study from Finland. BMJ Open. 2016; 6(11): e012604, doi: 10.1136/bmjopen-2016-012604, indexed in Pubmed: 27881527.
182. Iannaccone M, Quadri G, Taha S, et al. Prevalence and predictors of culprit plaque rupture at OCT in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016; 17(10): 1128–1137, doi: 10.1093/ehjci/jev283, indexed in Pubmed: 26508517.
183. Sørensen R, Hansen M, Abildstrom S, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. Lancet. 2009; 374(9706): 1967–1974, doi:10.1016/s0140-6736(09)61751-7.
184. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. Arch Intern Med. 2010; 170(16): 1433–1441, doi: 10.1001/archinternmed.2010.271, indexed in Pubmed: 20837828.
185. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. Circulation. 2013; 127(5): 634–640, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115386, indexed in Pubmed:23271794.
186. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. RE-DEEM Investigators. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. Eur Heart J. 2011; 32(22): 2781–2789, doi: 10.1093/eurheartj/ehr113, indexed in Pubmed:21551462.
187. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. Lancet. 2012; 380(9855): 1749–1758, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60986-6, indexed in Pubmed: 23036896.
188. Barnes GD, Gu X, Haymart B, et al. The predictive ability of the CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores for bleeding risk in atrial fibrillation: the MAQI(2) experience. Thromb Res. 2014; 134(2): 294–299, doi: 10.1016/j.thromres.2014.05.034, indexed in Pubmed: 24929840.
189. Roldán V, Marín F, Manzano-Fernández S, et al. The HAS-BLED Score Has Better Prediction Accuracy for Major Bleeding Than CHADS2 or CHA2DS2-VASc Scores in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. 2013; 62(23): 2199–2204, doi:10.1016/j.jacc.2013.08.1623.
190. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. Lancet. 2016; 387(10035): 2302–2311, doi: 10.1016/S0140-6736(16)00741-8, indexed in Pubmed: 27056738.
191. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. N Engl J Med. 2016; 375(25): 2423–2434, doi: 10.1056/NEJMoa1611594, indexed in Pubmed: 27959713.
192. Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J, et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. J Am Coll Cardiol. 2013; 61(20): 2060–2066, doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.036, indexed in Pubmed: 23524219.
193. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, et al. WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet. 2013; 381(9872): 1107–1115, doi: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1, indexed in Pubmed: 23415013.
194. Gibson CM, Pinto DS, Chi G, et al. Recurrent Hospitalization Among Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Intracoronary Stenting Treated With 2 Treatment Strategies of Rivaroxaban or a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy. Circulation. 2017; 135(4): 323–333, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025783, indexed in Pubmed: 27881555.
195. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, et al. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. J Am Coll Cardiol. 2015; 65(16): 1619–1629, doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.050, indexed in Pubmed: 25908066.
196. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. Circulation. 2012; 126(10): 1185–1193, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114967, indexed in Pubmed: 22869839.
197. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. J Am Coll Cardiol. 2013; 62(11): 981–989, doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.029, indexed in Pubmed: 23747760.
198. Lamberts M, Gislason GH, Lip GYH, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. Circulation. 2014; 129(15): 1577–1585, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004834, indexed in Pubmed:24470482.
199. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009; 361(12): 1139–1151, doi: 10.1056/NEJMoa0905561, indexed in Pubmed: 19717844.
200. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators, ROCKET AF Investigators, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10): 883–891, doi: 10.1056/NEJMoa1009638, indexed in Pubmed: 21830957.

201. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365: 981–992, doi: 10.1056/nejmoa1107039, indexed in Pubmed: 21870978.
202. Link MS, Giugliano RP, Ruff CT, et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators, ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators, ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013; 369(22): 2093–2104, doi: 10.1056/NEJMoa1310907, indexed in Pubmed: 24251359.
203. Richman JS, Graham LA, DeRussy A, et al. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. JAMA. 2013; 310(14): 1462–1472, doi: 10.1001/jama.2013.278787, indexed in Pubmed: 24101118.
204. Ariotti S, Adamo M, Costa F, et al. ZEUS Investigators. Is Bare-Metal Stent Implantation Still Justifiable in High Bleeding Risk Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention?: A Pre-Specified Analysis From the ZEUS Trial. JACC Cardiovasc Interv. 2016; 9(5): 426–436, doi:10.1016/j.jcin.2015.11.015, indexed in Pubmed: 26965932.
205. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. Funck-Brentano C; Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: car- diovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur Heart J. 2014; 35: 2383–2431, doi:10.1093/eurheartj/ehu282.
206. Chee YL, Crawford JC, Watson HG, et al. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2008; 140(5): 496–504, doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06968.x, indexed in Pubmed: 18275427.
207. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. American College of Cardiology, American Heart Association. 2014 ACC/ AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014; 64: e77–137.
208. Siller-Matula JM, Petre A, Delle-Karth G, et al. Impact of preoperative use of P2Y12 receptor inhibitors on clinical outcomes in cardiac and non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2015 [Epub ahead of print], doi: 10.1177/2048872615585516, indexed in Pubmed: 25943554.
209. Glance LG, Lustik SJ, Hannan EL, et al. The Surgical Mortality Probability Model: derivation and validation of a simple risk prediction rule for noncardiac surgery. Ann Surg. 2012; 255(4): 696–702, doi: 10.1097/SLA.0b013e31824b45af, indexed in Pubmed: 22418007.
210. Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, et al. Italian Society of Invasive Cardiology (SICI-GISE), Italian Association of Hospital Cardiologists (ANMCO), Italian Society for Cardiac Surgery (SICCH), Italian Society of Vascular and Endovascular Surgery (SICVE), Italian Association of Hospital Surgeons (ACOI), Italian Society of Surgery (SIC), Italian Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SIAARTI), Lombard Society of Surgery (SLC), Italian Society of Maxillofacial Surgery (SICMF), Italian Society of Reconstructive Plastic Surgery and Aesthetics (SICPRE), Italian Society of Thoracic Surgeons (SICT), Italian Society of Urology (SIU), Italian Society of Orthopaedics and Traumatology (SIOT), Italian Society of Periodontology (SIdP), Italian Federation of Scientific Societies of Digestive System Diseases Lombardia (FISMAD), Association of Obstetricians Gynaecologists Italian Hospital Lombardia (AOGOI), Society of Ophthalmology Lombardia (SOL). Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: a consensus document from Italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies. EuroIntervention. 2014; 10(1): 38–46, doi: 10.4244/EIJV10I1A8, indexed in Pubmed: 24832636.
211. Chapman TW, Bowley DM, Lambert AW, et al. Haemorrhage associated with combined clopidogrel and aspirin therapy. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2001; 22(5): 478–479, doi: 10.1053/ejvs.2001.1506, indexed in Pubmed: 11735194.
212. Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M, et al. Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. Chest. 2006; 129(3): 734–737, doi: 10.1378/chest.129.3.734, indexed in Pubmed: 16537875.
213. Moore M, Power M. Perioperative hemorrhage and combined clopidogrel and aspirin therapy. Anesthesiology. 2004; 101(3): 792–794, doi:10.1097/00000542-200409000-00030, indexed in Pubmed: 15329606.
214. Burger W, Chemnitius JM, Kneissl GD, et al. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. J Intern Med. 2005; 257(5): 399–414, doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01477.x, indexed in Pubmed: 15836656.
215. Merritt J, Bhatt D. The Efficacy and Safety of Perioperative Antiplatelet Therapy. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2004; 17(1): 21–27, doi:10.1023/b:thro.0000036025.07348.f1.
216. Berger PB, Kleiman NS, Pencina MJ, et al. EVENT Investigators. Frequency of major noncardiac surgery and subsequent adverse events in the year after drug-eluting stent placement results from the EVENT (Evaluation of Drug-Eluting Stents and Ischemic Events) Registry. JACC Cardiovasc Interv. 2010; 3(9): 920–927, doi: 10.1016/j.jcin.2010.03.021, indexed in Pubmed: 20850090.
217. van Kuijk JP, Flu WJ, Schouten O, et al. Timing of noncardiac surgery after coronary artery stenting with bare metal or drug-eluting stents. Am J Cardiol. 2009; 104(9): 1229–1234, doi: 10.1016/j.amjcard.2009.06.038, indexed in Pubmed: 19840567.
218. Diamantis T, Tsiminikakis N, Skordylaki A, et al. Alterations of hemostasis after laparoscopic and open surgery. Hematology. 2007; 12(6): 561–570, doi: 10.1080/10245330701554623, indexed in Pubmed: 17852431.
219. Rajagopalan S, Ford I, Bachoo P, et al. Platelet activation, myocardial ischemic events and postoperative non-response to aspirin in patients undergoing major vascular surgery. J Thromb Haemost. 2007; 5(10): 2028–2035, doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02694.x, indexed in Pubmed:17650080.
220. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, et al. American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, American Dental Association, American College of Physicians. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. Circulation. 2007; 115(6): 813–818, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.180944, indexed in Pubmed: 17224480.
221. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. J Am Coll Cardiol. 2011; 58: e44–122.
222. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, , Tarkington LG, Yancy CW. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. J Am Coll Cardiol. 2007; 50: e159–241.
223. Brar SS, Kim J, Brar SK, et al. Long-term outcomes by clopidogrel duration and stent type in a diabetic population with de novo coronary artery lesions. J Am Coll Cardiol. 2008; 51(23): 2220–2227, doi: 10.1016/j.jacc.2008.01.063, indexed in Pubmed: 18534267.

224. Petersen JL, Barron JJ, Hammill BG, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. JAMA. 2007; 297(2): 159–168, doi: 10.1001/jama.297.2.joc60179, indexed in Pubmed: 17148711.
225. Navarese EP, Tandjung K, Claessen B, et al. Safety and efficacy outcomes of first and second generation durable polymer drug eluting stents and biodegradable polymer biolimus eluting stents in clinical practice: comprehensive network meta-analysis. BMJ. 2013; 347: f6530, doi:10.1136/bmj.f6530, indexed in Pubmed: 24196498.
226. Egholm G, Kristensen S, Thim T, et al. Risk Associated With Surgery Within 12 Months After Coronary Drug-Eluting Stent Implantation. J Am Coll Cardiol. 2016; 68(24): 2622–2632, doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.967.
227. Holcomb CN, Graham LA, Richman JS, et al. The Incremental Risk of Coronary Stents on Postoperative Adverse Events: A Matched Cohort Study. Ann Surg. 2016; 263(5): 924–930, doi: 10.1097/SLA.0000000000001246, indexed in Pubmed: 25894416.
228. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, et al. European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines, EACTS Clinical Guidelines Committee, Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur J Cardiothorac Surg. 2014; 46(4): 517–592, doi: 10.1093/ejcts/ezu366, indexed in Pubmed: 25173601.
229. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, et al. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. Br J Anaesth. 2010; 104(3): 285–291, doi:10.1093/bja/aep373, indexed in Pubmed: 20047898.
230. Qamar A, Bhatt DL. Current status of data on cangrelor. Pharmacol Ther. 2016; 159: 102–109, doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.01.004, indexed in Pubmed: 26802900.
231. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, et al. BRIDGE Investigators. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. JAMA. 2012; 307(3): 265–274, doi: 10.1001/jama.2011.2002, indexed in Pubmed: 22253393.
232. Abualsaud AO, Eisenberg MJ. Perioperative management of patients with drug-eluting stents. JACC Cardiovasc Interv. 2010; 3(2): 131–142, doi:10.1016/j.jcin.2009.11.017, indexed in Pubmed: 20170869.
233. Dimitrova G, Tulman DB, Bergese SD. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth. 2012; 4(3): 153–167, indexed in Pubmed: 23439793.
234. Kałuza GL, Joseph J, Lee JR, et al. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. J Am Coll Cardiol. 2000; 35(5): 1288–1294, doi: 10.1016/s0735-1097(00)00521-0, indexed in Pubmed: 10758971.
235. van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. J Am Coll Cardiol. 2009; 53(16): 1399–1409, doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.055, indexed in Pubmed: 19371823.
236. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. JAMA. 2005; 293(17): 2126–2130, doi: 10.1001/jama.293.17.2126, indexed in Pubmed: 15870416.
237. Bay C, Cyr PL, Jensen I. Estimating The Value Of Cangrelor From Eliminating Preloading In Coronary Artery Bypass Graft (Cabg) Patients. Value Health. 2014; 17(7): A480, doi: 10.1016/j.jval.2014.08.1389, indexed in Pubmed: 27201397.
238. De Servi S, Morici N, Boschetti E, et al. Bridge therapy or standard treatment for urgent surgery after coronary stent implantation: Analysis of 314 patients. Vascul Pharmacol. 2016; 80: 85–90, doi: 10.1016/j.vph.2015.11.085, indexed in Pubmed: 26657879.
239. Voeltz MD, Manoukian SV. Cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: the BRIDGE study. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2013; 11(7): 811–816, doi: 10.1586/14779072.2013.811972, indexed in Pubmed: 23895024.
240. Sawaya FJ, Morice MC, Spaziano M, et al. Short-versus long-term Dual Antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in women versus men: A sex-specific patient-level pooled-analysis of six randomized trials. Catheter Cardiovasc Interv. 2017; 89(2): 178–189, doi: 10.1002/ccd.26653, indexed in Pubmed: 27426936.
241. Gargiulo G, Ariotti S, Santucci A, et al. Impact of Sex on 2-Year Clinical Outcomes in Patients Treated With 6-Month or 24-Month Dual-Antiplatelet Therapy Duration: A Pre-Specified Analysis From the PRODIGY Trial. JACC Cardiovasc Interv. 2016; 9(17): 1780–1789, doi: 10.1016/j.jcin.2016.05.046, indexed in Pubmed: 27544007.
242. Meredith IT, Tanguay JF, Kereiakes DJ, et al. Jr, Brindis RG, Trebacz J, Massaro JM, Hsieh WH, Mauri L; DAPT Study Investigators. Diabetes mellitus and preven- tion of late myocardial infarction after coronary stenting in the Randomized Dual Antiplatelet Therapy study. Circulation. 2016; 133: 1772–1782.
243. Steg PhG, Bhatt DL, Wilson PWF, et al. REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA. 2007; 297(11): 1197–1206, doi: 10.1001/jama.297.11.1197, indexed in Pubmed: 17374814.
244. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, et al. CHARISMA Investigators. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. Eur Heart J. 2009; 30(2): 192–201, doi: 10.1093/eurheartj/ehn534, indexed in Pubmed: 19136484.
245. Bonaca MP, Gutierrez JA, Creager MA, et al. Acute Limb Ischemia and Outcomes With Vorapaxar in Patients With Peripheral Artery Disease: Results From the Trial to Assess the Effects of Vorapaxar in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients With Atherosclerosis-Thrombolysis in Myocardial Infarction 50 (TRA2°P-TIMI 50). Circulation. 2016; 133(10): 997–1005, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019355, indexed in Pubmed: 26826179.
246. Franzone A, Piccolo R, Gargiulo G, et al. Prolonged vs Short Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With or Without Peripheral Arterial Disease: A Subgroup Analysis of the PRODIGY Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2016; 1(7): 795–803, doi: 10.1001/jamacardio.2016.2811, indexed in Pubmed: 27572001.
247. Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, et al. Efficacy and Safety of Dual Antiplatelet Therapy After Complex PCI. J Am Coll Cardiol. 2016; 68(17): 1851–1864, doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.760, indexed in Pubmed: 27595509.
248. Armstrong EJ, Sab S, Singh GD, et al. Predictors and outcomes of recurrent stent thrombosis: results from a multicenter registry. JACC Cardiovasc Interv. 2014; 7(10): 1105–1113, doi: 10.1016/j.jcin.2014.05.017, indexed in Pubmed: 25341707.
249. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, et al. ESC Working Group on Thrombosis. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Eur Heart J. 2017; 38(19): 1455–1462, doi: 10.1093/eurheartj/ehw454, indexed in Pubmed: 27789570.
250. Amin AP, Bachuwar A, Reid KJ, et al. Nuisance bleeding with prolonged dual antiplatelet therapy after acute myocardial infarction and its impact on health status. J Am Coll Cardiol. 2013; 61(21): 2130–2138, doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.044, indexed in Pubmed: 23541975.

Piśmiennictwo — dodatek internetowy

1. Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, et al. European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. Eur Heart J. 2014; 35: 1957–1970.
2. Organization for Economic Co-operation and Development. OECD Health Statistics 2016. http://www oecd org/els/health--systems/health-data htm (1 January 2017).
3. British Cardiovascular Intervention Society. http://www.bcis.org.uk (1 January 2017).
4. Pilgrim T, Vranckx P, Valgimigli M, et al. Risk and timing of recurrent ischemic events among patients with stable ischemic heart disease, non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, and ST-segment elevation myocardial infarction. Am Heart J. 2016; 175: 56–65, doi: 10.1016/j.ahj.2016.01.021, indexed in Pubmed: 27179724.
5. Taniwaki M, Stefanini GG, Silber S, et al. RESOLUTE All-Comers Investigators. 4-year clinical outcomes and predictors of repeat revascularization in patients treated with new-generation drug--eluting stents: a report from the RESOLUTE All-Comers trial (A Randomized Comparison of a Zotarolimus-Eluting Stent With an Everolimus-Eluting Stent for Percutaneous Coronary Intervention). J Am Coll Cardiol. 2014; 63(16): 1617–1625, doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.036, indexed in Pubmed: 24530680.
6. McAllister KSL, Ludman PF, Hulme W, et al. British Cardiovascular Intervention Society and the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research. A contemporary risk model for predicting 30-day mortality following percutaneous coronary intervention in England and Wales. Int J Cardiol. 2016; 210: 125–132, doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.085, indexed in Pubmed: 26942330.
7. Brennan JM, Curtis JP, Dai D, et al. National Cardiovascular Data Registry. Enhanced mortality risk prediction with a focus on high-risk percutaneous coronary intervention: results from 1,208,137 procedures in the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). JACC Cardiovasc Interv. 2013; 6(8): 790–799, doi: 10.1016/j.jcin.2013.03.020, indexed in Pubmed: 23968699.
8. Byrne RA, Serruys PW, Baumbach A, et al. Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. Eur Heart J. 2015; 36(38): 2608–2620, doi: 10.1093/eurheartj/ehv203, indexed in Pubmed: 26071600.
9. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med. 2009; 360(10): 961–972, doi: 10.1056/NEJMoa0804626, indexed in Pubmed: 19228612.
10. Taniwaki M, Windecker S, Zaugg S, et al. The association between in-stent neoatherosclerosis and native coronary artery disease progression: a long-term angiographic and optical coherence tomography cohort study. Eur Heart J. 2015; 36(32): 2167–2176, doi: 10.1093/eurheartj/ehv227, indexed in Pubmed: 26040806.
11. Doyle B, Rihal CS, O'Sullivan CJ, et al. Outcomes of stent thrombosis and restenosis during extended follow-up of patients treated with bare-metal coronary stents. Circulation. 2007; 116(21): 2391–2398, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.707331, indexed in Pubmed: 17984377.
12. Räber L, Magro M, Stefanini GG, et al. Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent compared with early-generation drug-eluting stents: a prospective cohort study. Circulation. 2012; 125(9): 1110–1121, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.058560, indexed in Pubmed: 22302840.
13. Yamaji K, Kimura T, Morimoto T, et al. Very long-term (15 to 20 years) clinical and angiographic outcome after coronary bare metal stent implantation. Circ Cardiovasc Interv. 2010; 3(5): 468–475, doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.958249, indexed in Pubmed: 20823392.
14. Räber L, Wohlwend L, Wigger M, et al. Five-year clinical and angiographic outcomes of a randomized comparison of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: results of the Sirolimus-Eluting Versus Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization LATE trial. Circulation. 2011; 123(24): 2819–28, 6 p following 2828, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004762, indexed in Pubmed: 21646500.
15. Mohr F, Morice MC, Kappetein A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. Lancet. 2013; 381(9867): 629–638, doi: 10.1016/s0140-6736(13)60141-5.
16. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. N Engl J Med. 2014; 371(23): 2155–2166, doi: 10.1056/NEJMoa1409312, indexed in Pubmed: 25399658.
17. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med. 2002; 346(23): 1773–1780, doi: 10.1056/NEJMoa012843, indexed in Pubmed: 12050336.
18. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. N Engl J Med. 2003; 349(14): 1315–1323, doi: 10.1056/NEJMoa035071, indexed in Pubmed: 14523139.
19. Lansky AJ, Costa RA, Mooney M, et al. TAXUS-IV Investigators, TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. N Engl J Med. 2004; 350(3): 221–231, doi: 10.1056/NEJMoa032441, indexed in Pubmed: 14724301.
20. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. Circulation. 2012; 125(23): 2873–2891, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.097014, indexed in Pubmed: 22586281.
