

# Актуализирани препоръки на ESC 2017 фокусирани върху двойната антитромбоцитна терапия при коронарна артериална болест разработени в колаборация с EACTS

**Работна група по двойна антитромбоцитна терапия при коронарна артериална болест на Европейското дружество по кардиология (ESC) и на Европейската асоциация по кардио-торакална хирургия (EACTS)**

**Автори/членове на работната група: Marco Valgimigli\* (Председател) (Швейцария), Héctor Bueno (Испания), Robert A. Byrne (Германия), Jean-Philippe Collet (Франция), Francesco Costa (Италия), Anders Jeppsson<sup>1</sup> (Швеция), Peter Jüni (Канада), Adnan Kastrati (Германия), Philippe Kolh (Белгия), Laura Mauri (САЩ), Gilles Montalescot (Франция), Franz-Josef Neumann (Германия), Mate Petricevic<sup>1</sup> (Хърватия), Marco Roffi (Швейцария), Philippe Gabriel Steg (Франция), Stephan Windecker (Швейцария) и Jose Luis Zamorano (Испания)**

**Допълнителен принос: Glenn N. Levine (САЩ)**

**Европейските препоръки са преведени и се разпространяват с помощта на образователен грант от Дружеството на кардиолозите в България.**

**Изданието е отпечатано с подкрепата на:**

**Actavis • AstraZeneca • BAYER • EGIS • NOVARTIS • SERVIER**

**Рецензенти: : Lina Vadimon (координатор от CPG) (Испания), Pascal Vranckx (координатор от CPG) (Белгия), Stefan Agewall (Норвегия), Felicita Andreotti (Италия), Elliott Antman (САЩ), Emanuele Barbato (Италия), Jean-Pierre Bassand (Франция), Raffaele Bugiardini (Италия), Mustafa Cikirikcioglu<sup>1</sup> (Швейцария), Thomas Cuisset (Франция), Michele De Bonis (Италия), Victoria Delgado**

\* Авторы за кореспонденция: Marco Valgimigli, Cardiology, Inselspital, Freiburgstrasse 8, 3010 Bern, Switzerland. Tel: +41 31 632 3077, Fax: +41 10 7035258, E-mail: marco.valgimigli@insel.ch.

**Комитет за практически препоръки на ESC (Committee for Practice Guidelines, CPG) и рецензенти от Национални кардиологични дружества: изброени в притурката.**

<sup>1</sup> Представяващи EACTS

**Подразделения на ESC участвали в разработката на този документ:**

**Асоциации:** Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI).

**Работни групи:** Микроциркулация, Периферна циркулация, Пулмонална циркулация и деснокамерна функция, Тромбоза, Клапна сърдечна болест.

Съдържанието на тези препоръки на European Society of Cardiology (ESC) се публикува единствено за лични и образователни нужди. Не се разрешава комерсиално използване. Никаква част от Препоръките на ESC не може да бъде преведена или възпроизведена под каквато и да е форма без писмено разрешение от ESC. Разрешение може да бъде получено след изпращане на писмена молба до Oxford University Press, издател на European Heart Journal и инстанцията упълномощена да дава такива разрешения от името на ESC (journals.permissions@oxfordjournals.org).

**Отказ от отговорност:** Препоръките на ESC представят становищата на ESC постигнати след внимателно съобразяване с научните и медицинските знания и доказателствата налични към момента на публикуването им. ESC не носи отговорност в случай на противоречие, несъответствие и/или двусмислие между препоръките на ESC и други официални препоръки или насоки издадени от съответните обществени здравни органи, по-специално по отношение на добрата практика в здравеопазването или терапевтичните стратегии. Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид Препоръките на ESC при подготовката на клиничната си преценка, както и при определянето и прилагането на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките на ESC обаче не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат правилни и точни решения, съобразени със здравословното състояние на конкретния пациент и след обсъждане с него, а когато е необходимо и с лицето полагащо грижи за него. Съгласно етичните и професионалните му задължения, Препоръките на ESC не освобождават здравния специалист от отговорността да се запознае подробно и внимателно със съответните официални актуални указания или насоки публикувани от компетентните обществени здравни органи, с цел при всеки отделен случай да се подходи според утвърдените научни данни. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите отнасящи се до лекарствата и медицинските изделия към момента на тяхното предписване.

Препоръките са публикувани с разрешение едновременно в the *European Heart Journal* [DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419] от страна на ESC и в *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* [DOI 10.1093/ejcts/ezx334] от страна на European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Всички права са запазени по отношение на *European Heart Journal*, © European Society of Cardiology 2017. Публикациите са идентични, с изключение на незначителни стилистични и правописни разлики съобразени със стила на съответното списание. При цитиране на тези препоръки може да се използват и двете публикации.

© Европейско дружество по кардиология 2017. Всички права запазени. За получаване на разрешения, моля пишете на адрес: journals.permissions@oup.com.

(Холандия), Donna Fitzsimons (Обединено кралство), Oliver Gaemperli (Швейцария), Nazzareno Galiè (Италия), Martine Gilard (Франция), Christian W. Hamm (Германия), Borja Ibanez (Испания), Bernard Jung (Франция), Stefan James (Швеция), Juhani Knuuti (Финландия), Ulf Landmesser (Германия), Christophe Leclercq (Франция), Maddalena Lettino (Италия), Gregory Lip (Обединено кралство), Massimo Francesco Pieroli (Италия), Luc Pierard (Белгия), Markus Schwerzmann (Швейцария), Udo Sechtem (Германия), Iain A. Simpson (Обединено кралство), Miguel Sousa Uva<sup>1</sup> (Португалия), Eugenio Stabile (Италия), Robert F. Storey (Обединено кралство), Michal Tendera (Полша), Frans Van de Werf (Белгия), Freek Verheugt (Холандия) и Victor Aboyans (CPG надзор) (Франция)

Редактор: проф. Арман Постаджиян, д.м., Клиника по кардиология, УМБАЛ „Св. Анна“, Председател на Дружество на кардиолозите в България, FESC.

Декларациите за конфликт на интереси на всички експерти участвали в разработката на тези препоръки са публикувани в уебсайта на ESC <http://www.escardio.org/guidelines>.

Приложенията и клиничните случаи придружаващи тази актуализация могат да бъдат намерени на: [www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/2017-focused-update-on-dual-antiplatelet-therapy-dapt](http://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/2017-focused-update-on-dual-antiplatelet-therapy-dapt)

Публикувано онлайн преди отпечатването на 14 януари 2018 г.

**Ключови думи** Препоръки • Аспирин • Клопидогрел • Тикагрелор • Прасугрел • Двойна антитромбоцитна терапия • Остри коронарни синдроми • Коронарна артериална байпас-хирургия • Коронарна артериална болест • Медикамент-излъчващи стентове • Миокарден инфаркт • Стент-тромбоза • Хеморагия • Перкутанна коронарна интервенция • Указание • Реваскуларизация • Рискава стратификация • Стентове • Стабилна ангина • Стабилна коронарна артериална болест • Перорален антикоагулант • Тройна терапия • DAPT скор • PRECISE-DAPT скор • Несърдечна хирургия

## Съдържание

Съкращения и акроними .....	3
1. Предисловие.....	5
2. Увод.....	6
2.1. Краткосрочен и дългосрочен клиничен изход след перкутанна коронарна интервенция.....	7
2.2. Риск от стент-тромбоза в зависимост от вида на стента.....	7
2.3. Краткосрочен и дългосрочен клиничен изход след коронарна артериална байпас-хирургия.....	7
2.4. Краткосрочен и дългосрочен клиничен изход след медикаментозно лекуван остър коронарен синдром.....	7
3. Ефикасност и безопасност на двойната антитромбоцитна терапия и средства за рискава стратификация.....	7
3.1. Двойна антитромбоцитна терапия за превенция на стент-тромбоза.....	7
3.2. Двойна антитромбоцитна терапия за превенция на спонтанен миокарден инфаркт.....	7
3.3. Двойна антитромбоцитна терапия и смъртност.....	7
3.4. Безопасност на двойната антитромбоцитна терапия.....	8
3.5. Методи за стратификация на рисковете от исхемия и хеморагия.....	8
3.6. Видове P2Y <sub>12</sub> инхибитори и определяне на подходящия момент за включване.....	9
3.7. Мерки за свеждане до минимум на хеморагиите по време на двойна антитромбоцитна терапия.....	11
3.8. Превключване между перорални P2Y <sub>12</sub> инхибитори.....	14
4. Двойна антитромбоцитна терапия и перкутанна коронарна интервенция.....	15
4.1. Двойна антитромбоцитна терапия след перкутанна коронарна интервенция при стабилна коронарна артериална болест.....	15
4.2. Двойна антитромбоцитна терапия след перкутанна коронарна интервенция при остър коронарен синдром.....	20
4.3. Празници в доказателствата.....	23
5. Двойна антитромбоцитна терапия и сърдечна хирургия.....	23
5.1. Двойна антитромбоцитна терапия при пациенти лекувани с коронарна артериална байпас-хирургия за стабилна коронарна артериална болест.....	23
5.2. Двойна антитромбоцитна терапия при пациенти лекувани с коронарна артериална байпас-хирургия за остър коронарен синдром.....	23
5.3. Двойна антитромбоцитна терапия за превенция на графт-оклузия.....	26
5.4. Празници в доказателствата.....	26
6. Двойна антитромбоцитна терапия при пациенти с медикаментозно лекуван остър коронарен синдром.....	27
7. Двойна антитромбоцитна терапия при пациенти с показания за перорална антикоагулация.....	28
7.1. Рискава стратификация и стратегии за подобряване на клиничния изход след перкутанна коронарна интервенция.....	28
7.2. Продължителност на тройната терапия.....	29
7.3. Спиране на всички антитромбоцитни средства.....	32
7.4. Видове антикоагуланти.....	32
7.5. Видове стентове.....	32
8. Планова несърдечна хирургия при пациенти на двойна антитромбоцитна терапия.....	33
9. Съображения свързани с пола и спецични популации.....	35
9.1. Съображения свързани с пола.....	35
9.2. Захарен диабет.....	37
9.3. Артериална болест на долните крайници.....	38
9.4. Сложна перкутанна коронарна интервенция.....	38
9.5. Подбор на двойна антитромбоцитна терапия при пациенти със стент-тромбоза.....	38
9.6. Пациенти развиващи хеморагия по време на лечението.....	39

10. Ключови бележки.....	39
11. Почиващи на доказателства насоки „какво да правим и какво да не правим“.....	40
12. Уеб-приложения и придружаващи документи с клинични случаи.....	42
13. Приложение.....	42
14. Източници.....	43

## Съкращения и акроними

ABC	Age, Biomarkers (GDF-15, cTnT-hs, and haemoglobin), and Clinical history (previous bleeding) Възраст, Биомаркери (GDF-15, cTnT-hs и хемоглобин) и Анамнеза (прешестваща хеморагия)
ACCA	Acute Cardiovascular Care Association Асоциация по спешна сърдечно-съдова помощ
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	Acute coronary syndrome Остър коронарен синдром
ADP	Adenosine 5'-diphosphate Аденозин 5'-дифосфат
AF	Atrial fibrillation Предсърдно мъждане
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	Acetylsalicylic acid Ацетилсалицилова киселина
ATACAS	Aspirin and Tranexamic Acid for Coronary Artery Surgery
ATLANTIC	Administration of Ticagrelor in the CathLab or in the Ambulance for New ST-Elevation Myocardial Infarction to Open the Coronary Artery
BARC	Bleeding Academic Research Consortium Консорциум за академични проучвания на хеморагиите
<i>b.i.d</i>	<i>Bis in die</i> Два пъти дневно
BMS	Bare-metal stent Непокрит метален стент
CABG	Coronary artery bypass graft surgery Коронарна артериална байпас-хирургия
CAD	Coronary artery disease Коронарна артериална болест
CHADS <sub>2</sub>	Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke (Doubled) Сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст, Диабет, Инсулт (по 2)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Cardiac failure, Hypertension, Age $\geq$ 75 (2 points), Diabetes, Stroke (2 points)–Vascular disease, Age 65–74, Sex category Сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст $\geq$ 75 (2 точки), Диабет, Инсулт (2 точки)–Съдова болест, Възраст 65–74, Полова категория

CHARISMA	Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance
CI	Confidence interval Доверителен интервал
COGENT	Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial
CORONARY CPG	CABG Off or On Pump Revascularization Study Committee for Practice Guidelines Комитет за практически препоръки
CrCl	Creatinine clearance Креатининов клирънс
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	Cytochrome P450 Цитохром P450
DAPT	Dual antiplatelet therapy Двойна антитромбоцитна терапия
DES	Drug-eluting stent Медикамент-излъчващ стент
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery Европейска асоциация по кардио-торакална хирургия
EAPC	European Association of Preventive Cardiology
EAPCI	European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions Европейска асоциация по сърдечно-съдови интервенции
ESC	European Society of Cardiology Европейско дружество по кардиология
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 Администрация за храните и лекарствата
GUSTO	Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries
HAS-BLED	Hypertension, Abnormal renal and liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly (> 65 years), Drugs and alcohol Хипертония, Абнормна бъбречна и чернодробна функция, Инсулт, Хеморагична анамнеза или предиспозиция, Лабилно INR, Напреднала възраст (> 65 години), Наркотици и алкохол
HR	Hazard ratio
I-LOVE-IT 2	Evaluate Safety and Effectiveness of the Tivoli DES and the Firebird DES for Treatment of Coronary Revascularization
INR	International normalized ratio Международно нормализирано отношение
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 Concomitant Aspirin and Oral Anticoagulant Therapy Following Drug-Eluting Stenting

ITALIC	Is There a Life for DES After Discontinuation of Clopidogrel	PRECISE-DAPT	PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSEquent Dual Anti Platelet Therapy
IVUS XPL	Impact of Intravascular Ultrasound Guidance on Outcomes of XIENCE PRIME Stents in Long Lesions	PRODIGY	PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced intimal hYperplasia study
LATE LEAD	Late coronary Arterial Thrombotic Events Lower-extremities artery disease	PROTECT	Patient-Related Outcomes With Endeavor vs Cypher Stenting
LEADERS-FREE	Артериална болест на долните крайници Prospective randomized comparison of the BioFreedom biolimus A9 drug-coated stent versus the gazelle bare-metal stent in patients at high bleeding risk	<i>q.d.</i>	<i>Quaque die</i> (one a day) един път на ден
LVEF	Left ventricular ejection fraction Левокамерна изтласкваща фракция	RCT	Randomized controlled trial Рандомизирано контролирано изпитване
MACCE	Major adverse cardiac and cerebrovascular events Големи нежелани сърдечни и церебро-вакуларни събития	REDUAL-PCI	Evaluation of Dual Therapy With Dabigatran vs. Triple Therapy With Warfarin in Patients With AFib That Undergo a PCI With Stenting
MACE	Major adverse cardiovascular events Големи нежелани сърдечно-съдови събития	RESET	Real Safety and Efficacy of 3-Month Dual Antiplatelet Therapy Following Endeavor Zotarolimus-Eluting Stent Implantation
MATRIX	Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by TRansradial Access Site and Systemic Implementation of angioX	ROOBY	Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass trial
MI	Myocardial infarction Миокарден инфаркт	RR	Relative risk Релативен риск
NACE	Net adverse clinical events Нетни нежелани клинични събития	RRR	Relative risk reduction Релативна редукция на риска
NCDR	National Cardiovascular Data Registry Национален регистър на сърдечно-съдови данни	SECURITY	Second Generation Drug-Eluting Stent Implantation Followed by Six- Versus Twelve-Month Dual Antiplatelet Therapy
NNT	Number needed to treat Необходим брой лекувани пациенти (за получаване/предотвратяване на един допълнителен неблагоприятен изход)	STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction Миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента
NOAC	Non-vitamin K oral anticoagulant Не-витамин К перорален антикоагулант	STREAM	STrategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction
NORSTENT	NORwegian coronary STENT trial	SYNTAX	Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery
NSTE-ACS	Non-ST elevation acute coronary syndrome Остър коронарен синдром без ST-елевация	TIA	Transient ischaemic attack Транзиторна исхемична атака
NSTEMI	Non-ST-segment elevation myocardial infarction Миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента	TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction Тромболиза при миокарден инфаркт
OAC	Oral anticoagulant Перорален антикоагулант	TL-PAS	Taxus Liberté Post Approval Study
<i>o.d.</i>	<i>Omni die</i> Веднъж дневно	TRA 2°P-TIMI 50	Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events
OPTIMIZE	Optimized Duration of Clopidogrel Therapy Following Treatment With the Zotarolimus-Eluting Stent in Real-World Clinical Practice	TRACER	Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome
OR	Odds ratio	TRILOGY ACS	Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes
PARIS	Patterns of Nonadherence to Antiplatelet Regimens in Stented Patients Модел на непридържане към антитромбоцитни режими при стентирани пациенти	TRITON-TIMI 38	Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis in Myocardial Infarction
PCI	Percutaneous coronary intervention Перкутанна коронарна интервенция	TROPICAL-ACS	Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment For Acute Coronary Syndromes Trial
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	VA	Veterans' Administration Администрация на ветераните
PIONEER AF-PCI	Rivaroxaban and a dose- adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention	VKA	Vitamin K antagonist Витамин К антагонист
PLATO	PLATelet inhibition and patient Outcomes	WOEST	What is the Optimal antiplatElet and anticoagulant therapy in patients with OAC and coronary StenTing
PPI	Proton pump inhibitor Инхибитор на протонната помпа	ZES	Zotarolimus-eluting stent Зотаролимулс-излъчващ стент
		ZEUS	Zotarolimus-eluting Endeavor sprint stent in Uncertain DES Candidates
		24/7	24 h a day, seven days a week 24 часа дневно, седем дена седмично

## 1. Предисловие

Препоръките и фокусираните актуализации написани под надзора на Комитета за практически препоръки (CPG) на ESC обобщават и правят оценка на наличните доказателства с цел подпомагане на здравните специалисти при избора на най-добри стратегии на поведение към отделния пациент с дадено състояние. Указанията в Препоръките и фокусираните актуализации на CPG трябва да улесняват вземането на решение от здравните специалисти в ежедневната им практика. Окончателното решение обаче при конкретния пациент трябва да се вземе от отговарящия(те) здравен(ни) специалист(и) след обсъждане с пациента и когато е подходящо с придружаващото лице.

В последните години от ESC и Европейската асоциация по кардио-торакална хирургия (EACTS), както и от други дружества и организации, бяха публикувани голям брой препоръки и фокусирани актуализации. За нуждите на клиничната практика бяха изработени качествени критерии за разработване на препоръки с цел предоставяне на всички възможни решения на потребителя. Указанията за формулиране и публикуване на препоръки на ESC могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESCGuidelines>). Препоръките на ESC представляват официалната позиция на ESC по дадена тема и се актуализират редовно.

Членовете на тази Работна група бяха подбрани от ESC и EACTS, така че да представляват специалистите ангажирани с медицинските грижи при пациенти със съответната патология. Избрани експерти в областта предприеха изчерпателен преглед на публикуваните данни върху поведението при дадено състояние в съответствие с политиката на Комитета за практически препоръки на ESC и с одобрението на EACTS. Беше направена критична оценка на диагностичните и терапевтичните процедури, включително оценка на отношението риск–полза. Нивото на доказателственост и силата

на препоръката за конкретни варианти на поведение бяха претеглени и степенувани съгласно предварително определени скали, които са очертани в Таблицы 1 и 2.

Експертите участващи в работната група и рецензиращата група предоставиха стандартни декларации за конфликт на интереси относно всички взаимоотношения, които биха могли да бъдат сметени за реални или потенциални източници на конфликт на интереси. Тези декларации са събрани в един файл и могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Всички промени в декларираните данни за конфликт на интереси, които възникнаха по време на съставянето на препоръките бяха съобщени на ESC и актуализирани. Работната група получи цялата си финансова издръжка от ESC, без участие на здравната индустрия.

CPG на ESC надзирава и координира изготвянето на нови Препоръки и на тяхната фокусирана актуализация. Комитетът отговаря и за процеса на одобрение на тези документи. Тези документи на CPG бяха подложени на задълбочена ревизия от експерти на CPG и външни експерти, а в този случай и от посочени от EACTS експерти. След съответна ревизия документите на CPG бяха одобрени от всички експерти включени в Работната група. Окончателният документ беше одобрен от CPG за публикуване в European Heart Journal и в European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. Тези документи на CPG са разработени след внимателно съобразяване с научните и медицинските знания и доказателствата налични към съответната дата.

Задачата за разработване на тази фокусирана актуализация на CPG в колаборация с EACTS включва и създаване на средства за обучение и програми за изпълнение на указанията, включително кондензирани джобни версии на препоръките, обобщаващи диапозитиви и електронна версия за дигитални приложения (смартфони и т.н.), както и на други образователни средства в зависимост от темата. Тези версии са съкратени и поради това при нужда трябва винаги да се консултираме с пълния текст, който е свободно достъпен чрез уебсайта на ESC и се намира в уебсайта на EHJ. Нацио-

**Таблица 1: Класове на препоръките**

Класове на препоръките	Дефиниция	Препоръки за употреба
Клас I	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).	Препоръчва се/показано(а) е
Клас II	Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.	
Клас IIa	Тежестта на доказателствата/мненията е в полза на полезността/ефикасността.	Трябва да се вземе предвид
Клас IIb	Полезността/ефикасността е по-слабо подкрепена от доказателства/мнения.	Може да се вземе предвид
Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)	Не се препоръчва



**Таблица 2: Нива на доказателственост**

Ниво на доказателственост А	Данни, получени от многобройни рандомизирани клинични изпитвания или мета-анализи.
Ниво на доказателственост В	Данни, получени от единично рандомизирано клинично изпитване или големи нерандомизирани проучвания.
Ниво на доказателственост С	Консенсус на експертни мнения и/или малки проучвания, ретроспективни проучвания, регистри.

налните дружества към ESC се насърчават да одобряват, преждат и прилагат всички препоръки на ESC. Програмите за одобряване са нужни, тъй като е доказано, че клиничният изход от заболяването може да бъде повлиян благоприятно чрез цялостно приложение на клиничните препоръки.

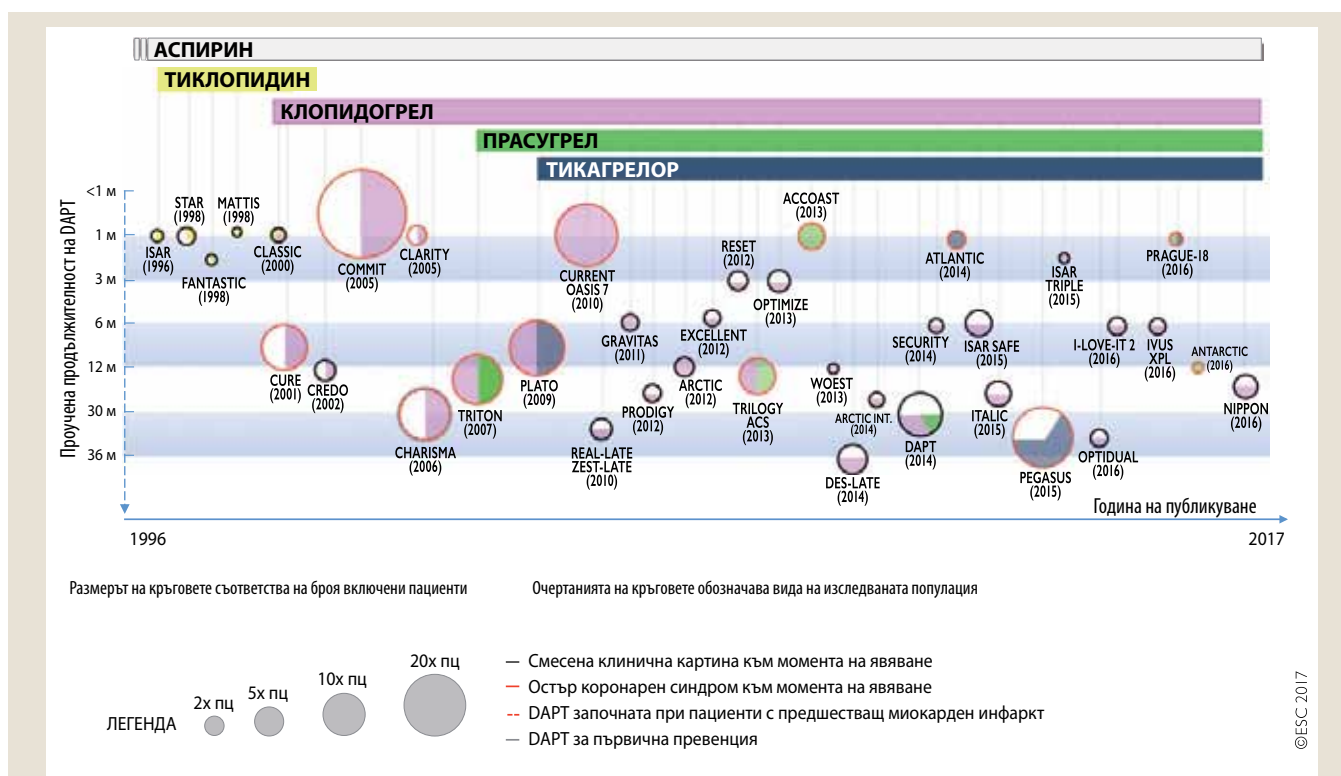
Необходими са проучвания и регистри за потвърждаване, че реалната ежедневна практика съответства на указанията в препоръките, като по този начин се затваря кръгът между клиничните изследвания, създаването на препоръки

и официални фокусирани актуализации, разпространяването и прилагането им в клиничната практика.

Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид Препоръките на СРГ на ESC разработени в колаборация с EACTS при изработване на клинична преценка, както и при определяне и прилагане на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Документите на СРГ не отменят обаче по никакъв начин индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат подходящи и точни решения съобразени със здравословното състояние на всеки пациент и след обсъждане с пациента и когато е подходящо и/или необходимо с неговия придружител. Здравният специалист отговаря и за проверка на правилата и регламентите приложими за лекарствата и устройствата към момента на предписването им.

## 2. Увод

Изчисленият брой пациенти, нуждаещи се от двойна анти-тромбоцитна терапия (DAPT), включваща комбинация от аспирин и перорален инхибитор на тромбоцитния P2Y<sub>12</sub>-рецептор за аденозин 5'-дифосфат (ADP), е значителен и нараства във времето в Европа. На базата на преброеното през 2015 г. население, пациента от порядъка на 1 400 000 и 2 200



**Фигура 1:** Хронология на двойната анти-тромбоцитна терапия (DAPT) при пациенти с коронарна артериална болест. Размерът на кръговете съответства на броя включени пациенти. Цветовете на очертанията показва видовете популации включени във всяко проучване. Цветовете вътре във всеки кръг показват изследваното(те) анти-тромбоцитно(и) средство(а). Преките сравнителни проучвания сравняващи две различни анти-тромбоцитни стратегии с еднаква продължителност са обозначени с вертикална линия, докато тези сравняващи лечения с различна продължителност са обозначени с хоризонтална линия. Проучванията изследващи различни стратегии на лечение или режими, а не продължителността или вида на лечението (напр. предвариелно лечение в ACCOAST, приспособена терапия в GRAVITAS, двойна доза клопидогрел в CURRENT OASIS 7 и т.н.), са дадени в един единствен цвят, съответстващ на P2Y<sub>12</sub>-инхибитора тестван на фона на аспирин. x = хиляди; пц = пациенти.

000 годишно имат показания за DAPT след коронарна интервенция или съответно миокарден инфаркт (MI).<sup>1</sup>

През 2017 г. се навършват 21 години от публикуването на първото рандомизирано клинично изпитване за установяване на предимството на DAPT спрямо антикоагулантната терапия сред пациенти подложени на перкутанна коронарна интервенция (PCI) (Фигура 1).<sup>2</sup> Заради провеждането на повече от 35 рандомизирани клинични проучвания, включващи над 225 000 пациенти, DAPT е сред най-интензивно изследваните видове лечение в областта на сърдечно-съдовата медицина. Заедно с непрекъснато усъвършенстваните стратегии на P2Y<sub>12</sub> инхибиция – обхващащи първо по-безопасни (от тиклопидин до клопидогрел), а след това по-мощни и предвидими (от клопидогрел до тикагрелор или прасугрел) лекарства – проучванията постепенно се фокусираха върху оптималната продължителност на лечението. Нуждата от изследване на по-продължителни режими на DAPT възникна първоначално поради съображения свързани с късните и много късните тромбози настъпващи след имплантацията на първо поколение медикамент-излъчващи стентове (DES).<sup>3</sup> Въвеждането обаче на по-безопасни нова генерация DESs и резултатите от най-новите рандомизирани контролирани изпитвания (RCTs) доведе до важна промяна на постановката отнасяща се до включването и използването на DAPT в клиничната практика. DAPT остава всеобхватно високоефективно превантивно лечение на стент-тромбозата; рисковете обаче от късна и (дори още повече) от много късна стент-тромбоза спаднаха значително след появата на нови поколения DESs. По тази причина, хеморагичният риск свързан с продължаването на DAPT над 1 година не изглежда оправдан от наблюдаваната малка абсолютна полза върху превенцията на много късната стент-тромбоза. От друга страна, има поява на доказателства, че DAPT понижава дългосрочния риск от несвързан със стента MI, както и инсулт. И така, след 21-годишно проучване DAPT промени ролята си от локална (т.е. стент-обоснована) до системна лечебна стратегия (т.е. способна да предпазва от тромботична артериална оклузия), осигуряваща глобална протекция на пациента (Фигура 1).

Сред общността обаче съществува несигурност относно оптималния вид и продължителност на DAPT при пациенти с установена коронарна артериална болест (CAD), подложени или не на коронарна реваскуларизация.<sup>4</sup> Очевидната причина за това са противоречивите резултати получени в извършените проучвания и ограничените данни при различни подгрупи пациенти (напр. по-възрастни пациенти, с коморбидности или с по-висок хеморагичен риск), при които балансът между ползите и рисковете от DAPT могат да бъдат по-различни от наблюдаваните сред по-селективните пациентски кохорти включени в изпитванията. По тази причина, обхватът на тази фокусирана актуализация е насочен към препоръките за DAPT при пациенти с CAD.

## 2.1. Краткосрочен и дългосрочен клиничен изход след перкутанна коронарна интервенция

Вижте Уеб-приложението.

## 2.2. Риск от стент-тромбоза в зависимост от вида на стента

Вижте Уеб-приложението.

## 2.3. Краткосрочен и дългосрочен клиничен изход след коронарна артериална байпас-хирургия

Вижте Уеб-приложението.

## 2.4. Краткосрочен и дългосрочен клиничен изход след медикаментозно лекуван остър коронарен синдром

Вижте Уеб-приложението.

## 3. Ефикасност и безопасност на двойната антитромбоцитна терапия и средства за рисковата стратификация

Получените доказателства показват, че DAPT понижава риска от стент-тромбоза в целия ѝ спектър, от остри до много късни случаи. Все пак, лечението с DAPT повече от 1 година след MI или след PCI осъществява по-голямата част от ползата си чрез понижаване на честотата на спонтанния MI, който е свързан с ъс смъртност от порядъка на 15%.<sup>5</sup> Въпреки това, тъй като продължаващата антитромбоцитна терапия е свързана и с повишен хеморагичен риск, се налага този риск да бъде сравнен с потенциалната полза. Сегашните данни показват, че хеморагичният риск при пациенти на DAPT е пропорционално зависим от продължителността ѝ, както в рамките на 1 година, така и по време на лечението надхвърлящо първата година. Тъй като ползите от удължената DAPT, особено тези отнасящи се за смъртността, изглеждат силно зависими от предшестващата сърдечно-съдова анамнеза [а именно, предшестващ остър коронарен синдром (ACS)/MI vs. стабилна CAD], а съществуват и разработени предсказващи модели за оценка на хеморагичния риск на фона на DAPT, задължителният подход е основан на сравнение между исхемичния и хеморагичния риск на ниво конкретен пациент.

### 3.1. Двойна антитромбоцитна терапия за превенция на стент-тромбоза

Вижте Уеб-приложението.

### 3.2. Двойна антитромбоцитна терапия за превенция на спонтанен миокарден инфаркт

Вижте Уеб-приложението.

### 3.3. Двойна антитромбоцитна терапия и смъртност

Вижте Уеб-приложението.

### 3.4. Безопасност на двойната антитромбоцитна терапия

Вижте Уеб-приложението.

### 3.5. Методи за стратификация на рисковете от исхемия и хеморагия

Предвид компромисът между исхемичен и хеморагичен риск при всяка зададена продължителност на DAPT, използването на скорове може да се окаже полезно за определяне на продължителността на DAPT с цел максимална исхемична протекция и минимални хеморагични рискове при конкретния пациент.<sup>6</sup> Повечето от често използваните рискови скорове за определяне на исхемичните събития<sup>7-9</sup> и големите хеморагии<sup>10-12</sup> бяха разработени и валидизирани първоначално с цел предикция на събитията настъпващи главно по време на болничния престой или в ранния период след него.<sup>13,14</sup> В резултат на това, приложението на тези скорове с цел вземане на решение за продължителността на DAPT остава проблематично, тъй като данните проучващи значението им за определяне на времетраенето на DAPT са недостатъчни.<sup>13</sup> От друга страна, трябва да се даде приоритет на употребата на рискови скорове със специфично предназначение да насочват и информират вземането на решение за продължителността на DAPT над останалите съществуващи рискови скорове (Таблица 3).

DAPT-скорът беше разработен при 11 648 пациенти включени в изпитване DAPT и беше първоначално валидизиран при 8136 пациенти включени в изпитване PROTECT (Patient-Related Outcomes With Endeavor vs. Cypher Stenting).<sup>15</sup> Предсказващите му правила използват девет фактора [възраст, застойна сърдечна недостатъчност/ниска левокамерна изтласкваща фракция (LVEF), стентирание на венозен графт, представяне с MI, преживян MI или PCI, диабет, диаметър на стента <3 mm, тютюнопушене и паклитаксел-излъчващ стент], които водят до цифрови скорове вариращи между -2 и +10. В рамките на изпитване DAPT, високорисковият скор (т.е. скор  $\geq 2$ ) разграничава пациенти, при които е настъпило понижение на честотата на показателя MI/стент-тромбоза и риска от сърдечно-съдови и мозъчно-съдови събития [необходим брой лекувани пациенти (number needed to treat, NNT) за отчитане на полза изразяваща се в редукция на исхемичните събития = 34] след удължена, 30-месечна DAPT за сметка на слабо покачване на хеморагичния риск (NNT за отчитане на вреда = 272). От друга страна, в изпитване DAPT са рекрутирани пациенти, попадащи в подгрупа с нисък рисков скор (<2), при които удължената DAPT не е довела до понижение на исхемичните събития, а до значимо нарастване на умерените/големите хеморагии (NNT за вреда = 64). Тъй като в изпитване PROTECT продължителността на DAPT не е подложена на рандомизация, значението на DAPT-скора за определяне на времетраенето на терапията досега е доказано само при пациенти рекрутирани в изпитване

**Таблица 3: Утвърдени рискови скорове за определяне на продължителността на двойната антитромбоцитна терапия**

	PRECISE-DAPT скор <sup>18</sup>	DAPT скор <sup>15</sup>
Време на употреба	По време на коронарно стентирание	След 12-месечна неусложнена DAPT
Избрана продължителност на DAPT	Кратка DAPT (3–6 месеца) vs. Стандартна/удължена DAPT (12–24 месеца)	Стандартна DAPT (12 месеца) vs. Удължена DAPT (30 месеца)
Изчисляване на скор <sup>a</sup>	<p>Hb </p> <p>WBC </p> <p>Възраст </p> <p>CrCl </p> <p>Предшестваща хеморагия </p> <p>Скорови точки </p>	<p>Възраст <math>\geq 75</math> -2 т.</p> <p>65 до &lt;75 -1 т.</p> <p>&lt;65 0 т.</p> <p>Тютюнопушене +1 т.</p> <p>Захарен диабет +1 т.</p> <p>MI при явяването +1 т.</p> <p>Предшестваща PCI или преживян MI +1 т.</p> <p>Паклитаксел-излъчващ стент +1 т.</p> <p>Диаметър на стента &lt;3 mm +1 т.</p> <p>CHF или LVEF &lt;30% +2 т.</p> <p>Стент на венозен графт +2 т.</p>
Обхват на скор	От 0 до 100 точки	От -2 до 10 точки
Прагове за вземане на решение	Скор $\geq 25$ → Кратка DAPT Скор <25 → Стандартна/удължена DAPT	Скор $\geq 2$ → Удължена DAPT Скор <2 → Стандартна DAPT
Калкулатор	<a href="http://www.precisedaptscore.com">www.precisedaptscore.com</a>	<a href="http://www.daptstudy.org">www.daptstudy.org</a>

<sup>a</sup> За определяне на PRECISE-DAPT скор използвайте скоровата номограма: отбележете стойността на всеки от петте клинични параметри на скората при пациента и начертайте вертикална линия до „оста на точките“ с цел определяне на броя точките, които се получават за всеки клиничен параметър. След това, за да получите общия скор съберете точките получени за всеки отделен клиничен параметър. Практически пример за изчисляване на скората е даден в Уеб-фигура 1 на електронната притурка.

За определяне на DAPT скор съберете положителните точки за всеки отделен показател и от получения общ скор извадете точките съответстващи на възрастовата категория на пациента.

CHF = застойна сърдечна недостатъчност; CrCl = креатининов клирънс; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; Hb = хемоглобин; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; MI = миокарден инфаркт; PCI = перкутанна коронарна интервенция; PRECISE-DAPT = PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy; WBC = брой левкоцити.



DAPT. DAPT-скорът се нуждае от допълнителна валидизация за определяне на продължителността на терапията с DAPT, особено при по-слаба селекция на пациентите спрямо рехабилитацията в изпитване DAPT и при лечение само с нова генерация DES.

На базата на регистър PARIS (Patterns of Nonadherence to Antiplatelet Regimens in Stented Patients)<sup>16</sup> също бяха разработени два независими скор за предсказване на хеморагия [възраст, индекс на телесната маса, тютюнопушене, анемия, креатининов клирънс (CrCl) и тройна терапия при изписването] и MI или стент-тромбоза [захарен диабет, ACS, тютюнопушене, CrCl, предшествваща PCI и предшествваща коронарна артериална байпас-хирургия (CABG)]. PARIS е проспективно многоцентрово обсервационно проучване на пациенти подложени на PCI с имплантация на стент в САЩ и Европа, което е било предназначено да изследва различни модели на настъпващи неблагоприятни клинични събития.<sup>17</sup> Това базиращо се на регистър проучване включва пациенти с показания за перорална антикоагулация. Значението на хеморагичните и/или исхемичните рискови скорове използвани за определяне на продължителността на DAPT в PARIS остава неясно, тъй като продължителността на терапията не е включена в рандомизацията в проучване PARIS, а и до този момент не е направено проучване прилагашо резултатите от тези скорове с цел определяне на вида или продължителността на DAPT. Около 40% от пациентите с висок хеморагичен риск<sup>16</sup> са били с висок исхемичен риск, а цели 65.3% са били едновременно с нисък исхемичен и хеморагичен риск.<sup>16</sup> По тази причина, остава неясно по какъв начин да бъде направявано времетраенето на DAPT от едновременната оценка на признаците за исхемичен и хеморагичен риск въз основа на PARIS.

Колаборативното проучване PRECISE-DAPT (PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual Anti Platelet Therapy) включва общо 14 963 пациенти с CAD, които са били подложени на планова, неотложна или спешна PCI, в резултат на което е създаден пет-компонентен (възраст, CrCl, хемоглобин, брой на белите кръвни клетки и предшествваща спонтанна хеморагия) алгоритъм за предсказване на извънболнична хеморагия при пациенти лекувани с DAPT.<sup>18</sup>

Предсказващата стойност на този нов скор е оценена в производната кохорта и валидизирана при 8595 и 6172 пациенти лекувани с PCI в изпитване PLATO (PLATelet inhibition and patient Outcomes) и съответно в PCI регистъра на Берн.<sup>19,20</sup> PRECISE-DAPT скор е показал като цяло по-добри възможности за разграничаване и прекласифициране и в двете валидиращи кохорти в сравнение с хеморагичния

скор PARIS.<sup>18</sup> Ползата от този скор е била оценена и при пациенти рандомизирани да получат DAPT с различна продължителност (n = 10 081) с цел уточняване на ефекта върху хеморагиите и исхемията на продължителната (12–24 месеца) или кратката (3–6 месеца) терапия в зависимост от базалния хеморагичен риск. Наблюдението е показало, че сред пациенти, преценени като такива с висок хеморагичен риск на базата на PRECISE-DAPT (PRECISE-DAPT-скор  $\geq 25$ ), продължителното лечение с DAPT не е било свързано с исхемична полза, а с внушително количество хеморагии довели до стойност на показателя NNT за вреда = 38.18 От друга страна, по-продължителното лечение при пациенти без висок хеморагичен риск (PRECISE-DAPT-скор <25) не е довело до покачване на хеморагиите, а до значимо понижаване на комбинирания исхемичен краен показател, включващ MI, сигурна стент-тромбоза, инсулт и реваскуларизация на таргетната артерия, с NNT за полза = 65.18 Следователно, изборът на лечение с продължителност под 12 месеца при пациенти, преценени предварително като такива с висок хеморагичен риск, може да ги предпази от излагане на прекален хеморагичен риск. От своя страна, пациентите с нисък хеморагичен риск биха могли да получат или стандартен (т.е. 12-месечен), или удължен (т.е. >12-месечен) курс на лечение, ако покажат поносимост към него.

Нито един от тези модели на рискова предикция обаче не е проверен проспективно в RCT. По тази причина, значението им за подобряване на клиничния изход на пациента остава неясно.

### 3.6. Видове P2Y<sub>12</sub> инхибитори и определяне на подходящия момент за включване

**Клопидогрел:** Клопидогрел се свързва с по-добър профил на безопасност от тиклопидин, главно по отношение на алергия, кожни или гастро-интестинални нарушения и неутропения, въпреки че показва подобна степен и постоянство на P2Y<sub>12</sub> инхибиция и хеморагичен риск.<sup>21,22</sup> Широката вариативност на фармакодинамичния отговор към тиклопидин и клопидогрел е свързана с няколко фактора, включително генотипен полиморфизъм.<sup>22</sup> Клиничните данни по отношение на оптималната продължителност на терапията с клопидогрел след PCI се обсъждат на друго място (Глава 4).

**Прасугрел:** Прасугрел постига по-бърза, по-голяма и по-постоянна степен на P2Y<sub>12</sub> инхибицията в сравнение с клопидогрел. Прасугрел преминава през два метаболитни етапа до образуване на активния си метаболит, който е подобен химически на активния метаболит на клопидогрел. TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction) включва P2Y<sub>12</sub> инхибитор-наивни пациенти с ACS, при които коронарната анатомия е преценена като подходяща за PCI или пациенти с миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI) насочени за първична PCI.<sup>23</sup> Продължителността на DAPT е била до 15 месеца и в двете проучени групи. Съставният първичен краен показател (сърдечно-съдова смърт, нефатален MI или инсулт) е настъпил при 9.3% от лекуваните с прасугрел пациенти vs. 11.2% от тези лекувани с клопидогрел [рисков коефициент (hazard ratio, HR) 0.82, 95% доверителен интервал (confidence interval, CI) 0.73–0.93; P = 0.002], което се дължи най-вече на значимо спадане на риска от MI [от 9.2% на 7.1%; редукиция

#### Употреба на рискови скорове като насоки за продължителността на двойната антитромбоцитна терапия

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
Може да се има предвид употреба на рискови скорове съставени с цел оценка на ползите и рисковете от различна продължителност <sup>c</sup> на DAPT. <sup>15,18</sup>	IIb	A

<sup>a</sup> Клас на препоръките.

<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup> Скорове отговарящи сега на тези изисквания са DAPT и PRECISE-DAPT.

DAPT = двойна антитромбоцитна терапия.

на релативния риск (relative risk reduction, RRR) 23.9%, 95% CI 12.7–33.7;  $P < 0.001$ ).<sup>23</sup> Не се установява разлика в честотата на нефаталния инсулт или на сърдечно-съдовата смърт.

Прасугрел се е оказал свързан със значимо нарастване на честотата на не-CABG-свързаните големи TIMI хеморагии (2.4% vs. 1.8%; HR 1.32, 95% CI 1.03–1.68;  $P = 0.03$ ). Животоза-страшаващите хеморагии са били значително повече с прасугрел, отколкото с клопидогрел (1.4% vs. 0.9%; HR 1.52, 95% CI 1.08–2.13;  $P = 0.01$ ), както и фаталните хеморагии (0.4% vs. 0.1%, HR 4.19, 95% CI 1.58–11.11;  $P = 0.002$ ). CABG-свързаните хеморагии също са били повече сред лекуваните с прасугрел пациенти (13.4% vs. 3.2%; HR 4.72, 95% CI 1.90–11.82;  $P < 0.001$ ). Данните са показали нетна вреда от прасугрел при пациенти с анамнеза за мозъчно-съдови събития. Допълнително, не е имало видима нетна клинична полза при пациенти на възраст  $\geq 75$  години и при пациенти с ниско телесно тегло ( $< 60$  kg).<sup>23</sup> Прасугрел не е тестван при медикаментозно лекувани пациенти с ACS в условията на проучване TRITON-TIMI 38. В проучване TRILOGY ACS (Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes), включващо само медикаментозно лекувани пациенти с ACS, първичният краен показател включващ смърт по сърдечно-съдови причини, MI или инсулт сред пациенти на възраст под 75 години е настъпил при 13.9% от групата с прасугрел и 16.0% от групата с клопидогрел (HR 0.91, 95% CI 0.79–1.05;  $P = 0.21$ ) след усреднен период на проследяване 17 месеца.<sup>24</sup> Сходни резултати са наблюдавани в цялата популация (т.е. включително при пациенти в напреднала възраст). Следователно, прасугрел не е показан при медикаментозно лекувани пациенти с ACS.

Проучване TRITON-TIMI 38 е изисквало задължително прасугрел или клопидогрел да бъдат включвани само след коронарна ангиография установяваща показания за преминане към PCI. Предварително лечение е било разрешено само при пациенти с STEMI подлежащи на първична интервенция ( $n = 2438$ ).

С цел сравняване на приема на прасугрел във връзка с PCI, в ACCOAST (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) 4033 пациенти с non-STEMI (NSTEMI) планирани за коронарна ангиография в рамките на 2–48 h в резултат на рандомизацията са били определени да получат прасугрел (в насищаща доза 30 mg) преди ангиографията (група с предварително лечение) или плацебо (контролна група).<sup>25</sup> След установяване на показания за PCI, по време на самата PCI в групата с предварително лечение са дадени допълнително 30 mg прасугрел, а в контролната група са дадени 60 mg прасугрел. Честотата на първичния краен показател за безопасност, включващ смърт по сърдечно-съдови причини, MI, инсулт, спешна реваascularизация или спасителна терапия с глипопротеин IIb/IIIa инхибитор (гликопротеин IIb/IIIa bailout) за 7 дни, не е показала значими различия между двете групи (HR при предварително лечение 1.02, 95% CI 0.84–1.25;  $P = 0.81$ ).<sup>25</sup> Честотата на ключовия краен критерий за безопасност, включващ всички епизоди на големи TIMI хеморагии, свързани или не с CABG за 7 дни, е била по-висока при предварително лечение (HR 1.90, 95% CI 1.19–3.02;  $P = 0.006$ ). Честотата на големите TIMI хеморагии и на животоза-страшаващите хеморагии несвързани с CABG е нараснала с фактор 3 и съответно 6. Предварителното лечение не е довело до понижение на честотата на първичния клиничен изход сред пациенти подложени на PCI (69% от пациентите),

но е повишило честотата на големите TIMI хеморагии през първите 7 дни.<sup>25</sup>

Следователно, прасугрел не е показан при пациенти с ACS, при които коронарната анатомия не е известна, а показанията за PCI не са категорично потвърдени, с изключение на пациентите с STEMI определени за незабавна коронарна катетеризация и при клинични показания PCI.

В изпитване DAPT, 3461 пациенти (34.7% от цялата изпитвана популация), които са били лекувани с прасугрел през първите 12 месеца след интервенцията са били рандомизирани в посока спиране или продължаване на лечението за допълнителни 18 месеца.<sup>26</sup> Рандомизацията не е включвала вида P2Y<sub>12</sub> инхибитор или стент. Най-голямата кохорта от лекувани с прасугрел пациенти ( $n = 2191$ ) обаче е осигурена от TL-PAS (TAXUS Liberté Post Approval Study), което е проспективно многоцентрово проучване по открит протокол разработено с цел ревизия на клиничната роля на паклитаксел-излъчващия стент Taxus Liberté в рутинната клинична практика в САЩ.<sup>27</sup> Включените в TL-PAS пациенти са получили прасугрел по открит протокол плюс аспирин за 12 месеца след поставяне на стент; включването не е било ограничено до пациенти с ACS (т.е. тези с одобрени показания за прасугрел). Честотата на смъртните случаи и инсултите е била подобна в групите, но честотата на MI е била значимо по-ниска при удължено лечение с прасугрел (1.9% vs. 7.1%; HR 0.255;  $P < 0.001$ ). И първичният краен ко-показател стент-тромбоза в DAPT е бил с по-ниска стойност при по-продължителна терапия (0.2% vs. 2.9%; HR 0.063;  $P < 0.001$ ). Крайният критерий за безопасност в GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries), умерена или тежка хеморагия, е нараснал числено при пациентите продължили приема на прасугрел до 30 месеца, въпреки че разликата не е статистически значима (2.4% vs. 1.7%; HR 1.438;  $P = 0.234$ ).<sup>27</sup> Сред пациенти лекувани с прасугрел не са представени данни отнасящи се до показанията за PCI (т.е. ACS vs. стабилна CAD) или вида на имплантирания стент (т.е. паклитаксел-излъчващ стент vs. други видове стентове).

**Тикагрелор:** Тикагрелор спада към нов химичен клас, циклопентил триазолопиримидин, и е пряк перорален P2Y<sub>12</sub> инхибитор с обратимо свързване, с плазмен полуживот 12 h. В изпитване PLATO тикагрелор е показал превъзходство над клопидогрел при пациенти с ACS, при които е било разрешено предварително лечение с клопидогрел при постъпване в болница, независимо от финалата реваascularизационна стратегия (т.е. планирано или непланирано инвазивно поведение).<sup>20</sup> Пациенти с умеренорисков до високорисков ACS без ST-елевация (NSTEMI-ACS) (планирани за консервативно или инвазивно поведение) или с STEMI планирани за първична PCI са били рандомизирани да получават клопидогрел 75 mg дневно, след насищаща доза 300 mg или тикагрелор в насищаща доза 180 mg, последвана от два пъти по 90 mg дневно.<sup>20</sup> Било е позволено пациентите подложени на PCI да получат допълнителна заслепена насищаща доза от 300 mg клопидогрел (обща насищаща доза 600 mg) или съответно плацебо, а е имало и препоръка те да получат допълнително 90 mg тикагрелор (или съответното му плацебо), ако са изминали  $> 24$  h след началната насищаща доза. Лечението е продължило до 12 месеца при проектирана минимална продължителност на лечението 6 месеца и при усреднено времетраене 9 месеца на лекарствената експозиция в проучването.<sup>20</sup>

Съчетаният първичен краен критерий за безопасност (смърт по съдови причини, MI или инсулт) обхващащ цяла-

та кохорта е наблюдаван при 9.8% от пациентите в групата с тикагрелор и при 11.7% от пациентите в групата с клопидогрел (HR 0.84, 95% CI 0.77–0.92;  $P < 0.001$ ).<sup>20</sup> В съответствие с предварително зададения план за статистически анализ, смъртността по съдови причини е намалела значимо от 5.1% на 4.0% (HR 0.79, 95% CI 0.69–0.91;  $P = 0.001$ ), а от MI от 6.9% на 5.8% (HR 0.84, 95% CI 0.75–0.95;  $P = 0.005$ ). Не са установени разлики в честотата на инсулта (1.3% vs. 1.5%;  $P = 0.22$ ). Честотата на сигурните стент-тромбози е намалела от 1.9% на 1.3% ( $P < 0.01$ ), а общата смъртност от 5.9% на 4.5% ( $P < 0.001$ ). В обобщение, няма значима разлика в честотата на дефинираните в PLATO големи хеморагии между групите с клопидогрел и с тикагрелор (съответно 11.2% vs. 11.6%;  $P = 0.43$ ). Големите несвързани с CABG хеморагии са нараснали от 3.8% в групата с клопидогрел на 4.5% в групата с тикагрелор (HR 1.19, 95% CI 1.02–1.38;  $P = 0.03$ ). Големите хеморагии свързани с CABG са имали сходна честота при тикагрелор и при клопидогрел (съответно 7.4% vs. 7.9%;  $P = 0.32$ ). Не е имало разлика в общата честота на фаталните хеморагии между групите (0.3% в двете групи). Превъзходството на тикагрелор над клопидогрел по отношение на първичния краен показател на проучването, както и на сърдечно-съдовата смъртност или общата смъртност се отнася за всички стратегии на поведение, т.е. пациенти подложени на PCI, пациенти лекувани медикаментозно и пациенти подложени на CABG.<sup>20</sup>

Не е проведено специфично проучване за оценка на значението на ранното (т.е. преди коронарната ангиография) спрямо по-късното (т.е. след коронарна ангиография) приложение на тикагрелор при пациенти с NSTEMI-ACS. Проучване ATLANTIC (Administration of Ticagrelor in the Cath Lab or in the Ambulance for New ST Elevation Myocardial Infarction to Open the Coronary Artery) включва 1862 пациенти с STEMI с давност <6-h и сравнява предболничното (в линейката) спрямо болничното (в катетеризационната лаборатория) лечение с тикагрелор.<sup>28</sup> Първичните крайни ко-критерии са процент пациенти, при които на е настъпила резолюция на елевацията на ST-сегмента с  $\geq 70\%$  преди PCI, и процент пациенти, които при началната ангиография са имали истински TIMI степен 3 кръвоток в инфарктната артерия. Вторичните крайни критерии включват честота на големите неблагоприятни сърдечно-съдови събития (MACE) и сигурна стент-тромбоза за 30 дни. Средната разлика във времето между двете лечебни стратегии е била 31 min. Не е имало значима разлика в честотата на двата първични ко-показателя между двете, предболнична и вътреболнична, групи. Честотата на сигурната стент-тромбоза е била по-ниска в предболничната група, отколкото в болничната група (0% vs. 0.8%,  $P = 0.008$  през първите 24 h; 0.2% vs. 1.2%,  $P = 0.02$  за 30 дни). Честотата на големите хеморагии е била ниска и на практика идентична в двете групи, независимо от използваните определения за хеморагия.<sup>28</sup>

Значението на тикагрелор отвъд 12-месечната терапия при пациенти с предшестваш

ACS е изследвано в изпитване PEGASUS (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction), което е описано в Глава 4.<sup>29</sup>

*P2Y<sub>12</sub> инхибитори при пациенти с STEMI лекувани с фибринолиза:* Клопидогрел е единственият P2Y<sub>12</sub> инхибитор изследван по правилата при пациенти с STEMI подложени на начално лечение с тромболиза.<sup>31,32</sup> Клопидогрел в насищаща доза 300 mg е изследван само при пациенти на възраст  $\leq 75$  години.<sup>31</sup> Макар че не е специфично посветено

на ефекта на клопидогрел, в проучване STREAM (Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction) пациенти на възраст 75 или повече години са били лекувани с клопидогрел без насищаща доза (т.е. направо с начална доза 75 mg q.d.) съчетана с половин доза литична терапия.<sup>30</sup> Следователно, прилагането на насищаща доза клопидогрел при пациенти в напреднала възраст изисква индивидуално решение. Макар че прасугрел<sup>33</sup> или тикагрелор<sup>20</sup> са били разрешени по протокол при пациенти с предшестващо лечение с лиза при P2Y<sub>12</sub> инхибитор-наивни пациенти, както и при тези с предшестващо приложение на клопидогрел, няма достатъчно данни за безопасност позволяващи да бъде препоръчана едновременната им употреба по време на фибринолиза или скоро след нея.

*Избор на подходящ момент за стартиране на P2Y<sub>12</sub> инхибитор:* Доказателствата (или липсата на такива) върху избора на подходящ момент за започване на P2Y<sub>12</sub> инхибитори са разгледани подробно в предишни препоръки<sup>34</sup> и ревизиран на други места.<sup>35,36</sup> Разумен подход е лечението с P2Y<sub>12</sub> инхибитор да бъде започнато според избора на оптимален момент при изследванията на дадено средство в одобрени след това проучвания (т.е. стартиране съобразено с възможно най-ранното и считано за безопасно време при клопидогрел и тикагрелор или след установяване на показания за PCI въз основа на коронарната анатомия при прасугрел). Решението за въздържане от ранно приложение на P2Y<sub>12</sub> инхибитори може да зависи и от планираната употреба на кангрелор в катетеризационната лаборатория, която осигурява незабавна инхибиция на прицелния рецептор при перорален P2Y<sub>12</sub> инхибитор-наивни пациенти. Изборът на подходящ момент за приложение на P2Y<sub>12</sub> инхибитори при пациенти получаващи инфузия с кангрелор по време на PCI трябва да бъде съобразено със специфични особености на конкретното лекарство.<sup>37</sup> Докато тикагрелор може да бъде даден по всяко време – преди, по време на или в края на инфузията с кангрелор, клопидогрел или прасугрел се препоръчва да бъдат давани към момента на спиране на инфузията с кангрелор (или 30 минути преди края на инфузията, в случай че се прилага прасугрел).<sup>37</sup> Все пак, сравнителната ефикасност и безопасност на ранното рутинно приложение на перорален P2Y<sub>12</sub> инхибитор спрямо приложението на кангрелор в катетеризационната лаборатория при пациенти с ACS подложени на инвазивен подход заслужава допълнително изследване. Ако коронарната анатомия е известна или вероятността за PCI е голяма (например при пациенти с STEMI), има доказателства и общ консенсус, че ранното приложение на перорален P2Y<sub>12</sub> инхибитор има предимство пред всички потенциални рискове. От друга страна, липсват убедителни данни, че при пациенти със стабилна CAD подложени на диагностична ангиография ползите от ранно приложение на P2Y<sub>12</sub> инхибитор превъзхожда възможните рискове.