21. Kalesan B, Pilgrim T, Heinimann K, et al. Comparison of drug--eluting stents with bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Eur Heart J. 2012; 33(8): 977–987, doi: 10.1093/eurheartj/ehs036, indexed in Pubmed: 22362513.
22. Gada H, Kirtane AJ, Newman W, et al. 5-year results of a randomized comparison of XIENCE V everolimus-eluting and TAXUS paclitaxel-eluting stents: final results from the SPIRIT III trial (clinical evaluation of the XIENCE V everolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions). JACC Cardiovasc Interv. 2013; 6(12): 1263––1266, doi: 10.1016/j.jcin.2013.07.009, indexed in Pubmed: 24239202.
23. Serruys PW, Farooq V, Kalesan B, et al. Improved safety and reduction in stent thrombosis associated with biodegradable polymer-based biolimus-eluting stents versus durable polymer-based sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: final 5-year report of the LEADERS (Limus Eluted From A Durable Versus ERodable Stent Coating) randomized, noninferiority trial. JACC Cardiovasc Interv. 2013; 6(8): 777–789, doi: 10.1016/j.jcin.2013.04.011, indexed in Pubmed: 23968698.
24. Wijns W, Steg PhG, Mauri L, et al. PROTECT Steering Committee and Investigators. Endeavour zotarolimus-eluting stent reduces stent thrombosis and improves clinical outcomes compared with cypher sirolimus-eluting stent: 4-year results of the PROTECT randomized trial. Eur Heart J. 2014; 35(40): 2812–2820, doi: 10.1093/eurheartj/ehu318, indexed in Pubmed: 25106761.
25. Sabaté M, Brugaletta S, Cequier A, et al. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. Lancet. 2016; 387(10016): 357–366, doi: 10.1016/s0140-6736(15)00548-6.
26. Valgimigli M, Sabate M, Kaiser C, et al. Effects of cobalt-chromium everolimus eluting stents or bare metal stent on fatal and non-fatal cardiovascular events: patient level meta-analysis. BMJ. 2014; 349(nov04 12): g6427–g6427, doi: 10.1136/bmj.g6427.
27. Valgimigli M, Borghesi M, Tebaldi M, et al. PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia studY Investigators. Should duration of dual antiplatelet therapy depend on the type and/or potency of implanted stent? A pre-specified analysis from the PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia studY (PRODIGY). Eur Heart J. 2013; 34(12): 909–919, doi: 10.1093/eurheartj/ehs460, indexed in Pubmed: 23315904.

28. Valgimigli M, Tebaldi M, Borghesi M, et al. PRODIGY Investigators. Two-year outcomes after first- or second-generation drug-eluting or bare-metal stent implantation in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the PRODIGY study (PROlonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading stent-induced Intimal hyperplasia studY). JACC Cardiovasc Interv. 2014; 7(1): 20–28, doi: 10.1016/j.jcin.2013.09.008, indexed in Pubmed: 24332420.
29. Valgimigli M, Campo G, Percoco G, et al. Randomized comparison of 6- versus 24-month clopidogrel therapy after balancing anti-intimal hyperplasia stent potency in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention Design and rationale for the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY). Am Heart J. 2010; 160(5): 804–811, doi: 10.1016/j.ahj.2010.07.034, indexed in Pubmed: 21095265.
30. Kereiakes D, Yeh R, Massaro J, et al. Stent Thrombosis in Drug-Eluting or Bare-Metal Stents in Patients Receiving Dual Antiplatelet Therapy. JACC: Cardiovascular Interventions. 2015; 8(12): 1552–1562, doi: 10.1016/j.jcin.2015.05.026.
31. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, et al. ZEUS Investigators. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. J Am Coll Cardiol. 2015; 65(8): 805–815, doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.053, indexed in Pubmed: 25720624.
32. Ariotti S, Adamo M, Costa F, et al. ZEUS Investigators. Is Bare-Metal Stent Implantation Still Justifiable in High Bleeding Risk Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention?: A Pre-Specified Analysis From the ZEUS Trial. JACC Cardiovasc Interv. 2016; 9(5): 426–436, doi: 10.1016/j.jcin.2015.11.015, indexed in Pubmed: 26965932.
33. Urban P, Meredith I, Abizaid A, et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. N Engl J Med. 2015; 373(21): 2038–2047, doi: 10.1056/nejmoa1503943.
34. Bønaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, et al. NORSTENT Investigators. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. N Engl J Med. 2016; 375(13): 1242–1252, doi: 10.1056/NEJMoa1607991, indexed in Pubmed: 27572953.
35. Lipinski MJ, Escarcega RO, Baker NC, et al. Scaffold Thrombosis After Percutaneous Coronary Intervention With ABSORB Bioresorbable Vascular Scaffold: A Systematic Review and Meta-Analysis. JACC Cardiovasc Interv. 2016; 9(1): 12–24, doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.024, indexed in Pubmed: 26762906.
36. Mukete BN, van der Heijden LC, Tandjung K, et al. Safety and efficacy of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus durable polymer everolimus-eluting metallic stents assessed at 1-year follow-up: A systematic review and meta-analysis of studies. Int J Cardiol. 2016; 221: 1087–1094, doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.101, indexed in Pubmed: 27448538.
37. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. Lancet. 2016; 388(10059): 2479–2491, doi: 10.1016/S0140-6736(16)32050-5, indexed in Pubmed: 27806897.
38. Head SJ, Börgermann J, Osnabrugge RLJ, et al. Coronary artery bypass grafting: Part 2--optimizing outcomes and future prospects. Eur Heart J. 2013; 34(37): 2873–2886, doi: 10.1093/eurheartj/eht284, indexed in Pubmed: 24086086.
39. Head SJ, Kieser TM, Falk V, et al. Coronary artery bypass grafting: Part 1--the evolution over the first 50 years. Eur Heart J. 2013; 34(37): 2862–2872, doi: 10.1093/eurheartj/eht330, indexed in Pubmed: 24086085.
40. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, et al. CORONARY Investigators, CORONARY Investigators, CORONARY Investigators, CORONARY Investigators, CORONARY Investigators. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. N Engl J Med. 2012; 366(16): 1489–1497, doi: 10.1056/NEJMoa1200388, indexed in Pubmed: 22449296.
41. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, et al. Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Study Group. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. N Engl J Med. 2009; 361(19): 1827–1837, doi: 10.1056/NEJMoa0902905, indexed in Pubmed: 19890125.
42. Taggart DP, D'Amico R, Altman DG. Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. Lancet. 2001; 358(9285): 870–875, doi: 10.1016/S0140-6736(01)06069-X, indexed in Pubmed: 11567701.
43. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, et al. ART Investigators. Randomized Trial of Bilateral versus Single Internal-Thoracic-Artery Grafts. N Engl J Med. 2016; 375(26): 2540–2549, doi: 10.1056/NEJMoa1610021, indexed in Pubmed: 27959712.
44. Deo SV, Dunlay SM, Shah IK, et al. Dual anti-platelet therapy after coronary artery bypass grafting: is there any benefit? A systematic review and meta-analysis. J Card Surg. 2013; 28(2): 109–116, doi: 10.1111/jocs.12074, indexed in Pubmed: 23488578.
45. Nocerino AG, Achenbach S, Taylor AJ. Meta-analysis of effect of single versus dual antiplatelet therapy on early patency of bypass conduits after coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol. 2013; 112(10): 1576–1579, doi: 10.1016/j.amjcard.2013.07.017, indexed in Pubmed: 24035160.
46. Verma S, Goodman SG, Mehta SR, et al. Should dual antiplatelet therapy be used in patients following coronary artery bypass surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Surg. 2015; 15: 112, doi: 10.1186/s12893-015-0096-z, indexed in Pubmed: 26467661.
47. 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(11): 1045–1057, doi: 10.1056/NEJMoa0904327, indexed in Pubmed: 19717846.
48. James SK, Roe MT, Cannon CP, et al. PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. BMJ. 2011; 342: d3527, doi: 10.1136/bmj.d3527, indexed in Pubmed: 21685437.
49. Lopes RD, Leonardi S, Neely B, et al. Spontaneous MI After Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome Managed Without Revascularization: The TRILOGY ACS Trial. J Am Coll Cardiol. 2016; 67(11): 1289–1297, doi: 10.1016/j.jacc.2016.01.034, indexed in Pubmed: 26988949.
50. Clemmensen P, Roe MT, Hochman JS, et al. TRILOGY ACS Investigators, TRILOGY ACS investigators, TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. N Engl J Med. 2012; 367(14): 1297–1309, doi: 10.1056/NEJMoa1205512, indexed in Pubmed: 22920930.
51. Wiviott S, White H, Ohman E, et al. Prasugrel versus clopidogrel for patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction with or without angiography: a secondary, prespecified analysis of the TRILOGY ACS trial. The Lancet. 2013; 382(9892): 605–613, doi: 10.1016/s0140-6736(13)61451-8.
52. Guerra E, Ndrepepa G, Schulz S, et al. Impact of inhospital stent thrombosis and cerebrovascular accidents on long-term prognosis after percutaneous coronary intervention. Am Heart J. 2014; 168(6): 862–868.e1, doi: 10.1016/j.ahj.2014.08.015, indexed in Pubmed: 25458649.
53. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. Circulation. 2007; 115(17): 2344–2351, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313, indexed in Pubmed: 17470709.
54. Schulz S, Schuster T, Mehilli J, et al. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. Eur Heart J. 2009; 30(22): 2714–2721, doi: 10.1093/eurheartj/ehp275, indexed in Pubmed: 19596658.
55. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. Eur Heart J. 2015; 36(47): 3320–3331, doi: 10.1093/eurheartj/ehv511, indexed in Pubmed: 26417060.
56. Adriaenssens T, Joner M, Godschalk TC, et al. Prevention of Late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European Effort (PRESTIGE) Investigators, PRESTIGE Consortium. PREvention of late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European effort: PRESTIGE. Eur Heart J. 2014; 35(32): 2128–2129, indexed in Pubmed: 25289392.

57. Taniwaki M, Radu MD, Zaugg S, et al. Mechanisms of Very Late Drug-Eluting Stent Thrombosis Assessed by Optical Coherence Tomography. Circulation. 2016; 133(7): 650–660, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019071, indexed in Pubmed: 26762519.
58. 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(23): 1665–1671, doi: 10.1056/NEJM199812033392303, indexed in Pubmed: 9834303.
59. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. N Engl J Med. 1996; 334(17): 1084–1089, doi: 10.1056/NEJM199604253341702, indexed in Pubmed: 8598866.
60. Neumann FJ, Gawaz M, Ott I, et al. Prospective evaluation of hemostatic predictors of subacute stent thrombosis after coronary Palmaz-Schatz stenting. J Am Coll Cardiol. 1996; 27(1): 15–21, doi: 10.1016/0735-1097(95)00433-5, indexed in Pubmed: 8522689.
61. Kastrati A, Schühlen H, Hausleiter J, et al. Restenosis after coronary stent placement and randomization to a 4-week combined antiplatelet or anticoagulant therapy: six-month angiographic follow-up of the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen (ISAR) Trial. Circulation. 1997; 96(2): 462–467, indexed in Pubmed: 9244213.
62. Chaves AJ, Sousa AG, Mattos LA, et al. Volumetric analysis of in-stent intimal hyperplasia in diabetic patients treated with or without abciximab: results of the Diabetes Abciximab steNT Evaluation (DANTE) randomized trial. Circulation. 2004; 109(7): 861–866, doi: 10.1161/01.CIR.0000116752.12261.D4, indexed in Pubmed: 14757690.
63. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. Lancet. 2008; 371(9621): 1353–1363, doi: 10.1016/S0140-6736(08)60422-5, indexed in Pubmed: 18377975.
64. Steg PG, Harrington RA, Emanuelsson H, et al. PLATO Study Group. Stent thrombosis with ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the prospective, randomized PLATO trial. Circulation. 2013; 128(10): 1055–1065, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002589, indexed in Pubmed: 23900047.
65. Smolina K, Wright FL, Rayner M, et al. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012; 5(4): 532–540, doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964700, indexed in Pubmed: 22740013.
66. Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, et al. The incidence, predictors, and outcomes of early reinfarction after primary angioplasty for acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2003; 42(7): 1173–1177, doi: 10.1016/s0735-1097(03)00920-3, indexed in Pubmed: 14522475.
67. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2004; 350(15): 1495–1504, doi: 10.1056/NEJMoa040583, indexed in Pubmed: 15007110.
68. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators, Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001; 345(7): 494–502, doi: 10.1056/NEJMoa010746, indexed in Pubmed: 11519503.
69. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA. 2002; 288(19): 2411–2420, doi: 10.1001/jama.288.19.2411, indexed in Pubmed: 12435254.
70. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med. 2015; 372(19): 1791–1800, doi: 10.1056/NEJMoa1500857, indexed in Pubmed: 25773268.
71. Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, et al. DAPT Study Investigators. DAPT Score Utility for Risk Prediction in Patients With or Without Previous Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2016; 67(21): 2492–2502, doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.485, indexed in Pubmed: 27046159.
72. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, et al. DAPT Study Investigators. Benefits and Risks of Extended Duration Dual Antiplatelet Therapy After PCI in Patients With and Without Acute Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2015; 65(20): 2211–2221, doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.003, indexed in Pubmed: 25787199.
73. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. Eur Heart J. 2016; 37(14): 1133–1142, doi: 10.1093/eurheartj/ehv531, indexed in Pubmed: 26491109.
74. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Turner MB; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics- 2016 update: A report from the American Heart Association. Circulation. 2016; 133: e38–e360.
75. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. Circulation. 2006; 114(8): 774–782, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.612812, indexed in Pubmed: 16908769.
76. Steg PG, Huber K, Andreotti F, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2011; 32(15): 1854–1864, doi: 10.1093/eurheartj/ehr204, indexed in Pubmed: 21715717.
77. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators, TRITON-TIMI 38 Investigators. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet InhibitioN with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). Am Heart J. 2006; 152(4): 627–635, doi: 10.1016/j.ahj.2006.04.012, indexed in Pubmed: 16996826.
78. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006; 354(16): 1706–1717, doi: 10.1056/NEJMoa060989, indexed in Pubmed: 16531616.
79. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. J Am Coll Cardiol. 2007; 49(19): 1982–1988, doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.025, indexed in Pubmed: 17498584.
80. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J. 2016; 37(4): 390–399, doi: 10.1093/eurheartj/ehv443, indexed in Pubmed: 26324537.
81. Mauri L, Elmariah S, Yeh RW, et al. DAPT Study Investigators. Causes of late mortality with dual antiplatelet therapy after coronary stents. Eur Heart J. 2016; 37(4): 378–385, doi: 10.1093/eurheartj/ehv614, indexed in Pubmed: 26586780.
82. Elmariah S, Mauri L, Doros G, et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2015; 385(9970): 792–798, doi: 10.1016/S0140-6736(14)62052-3, indexed in Pubmed: 25467565.
83. Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. The Lancet. 2015; 385(9985): 2371–2382, doi: 10.1016/s0140-6736(15)60263-x.
84. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA review finds long-term treatment with blood-thinning medicine Plavix (clopidogrel) does not change risk of death. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm471286.htm (1 January 2017).
85. Giustino G, Baber U, Sartori S, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Car-

diol. 2015; 65(13): 1298–1310, doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.039, indexed in Pubmed: 25681754.
86. Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2015; 350: h1618, doi: 10.1136/bmj.h1618, indexed in Pubmed: 25883067.
87. Bittl JA, Baber U, Bradley SM, et al. Duration of Dual Antiplatelet Therapy: A Systematic Review for the 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2016; 68(10): 1116–1139, doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.512, indexed in Pubmed: 27036919.
88. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. Circulation. 2012; 125(3): 505–513, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059022, indexed in Pubmed: 22179532.
89. Didier R, Morice MC, Barragan P, et al. 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. J Am Coll Cardiol. 2015; 65(8): 777–786, doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.008, indexed in Pubmed: 25461690.
90. Feres F, Costa RA, Abizaid A. Three vs Twelve Months of Dual Antiplatelet Therapy After Zotarolimus-Eluting Stents. JAMA. 2013, doi: 10.1001/jama.2013.282183.
91. Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Ten Berg JM, et al. Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety And EFficacy of 6 Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting (ISAR-SAFE) Trial Investigators. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. Eur Heart J. 2015; 36(20): 1252–1263, doi: 10.1093/eurheartj/ehu523, indexed in Pubmed: 25616646.
92. Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al. Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study (PRODIGY) Investigators. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. Circulation. 2012; 125(16): 2015–2026, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071589, indexed in Pubmed: 22438530.
93. Kim BK, Hong MK, Shin DH, et al. RESET Investigators. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). J Am Coll Cardiol. 2012; 60(15): 1340–1348, doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.043, indexed in Pubmed: 22999717.
94. Colombo A, Chieffo A, Frasheri A, et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. J Am Coll Cardiol. 2014; 64(20): 2086–2097, doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.008, indexed in Pubmed: 25236346.
95. Han Y, Xu Bo, Xu K, et al. Six Versus 12 Months of Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Biodegradable Polymer Sirolimus-Eluting Stent: Randomized Substudy of the I-LOVE-IT 2 Trial. Circ Cardiovasc Interv. 2016; 9(2): e003145, doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003145, indexed in Pubmed: 26858080.
96. Hong SJ, Shin DH, Kim JS, et al. IVUS-XPL Investigators. 6-Month Versus 12-Month Dual-Antiplatelet Therapy Following Long Everolimus-Eluting Stent Implantation: The IVUS-XPL Randomized Clinical Trial. JACC Cardiovasc Interv. 2016; 9(14): 1438–1446, doi: 10.1016/j.jcin.2016.04.036, indexed in Pubmed: 27212028.
97. Nakamura M, Ako J, Shinke T, et al. 6 months versus 18 months dual antiplatelet treatment for patients underwent bioabsorbable polymer and abluminal coated DES deployment: NIPPON randomized study. European Society of Cardiology Scientific Session, Rome 2016. https://www.tctmd.com/slide/nipponrandomized-study-6-months-vs-18-months-dual-antiplatelet-treatment-patientsunderwent (1 January 2017).
98. Valgimigli M, Ariotti S, Costa F. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: will we ever reach a consensus? Eur Heart J. 2015; 36(20): 1219–1222, doi: 10.1093/eurheartj/ehv053, indexed in Pubmed: 25761893.
99. Collet JP, Silvain J, Barthélémy O, et al. ARCTIC investigators. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. Lancet. 2014; 384(9954): 1577–1585, doi: 10.1016/S0140-6736(14)60612-7, indexed in Pubmed: 25037988.
100. Park SJ, Kang SMo, Park DW, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. N Engl J Med. 2010; 362(15): 1374–1382, doi: 10.1056/NEJMoa1001266, indexed in Pubmed: 20231231.
101. Helft G, Steg PG, Le Feuvre C, et al. OPTImal DUAL Antiplatelet Therapy Trial Investigators. Stopping or continuing clopidogrel 12 months after drug-eluting stent placement: the OPTIDUAL randomized trial. Eur Heart J. 2016; 37(4): 365–374, doi: 10.1093/eurheartj/ehv481, indexed in Pubmed: 26364288.
102. Hermiller JB, Krucoff MW, Kereiakes DJ, et al. DAPT Study Investigators. Benefits and Risks of Extended Dual Antiplatelet Therapy After Everolimus-Eluting Stents. JACC Cardiovasc Interv. 2016; 9(2): 138–147, doi: 10.1016/j.jcin.2015.10.001, indexed in Pubmed: 26793956.
103. Park SJ, Lee CW, Ahn JM, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. Circulation. 2014; 129(3): 304–312, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003303, indexed in Pubmed: 24097439.
104. Bonaca MP, Braunwald E, Sabatine MS. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2015; 373(13): 1274–1275, doi: 10.1056/NEJMc1508692, indexed in Pubmed: 26398078.
105. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. Circulation. 2011; 123(23): 2736–2747, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449, indexed in Pubmed: 21670242.
106. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. Circulation. 1987; 76(1): 142–154, indexed in Pubmed: 3109764.
107. GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med. 1993; 329(10): 673–682, doi: 10.1056/NEJM199309023291001, indexed in Pubmed: 8204123.
108. Hansson EC, Jidéus L, Åberg B, et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study. Eur Heart J. 2016; 37(2): 189–197, doi: 10.1093/eurheartj/ehv381, indexed in Pubmed: 26330426.

Cite this article as: Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. Uaktualnione stanowisko ESC dotyczące stosowania podwójnej terapii przeciwpłytkowej w chorobie wieńcowej w 2017 roku, przygotowane we współpracy z EACTS. Kardiol Pol. 2017; 75(12): 1217–1299, doi: 10.5603/KP.2017.0224.