### 3.7. Мерки за свеждане до минимум на хеморагиите по време на двойна антитромбоцитна терапия

Хеморагичните събития след успешна PCI са независимо свързани с повишена смъртност и заболяемост и тази връзка е вероятно каузална.<sup>41,42</sup> По тази причина трябва да се положат всички възможни усилия за свеждане до минимум на хеморагиите. Индивидуализирането на терапията е ключова мярка и включва идентификация на рисковите фак-

### Препоръки за избор на P2Y<sub>12</sub> инхибитори и подходящ момент за прилагането им

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
При пациенти с ACS се препоръчва тикагрелор (180 mg насищаща доза, 90 mg два пъти дневно) на фона на аспирин, <sup>c</sup> независимо от началната лечебна стратегия, включително и при пациенти с предшествашо лечение с клопидогрел (което трябва да бъде прекъснато при започване на тикагрелор), освен когато има противопоказания. <sup>20</sup>	I	B
При пациенти с ACS подложени на PCI се препоръчва прасугрел (60 mg насищаща доза, 10 mg дневно) на фона на аспирин при P2Y <sub>12</sub> инхибитор-наивни пациенти с NSTEMI-ACS или с първоначално консервативно лекуван STEMI след установяване на показания за PCI, или при пациенти със STEMI подложени на незабавна коронарна катетеризация <sup>c</sup> , освен когато има висок риск от животозастрашаваща хеморагия или други противопоказания. <sup>23</sup>	I	B
Предварително лечение с P2Y <sub>12</sub> инхибитор се препоръчва по принцип при пациенти, при които коронарната анатомия е изяснена и е взето решение да се извърши PCI, както и при пациенти с STEMI. <sup>20,23,38</sup>	I	A
При пациенти с NSTEMI-ACS подложени на инвазивен подход, веднага след установяване на диагнозата трябва да се вземе предвид приложение на тикагрелор (180 mg насищаща доза, 90 mg два пъти дневно) или, при невъзможност за тикагрелор, клопидогрел (600 mg насищаща доза, 75 mg дневно).	IIa	C
При пациенти със стабилна CAD, когато вероятността за PCI е висока, може да се вземе предвид предварително включване на клопидогрел.	IIb	C
Клопидогрел (600 mg насищаща доза, 75 mg дневно) на фона на аспирин се препоръчва при пациенти със стабилна CAD подложени на имплантация на коронарен стент и при пациенти с ACS, които не могат да получат тикагрелор или прасугрел, включително тези с предшестваша интракраниална хеморагия или показания за OAC. <sup>20,23,39,40</sup>	I	A
Клопидогрел (300 mg насищаща доза при пациенти на възраст ≥75 години, 75 mg дневно) се препоръчва на фона на аспирин при пациенти със STEMI подложени на тромболиза. <sup>31,32</sup>	I	A
Тикагрелор или прасугрел на фона на аспирин могат да се имат предвид вместо клопидогрел при пациенти със стабилна CAD подложени на PCI, като се вземат предвид исхемичният (напр. висок SYNTAX-скор, предшестваша стент-тромбоза, локализация и брой на имплантираните стентове) и хеморагичният (напр. съгласно PRECISE-DAPT скор) риск.	IIb	C
При пациенти с NSTEMI-ACS, при които не е известна коронарната анатомия, не се препоръчва приложение на прасугрел. <sup>25</sup>	III	B

<sup>a</sup> Клас на препоръките.

<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup> Противопоказани за тикагрелор: предшестваша интракраниална хеморагия или продължаващи хеморагии.

Противопоказания за прасугрел: предшестваша интракраниална хеморагия, предшестваш исхемичен инсулт или транзиторна исхемична атака, или продължаващи хеморагии; прасугрел не се препоръчва при пациенти на възраст ≥75 години или с телесно тегло <60 kg.

ACS = остър коронарен синдром; CAD = коронарна артериална болест; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; NSTEMI-ACS = остър коронарен синдром без ST-елевация; OAC = перорален антикоагулант; PCI = перкутанна коронарна интервенция; PRECISE-DAPT = PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subseQuent Dual Anti Platelet Therapy; STEMI = миокарден инфаркт с ST-елевация; SYNTAX = Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery.

тори за хеморагия, радиален достъп, дозиране на терапите, използването на инхибитори на протонната помпа (PPIs) и подходяща селекция на P2Y<sub>12</sub> инхибитор.

**Съдов достъп:** Изпитване MATRIX (Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by Transradial Access Site and Systemic Implementation of angioX) е най-съвременното и най-голямото изпитване върху избора на съдов достъп, в което са били рандомизирани 8404 пациенти с ACS към радиален или феморален достъп.<sup>43</sup> Първият първичен клиничен ко-резултат за 30-дневни MACE – дефиниран като смърт, MI или инсулт – е настъпил при 8.8% от пациентите с радиален достъп и 10.3% от пациентите с феморален достъп [релативен риск (RR) 0.85, 95% CI 0.74–0.99; двустранен P = 0.031; формално незначим при предварително зададена стойност на α 0.025]. Вторият първичен клиничен ко-резултат включващ 30-дневните нетни нежелани клинични събития (NACE) [MACE или големи не-CABG BARC (Bleeding Academic Research Consortium) хеморагии] е настъпил при 9.8% и съответно 11.7% от пациентите (RR 0.83, 95% CI 0.73–0.96; P = 0.009). Радиалният достъп е бил свързан с по-ниска обща смъртност (1.6% vs. 2.2%; RR 0.72, 95% CI 0.53–0.99; P = 0.045). Големите BARC 3 или 5 хеморагии са били значимо по-малко в радиалната група (1.6% vs. 2.3%; RR 0.67, 95% CI 0.49–0.92; P = 0.013). Радиалният достъп е бил свързан със значимо по-ниска нужда от хирургична корекция в мястото на достъп или от трансфузия на кръвни продукти. Актуализиран мета-анализ включващ MATRIX устано-

вява значимо понижение на големите хеморагии; смъртните случаи, MI или инсулта; също така и на общата смъртност при радиален в сравнение с феморален достъп.<sup>44</sup>

**Дозиране на аспирин при пациенти лекувани с DAPT:** Получените данни показват неизменно, че ниската доза аспирин (≤100 mg дневно) е свързана с по-редки големи и сумарни хеморагии, отколкото по-високите дози, прилагани като монотерапия или в комбинация с P2Y<sub>12</sub> инхибитора клопидогрел.<sup>45–52</sup> Това се дължи на факта, че дневни дози от едва 30–50 mg аспирин са в състояние да инактивират напълно тромбоцитния ензим циклооксигеназа-1 и да инхибират производството на тромбоксан.<sup>53,54</sup> Освен това, при пациенти лекувани с по-високи дози аспирин (≥300 mg дневно) спрямо по-ниски дози аспирин (≤100 mg дневно) ефикасността на тикагрелор може да се понижи.<sup>55</sup> Въпреки че молекулният механизъм стоящ зад тази находка не е напълно изяснен, той подрепа употребата на ниска доза аспирин. Оптималният диапазон на аспириновата доза при пациенти лекувани с DAPT, която осигурява максимална протекция от исхемични събития и свежда до минимум хеморагичния риск, се оказва 75–100 mg.

**Изследване на тромбоцитната функция, генетично тестване превключване между P2Y<sub>12</sub> инхибитори:** Високата и ниската тромбоцитна реактивност на фона на лечение с P2Y<sub>12</sub> антагонисти предсказва исхемичен и съответно хеморагичен риск.<sup>56</sup> Тези данни доведоха до стремеж към



индивидуализиране на антитромбоцитната терапия въз основа на контролни изследвания на тромбоцитната функция с цел идентификация на пациенти излизащи извън очаквания диапазон на тромбоцитна инхибиция.<sup>57</sup> Нито едно от рандомизираните изпитвания не успя да докаже полза от мониторирането на тромбоцитната функция като средство за коригиране на терапията.<sup>58–60</sup> За основни ограничения в тези изпитвания се признават ниското ниво на риск сред проучваните популации, изключителната употреба на клопидогрел и граничните стойности на P2Y<sub>12</sub>-реактивните единици използвани за определяне на оптималния прозорец на P2Y<sub>12</sub> инхибиция.<sup>61–63</sup>

Изпитване ANTARCTIC (Platelet Function Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy in Elderly Patients Stented for an Acute Coronary Syndrome) прави повторна оценка на индивидуализираната антитромбоцитна терапия, като подбира само ACS-пациенти със съчетание от висок исхемичен и висок хеморагичен риск (възраст ≥75 години) и по-точни прагове отразяващи оптималната P2Y<sub>12</sub> инхибиция. Клопидогрел е бил заменен от прасугрел в дневна доза от 5 mg препоръчвана в напреднала възраст с възможности за корекция нагоре и надолу в зависимост от индивидуалния отговор. Контролът на тромбоцитната функция направен 14 дни след изписването и при нужда по-късно е довел до промяна в лечението при 45% от пациентите, които са били идентифицирани или като предозирани, или като недостатъчно дозирани чрез измерване на нивото на P2Y<sub>12</sub> инхибиция; тази стратегия обаче не е подобрила исхемичния изход или критериите за безопасност.<sup>64</sup> Влиянието на генетични варианти върху отговора към антитромбоцитни средства, по-специално клопидогрел, е добре установено при пациенти с ACS и планирана PCI.<sup>65</sup> Бързо получената генетична информация за генотипа 2C19 може да помогне за намиране на оптимален прозорец на P2Y<sub>12</sub> инхибиция в зависимост от 2C19-профила на цитохром (CYP) P450,<sup>66,67</sup> но досега няма нито едно рандомизирано изпитване, което да е показало клинична полза от такъв подход. Нещо повече, само 6–12% от вариациите в тромбоцитната реактивност на фона на клопидогрел могат да бъдат обяснени с различия в генотипа.<sup>68,69</sup>

По тази причина, нито изследването на тромбоцитната функция, нито генетичното тестване може да се препоръча като средство за уточняване на DAPT. Те могат да се имат предвид в специфични ситуации (напр. пациенти страдащи от рекурентни нежелани събития), при условия че резултатите биха могли да променят терапевтичната стратегия. Такъв е случаят при пациенти подлежащи на CABG, които приемат DAPT (вижте Глава 5).

*Инхибитори на протонната помпа и DAPT:* Гастро-интестиналната хеморагия е най-честото сериозно хеморагично усложнение при провеждане на дългосрочна антитромбоцитна терапия.<sup>70</sup> RCTs показаха, че PPIs понижават честотата на рецидивиращите гастро-интестинални хеморагии при високорискови пациенти получаващи аспирин.<sup>71</sup> Подобни данни съществуват при използване на фамотидин, хистаминов H<sub>2</sub>-рецепторен антагонист.<sup>72</sup>

Клопидогрел се подлага на метаболитна трансформация в черния дроб от CYP изоензими (главно CYP2C19), за да прояви антитромбоцитния си ефект. И PPIs се метаболизират от CYP ензими, което води до потенциална инхибиция на CYP2C19 (главно омепразол и есомепразол) изразяваща се в потисната метаболитна активация на клопидогрел при едновременно употреба. Фармакодинамични проучвания са демонстрирали намаляването на предизвиканите от клопи-

догрел антитромбоцитни ефекти при едновременно приложение на PPI, най-вече омепразол.<sup>73–76</sup> На базата на проучвания за лекарствено взаимодействие се смята, че омепразол и есомепразол имат най-силна склонност към клинично значими взаимодействия, лансопразол – умерена склонност, докато пантопразол и рабепразол – най-ниска.<sup>77</sup> Важно е обаче, че при едновременна употреба на PPIs и прасугрел или тикагрелор не е наблюдавано взаимодействие.

Само обсервационни проучвания изказват предположение за повишен риск от сърдечно-съдови исхемични събития при едновременно приложение на клопидогрел и PPI.<sup>78</sup> Напротив, рандомизирани изпитвания и проучвания върху пациенти с уеднаквен за склонност скор не подкрепят подобни опасения.<sup>76,79–81</sup>

COGENT (Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial) е рандомизирано двойно-сляпо, двойно-заслепено плацебо-контролирано фаза III проучване на ефикасността и безопасността на комбинация от фиксирани дози клопидогрел (75 mg) и омепразол (20 mg) в сравнение със самостоятелен клопидогрел.<sup>79</sup> Пациентите са били избираеми, ако са били на възраст 21 или повече години и ако се е предвиждало едновременното лечение с клопидогрел и аспирин да продължи през следващите най-малко 12 месеца, включително и пациенти с ACS или с имплантация на коронарен стент. Пациенти с висок риск от гастро-интестинални хеморагии са били изключвани (т.е тези, при които е имало очаквана нужда от PPI, H<sub>2</sub>-рецепторен антагонист, сукралфат или мисопроствол; с предварително съществуващ ерозивен езофагит или езофагеална или стомашна варикозна болест, или предшестваща не-ендоскопска стомашна хирургия; с предписана перорална антикоагулантна терапия, която не е могла да бъде безопасно спряна докато трае проучването; или със скорозна фибринолитична терапия). И така, следвайки предишни доказателства за полза от PPI или H<sub>2</sub>-рецепторен антагонист при високорискови пациенти лекувани с аспирин като монотерапия, проучване COGENT е включило пациенти с нисък риск от гастро-интестинални хеморагии провеждащи DAPT с мотива, че рискът от гастро-интестинални хеморагии е по-висок при пациенти вземащи аспирин и едновременно клопидогрел, отколкото при монотерапия с аспирин. Това проучване е било спряно преждевременно при набрани 3761 пациенти вместо планираните 5000, поради финансови причини. Предварително определеният първичен критерий за гастро-интестинална ефикасност е бил време от рандомизацията до настъпване на първото съчетано клинично горно гастро-интестинално събитие, каквото е настъпило при 1.1% от пациентите с омепразол и 2.9% с плацебо до 180 дни след рандомизацията (HR 0.34, 95% CI 0.18–0.63; P <0.001).<sup>79</sup>

Нещо повече, не е настъпило значимо нарастване на риска от сърдечно-съдови събития при едновременна употреба на клопидогрел и омепразол (4.9%, 95% CI 3.4–6.4% в групата с омепразол; и 5.7%, 95% CI 4.0–7.3% в плацебо-групата; P = 0.98), резултат, който е наблюдаван постоянно, даже и във високорискови подгрупи, а също и при отделните крайни показатели. Честотата на сериозните неблагоприятни събития не се е различавала значимо между двете групи (10.1% с омепразол и 9.4% с плацебо, P = 0.48), същото е било валидно и за неблагоприятните събития като цяло (41.3 и съответно 42.8%; P = 0.33). При 3% от пациентите получаващи омепразол се съобщава за диария спрямо 1.8% от получаващите плацебо (P = 0.01). Не е имало новодиагностицирани



случаи на остеопороза. В плацебо-групата се съобщава за един случай на периферна невропатия.

Не съществуват рандомизирани данни сравняващи употребата спрямо неупотребата на PPI при пациенти вземащи аспирин и прасугрел или тикагрелор. Все пак, рискът от гастро-интестинална хеморагия е по-висок с DAPT включваща прасугрел<sup>23</sup> или тикагрелор<sup>82</sup> в сравнение с клопидогрел. Краткосрочният и дългосрочният профил на безопасност на PPIs е добре установен.<sup>79</sup> Съобщения за нарушена магнезиева резорбция с PPIs има само в проучвания, при които пациентите са получавали PPI най-малко 1 година.<sup>83</sup> В периода на наблюдение се препоръчва изследване на магнезиемията, особено при терапия с продължителност над 1 година.

Вид, доза на P2Y<sub>12</sub> инхибитора и продължителност на лечението: Вид и дозата на P2Y<sub>12</sub> инхибиторите са добре уточнени при различни варианти на CAD. Предшестваща интракраниална хеморагия или текуща хеморагия са общи противопоказания за прасугрел и тикагрелор, а прасугрел трябва да бъде използван с повишено внимание при пациенти на възраст ≥75 години или телесно тегло <60 kg. При пациенти с предшестващ инсулт или транзиторна исхемична атака (TIA) прасугрел може да доведе до повече вреди от клопидогрел.<sup>23</sup> Предшестващият инсулт е маркер за уязвимост и за последващ риск от хеморагичен инсулт, особено през първата година след настъпването му. Превключването от прасугрел или тикагрелор към клопидогрел е често срещана практика, особено в случаите на незначителен кръвоизлив или при пациенти с ниска тромبوцитна реактивност, която е маркер за риск от голяма хеморагия.<sup>56,84,85</sup> Няма рандомизирани данни с достатъчна статистическа сила върху дългосрочната безопасност или ефикасност на „превключването“ от едни към друг P2Y<sub>12</sub> инхибитор при пациенти лекувани в продължение на седмици или месеци с даден P2Y<sub>12</sub> инхибитор. Поради това, такава практика по принцип не се насърчава.

### 3.8. Превключване между перорални P2Y<sub>12</sub> инхибитори

Фармакологичните разлики между P2Y<sub>12</sub>-рецепторните инхибитори по отношение на мястото на свързване, полуживота им и скоростта на започване и спиране на действието им са важни фактори, които биха могли да доведат до лекарствени взаимодействия при превключване от един към друг представител.

#### Превключване от един към друг перорален P2Y<sub>12</sub> инхибитор

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
При пациенти с ACS, които преди това са получавали клопидогрел, след хоспитализацията се препоръчва ранно превключване от клопидогрел към тикагрелор в насищаща доза 180 mg, независимо от момента на прием и насищащата дозас клопидогрел, освен когато има противопоказания за тикагрелор. <sup>20</sup>	I	B
Допълнително превключване от един към друг перорален P2Y <sub>12</sub> инхибитор може да се вземе предвид в съответствие с предлаганите алгоритми в случай на нежелани реакции/лекарствена непоносимост.	IIb	C

<sup>a</sup> Клас на препоръките.

<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup> Противопоказания за тикагрелор: предшестваща интракраниална хеморагия или продължаващи хеморагии. ACS = остър коронарен синдром.

Преминването от клопидогрел към тикагрелор е единственият вид превключване между P2Y<sub>12</sub> инхибитори, което е изследвано в изпитване с достатъчна статистическа сила на клиничния изход, макар че проучването не е имало специфично предназначение да оцени безопасността и ефикасността на превключването от клопидогрел към тикагрелор. Почти 50% от пациентите рандомизирани в PLATO да получат тикагрелор са били лекувани преди това с клопидогрел, а насищащата доза дадена на повечето от тях е била 300–600 mg.<sup>20</sup> Ефикасността и безопасността на тикагрелор не са се повлияли от предшестващата експозиция на клопидогрел.<sup>88</sup> От друга страна, в изпитване TRITON-TIMI 38 предшестващото подлагане на пациентите на P2Y<sub>12</sub>-рецепторен инхибитор е била изключващ критерий за влизане в проучването.<sup>23</sup> Макар че регистърните данни дават успокоителна информация относно профила на безопасност на превключването от клопидогрел към прасугрел,<sup>89–91</sup> няма рандомизирани данни от проучвания с достатъчна статистическа сила за клиничен изход. Всички останали подобни варианти на превключване, в това число между прасугрел и тикагрелор или от тикагрелор/прасугрел към клопидогрел, не са изследвани с клинични критерии.<sup>92–94</sup> Следователно,

#### Мерки за свеждане до минимум на хеморагиите по време на двойна антитромбоцитна терапия

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
Препоръчва се радиален спрямо феморален достъп за коронарна ангиография и PCI, ако се извършват от опитен радиален оператор. <sup>43,44</sup>	I	A
При пациенти лекувани с DAPT се препоръчва дневна доза аспирин 75–100 mg. <sup>45–47,51,52</sup>	I	A
Препоръчва се PPI в комбинация с DAPT. <sup>70,79,80,86,87</sup>	I	B
Не се препоръчва рутинно изследване на тромبوцитната функция с цел съобразяване на антитромбоцитната терапия преди и след извършено стентирание. <sup>58–60</sup>	III	A

<sup>a</sup> Клас на препоръките.

<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup> Въпреки че данните, че PPI не повишават риска от сърдечно-съдови събития, са получени с омепразол, на базата на проучвания за лекарствени взаимодействия омепразол и езомепразол изглежда имат най-висока склонност към клинично значими взаимодействия, докато пантопразол и рабепразол показват най-ниска такава склонност.

DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; PCI = перкутанна коронарна интервенция; PPI = инхибитор на протонната помпа.

подобна практика не се насърчава, поради липса на данни за безопасност/ефикасност. Тъй като може да възникне ситуация налагаща превключване от един към друг P2Y<sub>12</sub> инхибитор по клинични причини (т.е. нежелани реакции или лекарствена непоносимост), а регистрите са показали, че превключването не е рядко явление в практиката, в този документ е даден алгоритъм за превключване на базата на фармакодинамични проучвания (Фигура 2).

## 4. Двойна антитромбоцитна терапия и перкутанна коронарна интервенция

Обзор на всички проучвания изследващи ползите и рисковете от DAPT с продължителност над 1 месец, фокусирани до голяма степен върху пациенти след PCI или такива с предшестващ ACS, е даден в Таблица S1 (A и B) на Уеб-приложението. Във Фигура 3 е направен преглед на възприетите от настоящите препоръки указания върху продължителността на DAPT след PCI, след CABG или при медикаментозно лекувани пациенти.

### 4.1. Двойна антитромбоцитна терапия след перкутанна коронарна интервенция за стабилна коронарна артериална болест

DAPT не се препоръчва при чисто медикаментозно лекувани пациенти (т.е. без предшестваща PCI) със стабилна CAD и без анамнеза за преживян MI. Проучване CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) включва пациенти със стабилна съдова болест или с повишен риск от атеротромбозни събития и показва, че комбинацията клопидогрел плюс аспирин не е показала значимо по-голяма ефективност от монотерапията с аспирин върху намаляването на честотата на MI, инсулта или смъртните случаи по сърдечно-съдови причини.<sup>95</sup>

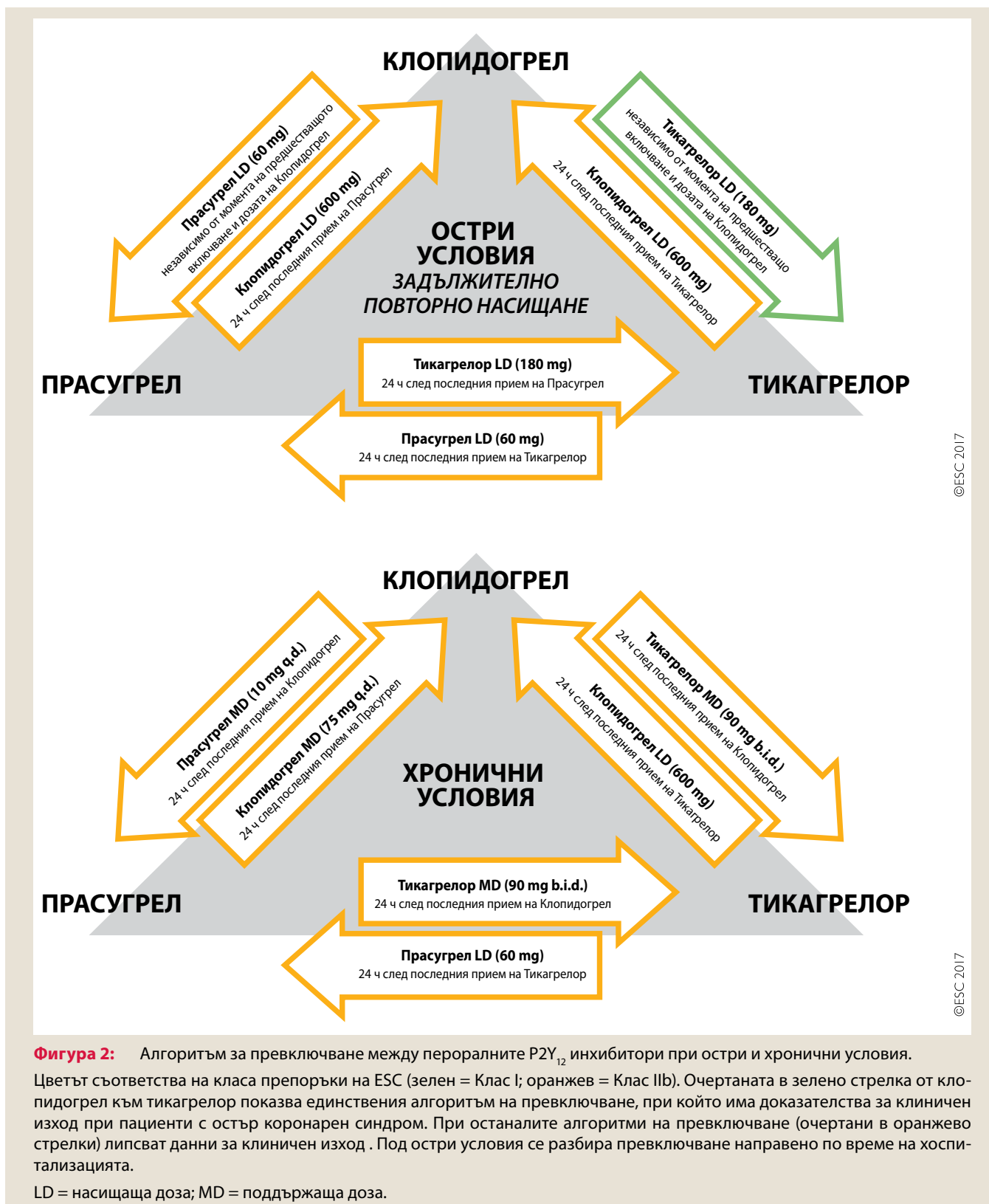
DAPT е стандартен подход след PCI с поставяне на стент. Изпитване ISAR (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen),<sup>2</sup> а след това и други проучвания<sup>96,97</sup> утвърдиха 1-месечния курс на DAPT след имплантация на непокрит метален стент (BMS). Впоследствие, след първо поколение DES и независимо от клиничната картина, беше препоръчана DAPT със случайно определена на базата на експертни мнения продължителност от 12 или повече месеца.

Не съществува специфично проучване фокусирано върху пациенти подложени на PCI при стабилна CAD и лекувани с различна по продължителност DAPT. Поради това, препоръките при подложени на PCI пациенти със стабилна CAD са извлечени от подгрупови анализи в подходящи за тази цел RCTs (Фигура 4).<sup>98,99</sup>

Тъй като не съществуват RCTs изследващи употребата на тикагрелор или прасугрел вместо клопидогрел при подложени на PCI пациенти със стабилна CAD, лечение с тях може да се има предвид само при избрани пациенти, когато употребата на клопидогрел е незадоволителна, което се изразява в преживяни клинични събития, или при които съществува потенциално по-висок риск от исхемични събития, отколкото от хеморагични рецидиви.

*DAPT с продължителност 3 или 6 месеца спрямо не по-малко от 12 месеца:* В изпитване EXCELLENT (Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting) е направено сравнение между 6-месечна DAPT [ацетилсалицилова киселина (ASA) + клопидогрел] и 1-годишна DAPT след имплантация на DES.<sup>100</sup> При рандомизираните 1443 пациенти, честотата на увреждане на таргетния съд – дефинирано като комбинация от сърдечна смърт, MI или дължаща се на исхемия реваascularизация на таргетния съд – след 12 месеца е била 4.8% в групата с 6-месечна DAPT и 4.3% в групата с 12-месечна DAPT (P = 0.001 за немалостойност). В рамките на кратка DAPT е отчетен числено по-малък хеморагичен риск (HR 0.50, 95% CI 0.09–2.73). Не е получен сигнал за хетерогенност на първичния краен изход в проучването в зависимост от клиничната картина (т.е. стабилна CAD, n = 699 пациенти vs. ACS, n = 744 пациенти). В изпитване PRODIGY (PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced intimal hYperplasia) са рандомизирани 2013 пациенти<sup>101</sup> да получат DAPT (ASA + клопидогрел) с продължителност 6 или 24 месеца и един от четири вида стентове (изпитване с „две по четири“-факторен дизайн), включително BMS и три различни вида DES. Двугодишната честота на комбинацията от смъртни случаи по всякакви причини, MI и инсулт или мозъчно-съдов инцидент е била 10.1% при 24-месечната DAPT и 10.0% при 6-месечната DAPT (P = 0.91). Рискът от големи хеморагии е бил по-нисък при по-кратката DAPT: въз основа на скала BARC (1.9% vs. 3.4%; HR 0.56, 95% CI 0.32–0.98; P = 0.037) или скала TIMI (0.6% vs. 1.6%; HR 0.38, 95% CI 0.15–0.97; P = 0.041). След изваждане на събитията настъпили след 12 месеца при спазване на оригиналния рандомизационен дизайн, рискът от големи TIMI хеморагии е бил 0.5% в групата с краткотрайна DAPT vs. 0.9% в групата с дълготрайна DAPT (HR 0.56, 95% CI 0.19–1.66). В това изпитване общо 1465 (74.3%) пациенти са имали ACS, докато 505 (25.7%) са били със стабилна CAD.<sup>99</sup> Не е забелязана хетерогенност по отношение на първичните критерии за ефикасност. Установено е гранично количествено взаимодействие между клиничната картина и хеморагичните усложнения (стойности на P за взаимодействие = 0.056 за BARC 2, 3 или 5; P = 0.091 за BARC 3 или 5) подсказващо по-голяма вероятност за хеморагия при пациентите със стабилна CAD в групата с 24-месечна DAPT отколкото в 6-месечната група, което не се отчита сред пациентите с ACS.<sup>99</sup> Анализът на NACE – включващи фатален край, MI, мозъчно-съдов инцидент или хеморагия по скала BARC 2, 3 или 5 – разкрива значима вреда от удължената DAPT при пациенти със стабилна CAD (NACE в групата с 24-месечна vs. в групата с 6-месечна DAPT: 13.3% vs. 5.6%; HR 2.5, 95% CI 1.35–4.69, P = 0.004; NNT за вреда = 13) и липса на полза сред популацията с ACS (16.1% vs. 14.1%; HR 1.15, 95% CI 0.88–1.50; P = 0.29) при позитивен тест за количествено взаимодействие (стойност на P за взаимодействие = 0.024).<sup>99</sup> Пациенти с висок CRUSADE-скор (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) за хеморагичен риск лекувани с 24-месечна DAPT са били изложени на трикратно по-висок риск от голяма хеморагия и петкратно по-висок риск от трансфузия на еритроцити в сравнение с 6-месечната терапия, без сигурни доказателства за някаква полза.<sup>13</sup>

През 2014 г. са публикувани допълнително три рандомизирани проучвания, които сравняват 6-месечна с 12-месечна или 24-месечна DAPT (ASA + клопидогрел): ITALIC (Is There a Life for DES After Discontinuation of Clopidogrel),<sup>102</sup> SECURITY (Second Generation Drug-Eluting Stent Implantation Followed



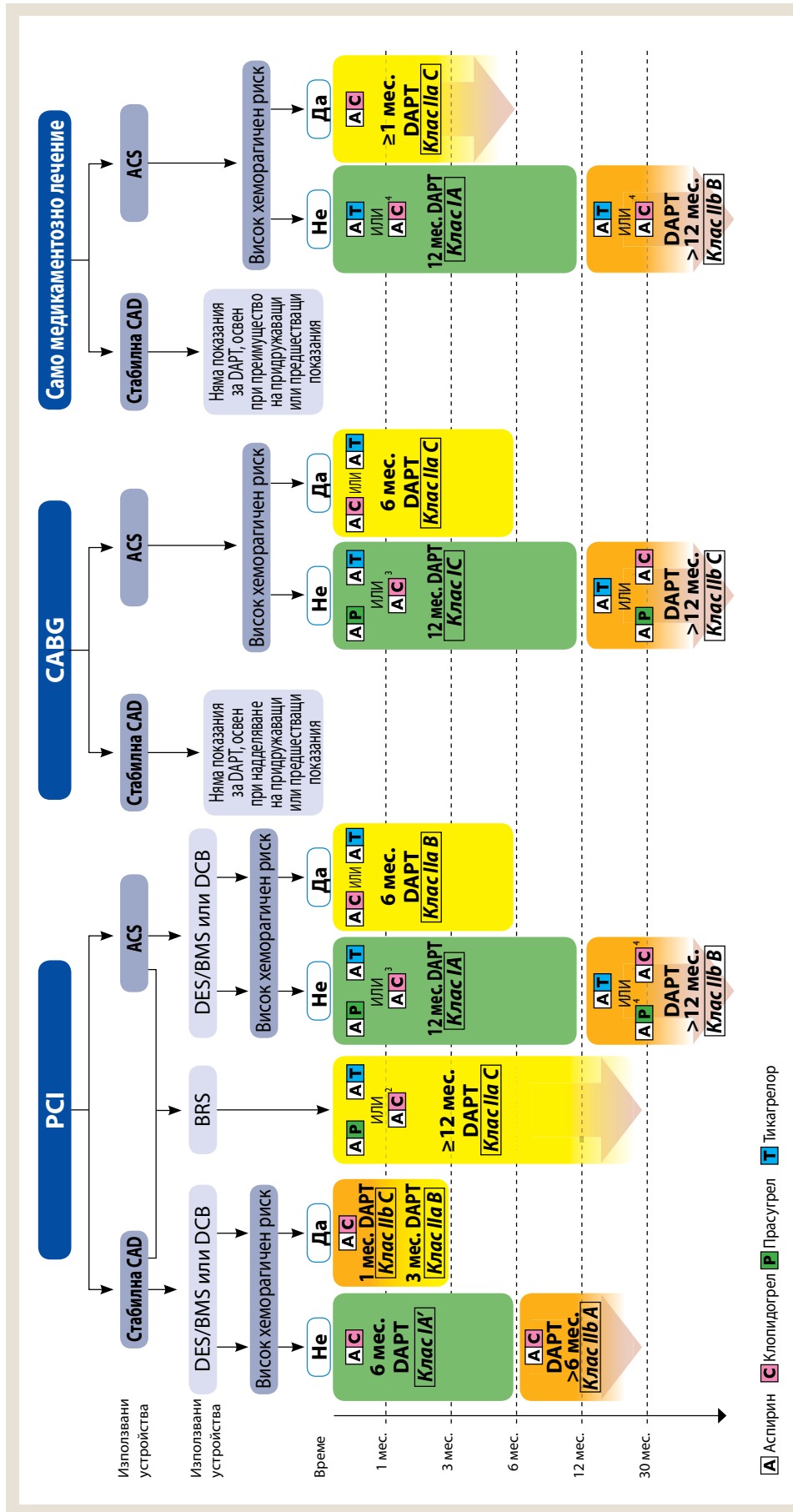
**Фигура 2:** Алгоритъм за превключване между пероралните P2Y<sub>12</sub> инхибитори при остри и хронични условия.

Цветът съответства на класа препоръки на ESC (зелен = Клас I; оранжев = Клас IIb). Очертаната в зелено стрелка от клопидогрел към тикагрелор показва единствения алгоритъм на превключване, при който има доказателства за клиничен изход при пациенти с остър коронарен синдром. При останалите алгоритми на превключване (очертани в оранжево стрелки) липсват данни за клиничен изход. Под остри условия се разбира превключване направено по време на хоспитализацията.

LD = насищаща доза; MD = поддържаща доза.

by Six- Versus Twelve-Month Dual Antiplatelet Therapy)<sup>103</sup> и ISAR-SAFE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety and Efficacy of 6 Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting).<sup>104</sup> ISAR-SAFE е най-голямото от тези три проучвания, с 4005 рандомизирани пациенти, и един-

ственото двойно-сляпо изследване. То потвърждава, че 12-месечният курс на DAPT не предлага никаква полза спрямо 6-месечния курс по отношение на исхемичните крайни резултати. Подобно на това, нетната клинична полза (комбинация от смърт, MI, стент-тромбоза, инсулт и голяма TIMI-хе-



**Фигура 2:** Алгоритъм на DAPT при пациенти с коронарна артериална болест.

Под висок хеморагичен риск се разбира повишен риск от спонтанна хеморагия по време на DAPT (напр. PRECISE-DAPT скор  $\geq 25$ ).

Цветът съответства на класа на препоръките на ESC (зелен = Клас I; жълт = Клас IIa; оранжев = Клас IIb).

Различните видове лечение представени на една и съща линия са подредени в азбучен ред, а не според предпочитаните препоръки, освен ако не е изрично посочено.

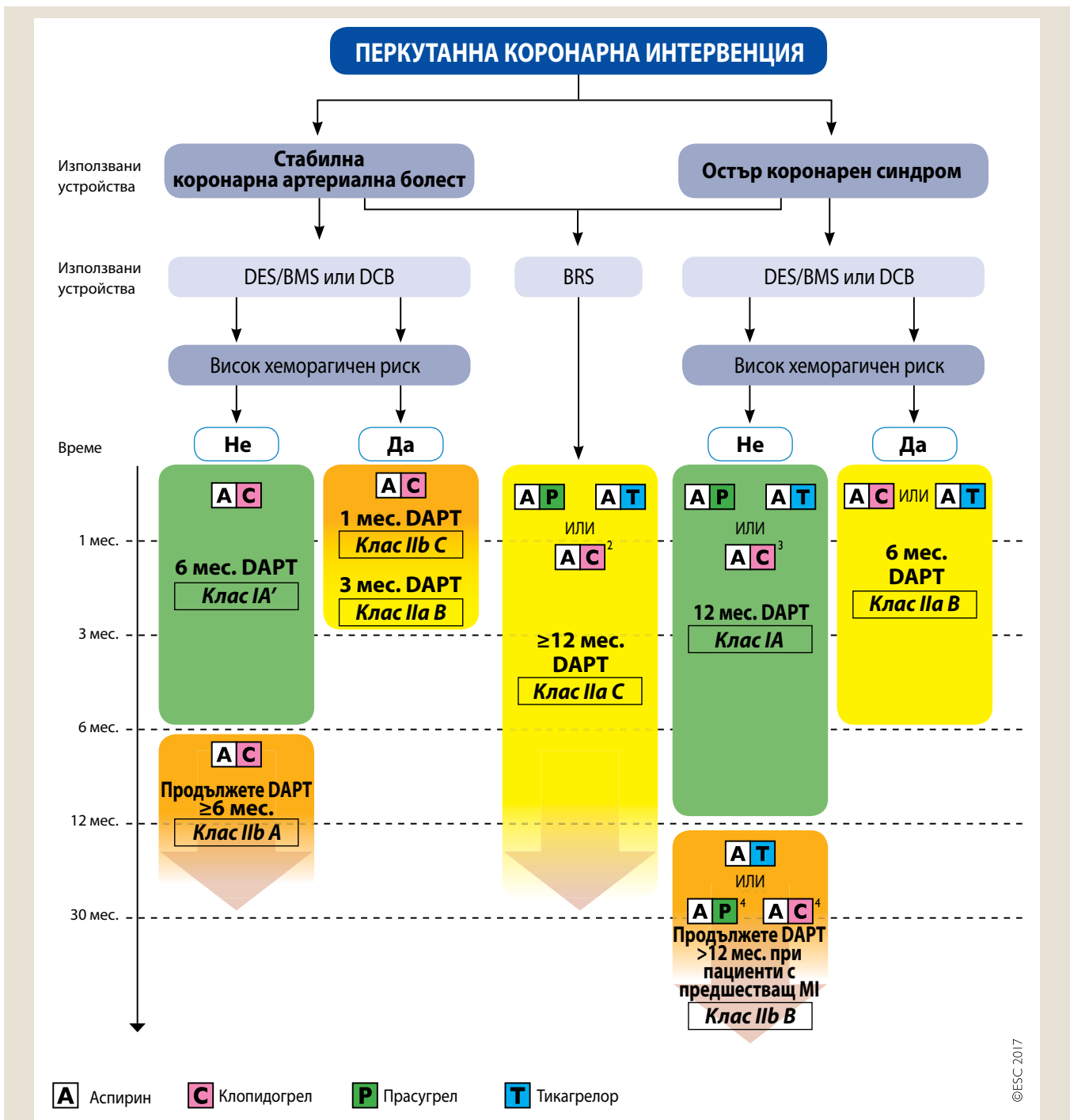
1: След PCI с DCB трябва да се има предвид 6-месечна DAPT (Клас IIa B).

2: Ако пациентът със стабилна CAD или с ACS не покрива критериите за лечение с прасугрел или тикагрелор.

3: Ако пациентът не покрива критериите за лечение с прасугрел или тикагрелор.

4: Ако пациентът не покрива критериите за лечение с тикагрелор.

ACS = остър коронарен синдром; BMS = непокрит метален стент; BRS = биорезорбируемо съдово скеле; CABG = коронарна артериална байпас-операция; DCB = медикамент-покрит балон; DES = медикамент-излъчващ стент; PCI = перкутанна коронарна интервенция; Стабилна CAD = стабилна коронарна артериална болест.



**Фигура 4:** Алгоритъм на двойната антитромбоцитна терапия (DAPT) при пациенти лекувани с перкутанна коронарна интервенция.

Под висок хеморагичен риск се разбира повишен риск от спонтанна хеморагия по време на DAPT (напр. PRECISE-DAPT скор  $\geq 25$ ). Цветът съответства на класа на препоръките на ESC (зелен = Клас I; жълт = Клас IIa; оранжев = Клас IIb).

Различните видове лечение представени на една и съща линия са подредени в азбучен ред, а не според преференциални препоръки, освен ако не е изрично посочено.

- 1: След PCI с DCB трябва да се има предвид 6-месечна DAPT (Клас IIa B).
- 2: Ако пациентът със стабилна CAD или с ACS не покрива критериите за лечение с прасургрел или тикагрелор.
- 3: Ако пациентът не покрива критериите за лечение с прасургрел или тикагрелор.
- 4: Ако пациентът не покрива критериите за лечение с тикагрелор.

ACS = остър коронарен синдром; BMS = непокрит метален стент; BRS = биорезорбируемо съдово скеле; CABG = коронарна артериална байпас-операция; DCB = медикамент-покрит балон; DES = медикамент-излъчващ стент; PCI = перкутанна коронарна интервенция; Стабилна CAD = стабилна коронарна артериална болест.



морация) е нулева. При извършването на подгрупов анализ в проучването не е имало сигнал за хетерогенност по отношение на първичния краен резултат сред всичките 2394 пациенти, които са се представили със стабилна CAD, за разлика от всичките 1601 пациенти с ACS.<sup>104</sup> Подобни резултати показват изпитванията ITALIC и SECURITY. Две проучвания, RESET (Real Safety and Efficacy of 3-Month Dual Antiplatelet Therapy Following Endeavor Zotarolimus-Eluting Stent Implantation)<sup>105</sup> и OPTIMIZE (Optimized Duration of Clopidogrel Therapy Following Treatment With the Zotarolimus-Eluting Stent in Real-World Clinical Practice),<sup>106</sup> са изследвали 3-месечната продължителност на DAPT (ASA + клопидогрел). В RESET 2117 пациенти са рандомизирани да получават DAPT с 3-месечна или 12-месечна продължителност и не се установява вреда от скъсения период (комбиниран показател включващ смърт, MI или стент-тромбоза 0.8% vs. 1.3%; P = 0.48). Подобни резултати са получени в OPTIMIZE при 3119 рандомизирани пациенти. В това проучване 1-годишната честота на MACCE е била 8.3% в краткосрочната група и 7.4% в дългосрочната група (HR 1.12, 95% CI 0.87–1.45). И в двете проучвания, в групата с 3-месечна DAPT е било задължително да се използва зотаролиму-излъчващ стент (ZES) Endeavor, който вече не се намира на пазара. Не е ясно до каква степен резултатите в RESET и OPTIMIZE са приложими към други видове DES.

Palmerini *et al* са направили мета-анализ адресиран към клиничния изход от ≤6-месечен курс на DAPT vs. 1-годишен курс след DES.<sup>107</sup> Едногодишният курс на терапия не е довел до някаква полза спрямо по-краткия курс на DAPT по отношение на преживяемост, стент-тромбоза или MI, но е повишил значително риска от големи хеморагии. Подобни резултати са получени и в други мета-анализи.<sup>108,109</sup>

*DAPT с продължителност 12 месеца vs. >12 месеца:* Следвайки предложеният основен ориентир от 12 месеца, като стандартна продължителност на DAPT след DES, изпитване DAPT е изследвало дали допълнителното удължаване на DAPT би могло да донесе полза.<sup>110</sup> Проучване DAPT набира пациенти, които 12 месеца след поставяне на DES са били все още на DAPT и не са пострадали от исхемично или хеморагично усложнение. Пациентите са били подложени на рандомизация да получат тиенопиридин или плацебо за още 18 месеца. Приемът на аспиринов и продължил през целия период на проучване. 30-месечната DAPT в сравнение с 12-месечната DAPT е понижала честотата на стент-тромбозата (0.4% vs. 1.4%; P <0.001) и на големите неблагоприятни сърдечни и мозъчно-съдови усложнения (MACCE) (4.3% vs. 5.9%; P <0.001). Понижението включва значителна редукция на честотата на MI (2.1% vs. 4.1%; P <0.001); малко повече от половината от тази полза би могла да бъде отдадена на превенцията на спонтанните MIs (вижте глава 3.2). Тази исхемична протекция се е получила за сметка на повишен хеморагичен риск (умерени или тежки GUSTO-хеморагии 2.5% vs. 1.6%; P <0.001) и повишена обща смъртност с гранична статистическа значимост (вижте раздел 3.3).

От 11 648 рандомизирани в изпитване DAPT пациенти (9961 лекувани с DES и 1687 с BMS), 30.7% са били с MI.<sup>98</sup> Допълнителната смъртност наблюдавана в групата с 30-месечна DAPT се е дължала изцяло на фатални случаи, които са настъпили при пациенти без предшествващ MI (2.1% за групата с удължен прием на тиенопиридин vs. 1.5% за плацебо-групата; HR 1.43, 95% CI 1.02–2.00; P = 0.04). Все пак, стойността на P за взаимодействие не е достигнала статистическа значимост (ефект на взаимодействие с MI vs. липса на ефект за взаимодействие с MI: P = 0.13).<sup>99</sup>

Три независими мета-анализа, които включват 5045 пациенти рекрутирани в изпитване LATE (DES-Late coronary Arterial Thrombotic Events)<sup>111</sup> и 1259 пациенти от изпитване 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)<sup>112</sup> представят резултати показващи възможно покачване на смъртността при удължена DAPT, каквото се установява в изпитване DAPT. Още по-нов мета-анализ на 11 RCTs включващи 33 051 пациенти, които са получили предимно ново поколение DES, също дава известни доказателства за повишена смъртност при удължена DAPT.<sup>113</sup>

И така, когато DAPT се приложи за достатъчно дълго време след поставяне на DES при стабилна CAD, се появява значителна полза изразяваща се във вторична превенция и намаляване на стент-тромбозата. Тази полза обаче се реализира за сметка на повишен хеморагичен риск и от знак за повишена смъртност. И така, системното удължаване на DAPT след първите шест месеца не е оправдано при всички пациенти, а трябва да се базира на индивидуалния рисков профил на пациента (вижте раздел 3.5).

*Влияние на вида на DES върху продължителността на DAPT:* Ползата от удължените периоди на DAPT варира в зависимост от вида на използвания стент. Разлики има всъщност между старите и по-новите поколения DES. В PRODIGY само пациенти с паклитаксел-излъчващ стент са имали полза от удължена DAPT със значимо спадане на риска от стент-тромбоза.<sup>114</sup> В изпитване DAPT ползата от удължаване на DAPT е била по подобен начин най-голяма при пациенти с паклитаксел-излъчващ стент и най-малка при еверолиму-излъчващ стент.<sup>110,115</sup> Значимо взаимодействие е имало и между вида на стента и ползата от удължената DAPT по отношение на MACCE.<sup>110</sup> С еверолиму-излъчващ стент 1-годишният NNT за превенция на стент-тромбоза е бил 157, докато 1-годишният NNT за вреда отнасяща се за умерени или тежки хеморагии е бил 56.<sup>115</sup> В мета-анализа на Giustino *et al*<sup>109</sup> ползата изразяваща се в понижаване на стент-тромбозата в резултат на удължена DAPT е намалала значимо при новото поколение стентове в сравнение с първо поколение DES и подгрупата с ново поколение стентове статистическата значимост се е загубила. При хеморагичните усложнения не се установява същото взаимодействие. Подобни резултати са получени в два други мета-анализа (Sharma *et al*<sup>116</sup> и Palmerini *et al*<sup>117</sup>).

*Биорезорбируеми стентове и покрити с лекарство балони:* В момента няма специфични проучвания изследващи оптималната продължителност на DAPT след имплантация на биорезорбируемо скеле. В най-голямото рандомизирано клинично изпитване изследващо лечението при пациенти с биорезорбируемо скеле на базата на полилактат се препоръчва DAPT с продължителност най-малко 12 месеца.<sup>118</sup> Проведеният мета-анализ обаче е дал доказателства за приблизително двукратно по-висока честота на стент-тромбозата, отколкото при конвенционалния DES, особено през първите 30 дни след имплантацията.<sup>119</sup> Тези данни дават основания при тези пациенти да се имат предвид по-мощни P2Y<sub>12</sub> инхибитори. Появиха се допълнителни опасения за късна стент-тромбоза настъпваща повече от 1 година след имплантация,<sup>120,121</sup> което оправдава още по-голяма продължителност на DAPT, поне при пациентите с нисък хеморагичен риск. Липсват големи клинични изпитвания върху биорезорбируеми скелета на базата на магнезий.

### Продължителност на двойната антитромбоцитна терапия и съответно избор на стентове при пациенти със стабилна коронарна артериална болест лекувани чрез перкутанна коронарна интервенция

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
При пациенти със стабилна CAD лекувани с имплантация на коронарен стент по принцип се препоръчва 6-месечна DAPT включваща клопидогрел добавен към аспирин, <sup>c</sup> независимо от вида на стента.100,101,104,126–130	I	A
DES са предпочитана възможност, независимо от планираната продължителност на DAPT.129–132	I	A
При пациенти със стабилна CAD смятани за високорискови (т.е. PRECISE-DAPT $\geq 25$ ) трябва да се има предвид DAPT за 3 месеца <sup>d</sup> .105,106	IIa	B
При пациенти със стабилна CAD лекувани с медикамент-облечен балон трябва да се има предвид DAPT за 6 месеца.122,124,133	IIa	B
При пациенти със стабилна CAD лекувани с биорезорбируеми съдови стентове трябва да се има предвид DAPT за най-малко 12 месеца.	IIa	C
При пациенти със стабилна CAD, които са понесли DAPT без хеморагично усложнение и които са с нисък хеморагичен, но висок тромботичен риск, може да се има предвид продължаване на DAPT с клопидогрел за >6 месеца, но $\leq 30$ месеца. <sup>26,107–109</sup>	IIb	A
При пациенти със стабилна CAD, при които 3-месечната DAPT поражда опасения за безопасност, може да се има предвид DAPT за 1 месец <sup>e</sup> .	IIb	C

<sup>a</sup> Клас на препоръките.

<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup> Тези препоръки се отнасят за стентове, които са подкрепени от широкомащабни рандомизирани изпитвания с оценка на клинични крайни критерии, довели до получаване на безспорна CE марка, както е разгледано подробно от Byrne *et al.*<sup>134</sup>

<sup>d</sup> Данните в подкрепа на тази препоръка идват от две проучвания, в които е изследвана 3-месечна DAPT при зотаролиму-излъчващия стент Endeavour sprint.

<sup>e</sup> 1-месечна DAPT след имплантация на зотаролиму-излъчващия стент Endeavour sprint или друг медикамент-облечен стент е намалила рисковете от реинтервенция, миокарден инфаркт и вероятно от стент-тромбоза, в сравнение с необлечен метален стент при еднаква продължителност на DAPT.<sup>129,130</sup> Не е ясно доколко тези данни са приложими към други съвременни DES.

BMS = непокрит (гол) метален стент; CAD = коронарна артериална болест; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; DES = медикамент-излъчващ стент; MI = миокарден инфаркт; PRECISE-DAPT = PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual Anti Platelet Therapy.

Липсват насочени клинични изпитвания за проучване на оптималната продължителност на DAPT при пациенти лекувани с покрити с медикамент балони. При пациенти лекувани за инстенг рестоноза най-големите рандомизирани изпитвания изследващи терапията с медикамент-покрити балони препоръчват лечение с продължителност между 3 и 12 месеца.<sup>122–124</sup> Допълнително, някои малки клинични из-

питвания, както и по-големи регистри, включващи пациенти със стабилна CAD подложени на ангиопластика с медикамент-покрити балони са препоръчали 1-месечна минимална продължителност на DAPT.<sup>125</sup>

*Проста ангиопластика със стар балон (POBA):* Не съществуват данни относно DAPT или продължителността на DAPT след POBA, която понастоящем е сведена до много малък дял пациенти, при които имплантация на стент не е възможна (напр. малък калибър на съда или екстремна съдова тортуозност) или не е желателна (напр. с цел избягване на DAPT при пациенти показани за CABG). Включването на DAPT и продължителността ѝ трябва да зависят от клиничния профил (исхемични спрямо хеморагични рискове) и/или мотивите (напр. планова хирургия) с цел избягване на стент-имплантация.

## 4.2. Двойна антитромбоцитна терапия след перкутанна коронарна интервенция при остър коронарен синдром

*Едногодишна DAPT с нови P2Y<sub>12</sub> инхибитори след PCI за ACS:* Доказателствата в подкрепа на ролята на комбинацията от аспирин и клопидогрел при пациенти с ACS са разгледани подробно в предишни препоръки (NSTE-ACS), а данните в подкрепа на предимствата на тикагрелор и прасугрел пред клопидогрел при такива условия са обсъдени в раздел 3.6.

Въпреки че и прасугрел, и тикагрелор повишават значимо риска от големи TIMI хеморагии несвързани с CABG, съотношението риск–полза е благоприятно, с NNT за полза = 46 и съответно 53, а NNT за вреда = 167 за двете средства. Тези данни обосновават препоръките за 1-годишен курс на DAPT, за предпочитане с прасугрел или тикагрелор, при пациенти подложени на PCI за ACS, освен при наличие на противопоказания (Фигура 4).

*Нарастване на доказателствата за вторична превенция чрез интензивна антитромбоцитна терапия:* При пациенти представящи се с ACS сърдечно-съдовият риск остава значително повишен след първата година, дори и при осъществяване на успешна реваскуларизация. Има доказателства, че при тези условия интензивната антитромбоцитна терапия на фона на аспирин е ефективна терапевтична стратегия за превенция на рецидивиращите исхемични събития. Отношението риск–полза обаче изглежда не толкова благоприятно, колкото съотношенията наблюдавани в проучвания оценяващи DAPT с продължителност  $\leq 1$  година. Подобна информация идва от пациентски подгрупи с преживян MI включени в изпитвания CHARISMA<sup>135</sup> (n = 3846) и DAPT98 (n = 3576), в които се прави сравнение най-вече между клопидогрел и плацебо добавени към аспирин; от подгрупи пациенти подложени на коронарна ангиография в изпитване TRILOGY,<sup>136</sup> което сравнява прасугрел с клопидогрел; и от пациентите с преживян MI в изпитване TRA 2°P-TIMI 50 (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events)<sup>137</sup> (n = 17 779), което сравнява ворапаксар с плацебо. Резултатите от тези изпитвания, взети поотделно, са трудни за интерпретация, защото те се базират на подгрупови анализи. Още повече, че CHARISMA и TRILOGY имат нулев краен резултат, а основният резултат в TRA 2°P-TIMI 50 показва неблагоприятно отношение риск–полза. По тази причина е било нужно насочено изпитване

върху удължената DAPT предназначена за вторична превенция след ACS. Изпитване PEGASUS запълва тази празнина.<sup>29</sup>

*DAPT с тикагрелор за вторична превенция след MI:* В PEGASUS са рекрутирани 21 162 пациенти със спонтанен MI настъпил 1–3 години преди включването, които са били на възраст  $\geq 50$  години и са имали поне един допълнителен високорисков признак: възраст  $\geq 65$  години, захарен диабет, втори спонтанен MI, многоклонова CAD или хронична бъбречна дисфункция.<sup>29</sup> Пациентите са рандомизирани да получат тикагрелор 90 mg b.i.d., тикагрелор 60 mg b.i.d. или плацебо. Всички пациенти са били на ниска доза аспирин. Сред пациентите включени в PEGASUS 53% са рандомизирани след преживян STEMI, а 83% са имали предшестващо лечение с PCI. Първичният краен показател за ефикасност представлява съвкупност от сърдечно-съдова смърт, MI или инсулт за 3 години и е бил 7.85% в групата получаващи 90 mg, 7.77% в групата получаващи 60 mg и 9.04% в плацебо-групата ( $P = 0.008$  и съответно  $P = 0.004$  за по-високата и по-ниската доза vs. плацебо).<sup>29</sup> Настъпило е съществено понижение на всички компоненти на първичния краен резултат с тикагрелор vs. плацебо, достигайки статистическа значимост при MI с двете дози тикагрелор и при инсулта с по-ниската доза. Имало е и тенденция към редуциране на сърдечно-съдовата смъртност. Поради несигнификантно, но все пак числено нарастване на случаите на несърдечно-съдова смърт в двете групи с тикагрелор, крайният резултат по отношение на смъртните случаи по всякакви причини е нулев. Първичният краен показател за безопасност, големи TIMI хеморагии, е наблюдаван по-често при тикагрелор (2.60% с 90 mg и 2.30% с 60 mg), отколкото при плацебо (1.06%) ( $P < 0.001$  за всяка доза vs. плацебо). NNT за полза по отношение на първичния краен показател е бил 250 при 90-mg доза и 238 при 60-mg доза; съответният NNT за вреда е бил 244 и съответно 322 и при двете дози тикагрелор.<sup>29</sup>

Абсолютната полза от 90-mg доза по отношение на първичния краен критерий за ефикасност е била равностойна на абсолютната вреда по отношение на първичния краен критерий за безопасност, а абсолютната полза от 60-mg доза е била незначително по-голяма от абсолютната вреда. Все пак значението на различните крайни показатели за добро физическо състояние на пациента като цяло е различно и по тази причина те са трудни за съпоставяне. Отражението на MI и хеморагията върху смъртността е сравнимо с това в предишни проучвания.<sup>11,138</sup> Post hoc анализ на данни от изпитване TRACER (Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome) е показал, че хеморагиите, отговарящи на критериите за BARC 2 и 3a, са имали по-слабо прогностично значение върху смъртта от MI, рискът от смърт е бил еквивалентен при BARC 3b хеморагия и MI, но по-висок след BARC 3c хеморагия. Нещо повече, в разрез с предишни анализи, MI и хеморагията са имали еднакво отражение върху смъртността при сходна зависимост от изминалото време.<sup>42</sup> Предвид повтаряемостта на тези данни в множество независими проучвания, критериите за ефикасност и безопасност заслужават внимание, тъй като и двата вида показатели влияят в еднаква степен върху смъртността. На този фон, тесният диапазон риск–полза представлява предупреждение към универсалното дългосрочно приложение на тикагрелор с цел вторична превенция след MI и налага индивидуализация на терапевтичните решения на базата на исхемичния и хеморагичния риск.

В тази връзка, пациентите, които са продължили лечението си с тиенопиридин без (голямо) прекъсване ( $\leq 30$  дни),

са имали по-голяма полза от удължения прием на тикагрелор, отколкото пациентите, които са прекъснали тиенопиридиново си лечение за по-дълги периоди от време.<sup>139</sup> В зависимост от реалния диапазон от време след спиране на предшестващата тиенопиридинова терапия, рисковите коефициенти (HRs) (95% CI) на първичните крайни показатели за тикагрелор (дозите са обединени) vs. плацебо са били 0.73 (0.61–0.87) при тези с прекъсване до 30 дни, 0.86 (0.71–1.04) при тези с прекъсване над 30 дни и до 1 година и 1.01 (0.80–1.27) при тези с прекъсване за повече от 1 година ( $P$  на тенденция за взаимодействие  $< 0.001$ ).<sup>139</sup> Не е имало значимо взаимодействие между изминалото време и ефекта на тикагрелор върху хеморагичния риск. Тези данни внушават, че пациенти, които могат да продължат началното си тиенопиридиново лечение, извличат по-голяма относителна полза от продължаване на DAPT с тикагрелор. Въпреки това, дори и в тази подгрупа пациенти, абсолютното нарастване на големите TIMI хеморагии във връзка с удължения прием на тикагрелор е било подобно по големина на абсолютното понижение на съчетания исхемичен краен резултат (т.е. разлика с 1.9 процентни пункта едновременно на крайните критерии за безопасност и на крайните критерии за ефикасност).<sup>139</sup>

Пациенти с артериална болест на долните крайници (lower-extremities artery disease, LEAD), за които се знае че имат по-висок исхемичен риск, също са имали полза от удължен прием на тикагрелор.<sup>140</sup> Абсолютното понижение на първичния краен показател за ефикасност постигнато с тикагрелор vs. плацебо при тези пациенти е било 3.0% за 90-mg доза и 5.2% за 60-mg доза, докато нарастването на големите TIMI хеморагии е било само 0.22% и съответно 0.02%. Тикагрелор е бил свързан допълнително със сигнификантно по-малко събития дължащи се на LEAD (т.е. остра исхемия на крайника и периферни васкуларизационни процедури).

*DAPT с тиенопиридинови (клопидогрел или прасугрел) за вторична превенция след MI:* В изпитване DAPT 3567 пациенти са се представили първоначално с MI.<sup>98</sup> Непланиран предварително анализ при тези пациенти е проучил дали ползите и рисковете при увеличена vs. стандартна продължителност на DAPT са били сходни сред пациенти с или без MI. Активен сравнител е бил прасугрел при една-трета от пациентите с MI и клопидогрел при две-трети от пациентите.

При пациенти с MI удължената DAPT в сравнение с монотерапия с аспирин е довела до значимо намаление на стентромбозата (0.5% vs. 1.9%;  $P < 0.001$ ). Настъпило е и значимо понижение на MACCE при удължаване на DAPT (3.9% vs. 6.8%;  $P < 0.001$ ). Това включва и голямо понижение на честотата на рекурентния MI (2.2% vs. 5.2%;  $P < 0.001$ ). От друга страна умерената или тежката GUSTO хеморагия е нараснала значимо при удължаване на DAPT (1.9% vs. 0.8%,  $P = 0.005$ ). Противно на главното проучване, общата смъртност е била сходна в групата с удължена DAPT в сравнение с плацебо-групата (1.4% vs. 1.6%;  $P = 0.61$ ), дори когато формалният тест за взаимодействие е бил необедителен.

Наскоро беше публикуван мета-анализ на ефектите от удължената DAPT при пациенти с предшестващ MI включващ PEGASUS и подгрупи с MI в проучвания с тиенопиридинови – CHARISMA, PRODIGY и DESLATE с клопидогрел, както и ARCTIC-Interruption и DAPT с клопидогрел или прасугрел.<sup>141</sup> Удължената DAPT е намалила риска от MACCE в сравнение с монотерапията с аспирин (6.4% vs. 7.5%;  $P = 0.001$ ). Имало е последователно значимо понижение на всеки отделен компонент на първичния краен показател (RR 0.85, 95% CI 0.74–0.98 за сърдечно-съдова смърт; RR 0.70, 95% CI 0.55–0.88 за

MI; RR 0.81, 95% CI 0.68–0.97 за инсулт). Тази полза е постигната за сметка на значимо повишен риск от големи хеморагии (1.85% vs. 1.09%;  $P = 0.004$ ). Въпреки че понижението на сърдечно-съдовата смъртност във връзка с удължена DAPT е било значимо, абсолютната рискова редукция е малка (0.3%). Освен това, няма разлика в общата смъртност (4.0% в групата с удължена DAPT и 4.2% в групата с монотерапия с аспирин). Сред подлежащите на оценка крайни показатели не е била установена разлика дължаща се на хетерогенността на проучванията. Това най-вероятно се дължи на последователен класов ефект на трите P2Y<sub>12</sub> инхибитора (клопидогрел, тикагрелор или прасугрел). Все пак, тези данни трябва да се интерпретират с повишено внимание, като се в има предвид че при оценките на крайните показатели самостоятелният принос на проучване PEGASUS е бил  $\geq 60\%$  и че PEGASUS е единственото включено изцяло изпитване (и като такова – единственото проучване с достатъчна статистическа сила за пациентите след MI), докато post hoc подгрупите от пациенти рекрутирани в останалите четири изследвания са били обединени. В допълнение, при обединяване на всички анализирани популации от четирите налични проучвания оценяващи DAPT за  $>1$  година vs. 12-месечната терапия, удълженото лечение с тикагрелор в сравнение с подобна стратегия с тиаенопридини е упражнило по-благоприятен ефект върху общата смъртност, поради тенденция към намаляване на случаите на сърдечно-съдова смърт и нулев ефект върху несърдечно-съдовата смърт.<sup>142</sup> В крайна сметка, PEGASUS е единственото изпитване, в което е било разрешено пациенти със спрян месеци или години преди това DAPT да рестартират терапията след рандомизация; това най-вероятно е довело до относително по-ниски стойности на крайните показатели за ефикасност в сравнение с други проучвания тествуващи продължителността на тиаенопридиновия прием, при които лечението е било или постоянно спряно, или продължено без вмъкнати периоди на спиране. Разумно е, следователно, при стабилизирани пациенти след MI с нисък хеморагичен риск, като средство на избор за удължаване на DAPT откъдето 12-те месеца, да бъде предпочетен тикагрелор в

доза 60 mg b.i.d., а употребата на клопидогрел (или прасугрел – най-слабо проученото в тези условия средство) да се запази за алтернативен избор, ако терапията с тикагрелор не се понася или не е осъществима.

*Намаляване на продължителността на DAPT при пациенти с висок хеморагичен риск:* Липсва специфично RCT оценяващо оптималната продължителност на DAPT при пациенти с висок хеморагичен риск. Нещо повече, почти всички налични проучвания върху DAPT официално са изключвали тези пациенти от процеса на набиране. Проучванията ZEUS (Zotarolimus-eluting Endeavor sprint stent in Uncertain DES Candidates) и LEADERS-FREE (Prospective randomized comparison of the BioFreedom biolimus A9 drug-coated stent versus the gazelle BMS in patients at high bleeding risk) рекрутират селективно популация от пациенти с висок хеморагичен риск и ги рандомизират да получат BMS или покрит с медикамент стент на фона на DAPT със задължителна по протокол продължителност 1 месец.<sup>129,130</sup> И двете проучвания, както е обсъдено в раздел 2.4, са доказали превъзходството на изследваните DES-технологии в сравнение с BMS, въпреки еднакво кратката продължителност на DAPT. Стойността на хеморагичната превенция за сметка на исхемичната протекция при удължаване на DAPT за повече от 1 месец сред тази подгрупа пациенти остава неясна.

Както се обсъжда в раздел 4.1, две проучвания са направили сравнение между 3-месечна и 12-месечна продължителност на DAPT след имплантация на DES. Пациентите не са подбирани въз основа на критерии за висок хеморагичен риск и двете проучвания включват малък дял пациенти представящи се с остър MI (14.3 и 5.4% в изпитвания RESET и съответно OPTIMIZE).<sup>105,106</sup>

Високият хеморагичен риск след ACS поставя още по-голямо предизвикателство пред вземането на решение относно продължителността на DAPT. Рисковете от скъсяване на DAPT под 1 година се анализират в мета-анализ на индивидуални пациентски данни.<sup>143</sup> Този мета-анализ обхваща шест изпитвания сравняващи тримесечна или шестмесечна DAPT с 12-месечна DAPT, които включват 11 473 пациенти, 4758 от

### Продължителност на двойната антитромбоцитна терапия при пациенти с остър коронарен синдром лекувани чрез перкутанна коронарна интервенция

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
При пациенти с ACS лекувани с имплантация на коронарен стент се препоръчва DAPT с P2Y <sub>12</sub> инхибитор на фона на аспирин за 12 месеца, освен когато има противопоказания, като прекомерен хеморагичен риск (т.е. PRECISE-DAPT $\geq 25$ ). <sup>20,23,40</sup>	I	A
При пациенти с ACS и имплантация на стент, които са с висок хеморагичен риск (т.е. PRECISE-DAPT $\geq 25$ ), трябва да се има предвид спиране на терапията с P2Y <sub>12</sub> след 6 месеца. <sup>13,18,143</sup>	IIa	B
При пациенти с ACS лекувани с биорезорбируемо съдово скеле трябва да се има предвид DAPT за най-малко 12 месеца.	IIa	C
При пациенти с ACS, които са понесли DAPT без хеморагично усложнение, може да се има предвид продължаване на DAPT за повече от 12 месеца. <sup>26,139</sup>	IIb	A
При пациенти с MI и висок исхемичен риск, с които са понесли DAPT без хеморагично усложнение, може да бъде предпочетен тикагрелор 60 mg b.i.d. за повече от 12 месеца на фона на аспирин пред клопидогрел или прасугрел. <sup>29,115,142</sup>	IIb	B

<sup>a</sup> Клас на препоръките.

<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup> Дефиниран като възраст  $\geq 50$  години и един или повече от следните допълнителни рискови признаци: възраст 65 или повече години, захарен диабет изискващ медикаменти, втори предшестваш спонтанен миокарден инфаркт, многоклонова коронарна артериална болест или хронична бъбречна дисфункция дефинирана като изчислен CrCl  $< 60$  mL/min.

Тези препоръки се отнасят за стентове, които са подкрепени от широкомащабни рандомизирани изпитвания с оценка на клинични крайни критерии, водещи до безспорна CE марка, както е разгледано подробно от Byrne *et al.*<sup>134</sup>

ACS = остър коронарен синдром; b.i.d. = два пъти дневно; CrCl = креатининов клирънс; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия. MI = миокарден инфаркт; PRECISE-DAPT = Predicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy.



които са били с ACS. При пациенти с ACS, скъсяването на DAPT до ≤6 месеца е било свързано с предвидено нарастване на риска от MI или от сигурна/вероятна стент-тромбоза от 1.7% на 2.4%, в сравнение с 1-годишната DAPT. Макар че това нарастване не е достигнало статистическа значимост (HR 1.48, 95% CI 0.98–2.22; P = 0.059), трябва да се има предвид, че статистическата сила на този анализ е ограничена, тъй като броят на включените пациенти с ACS е бил около една трета или една четвърт от този в TRITON или PLATO, с помощта на които е установено преимуществото на интензифицираната антитромбоцитна терапия над конвенционалната 1-годишна DAPT с клопидогрел. Въпреки това ограничение, вероятно е справедливо да се направи извод, че исхемичният риск от скъсяване на DAPT до 6 месеца след PCI при ACS, макар и не пренебрежим, е нисък. В това отношение е успокоително, че не е имало сигнал по отношение на сърдечната или общата смъртност (HR 0.75, 95% CI 0.45–1.27 и съответно HR 0.85, 95% CI 0.58–1.26). Единствено когато продължителността на DAPT е била намалена до 3 месеца, рискът от MI и сигурна/вероятна стент-тромбоза е нараснал значително (HR 2.08, 95% CI 1.10–3.93). В заключение, сега наличните доказателства насочват към възможности когато хеморагичният риск е висок, да се има предвид прекратяване на P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>-инхибиторната терапия след 6 месеца.

### 4.3. Празници в доказателствата

Предвид граничната полза от удължена DAPT в отношението полза–риск след повече от 1 година след поставяне на DES, съществува остра нужда от методи за идентификация на идеалните кандидати за продължителна или дори непрекъсната DAPT. Скорът използван в изпитване DAPT,<sup>15</sup> както и подгруповите анализи на PEGASUS<sup>139,140,144,145</sup> са важни стъпки напред в това отношение, но има нужда от проспективно валидирано в съвременни кохорти при новото поколение DES.

Открит остава въпросът за оптималното ниво на тромбоцитна инхибиция в различните стадии на CAD. Рискът от исхемични усложнения е най-висок веднага след PCI, а след това постепенно намалява. Същото е валидно и при пациенти лекувани за ACS, макар че рискът остава по висок от този при пациенти, които в продължение на години не са имали епизод на обостряне. И така, логиката подсказва, че през хроничната фаза след стабилизация нивото на тромбоцитната инхибиция може да бъде намалено в сравнение с остратата фаза. Доскоро съществуваша недостатъчно данни по този въпрос след 1-годишната перипроцедурна фаза. Сега обаче има вече две проучвания насочени към идеята за стъпаловидно намаление на антитромбоцитната терапия, които са завършили рекрутиране: TROPICAL-ACS Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment For Acute Coronary Syndromes Trial (NCT01959451) изпитващо варианта за стъпка надолу от прасугрел към клопидогрел след пери-интервенционната фаза при остър MI; и GLOBAL-LEADERS (NCT01813435)<sup>146</sup> със стъпка надолу от DAPT към антитромбоцитна монотерапия с тикагрелор отвъд първия месец след PCI при всички пациенти получили DES.

Рисковете и ползите от скъсяване на DAPT до 3 месеца или още по-кратко време е друга област с недостатъчно доказателства. Има само две рандомизирани проучвания наброяващи общо 5236 пациенти.<sup>105,106</sup> И в двете проучвания е използвано първо поколение

ZES, което поради ограничените си способности да потискат образуването на неointима беше заменено до голя-

ма степен от по-нова генерация. И така, в повечето случаи на висок хеморагичен риск решението за скъсяване на DAPT под 6 месеца се налага да разчита на косвени данни показващи относителната безопасност на различни видове стентове. Както е подчертано в раздел 4.1, няма насочени проучвания върху оптималната продължителност на DAPT след приложение на медикамент-излъчващи балони или след имплантация на биорезорбируемо скеле. Не е ясно и дали рано след поставяне на биорезорбируем стент пациентите биха могли да имат полза от по-мощна P2Y<sub>12</sub> инхибиция осъществявана с прасугрел или тикагрелор в сравнение с текущата практика за прилагане на клопидогрел.

## 5. Двойна антитромбоцитна терапия и сърдечна хирургия

### 5.1. Двойна антитромбоцитна терапия при пациенти лекувани с коронарна артериална байпас-хирургия за стабилна коронарна артериална болест

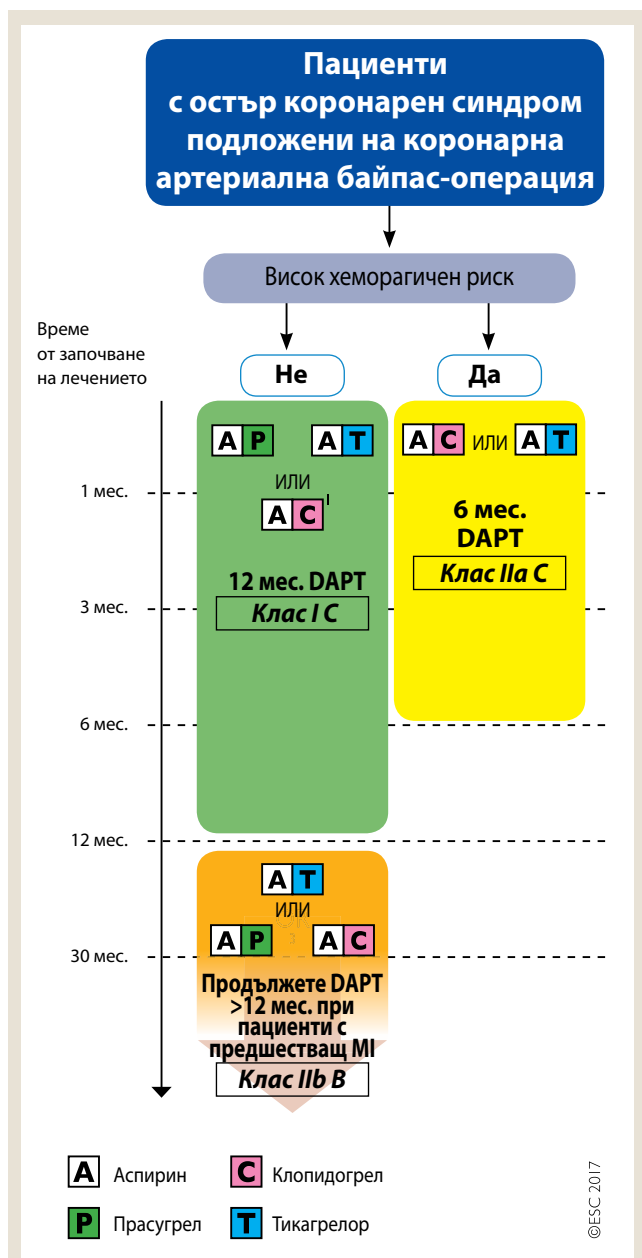
DAPT при пациенти с ACS понижава сигнификантно риска от тромботични усложнения, но повишава риска и от спонтанни, и от оперативни хеморагични усложнения.<sup>20,23,40</sup> Хеморагичният риск, както и исхемичната полза нарастват допълнително, ако вместо клопидогрел се използва тикагрелор или прасугрел.<sup>20,23</sup> За разлика от ситуацията при ACS, до този момент няма доказателства за полза от DAPT по отношение на преживяемостта или тромбоемболичните усложнения при пациенти със стабилна CAD подложени на CABG. Все пак, има известно количество данни, подсказващи че, употребата на DAPT при пациенти със стабилна CAD смекчава рискът от оклузия на венозните (но не и на артериалните) графтове.

### 5.2. Двойна антитромбоцитна терапия при пациенти лекувани с коронарна артериална байпас-хирургия за остър коронарен синдром

*Основи:* В сравнение с аспириновата монотерапия, DAPT носи доказана полза понижавайки исхемичния риск при пациенти с ACS (Фигура 5). При пациенти подложени на CABG данните обаче са ограничени, тъй като не съществува специфично проучване. В изпитване CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) клиничният изход при субпопулацията с CABG съвпада с резултатите в проучването като цяло.<sup>147</sup> Допълнително потвърждение дават два мета-анализа.<sup>148,149</sup> В CABG-подпроучвания на изпитвания TRITON-TIMI 38 и PLATO, където прасугрел и съответно тикагрелор са били тествани срещу клопидогрел в комбинация с ASA, и двата по-нови P2Y<sub>12</sub> инхибитори са се оказали по ефективна превенция на фаталния изход в сравнение с клопидогрел, като хеморагичният риск в първото изпитване е бил по-голям, но не и във второто изпитване.<sup>150,151</sup>

Както показват RCTs,<sup>147,150,151</sup> обсервационни проучвания,<sup>152,153</sup> и мета-анализи, продължаването на DAPT до CABG





**Фигура 5:** Алгоритъм за двойна антитромбоцитна терапия (DAPT) при пациенти с остър коронарен синдром подложени на коронарна артериална байпас-операция.

Под висок хеморагичен риск се разбира повишен риск от спонтанна хеморагия по време на DAPT (напр. PRECISE-DAPT скор  $\geq 25$ ).

Цветът съответства на класа на препоръките на ESC (зелен = Клас I; жълт = Клас IIa; оранжев = Клас IIb).

Различните видове лечение представени на една и съща линия са подредени в азбучен ред, а не според преференциални препоръки, освен ако не е изрично посочено.

1: Ако пациентът не покрива критериите за лечение с прасургел или тикагрелор.

повишава риска от прекомерни периперативни хеморагии, трансфузии и ре-експлорации заради кръвене.<sup>154,155</sup> По тази

причина се препоръчва, винаги когато е възможно, P2Y<sub>12</sub> инхибиторът да бъде спрял преди планова CABG.<sup>156,157</sup>

Като алтернатива, плановите операции могат да бъдат отсрочени до изтичане на периода за лечение с DAPT. В спешни случаи, най-често при пациенти с ACS, рискът от тромботични епизоди (стент-тромбоза или MI) по време на изчаквателния период до преминаване на ефекта от приложението P2Y<sub>12</sub> инхибитор трябва да бъде съпоставен с риска от периперативни хеморагични усложнения. При пациенти с изключително висок риск, т.е. тези с пресна имплантация на DES, може да се има предвид свързваща терапия с кангрелор или гликопротеин IIb/IIIa блокер.<sup>156,157</sup>

**P2Y<sub>12</sub> инхибитори:** Безопасният интервал на спиране варира между различните P2Y<sub>12</sub> инхибитори, поради разликите в инхибиращия ефект върху тромбоцитите и фармакодинамичните и фармакокинетичните им свойства.<sup>158</sup> За клопидогрел в CABG-подпроучването на изпитване CURE е установено, че спирането  $\geq 5$  дни преди CABG води до липса на увеличен риск от хеморагични усложнения.<sup>147</sup> За прасургел се препоръчва по-дълъг интервал от време (7 дни), поради по-продължителното време на преминаване на ефекта му в сравнение с клопидогрел<sup>158</sup> и високата честота на свързаните с CABG хеморагични усложнения съобщени в подпроучване на изпитване TRITON-TIMI 38.<sup>151</sup> При CABG-пациенти лекувани предоперативно с тикагрелор първоначално са били препоръчани 5 дни спиране. Тази препоръка се базира на фармакокинетични проучвания и клинични данни при пациенти със стабилна CAD.<sup>159</sup> Скорешни данни от големи обсервационни проучвания при CABG-пациенти поставят под съмнение тези препоръки.<sup>152,153,160</sup> В шведско национално проучване свързаните с CABG хеморагични усложнения при пациенти лекувани с тикагрелор или клопидогрел са били подложени на задълбочено изследване по отношение на времето на спиране на P2Y<sub>12</sub> инхибитор.<sup>152</sup> Когато всяко от двете лекарства е било спирано според инструкциите за употреба ( $>120$  h преди хирургия), не е имало значима разлика в честотата на големите хеморагични усложнения между пациентите лекувани с тикагрелор или клопидогрел (9% vs. 12%; некоригирано OR 0.72, 95% CI 0.51–1.02; P = 0.065). В рамките на групата с тикагрелор не е имало значима разлика в големите хеморагични усложнения между периодите на спиране 72–120 h или  $>120$  h преди хирургия (OR 0.93, 95% CI 0.53–1.64; P = 0.80), докато спирането 0–72 h преди хирургия е било свързано със значимо по-висока честота на големите кръвоизливи, в сравнение с двата периода: 72–120 h (OR 5.17, 95% CI 2.89–9.27; P < 0.0001) и  $>120$  h (OR 4.81, 95% CI 3.34–6.95; P < 0.0001). За разлика от това, пациентите лекувани с клопидогрел са имали по-висока честота на големите хеморагични усложнения при спиране 72–120 h в сравнение с  $>120$  h преди хирургия (OR 1.71, 95% CI 1.04–2.79; P = 0.033). По подобен начин, спирането 0–72 h преди хирургия в групата с клопидогрел е било свързано с повишена честота на големите хеморагии в сравнение със 72–120 h (OR 1.67, 95% CI 1.02–2.73; P = 0.042) и  $>120$  h (OR 2.85, 95% CI 1.98–4.10; P < 0.0001) (Уеб-фигура 2, вижте Уеб-приложението).<sup>152</sup> Допълнителна подкрепа в полза на прилагането на период на спиране 3 дни при лекувани с тикагрелор пациенти идва от изпитване PLATO, в което е препоръчано спиране за 24–72 h. В холандски едноцентров регистър обхващащ 705 последователни пациенти, които са били подложени на изолирана „оп-primr“ CABG, спирането на тикагрелор  $>72$  h и спирането на клопидогрел  $>120$  h преди хирургия са свързани с липса на повишен риск от хеморагични усложнения.<sup>153</sup>

Допълнителни доказателства идват от проспективно многоцентрово клинично изпитване проведено в 15 европейски центъра, където спирането на тикагрелор >2 дни преди хирургия е било свързано с липса на повишено кървене.<sup>160</sup>

Малко вероятно е оптималният период на прекъсване на който и да е от P2Y<sub>12</sub> инхибитори някога да бъде тестван в RCT. Както се събелязва по-горе, сегашните насоки препоръчват DAPT при всички пациенти с ACS, независимо от ревазкуларизационната стратегия.<sup>34,161</sup> Това се отнася и за пациенти подложени на CABG и други хирургични процедури. По-нататък, ефектът от DAPT или антитромбоцитна монотерапия след CABG се сравнява в два мета-анализа на базата на RCTs<sup>148</sup> или комбинация от RCTs и обсервационни проучвания.<sup>149</sup> В мета-анализа извършен само базата на RCTs (включващи 3717 пациенти с ACS)<sup>148</sup> не се установяват разлики в общата смъртност на фона на ASA + клопидогрел спрямо монотерапия с ASA. От друга страна, общата смъртност е била значимо по-ниска в RCTs изследвали ASA + тикагрелор и ASA + прасугрел спрямо ASA + клопидогрел (RR 0.49, 95 % CI 0.33–0.71; P = 0.0002). Не е имало значима разлика в настъпването на MIs, инсулти, съчетан клиничен изход или големи хеморагии (RR 1.31, 95 % CI 0.81–2.10, P = 0.27). Мета-анализите базиращи се едновременно на RCTs и обсервационни проучвания<sup>149</sup> включват само пациенти с DAPT съдържаща клопидогрел. В този анализ вътреболничната или 30-дневната смъртност са били по-ниски с ASA + клопидогрел, в сравнение с ASA като монотерапия (RR 0.38, 95% CI 0.26–0.57; P <0.001), докато рискът от ангина или периперативен MI е бил сравним (RR 0.60, 95% CI 0.31–1.14; P = 0.12). Дългосрочната смъртност не се съобщава. При пациентите лекувани с ASA + клопидогрел се извява тенденция към по-висока честота на големите хеморагични епизоди в сравнение с пациентите лекувани с ASA като монотерапия (RR 1.17, 95% CI 1.00–1.37; P = 0.05). И в двата мета-анализа не е имало голяма хетерогенност между включените проучвания в тестваното лекарство (клопидогрел/прасугрел/тикагрелор), дизайна на проучването, включените категории пациенти (ACS vs. стабилна CAD, „on-pump“ vs. „off-pump“ хирургия), качеството на проучването и срокът на проследяване. Позитивният ефект върху преживяемостта изглежда е по-изразен при пациенти с ACS и при пациенти лекувани с второто поколение P2Y<sub>12</sub> инхибитори тикагрелор и прасугрел. Все пак, възстановяването на DAPT след хирургия може и да повиши леко рискът от хеморагични усложнения. Така, при пациенти с ACS препоръките са DAPT да бъде рестартирана, веднага щом се прецени за безопасна след CABG, с изключение на тези, които провеждат антикоагулация. Понастоящем няма данни подкрепящи тройна антитромбозна терапия след CABG. Възстановяването на DAPT рано след CABG най-вероятно има специално значение при пациенти с наскоро имплантиран стент, въпреки че липсват категорични доказателства. Оптималният момент за възстановяване на DAPT остава неизяснен, но при пациенти без скорошна имплантация на стент изглежда разумен срокът 24–96 h след операцията. Една от причините да не се започва DAPT веднага след операцията е големият риск (30%) от предсърдно мъждене (AF) през първите следоперативни дни, което налага перорална антикоагулация.<sup>162</sup>

**Ацетилсалицилова киселина:** Скорошен мета-анализ сравняващ предоперативното приложение на ASA vs. без лечение или плацебо при CABG-пациенти включва 13 изпитва-

ния с общ брой 2399 пациенти.<sup>163</sup> Мета-анализът е показал, че лечението с ASA намалява риска от периперативен MI (OR 0.56, 95% CI 0.33–0.96), но не и смъртността (OR 1.16, 95% CI 0.42–3.22), докато следоперативните хеморагии, трансфузиите на еритроцити и хирургичната ревизия са нараснали с ASA. Авторите посочват, че включените проучвания са с ниско методологично качество. Скорошното изпитване ATACAS (Aspirin and Tranexamic Acid for Coronary Artery Surgery) е сравнило приложението на ASA (100 mg) в деня на операцията vs. плацебо при CABG-пациенти.<sup>164</sup> Проучването не е показало значим ефект от лечението с ASA върху периперативното кървене. От друга страна, лечението с ASA не е намаляло честотата на тромботичните събития. Трябва да се отбележи, че проучването не прави пряко сравнение между спирането и липсата на спиране, тъй като включените пациенти са били избираеми за изпитването, ако те не са приемали предоперативно ASA или са спрели ASA минимум 4 дни преди операцията. И така, проучване ATACAS не се отнася пряко за популацията ACS–CABG и не променя настоящите препоръки за запазване на лечението с ASA през периперативния период.

В сравнително проучване с 8641 CABG-пациенти, предварително лекуваните с ASA от тях са били с по-малък риск от вътреболнична смъртност при извършване на едновариантен (OR 0.73, 95% CI 0.54–0.97) или многовариантен (OR 0.55, 95% CI 0.31–0.98) анализ спрямо нелекуваните с ASA.<sup>165</sup> Не е намерена значима количествена разлика по отношение на дренирането с тръба на гръдния кош, трансфузията на кръвни продукти или нуждата от ревизия поради кървене между периперативно лекуваните или нелекуваните с ASA пациенти.

Взети заедно, данните показват, че непрекъснатият прием на ASA до сърдечната операция е свързан с умерено повишен риск от хеморагични усложнения и значимо понижаване на риска от периперативен MI. Показано е, че при хеморагия по време на хирургията тромбоцитната трансфузия противодейства ефективно на ефектите от ASA.<sup>166–168</sup> Тези данни подкрепят допълнително възможностите за продължаване на ASA през целия периперативен период, тъй като приемът на ASA позволява при клинични показания пряко неутрализиране на антитромбоцитния ефект. Повишеният риск от хеморагични усложнения, ако не бъдат спрени ASA и други антитромбозни лекарства, трябва да бъде съпоставен с потенциално повишения риск от тромботични усложнения в периода на предоперативно прекъсване на тази терапия.

**Изследване на тромбоцитната функция:** Освен разликите в тромбоцитните инхибиторни ефекти на различните P2Y<sub>12</sub> инхибитори, съществуват и широки индивидуални вариации в големината и продължителността на антитромбоцитния ефект.<sup>20,159,169–171</sup> Поради тези индивидуални вариации, употребата на тромбоцитни функционални тестове може да помогне за оптимизиране на времето за насрочване на хирургични процедури. В допълнение, тромбоцитните функционални тестове могат да бъдат полезни и за установяване на степента на тромбоцитна инхибиция при пациенти, при които не е ясно колко време е изминало след спирането на тази терапия, напр. при пациент в безсъзнание или с обърканост, и при пациенти с несигурно придържане към лечението. Има данни, че извършването на тестове до леглото на болния дава възможност за контролирано прекъсване на лечението, вместо да се прилага случайно определен период от време.<sup>156,157</sup> Предоперативният показател ADP-зависим

### Двойна антитромбоцитна терапия при пациенти със стабилна и нестабилна коронарна артериална болест лекувани чрез кардиохирургия

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
Препоръчва се сърдечният тим да направи оценка на индивидуалния хеморагичен и исхемичен риск и да определи подходящия момент за CABG, както и антитромботичното лечение.	I	C
При пациенти приемащи аспирин, които се нуждаят от неспешна кардиохирургия, се препоръчва продължаване на аспирина в ниска дневна доза през целия периперативен период.	I	C
При пациенти лекувани се с DAPT след имплантация на коронарен стент, които впоследствие трябва да бъдат подложени на кардиохирургия, се препоръчва следоперативно подновяване на терапията с P2Y <sub>12</sub> инхибитор веднага след като тя се прецени за безопасна, така че DAPT да продължи до завършване на пълния препоръчан терапевтичен срок.	I	C
При пациенти с ACS (NSTEMI-ACS или STEMI) лекувани се с DAPT, които се подлагат на CABG, но не се нуждаят от дългосрочна терапия с ОАС, се препоръчва терапията с P2Y <sub>12</sub> инхибитор да бъде подновена веднага след като тя се прецени за безопасна след хирургия и да продължи за срок от 12 месеца.	I	C
При пациенти на P2Y <sub>12</sub> инхибитори, които се нуждаят от неспешна кардиохирургия, трябва да се има предвид отлагане на операцията с минимум 3 дни след спиране на тикагрелор, минимум 5 дни след спиране на клопидогрел и минимум 7 дни след спиране на прасугрел. <sup>152,153,160</sup>	IIa	B
При пациенти с CABG и предшестваш MI, които са с висок риск от тежка хеморагия (т.е. PRECISE-DAPT ≥25), трябва да се има предвид спиране на терапията с P2Y <sub>12</sub> инхибитор след 6-месечно приложение.	IIa	C
При пациенти, които напоследък са приемали P2Y <sub>12</sub> инхибитори, може да се има предвид изследване на тромбоцитната функция с цел вземане на решение относно подходящия момент за кардиохирургия. <sup>169,172-174</sup>	IIb	B
При пациенти, за които се счита че имат висок исхемичен риск поради предшестваш MI и CABG, които са понесли DAPT без хеморагично усложнение, може да се има предвид лечение с DAPT за повече от 12 и до 36 месеца.	IIb	C

<sup>a</sup> Клас на препоръките.

<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.

ACS = остър коронарен синдром; CABG = коронарна артериална байпас-хирургия; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; MI = миокарден инфаркт; NSTEMI-ACS = остър коронарен синдром без ST-елевация; ОАС = перорална антикоагулация; PRECISE-DAPT = Predicting bleeding Complications in patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy; STEMI = миокарден инфаркт с ST-елевация.

капацитет на тромбоцитна агрегация предсказва свързаните с CABG хеморагични усложнения при пациенти с ACS лекувани с клопидогрел<sup>172-174</sup> и тикагрелор,<sup>169</sup> а стратегията базираща се на предоперативно функционално тестване с цел определяне на подходящия момент за CABG при лекувани с клопидогрел пациенти е довела до 50% по-кратко време на изчакване от предлаганата стратегия основана на предварително зададен срок на спиране.<sup>175</sup> Трябва да се отбележи, че различните тромбоцитни функционални тестове и съответните граници на нивата им не са взаимозаменяеми.<sup>176</sup> Тези резултати, взети заедно, подсказват, че тромбоцитното функционално тестване при пациенти с ACS определени за CABG имат потенциално значение за определяне на подходящия момент за хирургия при пациенти лекувани с P2Y<sub>12</sub> инхибитори. Липсват обаче рандомизирани проучвания с подходящи клинични крайни критерии.

### 5.3. Двойна антитромбоцитна терапия за превенция на графт-оклузия

Два мета-анализа са сравнили проходимостта на байпасите при пациенти лекувани само с ASA или с ASA + клопидогрел след CABG.<sup>149,177</sup> Проучванията включени в мета-анализите обхващат главно пациенти със стабилна CAD. В мета-анализ на Deo *et al*,<sup>149</sup> приемането на ASA + клопидогрел е било свързано със значимо понижаване на оклузиите на венозните графтове (RR 0.59, 95% CI 0.43–0.82; P = 0.02). В мета-анализ на Nocerino *et al*,<sup>177</sup> DAPT е била последователно свързана с понижена честота на оклузиите (RR 0.63, 95% CI 0.46–0.86). DAPT има доказана превантив-

на стойност по отношение на оклузиите на байпасите (RR 0.58, 95% CI 0.42–0.83), докато при артериалните графтове не се наблюдава ясен ефект (RR 0.85, 95% CI 0.39–1.85).<sup>177</sup> Има слаби доказателства, показващи че DAPT може би предпазва от оклузия по-скоро при пациенти подложени на „off-pump“ CABG, отколкото при тези подложени на „on-pump“ CABG.<sup>178</sup> Предвид ниския риск от тромботични прояви след CABG при стабилни пациенти, няма достатъчно доказателства, за да бъде препоръчана по принцип следоперативна DAPT с цел намаляване на оклузията на венозните графтове в тази група хирургични пациенти.

### 5.4. Празнини в доказателствата

Има няколко празнини в доказателствата отнасящи се за употребата на DAPT в сърдечната хирургия. Явните празнини в доказателствата свързани с DAPT при кардиохирургични пациенти включват въпроса дали DAPT трябва да бъде започната след CABG при пациенти със стабилна CAD. Остава неизяснен и точният момент за рестартиране на следоперативната DAPT, а остава неясно и колко дълго трябва да продължи следоперативната DAPT. Други празнини в доказателствата са свързани с: оптималния момент за прекъсване на различните P2Y<sub>12</sub> инхибитори; оптималното използване на тромбоцитни функционални тестове при пациенти чакащи сърдечна хирургия; как при кардиохирургични пациенти да бъдат овладяни периперативните хеморагични усложнения причинени от DAPT; и дали и какво внимание трябва да се обърне на непълния отговор или недостатъчния антитромбоцитен ефект на аспирин след CABG.

## 6. Двойна антитромбоцитна терапия при пациенти с медикаментозно лекуван остър коронарен синдром

Доказателства относно употребата на DAPT при медикаментозно лекувани пациенти с ACS идват от проучванията CHARISMA и CURE за клопидогрел,<sup>40,95</sup> TRILOGY за прасугрел,<sup>24</sup> и PLATO и PEGASUS за тикагрелор.<sup>20,29</sup> Поради негативните резултати в проучване TRILOGY и изключването на тази пациентска група от TRITON, няма данни в полза на лечението с прасугрел при пациенти с ACS подожени само на медикаментозно лечение.<sup>23,24</sup> Проучването CURE е показало последователна полза при пациенти с ACS получили DAPT под формата на аспирин и клопидогрел за средно 9 месеца в сравнение с 1-месечната терапия при пациенти с NSTEMI-ACS проведена независимо от окончателната стратегия на поведение, включваща или не, коронарна реваскуларизация.<sup>40</sup> Групата пациенти след MI в изпитване CHARISMA са извлекли значима полза, със стойност на NNT за полза от порядъка на 100, която е била на цената на повече големи хеморагии, с NNT за вреда = 90.135. Макар че популацията с преживял MI е само подгрупа от пациентите включени в CHARISMA, а резултатите с инхибиторната триада като цяло не доказват полза от DAPT в сравнение с монотерапията с аспирин, постоянството на резултатите в няколко съвременни проучвания оправдават зачитането на този субанализ; последните проучвания са показали, че дългосрочното приложение на интензивен антитромбоцитен режим отвъд 1-годишното ле-

чение води до понижаване на дългосрочните исхемични рецидиви, макар и на цената на повече хеморагии.<sup>29,179</sup>

Медикаментозно лекуваните в изпитване PLATO пациенти са имали последователна полза от тикагрелор 90 mg b.i.d. в сравнение с клопидогрел. Общата смъртност също е намалела при пациенти лекувани с тикагрелор 90 mg b.i.d.<sup>180</sup>

В изпитване PEGASUS 4271 пациенти не са били с предшестваща имплантация на стент, но са показали последователни ползи и рискове от тикагрелор vs. плацебо на фона на аспирин в сравнение с пациентите с предшестващо стентирание.

Множество източници показват, че медикаментозно лекувани пациенти с ACS по-рядко получават курс DAPT в сравнение с пациенти преминали през PCI.<sup>181</sup> Настоящите доказателства, по-специално за тикагрелор, не подкрепят тази практика и в сегашната ера на новото поколение DES клиницистите не трябва да съобразяват приложението и/или продължителността на курса с DAPT с това дали е имало предшестваща имплантация на стент (*Фигура б*).

Специална популация свързана със специфични изисквания обхваща пациентите с установен NSTEMI-ACS, при които коронарната ангиография не показва обструктивна болест. Липсва проучване за оценка на ползите и рисковете от DAPT сред такъв тип пациенти. В тази популация при извършване на вътрешдова образна диагностика с различни методи обаче често се наблюдават руптурирани плаки,<sup>182</sup> което показва, че при тях не трябва да бъдат пренебрегвани ползите от DAPT за превенция на рекурентен MI, освен когато хеморагичният риск надхвърля очакваната полза.

Доказателствата за полза от DAPT при консервативно лекувани пациенти или такива с предшестваща фибринолиза се свеждат до 1-месечно лечение.<sup>31,32</sup> Все пак, при условие

### Продължителност на двойната антитромбоцитна терапия при пациенти с остър коронарен синдром подложени на медикаментозна терапия

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
При пациенти с ACS подложени само на медикаментозна терапия и получаващи DAPT се препоръчва терапията с P2Y12 инхибитор (тикагрелор или клопидогрел) да продължи 12 месеца. <sup>20,40</sup>	I	A
Тикагрелор се предпочита пред клопидогрел, освен когато хеморагичният риск надхвърля потенциалната исхемична полза. <sup>20</sup>	I	B
Пациенти с медикаментозно лекуван ACS, които са с висок хеморагичен риск (т.е. PRECISE-DAPT $\geq 25$ ) трябва да се има предвид DAPT да продължи минимум 1 месец.	IIa	C
При пациенти с предшестващ MI с висок исхемичен риск, с които се лекуват само с медикаменти и са понесли DAPT без хеморагично усложнение, може да се има предвид лечението с DAPT под формата на тикагрелор 60 mg b.i.d. на фона на аспирин да бъде продължено над 12 месеца и до 36 месеца. <sup>139</sup>	IIb	B
При пациенти с предшестващ MI нелекувани с имплантация на коронарен стент, които са понесли DAPT без хеморагично усложнение и които не са подходящи за лечение с тикагрелор, може да се обсъди продължаване на лечението с клопидогрел на фона на аспирин за повече от 12 месеца.	IIb	C
Прасугрел не се препоръчва при медикаментозно лекувани пациенти с ACS. <sup>24</sup>	III	B
При пациенти, които напоследък са приемали P2Y12 инхибитори, може да се има предвид изследване на тромбоцитната функция с цел вземане на решение относно подходящия момент за кардиохирургия. <sup>169,172-174</sup>	IIb	B
При пациенти, за които се счита че имат висок исхемичен риск поради предшестващ MI и CABG, които са понесли DAPT без хеморагично усложнение, може да се има предвид лечение с DAPT за повече от 12 и до 36 месеца.	IIb	C

<sup>a</sup> Клас на препоръките.

<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup> Дефиниран като възраст  $\geq 50$  години и един или повече от следните допълнителни рискови признаци: възраст 65 или повече години, захарен диабет изискващ медикаменти, втори предшестващ спонтанен миокарден инфаркт, многоклонова коронарна артериална болест или хронична бъбречна дисфункция дефинирана като изчислен CrCl  $< 60$  mL/min.

ACS = остър коронарен синдром; b.i.d. = два пъти дневно; CrCl = креатининов клирънс; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; MI = миокарден инфаркт; PRECISE-DAPT = PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual Anti Platelet Therapy.



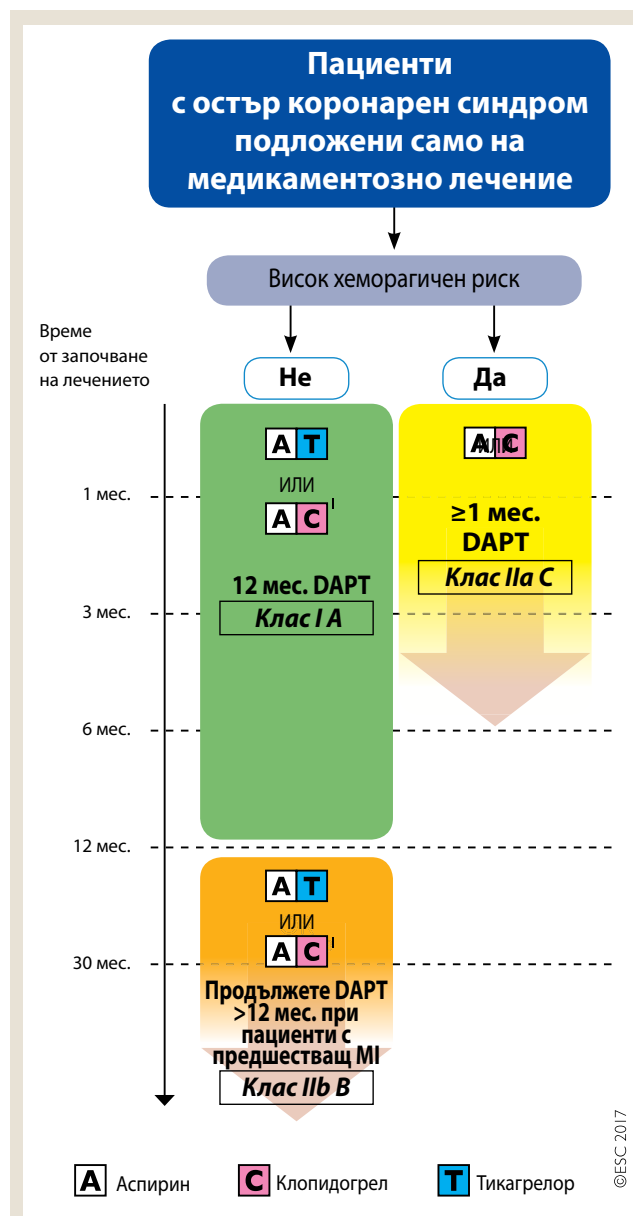
че мнозинството от тези пациенти след това ще бъдат подложени на инвазивен подход и въз основа на доказателствата за полза от DAPT, независимо дали се прави реваскуларизация, при тези пациенти е разумно, съобразно хеморагичния риск, DAPT да бъде продължена след първия месец.

## 7. Двойна антитромбоцитна терапия при пациенти с показания за перорална антикоагулация

### 7.1. Рискова стратификация и стратегии за подобряване на клиничния изход след перкутанна коронарна интервенция

Приблизително 6–8% от пациентите подложени на PCI имат дългосрочни показания за перорална антикоагуланти (ОАС), поради различни състояния, като АФ, механични клапни протези или венозен тромбоемболизъм. В сравнение със самостоятелната перорална антикоагулация, добавянето на DAPT към терапията с ОАС води до минимум двукратно или трикратно нарастване на хеморагичните усложнения.<sup>183–186</sup> Следователно, тези пациенти трябва да се приемат като имащи висок хеморагичен риск и показанията за ОАС трябва да се подложат на нова оценка, а лечението да бъде продължено, само при категорични показания {напр. пароксизмално, персистиращо или перманентно АФ с CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc скор [Сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥75 (2 точки), Диабет, Инсулт (2 точки)–Съдова болест, Възраст 65–74, полова категория] ≥1 при мъже, ≥2 при жени; механична клапна протеза; скорошни (т.е. 6 месеца) или анамнеза за рекурентна дълбока венозна тромбоза или белодробен тромбоемболизъм}. От друга страна, при тези пациенти трябва да се положат големи усилия за прилагане на стратегии, които да сведат до минимум свързаните с PCI усложнения (Таблица 4). Особена нужда има продължителността на тройната терапия да се скъси до минимум или да се избегне след изпитване от болница (т.е. да се ограничи до перипроцедурната фаза, а след това аспирин да бъде спрян), като се вземе предвид исхемичния (напр. комплексност на лекуваната CAD, величина на оставената без лечение болест, технически съображения свързани с техниката на имплантация на стента и резултатите), както и хеморагичния риск. Макар че исхемичните рискови скорове предсказват и хеморагичния изход при АФ,<sup>187</sup> което говори за значително припокриване на рисковите фактори свързани с исхемичен и хеморагичен изход, много хеморагични рискови скорове,<sup>188</sup> включително HAS-BLED<sup>189</sup> [Хипертония, Нарушена бъбречна и чернодробна функция (по 1 точка за всяка от тях), Инсулт, Хеморагична анамнеза или предиспозиция, Лабилно INR, По-възрастни (>65 години), Дрога и алкохол (по една точка за всяко)], превъзхождат CHADS<sub>2</sub> [Сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст, Диабет, Инсулт (по две) или CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc при предсказването на хеморагичния риск.

Важно е, че HAS-BLED насочва вниманието към обратими хеморагични рискови фактори, които имат значение за клинициста отговорен за проследяването. Рискът не е статичен



**Фигура 6:** Алгоритъм за двойна антитромбоцитна терапия (DAPT) при пациенти с остър коронарен синдром подложени само на медикаментозно лечение.

Под висок хеморагичен риск се разбира повишен риск от спонтанна хеморагия по време на DAPT (напр. PRECISE-DAPT скор ≥25).

Цветът съответства на класа на препоръките на ESC (зелено = Клас I; жълто = Клас IIa; оранжево = Клас IIb).

Различните видове лечение представени на една и съща линия са подредени в азбучен ред, а не в съответствие с преференциални препоръки, освен ако не е изрично посочено.

1: Ако пациентът не покрива критериите за лечение с тикагрелор.

и, особено по отношение на хеморагиите, много от рискови фактори могат да бъдат модифицирани. Следователно, високият хеморагичен риск (напр. HAS-BLED скор ≥3) не е причина за спиране на ОАС; вместо това, при такива пациен-

**Таблица 4: Стратегии за избягване на хеморагични усложнения при пациенти лекувани с перорален антикоагулант**

<ul style="list-style-type: none"> <li>Количествена оценка на исхемичния и хеморагичния риск чрез използване на системи за предсказване на риска (напр. HA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, ABC, HAS-BLED) с акцент върху модифицируемите рискови фактори.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Тройната терапия трябва да бъде с възможно най-кратка продължителност; да се има предвид двойна терапия след PCI (перорален антикоагулант и клопидогрел), вместо тройна терапия.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Да се има предвид употреба на NOACs, вместо VKA.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Да се има предвид прицелна стойност на INR попадаща в долната част на препоръчвания прицелен диапазон и максимализиране на показателя „време в терапевтичен диапазон“ (т.е. &gt;65–70%), когато използвате VKA.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Да се има предвид по-ниската дозировка NOAC от тези проверени в проучвания за одобрение, а други режими на NOAC да се прилагат въз основа на специфичните за конкретния медикамент критерии за акумулация.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Клопидогрел е P2Y<sub>12</sub> инхибитор на избор.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Използване на ниска доза (≤100 mg дневно) аспирин.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Рутинна употреба на PPIs.</li> </ul>

<sup>a</sup> Аликсабан 5 mg b.i.d или аликсабан 2.5 mg b.i.d. при наличие на най-малко два от следните критерии: възраст ≥80 години, телесно тегло ≤60 kg или серумен креатинин ≥1.5 mg/dL (133 μmol/L); дабигатран 110 mg b.i.d.; едоксабан 60 mg q.d. или едоксабан 30 mg q.d. при наличие на някой от следните критерии: креатининов клирънс (CrCl) 30–50 mL/min, телесно тегло ≤60 kg, едновременна употреба на верапамилл или хинидин, или дронедарон; ривароксабан 20 mg q.d. или ривароксабан 15 mg q.d. при CrCl 30–49 mL/min.

ABC = Възраст, Биомаркери, Анамнеза; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = Сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥ 75 (по 2), Захарен диабет, предшестваш Инсулт или транзиторна исхемична атака (по 2), Съдова болест, Възраст 65–74, Полова категория; HAS-BLED = Хипертония, Абнормна бъбречна/чернодробна функция, Инсулт, Хеморагична анамнеза или предиспозиция, Лабилно INR, Напреднала възраст, едновременна употреба на Наркотици/алкохол; NOAC = Не-витамин К перорален антикоагулант; INR = международно нормализирано отношение; PCI = перкутанна коронарна интервенция; PPIs = инхибитори на протонната помпа; VKA = витамин К антагонист.

ти трябва да се отбележи, че имат нужда от по-внимателен анализ и контрол.

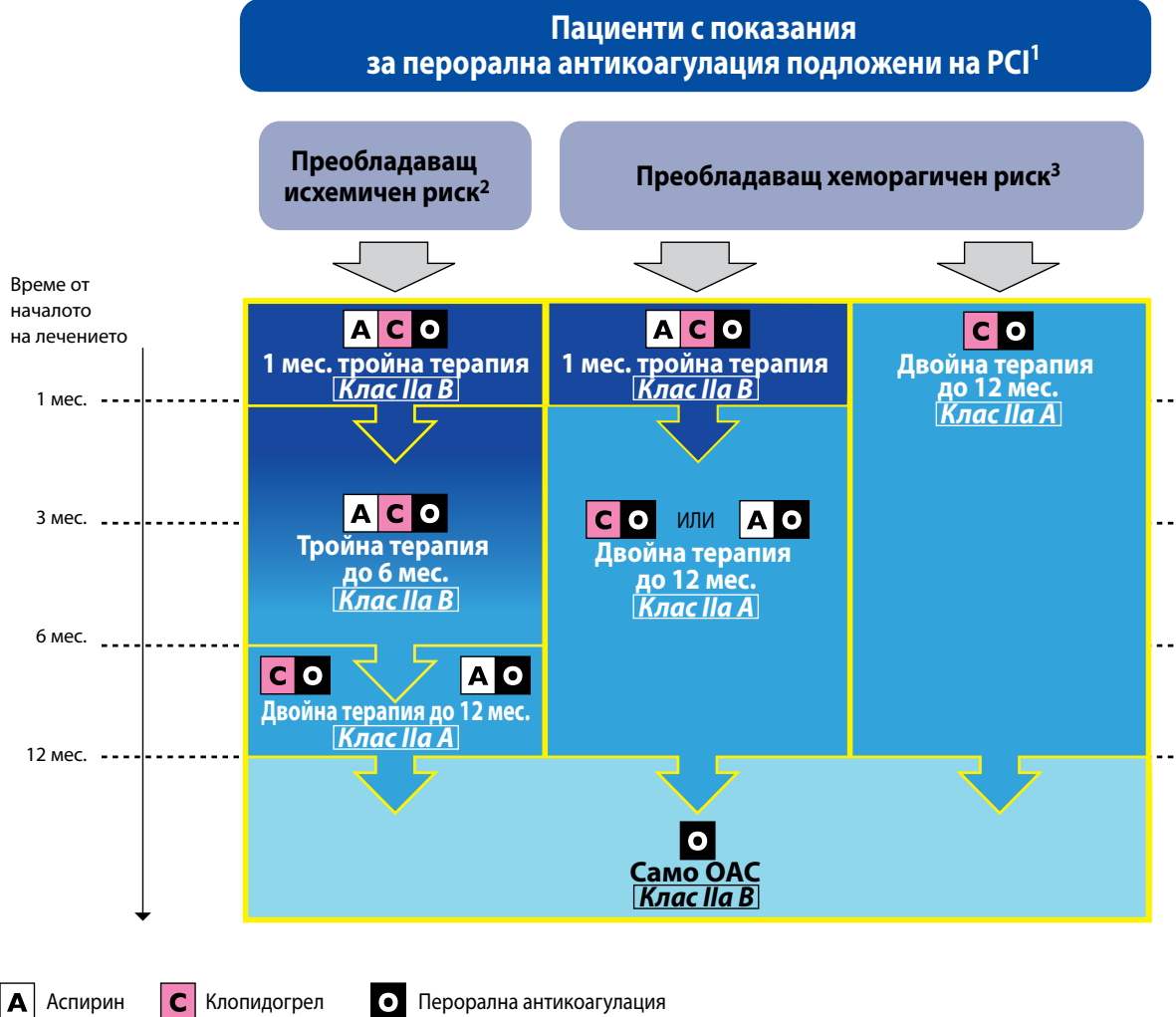
По-наскоро беше създаде нов базиращ се на биомаркери хеморагичен рисков скор ABC [Възраст, Биомаркери (GDF-15, cTnT-hs и хемоглобин) и Клинична анамнеза (предшестваша хеморагия)], който беше валидизиран сред широка популация от пациенти с AF лекувани с витамин К антагонист (VKA), както и с не-витамин К перорални антикоагуланти (NOACs)<sup>190</sup> и показа по-добри възможности за прогнозиране в сравнение с HAS-BLED. Подобно обаче на всички останали хеморагични рискови скорове, нито един от тези модели на рискова предикция разработени за пациенти на OAC не е бил

тестуван проспективно в RCTs. Следователно, стойността им за определяване на клиничния изход на пациента остава неясна.

Преди известно време беше публикуван изчерпателен списък от рисковите фактори, които се свързват с по-висок хеморагичен риск.<sup>162</sup> В отсъствието на данни за безопасност и ефикасност от RCTs [само 6% от пациентите в проучване PIONEER AF-PCI (Rivaroxaban and a dose-adjusted oral VKA treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention) са провеждали изходно лечение с тикагрелор или прасугрел<sup>191</sup>] и поради бъдещи безпокойство данни от регистри, употребата на прасугрел или тикагрелор трябва да се избягва като елемент от тройна терапия.<sup>192</sup> Препоръчва се стомашна протекция с PPI. Интензивността на дозата на OAC подлежи на строг контрол с прицелни стойности на международното нормализирано отношение (INR) попадащи в долната част на препоръчвания диапазон; при пациенти лекувани с NOACs трябва да се приложи най-ниската тествана ефективна доза за превенция на инсулта и ва това трябва да бъде направено след внимателна преценка на критериите за лекарствена акумулация на всеки одобрен NOAC. По-ниски дозировки NOAC, в сравнение с тези тествани в проучвания за одобрение, се очаква да намалят хеморагичния риск, но равновесието между хеморагичния и исхемичния (т.е. превенция на инсулта) клиничен изход остава до голяма степен недефинирано. Проучване PIONEER AF-PCI<sup>191</sup> (описано подробно по-долу) е направило проверка на две по-ниски дози ривароксабан (15 mg o.d. и 2.5 mg b.i.d.) в сравнение с лекарствения режим одобрен при пациенти с AF (20 mg q.d.). REDUAL-PCI (Evaluation of Dual Therapy With Dabigatran vs. Triple Therapy With Warfarin in Patients With AF That Undergo a PCI With Stenting) (NCT02164864) има за цел да сравни две дози дабигатран (150 mg b.i.d. и 110 mg b.i.d.) vs. VKA и ще осигури допълнителна информация за баланса между ефикасност и безопасност на всяка от тях. Дали има разлики според вида OAC (NOACs vs. VKA) или платформата на стента, както и продължителността на тройната терапия, се обсъжда по-нататък. Тези съображения не се отнасят за медикаментозно лекувани пациенти или за пациенти показани за CABG-хирургия, при които трябва да се избегне добавяне на DAPT към OAC.

## 7.2. Продължителност на тройната терапия

Спирането на аспирин след PCI с оставане на клопидогрел беше оценено в изпитване WOEST (What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with OAC and coronary Stenting), в което 573 пациенти (69% от които с AF) са рандомизирани да получат двойна терапия с OAC и клопидогрел (75 mg/ден или тройна терапия) или тройна терапия с OAC, клопидогрел и аспирин 80 mg/ден.<sup>193</sup> Лечение-то е продължило 1 месец след поставяне на BMS и 1 година след поставяне на DES (65% от пациентите). PCI е извършена на фона на терапия с VKA при половината от пациентите. Първичният краен показател включващ всякакъв вид TIMI хеморагии след 1-годишно проследяване е бил значително по-нисък в групата с двойна терапия (19.5% vs. 44.9%; HR 0.36, 95% CI 0.26–0.50; P <0.001), без значима разлика в големите хеморагии. Честотата на случаите на MI, инсулт, реваскуларизация на таргетния съд или стент-тромбоза не се е разли-



**Фигура 7:** Алгоритъм за двойна антитромбоцитна терапия (DAPT) при пациенти с показания за перорална антикоагулация подложени на перкутанна коронарна интервенция (PCI).

Интензивността на оцветяване съответства на броя придружаващи антитромбозни лекарства. Тройна терапия означава лечение с DAPT плюс перорален антикоагулант (OAC). Двойна терапия означава лечение с едно антитромбоцитно средство (аспирин или клопидогрел) плюс OAC.

ABC = възраст, биомаркери, анамнеза; ACS = остър коронарен синдром; mo. = месец(и); PCI = перкутанна коронарна интервенция.

- 1: Перипроцедурно приложение на аспирин и клопидогрел по време на PCI се препоръчва независимо от терапевтичната стратегия.
- 2: Висок исхемичен риск се има предвид при остра клинична картина или анатомични/процедурни особености, които биха могли да повишат риска от миокарден инфаркт.
- 3: Хеморагичният риск може да бъде оценен със скоровеите HAS-BLED или ABC.

чавала значимо, но общата смъртност е била по-ниска в групата с двойна терапия (2.5% vs. 6.4%;  $P = 0.027$ ) след 1 година.

Още по-наскоро, в проучване PIONEER AF-PCI 2124 пациенти с неклапно AF подложени на PCI със стентирание са били рандомизирани да получат в съотношение 1:1:1 следното лечение: ривароксабан (15 mg o.d.) плюс P2Y<sub>12</sub> инхибитор (без ASA) за 12 месеца; много ниска доза ривароксабан (2.5 mg b.i.d.) плюс DAPT за 1, 6 или 12 месеца или стандартна терапия със съобразена доза VKA плюс DAPT за 1, 6 или 12 месеца.<sup>191</sup> Първичният краен показател състоящ се от клинично значими TIMI хеморагии е имал по-ниска стойност в двете групи получаващи ривароксабан, отколкото в групата

получаваща стандартна терапия [16.8% при пациенти лекувани с 15 mg ривароксабан, 18% при пациенти лекувани с 2.5 mg ривароксабан и 26.7% при пациенти лекувани с тройна терапия (HR 0.59, 95% CI 0.47–0.76;  $P < 0.001$  и съответно HR 0.63, 95% CI 0.50–0.80;  $P < 0.001$ )]. Заслужава отбелязване, че 49% от пациентите в двете групи с DAPT са продължили тройната терапия за 12 месеца и в никоя група не е била наблюдавана разлика в големите хеморагии или трансфузиите. Нещо повече, препоръчваният диапазон на INR е бил 2–3, вместо 2–2.5, което може би е повишило хеморагичния риск в контролната група. Величината на общата смъртност, смъртността по сърдечно-съдови причини, честотата на

**Продължителност на двойната антитромбоцитна терапия при пациенти с показания за перорална антикоагулация**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
При пациенти подложени на имплантация на коронарен стент се препоръчва перипроцедурно приложение на аспирин и клопидогрел.	I	C
При пациенти лекувани с имплантация на коронарен стент трябва да се има предвид тройна терапия с аспирин, клопидогрел и ОАС за 1 месец, независимо от вида на използвания стент. <sup>195</sup>	IIa	B
При пациенти с висок исхемичен риск, поради ACS или други анатомични/процедурни характеристики, които надхвърля хеморагичния риск, трябва да се има предвид тройна терапия с аспирин, клопидогрел и ОАС за повече от 1 месец и до 6 месеца. <sup>195</sup>	IIa	B
Двойна терапия с клопидогрел 75 mg/ден и ОАС трябва да се има предвид като алтернатива на 1-месечната тройна антитромбоцитна терапия при пациенти, при които хеморагичният риск надхвърля исхемичния риск. <sup>191,193</sup>	IIa	A
След 12 месеца трябва да се има предвид прекратяване на антитромбоцитната терапия при пациенти лекувани с ОАС. <sup>198</sup>	IIa	B
При пациенти с показание за VKA в комбинация с аспирин и/или клопидогрел големината на дозата на VKA трябва да бъде регулирана внимателно с прицелни стойности на INR в долната част на препоръчвания диапазон и стойности на показателя „време в терапевтични граници“ >65–70%. <sup>193,195</sup>	IIa	B
Когато в комбинация с аспирин и/или клопидогрел се използва NOAC, трябва да се има предвид най-ниската му одобрена ефективна доза за превенция на инсулта изследвана в изпитвания при AF. <sup>c</sup>	IIa	C
Когато се използва ривароксабан в комбинация с аспирин и/или клопидогрел, може да се приложи ривароксабан 15 mg q.d., вместо ривароксабан 20 mg q.d. <sup>191</sup>	IIb	B
Не се препоръчва употреба на тикагрелор или прасугрел като част от тройната антитромбоцитна терапия включваща аспирин и ОАС.	III	C

<sup>a</sup> Клас на препоръките.

<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup> Аписабан 5 mg b.i.d или аписабан 2.5 mg b.i.d при най-малко две от следните характеристики: възраст ≥80 години, телесно тегло ≥60 kg или стойности на серумния креатинин ≥1.5 mg/dL (133 μmol/L); дабигатран 110 mg b.i.d.; едоксабан 60 mg q.d. или едоксабан 30 mg q.d. при някоя от следните характеристики: CrCl 30–50 mL/min, телесно тегло ≤60 kg, едновременна употреба на верапамил, хинидин или дронедазон; ривароксабан 20 mg q.d. или ривароксабан 15 mg q.d. при CrCl 30–49 mL/min.

ACS = остър коронарен синдром; AF = предсърдно мъждене; b.i.d. = два пъти дневно; CrCl = креатининов клирънс; INR = международно нормализирано отношение; NOAC = не-витамин К перорален антикоагулант; ОАС = перорален антикоагулант; q.d. = през ден; VKA = витамин К антагонист.

MI или инсулта са били сходни и в трите групи.<sup>194</sup> Подобно обаче на WOEST, това проучване е било до голяма степен с

**Таблица 5: Високорискови признаци на свързаните със стент рекурентни исхемични събития**

• Предшестваща стент-тромбоза на фона на адекватна анти-тромбоцитна терапия
• Стентиране на последната останала проходима коронарна артерия
• Дифузна многоклонова болест, особено при диабетици
• Хронично бъбречно заболяване (т.е. креатининов клирънс <60 mL/min)
• Имплантирани три или повече стентове
• Третирани на минимум три лезии
• Бифуркация с имплантиране на два стента
• Обща дължина на стентовете >60 mm
• Лечение на хронична тотална оклузия

недостатъчна статистическа сила за ополучаване на смислени разлики в честотата на съществени исхемични събития, като стент-тромбоза или инсулт. Следователно, все още съществува несигурност относно сравнителния ефект от трите тествани антитромбоцитни режими при пациенти с висок риск от стент-тромбоза и/или инсулт. Засага не са публикувани процедурните характеристики на коронарните интервенции, а пациенти с преживян инсулт са били изключени от участие. В резултат на това, балансът между исхемичния и хеморагичния риск при относително кратката продължителност (т.е. 6 или по-малко месеца) на тройната терапия (евентуално с NOAC, вместо с VKA) в сравнение с двойната терапия състояща се от клопидогрел и ОАС остава неясен и изисква индивидуално решение.

Двойната терапия с клопидогрел и ОАС след PCI остава примамлива алтернатива на тройната терапия, при условие че пациентите подложени на ОАС са с висок хемораги-

**Таблица 6: Неблагоприятен пациентски профил за комбиниране на перорален антикоагулант с антитромбоцитна терапия**

• Ниска очаквана продължителност на живота
• Активно злокачествено заболяване
• Очакване за слабо придържане
• Неблагоприятен психичен статус
• Краен стадий на бъбречна недостатъчност
• Напреднала възраст
• Предшестваща голяма хеморагия/предшестващ хеморагичен инсулт
• Хронична алкохолна злоупотреба
• Анемия
• Клинично значима хеморагия на фона на двойна анти-тромбоцитна терапия



чен риск, но има нужда от повече доказателства, особено върху ефикасността и особено при пациенти с висок риск от инсулт и/или рецидивиращ ACS. Спиране на клопидогрел при продължаване на аспирин е било също тествано в изпитване ISAR-TRIPLE (Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation), в което 614 пациенти (една-трета с ACS) подложени на стентирание и нуждаещи се от ОАС са били рандомизирани да получат 6-седмична или 6-месечна терапия с клопидогрел в допълнение към аспирин и VKA.<sup>195</sup> Първичните крайни резултати смърт, MI, стент-тромбоза, исхемичен инсулт или голяма TIMI хеморагия до 9-ия месец не са се различавали между групите с 6-седмичната и 6-месечната тройна терапия (9.8% vs. 8.8%; HR 1.14, 95% CI 0.68–1.91; P = 0.63); същото се отнася и за комбинираната честота на случаите със смърт, MI, стент-тромбоза и исхемичен инсулт (4.0% vs. 4.3%; HR 0.93, 95% CI 0.43–2.05; P = 0.87). Освен това, не е наблюдавана никаква разлика по отношение на големите TIMI хеморагии (5.3% vs. 4.0%; HR 1.35, 95% CI 0.64–2.84; P = 0.44).

Около една-трета от пациентите във всичките три проучвания са били с ACS. Не е имало взаимодействие между подължителността на тройната терапия и клиничната картина (ACS vs. липса на ACS), което е вероятно отражение на реалната липса на повишение на коронарния исхемичен риск при тези пациенти или на липса на статистическа сила за откриване на клинично смислени разлики в коронарния исхемичен изход, ако тези пациенти бъдат подложени на по кратък курс DAPT (т.е. 1 месец<sup>195</sup> или на незабавно спиране на аспирин след PCI<sup>191,193</sup>). Честотата на хеморагичните епизоди е била максимална пред първите 30 дни след започване на тройна терапия и е била два пъти по-висока в сравнение с честотата на остри коронарни епизоди, включително рекурентен MI и стент-тромбоза. Тези наблюдения са в съответствие с националния датски регистър на всички пациенти с AF получили MI, където 90-дневният хеморагичен риск се е повишил при тройна терапия в сравнение с ОАС плюс едно антитромбоцитно средство (HR 1.47, 95% CI 1.04–2.08) с тенденция продължаваща до 360 дни (HR 1.36, 95% CI 0.95–1.95), без разлика в исхемичните събития (HR 1.15, 95% CI 0.95–1.40).<sup>196</sup> Същият регистър подсказва, че варфарин плюс клопидогрел са довели до незначимо понижение на големите хеморагии (HR 0.78, 95% CI 0.55–1.12) в сравнение с тройната терапия при несигнификантна редукция на MI или коронарната смъртност (HR 0.69, 95% CI 0.55–1.12).<sup>197</sup> По тези причини продължителността на тройната терапия трябва да бъде максимално скъсена в зависимост от хеморагичния и исхемичния риск (Фигура 7; Таблицы 5 и 6).

### 7.3. Спиране на всички антитромбоцитни средства

Данните относно момента на спиране на всякакви анти-тромбоцитни средства при стентирани пациенти нуждаещи се от хронична ОАС са оскъдни. При стабилизирани неусложнени пациенти се насърчава спиране на всяко анти-тромбоцитно средство 1 година след стентирание в тази пациентска популация, въз основа на проучвания, демонстриращи че самостоятелното лечение с ОАС превъзхожда лечението с аспирин след ACS, а комбинацията от ОАС + аспирин най-вероятно не е по-протективна, но е свързана с повишен хеморагичен риск.<sup>198</sup> Двойната терапия с ОАС и едно антитромбоцитно средство (аспирин или клопидо-

грел) може да се има предвид отвъд 1 година при пациенти с много висок риск от коронарни събития, дефинирани в Таблица 5<sup>34</sup> и при пациенти с механични протези и атеросклеротична болест.

### 7.4. Видове антикоагуланти

PIONEER AF-PCI е единственото рандомизирано проучване сравняващо VKAs и NOACs при пациенти с AF подложени на PCI за ACS или за стабилна CAD (т.е. пациенти, които имат показания за получаване на DAPT).<sup>191</sup> В това проучване обаче при пациенти с AF са били тествани два неодобренени режима с ривароксабан: ниска (т.е. 15 mg q.d.) или много ниска (т.е. 2.5 mg b.i.d.) доза ривароксабан в комбинация с един единствен P2Y<sub>12</sub> инхибитор или DAPT са били сравнени съответно с VKA плюс DAPT. Проучването е било с недостатъчна статистическа сила по отношение на исхемичните крайни показатели. Следователно, не може да се направи никакъв извод относно предимствата и недостатъците на всяка ОАС в сравнение с другите ОАС. В групата с 2.5 mg ривароксабан b.i.d. в комбинация с 6-месечна DAPT обаче е имало повече инсулти в сравнение с VKA и 6-месечна DAPT (6 vs. 0 събития; P = 0.02).

В четирите фаза III изпитвания с NOAC при AF не са демонстрирани никакви взаимодействия между лечебния ефект и клиничния изход в зависимост от предшестващия коронарен статус (с ACS vs. без ACS) и най-вероятно ползата от NOAC спрямо VKA се запазва при пациенти с CAD в AF.<sup>199–202</sup> Това е валидно поне сред пациенти изложени на антитромбоцитна терапия. Няма убедителни основания за избор на един пред друг NOAC. Дабигатран е единственият NOAC, изследван в редуциран дневен режим (т.е. 110 mg b.i.d.) във фаза III изпитване, при който е доказана немалостойност спрямо варфарин.<sup>199</sup> Макар че с цел намаляване на хеморагичния риск биха могли да се имат предвид по-ниски дози от други NOACs (т.е. апиксабан 2.5 mg b.i.d. или едоксабан 30 mg o.d.), тези дозировки са подложени на оценка във фаза III изпитвания само в подгрупа пациенти на базата на предварително зададени алгоритми на дозиране. Ползата от тях за превенция на инсулта при пациенти с нормална бъбречна функция е несигурна. Три текущи широкомащабни проучвания за клиничен изход правят оценка на комбинации от NOACs или VKAs с анти-тромбоцитна терапия при пациенти с AF подложени на PCI със стентирание (NCT02164864, NCT02415400 и NCT02866175). На изпитване са подложени различни режими за дозиране на NOAC, различни видове P2Y<sub>12</sub> инхибитори и различна продължителност на експозицията.

### 7.5. Видове стентове

Изборът на по-ново поколение DES vs. BMS при пациенти с дългосрочна антикоагулация вече не е противоречив. Първо, данните от изпитване DAPT показват еднакъв резултат от удълженото приложение на DAPT, независимо от вида на стента (BMS vs. DES),<sup>128</sup> а рискът от неблагоприятни събития сред пациенти спрели DAPT и пациенти подложени на несърдечна хирургия не показва разлики между BMS и DES.<sup>17,129,203</sup> Второ, две рандомизирани изпитвания са демонстрирали превъзходството на по-новото поколение DES над BMS при пациенти с висок хеморагичен риск, като тези нуждаещи се от хронична ОАС, които не биха понесли по-продължителна експозиция на DAPT (раздел 2.2).<sup>130,204</sup>

Обобщено, и двете изпитвания подсказват, че второто поколение DES трябва да бъдат стандартен избор при пациенти с висок хеморагичен риск.

## 8. Планова несърдечна хирургия при пациенти на двойна анти тромботична терапия

Проучванията показват, че в рамките на 5 години след имплантация на стент 5–25% от пациентите с коронарни стентове вероятно ще имат нужда от несърдечна хирургия.<sup>205</sup> Поведението при пациенти на DAPT, които са насочени за хирургични процедури, включва съобразяване със следното: (1) риск от стент-тромбоза (особено ако е необходимо спиране на DAPT); (2) последствия от отлагане на хирургичната процедура; и (3) повишен интрапроцедурен и перипроцедурен хеморагичен риск и възможни последствия от настъпващите хеморагии при продължаване на DAPT.<sup>206–208</sup> Предвид комплексния характер на тези съображения е необходим мултидисциплинарен подход включващ интервенционни кардиолози, кардиолози, анестезиолози, хематолози и хирурзи с цел определяне на риск от хеморагия и тромбоза при пациента и избор на най-добрата стратегия за поведение. Хирургичните намеси могат да бъдат разделени на нискорискова, умеренорискова и високорискова категория със съответна изчислена 30-дневна честота на сърдечните усложнения водещи до сърдечна смърт или MI <1%, 1–5% и ≥5%.<sup>205,209</sup> Наскоро, групата Stent After Surgery предложи практическа класификация на хеморагичния риск свързан с всеки вид несърдечна хирургия.<sup>210</sup>

При хирургични процедури с нисък хеморагичен риск трябва да бъдат положени усилия DAPT да не се спира преди операцията. При хирургични процедури с умерен хеморагичен риск пациентите трябва да бъдат оставени на аспирин, докато P2Y<sub>12</sub>-инхибиторната терапия трябва да бъде прекъсната, ако това е възможно. С по-предизвикателни решения се сблъскваме при пациенти на DAPT, които трябва да бъдат подложени на несърдечна операция с висок хеморагичен риск, включително съдови реконструкции, комплексни висцерални процедури, неврохирургия и трансбронхиални операции.<sup>211–213</sup> В тези случаи особено внимание трябва да се обърне на навременното спиране на P2Y<sub>12</sub>-инхибиторната терапия с цел минимизиране на периода без лечение преди хирургичната намеса.

*Спиране преди несърдечна хирургия:* С цел понижаване на риска от хеморагии и трансфузии се препоръчва отлагане на плановата несърдечна хирургия до завършване на пълния курс DAPT. В повечето клинични ситуации аспирин носи полза надхвърляща хеморагичния риск и трябва да бъде продължен.<sup>214,215</sup> Възможните изключения от тази препоръка включват интракраниални процедури, трансуретрална простатектомия, вътреочни процедури и операции с изключително висок хеморагичен риск.<sup>157</sup>

По-висок риск от исхемични събития в случай на несърдечна хирургия е съобщаван след първо поколение DES,<sup>203</sup> а при пациенти с имплантирани стентове е имало и по-висок риск от MACE през първите седмици след несърдечна хирургия.<sup>203,216,217</sup> Нещо повече, хирургията, сама по себе си, независимо от момента на спиране на DAPT, е свързана

с проинфламаторни и протромботични ефекти, като по този начин повишава риска от коронарна тромбоза на ниво стентирани съдов сегмент, както и в цялата коронарна васкулатура.<sup>218,219</sup> По тази причина, при пациенти подложени на несърдечна хирургия скоро след ACS или имплантация на стент ползата от ранна хирургия за специфична патология (напр. малигнен тумор или пластика на съдова аневризма) трябва да се съпостави с риска от сърдечно-съдови събития и стратегията трябва да бъде обсъдена от мултидисциплинарен тим.

Предшните препоръки за продължителност на DAPT<sup>220,221</sup> и избора на подходящ момент за несърдечна хирургия<sup>207,222</sup> при DES са се базирали на наблюдения върху пациенти лекувани с първо поколение DES. В сравнение с първо поколение DES, използваните напоследък DES от по-ново поколение крият по-нисък риск от стент-тромбоза и изглежда изискват по-кратка минимална продължителност на DAPT.<sup>100,103,104,223–225</sup> Нещо повече, прекъсването на DAPT почиващо на лекарска преценка при пациенти подложени на хирургия във всеки момент след PCI в регистър PARIS не е било свързано с повишен риск от MACE.<sup>17</sup>

При липса на хирургична контролна група е предизвикателство да бъде идентифициран ясен диапазон от време след ACS или коронарно стентирание, когато повече няма допълнителен риск или рискът от подлагане на хирургия на пациента е приемливо нисък. По тази причина, почти всички регистри са се опитвали да идентифицират подходящия момент чрез проследяване на хода на хирургичния исхемичен риск във времето с цел откриване кога нивото му спада и се стабилизира след ACS или процедура с имплантация на стент.<sup>17</sup> Постъпвайки по този начин, много регистри съобщават, че свързаният с хирургията риск при пациенти лекувани с DES-PCI достига стабилно ниво след 3–6 месеца.<sup>17,214,215</sup> Без хирургична контролна група обаче, тези данни се влияят потенциално от вида и спешността на хирургичните процедури. С цел превъзможване на това ограничение, напоследък бяха публикувани две големи хомогенизирани кохорти от пациенти подложени на хирургия. На базата на регистри включващи датско население и свързване на индивидуални бази данни с датските регистри са били идентифицирани 4303 лекувани с DES-PCI пациенти, които са били подложени на хирургична процедура в рамките на 12 месеца, са били сравнени с контролна група пациенти без данни за стабилна CAD подложени на подобни хирургични процедури (n = 20 232).<sup>226</sup> Това сравнение на риск от хирургия при лекувани с DES-PCI пациенти спрямо пациенти без данни за CAD е разкрила като цяло повишен риск от MI и сърдечна смърт сред пациентите с предшестваща DES-PCI с по-висока честота на MI, но при сходна смъртност.<sup>226</sup> Тази разлика обаче е била тясно свързана с изминалото време и се е свеждала до първия месец след DES-PCI.<sup>226</sup> Тези данни подсказват, че хирургията, ако това е възможно, трябва да бъде отложена с най-малко 1 месец след DES-PCI. Данните при пациенти с имплантация на коронарни стентове в една болница на VA (Veterans' Administration) извършена от 2000 до 2010 г. напоследък са били съпоставени с данни от VA Surgical Quality Improvement Program (Програма за подобряване на качеството) с цел откриване на несърдечни операции извършени в рамките на първите 24 месеца след имплантация на стент.<sup>227</sup> Данните на всеки пациент със стент(ове) са били сравнени с тези при двама съответни на него по хирургични характеристики и сърдечни рискови фактори оперирани пациенти без стентове. Двете групи са били еднакъв риск от неблагоприятно

приятни сърдечни събития през 2-те години на проследване. Все пак, стентиранияте пациенти са имали по-висок риск от нежелани сърдечни събития в рамките на 30-дневния следоперативен период.<sup>227</sup> Добавеният риск не е показал зависимост от вида на стента.<sup>227</sup> И в двете проучвания кръгло 50% от пациентите са подложени на стентирание при ACS, но сред тази по-високорискова група не е наблюдаван допълнителен риск в сравнение с пациентите със стабилна CAD.

Следователно, независимо от вида на имплантирания стент (т.е. BMS или по-ново поколение DES), трябва да се има предвид минимум 1 месец DAPT, в случай че хирургията не може да се отложи за по-дълъг период от време; тези хирур-

гични процедури обаче трябва да се извършат в болници с наличие на катетеризационни лаборатории с режим на работа 24/7, така че пациентите да бъдат лекувани незабавно в случай на периперативен тромботичен епизод (Фигура 8). При пациенти с висок исхемичен риск във връзка с картина на ACS или комплексна коронарна реваскуларизационна процедура, може да е разумно хирургията, като единствената мярка за сигурност свеждаща до минимум риска от периперативен MI и на базата на ретроспективни данни от регистри с неуреднаквени данни, при условие че рисковете от допълнителното забавяне на хирургията са приемливи, да бъде отложена до 6 месеца след епизода на ACS или PCI.

По-преди, при пациенти нуждаещи се от хирургия в рамките на няколко дни се препоръчваше спиране на клопидогрел и тикагрелор за 5 дни, а на прасугрел за 7 дни



**Фигура 8:** Определяне на оптималния момент за планова несърдечна хирургия при пациенти лекувани с двойна антитромбоцитна терапия (DAPT) след перкутанна коронарна интервенция (PCI).

Под висок хеморагичен риск се разбира повишен риск от спонтанна хеморагия по време на DAPT (напр. PRECISE-DAPT скор  $\geq 25$ ).

Цветът съответства на класа на препоръките на ESC (зелен = Клас I; жълт = Клас IIa; оранжев = Клас IIb).

ACS = остри коронарни синдроми.

<sup>1</sup> В случай на голяма операция в рамките на 6 месеца след PCI е необходимо наличие на катетеризационна лаборатория с 24-часов режим на обслужване на място.

<sup>2</sup> Високорисковите исхемични признаци са представени в Таблица 5.

**Продължителност на двойната антиромбоцитна терапия при пациенти с показания за перорална антикоагулация**

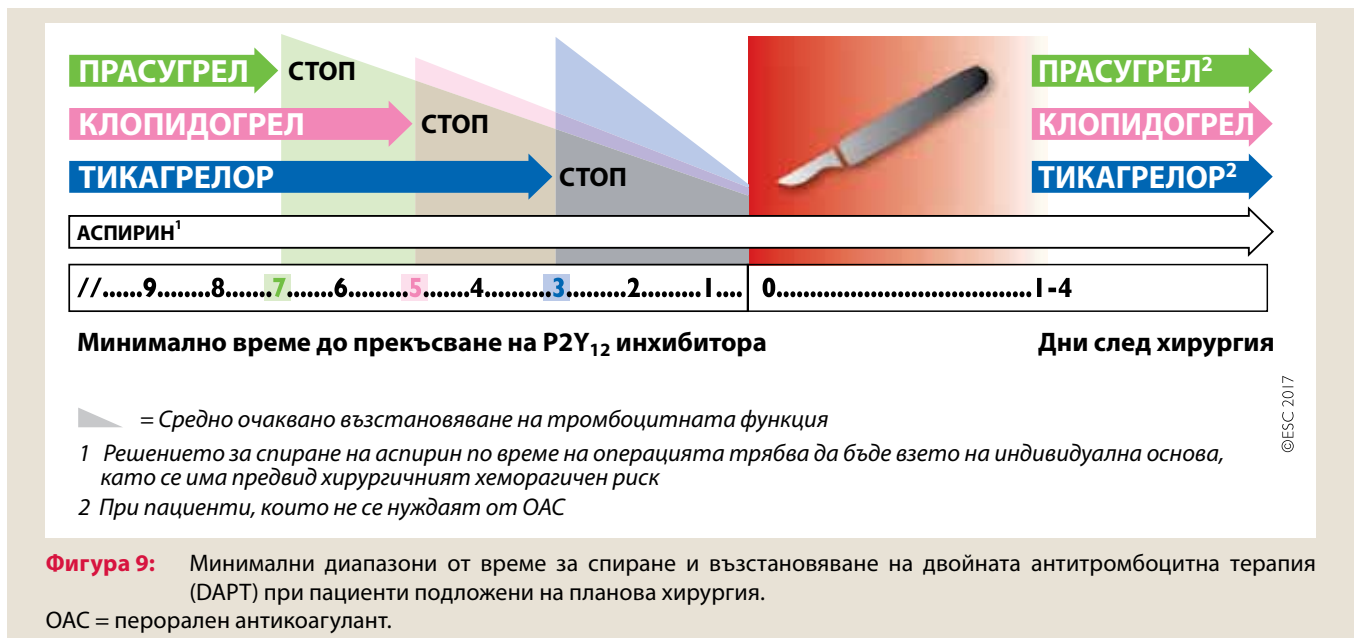
Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
Препоръчва се, ако хеморагичният риск го позволява, непрекъснат периперативен прием на аспирин и възобновяване на препоръчаната антиромбоцитна терапия колкото е възможно по-рано след операцията. <sup>232-236</sup>	I	B
Планова хирургия изискваща спиране на P2Y <sub>12</sub> инхибитор трябва да се има предвид не по-малко от 1 месец след имплантация на коронарен стент, независимо от вида на стента, при условие че приемът на аспирин може да бъде продължен през целия периперативен период. <sup>227</sup>	IIa	B
Трябва да се има предвид спиране на P2Y <sub>12</sub> инхибиторите минимум 3 дни преди хирургия за тикагрелор, минимум 5 дни за клопидогрел и минимум 7 дни за прасугрел. <sup>152,153,160</sup>	IIa	B
За предоперативната оценка на пациенти с показания за DAPT преди хирургия трябва да се има предвид мултидисциплинарен експертен тим.	IIa	C
При пациенти със скорошен MI или други признаци на висок исхемичен риск изискващ DAPT плановата хирургия може да се отложи до 6 месеца. <sup>17,214,215,234</sup>	IIb	C
Ако и двете перорални антиромбоцитни средства трябва да се спрат периперативно, може да се вземе предвид свързваща стратегия с приложение на венoзни антиромбоцитни средства, особено когато е наложително операцията да бъде извършена в рамките на 1 месец след имплантация на стент. <sup>229,237-239</sup>	IIb	C
При пациенти подлежащи на планова несърдечна операция не се препоръчва спиране на DAPT в рамките на първия месец от започване на лечението с нея. <sup>203</sup>	III	B

<sup>a</sup> Клас на препоръките.

<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup> Признаците на висок исхемичен риск са дадени в Таблица 5.

DAPT = двойна антиромбоцитна терапия; MI = миокарден инфаркт.



**Фигура 9:** Минимални диапазони от време за спиране и възстановяване на двойната антитромбоцитна терапия (DAPT) при пациенти подложени на планова хирургия.  
ОАС = перорален антикоагулант.

преди операцията, освен при наличие на висок тромботичен риск.<sup>228</sup> Напоследък обаче се появили доказателства, подробно обсъдени в Глава 5, които поставят под съмнение толкова дълъг период на спиране на тикагрелор преди да бъде предприета безопасна хирургична намеса (Фигура 9).<sup>152,153</sup>

Макар че тези данни се отнасят за пациенти подлежащи на сърдечна хирургия, разумно е те да се разширят чрез включване на популациите подлежащи на несърдечна хирургия, предвид еднаквата кинетика след спирането и принципно по-ниския хеморагичен риск при несърдечните операции спрямо кардиохирургичните намеси (Фигура 9). В случаите, когато дори и малки хеморагии са неприемливи (напр. спинална хирургия или други неврохирургични намеси) или хирургичният риск превишава значително исхемичния риск (т.е. хирургична намеса със среден до висок хеморагичен риск се предприема 6 или повече месеца след имплантация на един стент с показание стабилна CAD), P2Y<sub>12</sub> инхибиторите могат да бъдат спрени за по-дълго време с цел елиминиране и на малка остатъчна тромбоцитна инхибиция по време на планираната операция. При пациенти с много висок риск от стент-тромбоза може да се има предвид свързваща терапия с обратими венозни инхибитори на гликопротеините, като ептифибатид или тирофибан.<sup>229</sup> Бяха получени доказателства, че обратимият венозен P2Y<sub>12</sub> инхибитор кангрелор осигурява ефективна тромбоцитна инхибиция<sup>230</sup> и е примамлива алтернатива на гликопротеин IIb/IIIa инхибиторите,<sup>231</sup> предвид добре познатата роля на P2Y<sub>12</sub> инхибицията като средство за превенция на стент-тромбозата и по-бързото изчерпване на действието му в сравнение с тирофибан и ептифибатид. С цел да се сведе до минимум хеморагичният риск в периода на очакване на хирургичната намеса, при приложение на кангрелор или обратими гликопротеинни инхибитори не се препоръчва едновременна парентерална антикоагулантна терапия.

Следоперативен рестарт: Ако терапията с P2Y<sub>12</sub> инхибитор е била спряна преди хирургична намеса, тя трябва да се рестартира веднага щом това е възможно (в рамките на 48 h), предвид значителния риск свързан с липсата на

тромбоцитна инхибиция рано след хирургия при пациенти със скорошна имплантация на стент и/или епизод на ACS (Фигура 9).<sup>232,233</sup>

Моментът на рестартиране на P2Y<sub>12</sub> инхибиторите след хирургия трябва в крайна сметка да бъде определен след мултидисциплинарно обсъждане преди хирургията и отбелязан в документацията на пациента.

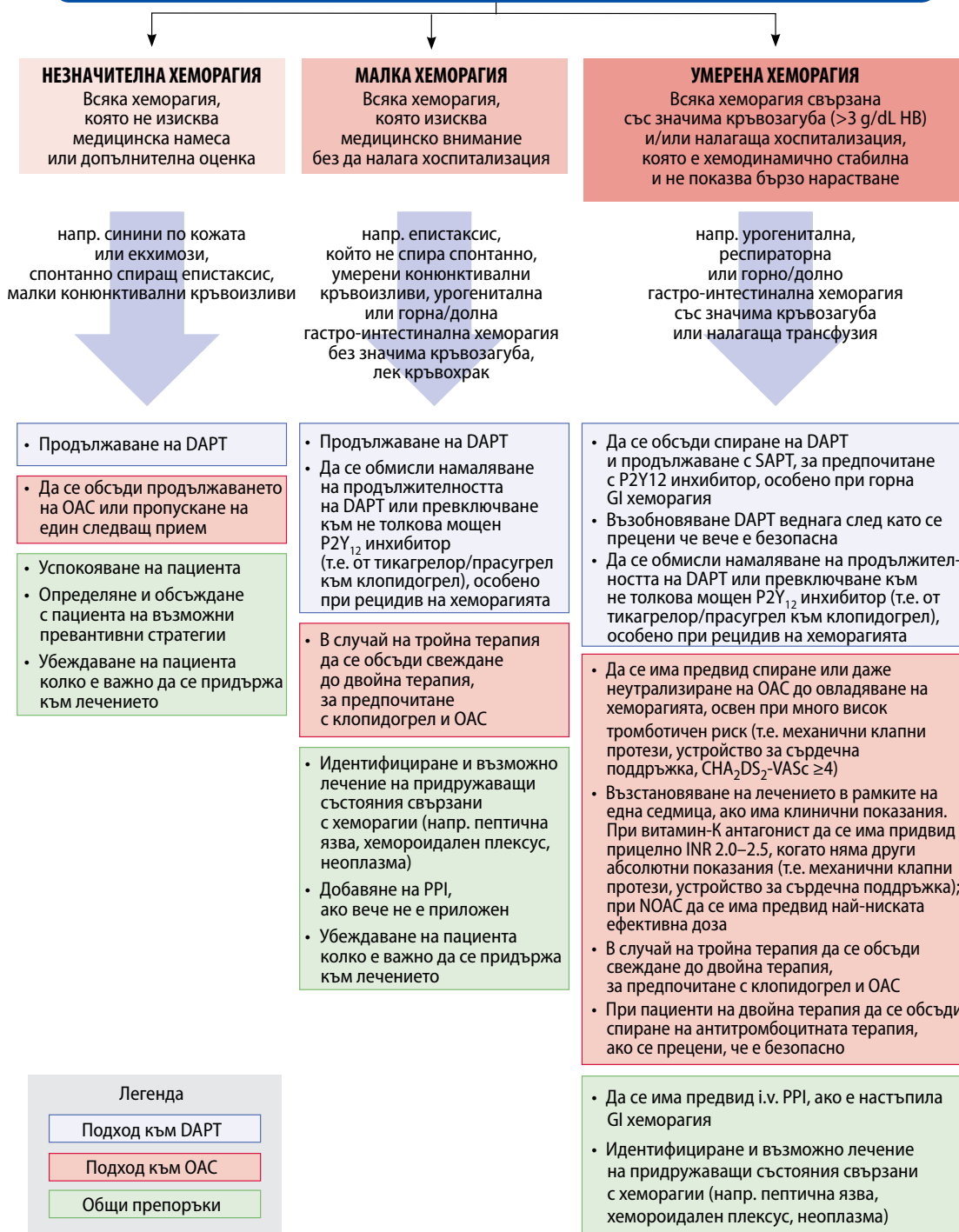
## 9. Съображения свързани с пола и специфични популации

### 9.1. Съображения свързани с пола

Липсват убедителни доказателства за полово-зависима разлика в ефикасността и безопасността на сегашната DAPT по вид и продължителност в проучванията. Нито едно отделно изпитване или сборен анализ на изпитвания оценяващи DAPT с продължителност под 1 година vs. минимум 1 година не са показали хетерогенност на данните сред двата пола.<sup>26,112,240,241</sup> В изпитване DAPT е имало гранично количествено взаимодействие внушаващо наличие на по-малка относителна полза изразяваща се в редуция на стент-тромбозата с удължена DAPT при пациенти от женски в сравнение с тези от мъжки пол (Pint = 0.04).<sup>26</sup> Не е бил доловен обаче подобен сигнал по отношение на крайните показатели за MACCE (Pint = 0.46) или хеморагиите (Pint = 0.40). В рамките на изпитване PEGASUS не се установяват признаци на хетерогенност сред първичните крайни критерии в проучването във връзка с половата принадлежност (Pint = 0.84).<sup>29</sup> От друга страна се установява позитивно количествено взаимодействие (Pint = 0.03), подсказващо че пациентите от женски пол могат да извлекат относително по-голяма полза от лечението по отношение на инсульта при удължено лечение с аспирин и тикагрелор в сравнение с монотерапията с аспирин. Няма такива признаци при сърдечно-съдовата смърт, MI или крайните показатели за безопасност.



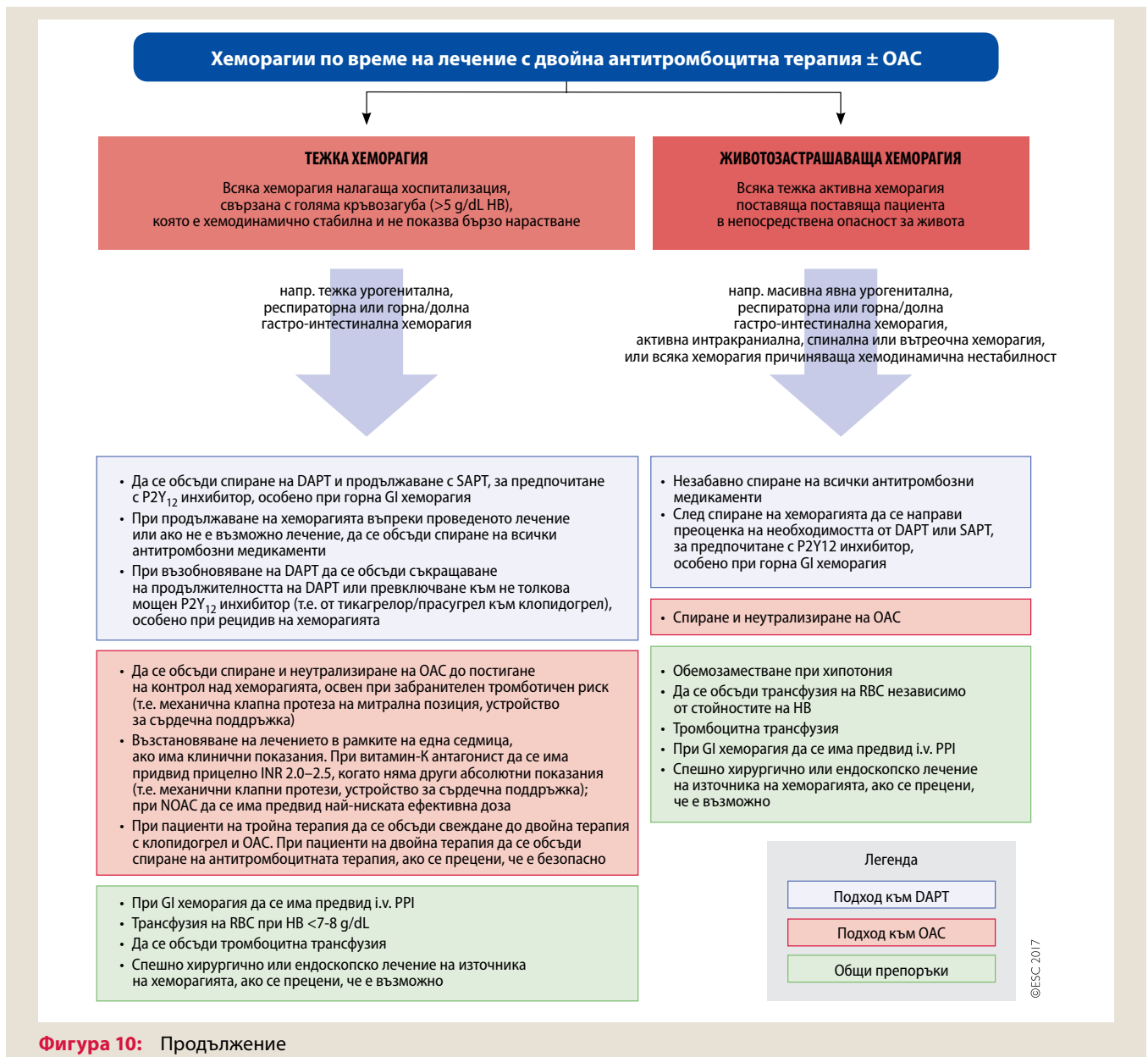
## Хеморагии по време на лечение с двойна антитромбоцитна терапия ± ОАС



©ESC 2017

**Фигура 10:** Практически препоръки за овладяване на хеморагия при пациенти лекувани с двойна антитромбоцитна терапия с или без придружаваща перорална антикоагулация. В бледосините правоъгълници е даден подходът към антитромбоцитната терапия. В тъмно-розовите – подходът към пероралната антикоагулация. В бледо-зелените – общи препоръки за безопасност на пациента.

ACS = остър коронарен синдром; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = сърдечна недостатъчност, хипертония, възраст ≥75 (2 точки), диабет, инсулт (2 точки)–съдова болест, възраст 65–74, полова категория; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; GI = гастро-интестинална; HB = хемоглобин; INR = международно нормализирано отношение; i.v. = венозен; ОАС = перорален антикоагулант; NOAC = не-витамин К антагонист; PPI = инхибитор на протонната помпа; RBC = еритроцити; SAPT = анти-тромбоцитна монотерапия.



**Фигура 10:** Продължение

## 9.2. Захарен диабет

Пациентите със захарен диабет, представящи се и със стабилна, и с нестабилна CAD, имат по-неблагоприятна прогноза по отношение на краткосрочните и дългосрочните рискове от фатални и нефатални исхемични събития, поради предполагаемата причинна роля на изразената тромбоцитна хиперактивност. В изпитване CURE пациентите с диабет са имали терапевтична полза сравнима с тази получена при пациенти без диабет от добавяне на клопидогрел към аспирин.<sup>40</sup> В TRITON-TIMI 38 не е доловен признак за по-голяма терапевтична полза при пациенти с диабет в сравнение с тези без диабет по отношение на първичните крайни критерии на проучването, а в изпитване PLATO е наблюдавана пълна липса на признаци за хетерогенност свързани със захарен диабет.<sup>20,23</sup> Следователно, няма убедителни доказателства, че наличието на диабет трябва да повлияе вземането на решение при избора на P2Y<sub>12</sub> инхибитори.

Тъй като има отношение към продължителността на DAPT, в проучване DAPT е установена малко по-ниска редукция на релативния риск от крайния показател MI при пациенти с диабет в сравнение с тази без диабет (Pint = 0.02).<sup>242</sup> Все пак, в рамките на всички исхемични крайни показатели или показатели за безопасност не са установени признаци на хетерогенност при наличие на захарен диабет. И накрая, в проучване PEGASUS не са наблюдавани разлики в първичните крайни показатели поради наличие или отсъствие на диабет (Pint = 0.99).<sup>145</sup> Сегашните данни, взети заедно, подсказват, че захарният диабет не трябва да бъде единствен признат специфичен за дадения пациент фактор определящ взетото решение за вида и продължителността на DAPT.

### 9.3. Артериална болест на долните крайници

Пациентите с LEAD са с повишен риск от исхемични усложнения и смърт. Комбинацията от симптомна LEAD и симптомна CAD е свързана с още по-висок исхемичен риск от риска свързан със симптомна болест само в една от двете съдови области.<sup>243</sup> При включените в изпитване CHARISMA 3096 пациенти с LEAD, DAPT е била свързана с по-ниска честота на MI и на хоспитализациите за исхемични събития, но в крайна сметка не и на сборния първичен краен показател. Не е имало разлика между групите по отношение на умерените, тежките или фаталните хеморагии, но е имало нарастване на малките хеморагии в групата с DAPT.<sup>244</sup> Изследователите на PEGASUS наскоро анализираха подгрупа от 1143 пациенти с LEAD и установиха, че пациентите с предшестваш MI и LEAD са имали 60% повишение на риска от MACE спрямо пациентите без LEAD, даже и след корекция за разлики в базалните характеристики.<sup>140</sup> Този повишен исхемичен риск е имал за резултат редукция на абсолютния риск с цели 5.2% след 3-годишно лечение с тикагрелор 60 mg b.i.d. в сравнение с плацебо. В рамките на това голямо понижение на исхемичния риск е имало значимо понижение на сърдечно-съдовата и общата смъртност. Лечението с тикагрелор спрямо плацебо е намалило риска от неблагоприятни събития в допълнение към ползите наблюдавани по отношение на

MACE и смъртността. Намаление на острата исхемия на крайниците е демонстрирано и при други антитромбоцитни средства, като ворапаксар, което показва че тази заболяемост и смъртност е коригируема с помощта на мощни и продължителни антитромбоцитни стратегии.<sup>245</sup> В изпитване PRODIGY 246 (12.5%) от всички включени пациенти са били със симптомна LEAD. Наличието на LEAD е било свързано с по-висок риск от смърт и исхемични събития (HR 2.80, 95% CI 2.05–3.83; P < 0.001).<sup>246</sup> Удължената vs. кратката DAPT е допринесла за по-нисък риск от първичните крайни критерии за безопасност при пациенти с LEAD (16.1% vs. 27.3%; HR 0.54, 95% CI 0.31–0.95; P = 0.03), но не и при пациенти без LEAD (9.3% vs. 7.4%; HR 1.28, 95% CI 0.92–1.77; P = 0.14) при позитивен индекс на взаимодействие (P = 0.01). Рискът от сигурна или вероятна стент-тромбоза, както и общата смъртност са били значимо по-ниски при пациенти с LEAD лекувани с удължена DAPT в сравнение с тези получаващи кратка DAPT.

### 9.4. Сложна перкутанна коронарна интервенция

Макар че комплексната PCI засилва интуитивно предпочитанията към удължено спрямо скъсено времетраене на DAPT, доказателствата по отношение на оптималната продължителност на DAPT на базата на сложността на интервенцията са ограничени. В мета-анализ на пациентско ниво на шест RCTs изследващи различна продължителност на DAPT след коронарно стентирание, който включва 9577 пациенти, сложната PCI е била дефинирана като съвкупност от най-малко три имплантирани стента, обща дължина на стентовете >60 mm и хронична пълна оклузия на таргетната артерия.<sup>247</sup> Пациентите, които са били подложени на сложна PCI, са имали двукратно нарастване на MACE (5.0% vs. 2.5%; P = 0.001). Дългата и кратката DAPT са били дефинирани като продължителност на DAPT ≥12 и съответно ≥ 6 месеца. В сравнение с кратката DAPT, дългата DAPT е била свързана със значимо намаление

на MACE в групата със сложна PCI (4.0% vs. 6.0%; коригиран HR 0.56, 95% CI 0.35–0.89) vs. спрямо групата с несложна PCI (2.5% vs. 2.6%; коригиран HR 1.01, 95% CI 0.75–1.35; Pint = 0.01). Степента на редукция на MACE с дълга DAPT се е увеличавала успоредно на нарастването на степента на сложност на процедурата. Дългата DAPT е била като цяло свързана с повишен риск от голяма хеморагия, който е бил еднакъв по степен сред различните групи (Pint = 0.15).

### 9.5. Подбор на двойна антитромбоцитна терапия при пациенти със стент-тромбоза

Пациентите представящи се със стент-тромбоза представляват предизвикателна пациентска популация, при която липсват рандомизирани клинични доказателства позволяващи вземане на обосновано решение. Обсервационни проучвания са показали, че рискът от рецидивираща стент-тромбоза след първия епизод на стент-тромбоза е обезпокоителен. Armstrong *et al* правят публикация върху комбиниран ретроспективен и проспективен калифорнийски регистър на ангиографски доказана сигурна стент-тромбоза на пет академични болници от 2005 до 2013 г.<sup>248</sup> Критерий за включване е бил настъпването на сигурна стент-тромбоза, каквато е била наблюдавана при 221 пациенти сред неизвестен общ брой пациенти с повишен риск. С важната уговорка, че не е известен точният момент на стент-тромбозата при всеки вид стент, 104 (47%) пациенти са получили първо поколение DES, 51 (23%) BMS, а 19 (9%) второ поколение DES. След период на проследяване средно 3.3 години, 29 пациенти са развили сигурна или вероятна рекурентна стент-тромбоза, докато 19 са били с ангиографски данни за сигурна рекурентна стент-тромбоза. Кумулативният риск от сигурна или вероятна рекурентна стент-тромбоза е бил 16% след 1 година и 24% след 5 години. Кумулативният риск от ангиографски сигурна рекурентна стент-тромбоза е бил 11% след 1 година и 20% след 5 години. Тези данни, взети заедно, потвърждават високия риск от рецидив на стент-тромбозата след първа стент-тромбоза. Допълнителна информация, дадена от този важен анализ, е че рискът от рецидив е най-висок през първите няколко месеца след първия епизод и че той не изчезва напълно с времето. Има доказателства, че и прасугрел, и тикагрелор са свързани със значима редукция на честотата на сигурната или вероятната стент-тромбоза в сравнение с клопидогрел.<sup>20,23</sup> Нещо повече, и двете проучвания са показали, че броят на рекурентните събития също намалява значимо при лечение с тикагрелор или прасугрел в сравнение с клопидогрел. Следователно, употребата на клопидогрел след стент-тромбоза не може да се разглежда като ефективен вариант на лечение. Предвид дългосрочния риск от рецидив след първата стент-тромбоза, най-вероятно е разумно да се положат всички възможни усилия за поддържане на много продължителен период на DAPT при тази високорискова популация пациенти, ако може да бъде понесена.

## 9.6. Пациенти развиващи хеморагия по време на лечението

Пациенти развиващи хеморагични усложнения по време на DAPT представляват предизвикателна популация пациенти, при които липсват насоки получени в RCTs.

Решението за спиране или продължаване на DAPT в тази ситуация зависи от исхемичния риск (напр. показания за DAPT и изминало време от последната имплантация на стент, ако не е веднага, и до хеморагията) спрямо риска от рекурентна/продължителна хеморагия. Практичен алгоритъм за овладяване на ситуацията в тази предизвикателна популация е предоставен във *Фигура 10*, а допълнителна информация относно практическия подход може да бъде намерена на друго място.<sup>249</sup> Тъй като хеморагията е независим предиктор на рекурентна хеморагия,<sup>250</sup> видът, дозата и продължителността на DAPT трябва да бъдат подложени на преоценка в тази ситуация.

### Съображения свързани с половата принадлежност и при специфични популации

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
При пациенти от мъжки и женски пол се препоръчва еднаква по вид и продължителност DAPT. <sup>26,240</sup>	I	A
При пациенти със значима хеморагия по време на лечението с DAPT се препоръчва преоценка на вида и продължителността на DAPT.	I	C
Трябва да се има предвид еднакъв вид и продължителност на DAPT при пациенти с и без захарен диабет. <sup>145,242</sup>	IIa	B
При пациенти с предшестваща стент-тромбоза, особено при липса на коригируеми причини (напр. непридържане или коригируеми механични проблеми свързани със стента), трябва да се има предвид удължена (т.е. >12 месеца) DAPT.	IIa	C
При пациенти с CAD и LEAD може да се има предвид удължена (т.е. >12 месеца <sup>c</sup> ) DAPT. <sup>140,246</sup>	IIb	B
При пациенти с проведена сложна PCI може да се има предвид удължена <sup>d</sup> (i.e. >6-месечна) DAPT. <sup>247</sup>	IIb	B

<sup>a</sup> Клас на препоръките.

<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup> Евентуално с такава продължителност, каквато може да бъде понесена.

<sup>d</sup> Под сложна PCI се разбира: комбинация от най-малко три имплантирани стента, бифуркация с имплантация на два стента, обща дължина на стентирания артерия >60 mm и хронична тотална оклузия като таргетна лезия.

CAD = коронарна артериална болест; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; LEAD = артериална болест на долните крайници; PCI = перкутанна коронарна интервенция.

## 10. Ключови бележки

(1) **Ползи и рискове от DAPT:** DAPT намалява риска от стент-тромбоза в целия спектър от събития, от острите до много късните случаи. Лечението с DAPT отвъд 1-та го-

дина след MI или след PCI осъществява положителен ефект предимно чрез понижаване на честотата на спонтанния MI. Хеморагичният риск при пациенти на DAPT е пропорционално свързан с продължителността ѝ в рамките и извън рамките на 1 година. Тъй като ползите от удължената DAPT, особено върху крайния показател смъртност, са силно зависими от сърдечно-съдовата анамнеза (например преживян ACS/MI vs. стабилна CAD), а разработените модели са насочени към преценка на хеморагичния риск при DAPT, има оправдана необходимост от индивидуален подход въз основа на исхемичен спрямо хеморагичен риск.

- (2) **Стратегия за намаляване на хеморагиите:** Необходимо е да се положат всички възможни усилия за намаляване на риска от хеморагични усложнения, докато пациентът е на DAPT, включително избор на съдов достъп, въздействие върху модифицируемите хеморагични рискови фактори, ниска доза аспирин, ниска доза P2Y<sub>12</sub> инхибитор, доколкото е възможно, употреба на PPI.
- (3) **Избор на P2Y<sub>12</sub> инхибитор:** Клопидогрел се приема по подразбиране за P2Y<sub>12</sub> инхибитор на избор при пациенти със стабилна CAD лекувани с PCI, при пациенти с показания за едновременно перорална антикоагулация, както и при пациенти с ACS, при които тикагрелор или прасугрел са противопоказани. Тикагрелор или прасугрел се препоръчват при пациенти с ACS, ако няма специфични лекарствени противопоказания.
- (4) **Избор на подходящ момент за започване на P2Y<sub>12</sub>-инхибитор:** Подходящият момент за включване на P2Y<sub>12</sub> инхибитор е специфичен както за самото лекарство (т.е. тикагрелор или клопидогрел vs. прасугрел), така и за самото заболяване (т.е. SCAD vs. ACS и оттам избор на подходящ момент).
- (5) **Пациенти със стабилна CAD лекувани с PCI:** Независимо от вида на имплантирания метален стент, продължителността на DAPT е 1–6 месеца в зависимост от хеморагичния риск. При пациенти, при които исхемичният риск преобладава над хеморагичния риск, може да се има предвид по-голяма продължителност на DAPT.
- (6) **Вид метален стент и продължителност на DAPT:** Нуждата от по-кратък курс на DAPT вече не е оправдание за употреба на BMS вместо по-ново поколение DES. Продължителността на DAPT при всеки отделен пациент трябва да се ръководи от подход основан на индивидуална оценка на исхемичния vs. хеморагичния риск, а не на вида на стента.
- (7) **Пациенти със стабилна CAD лекувани с CABG:** Няма достатъчно данни за препоръчване на DAPT в тази пациентска популация.
- (8) **Пациенти с ACS:** Независимо от окончателната реваскуларизационна стратегия (т.е. медикаментозна терапия, PCI или CABG) стандартната продължителност на DAPT при тези пациенти е 12 месеца. Шестмесечна продължителност на терапията трябва да се има предвид при пациенти с висок хеморагичен риск, докато при пациенти с ACS, които са понесли DAPT без хеморагични усложнения може да се вземе предвид >12-месечна терапия.
- (9) **Пациенти с показания за перорална антикоагулация:** В сравнение със самостоятелната ОАС-терапия, добавянето на DAPT към терапията с ОАС води до най-малко двукратно до трикратно нарастване на хеморагичните усложнения. Следователно, тези пациенти трябва да се считат за пациенти с висок хеморагичен риск и показа-



нията за ОАС трябва да бъдат подложени на преоценка и тя трябва да бъде продължена, само при категорични показания. Продължителността на тройната терапия трябва да бъде ограничена до максимум 6 месеца или прекратена след изписване от болницата при отчитане на исхемичния (напр. сложност на лекуваната CAD, обхват на нетретираната болест, технически съображения свързани с прийоми използвани при имплантация на стента и получените резултати), както и на хеморагичния риск. В тази ситуация не се препоръчва употреба на тикагрелор или прасугрел.

- (10) Пациенти подлежащи на планова несърдечна хирургия след имплантация на коронарен стент: Трябва да се има предвид мултидисциплинарен тим от експерти за предоперативна оценка при пациенти с показания за DAPT преди планова хирургия. Планова хирургия изисква прекратяване на P2Y<sub>12</sub>-инхибитора трябва да се има предвид след минимум 1 месец, независимо от вида на стента, при условия че приемът на аспирин може да бъде продължен през целия периоперативен период. Ако е необходимо периоперативно да бъдат спрени и двете антитромбоцитни средства, може да се вземе предвид свързваща стратегия с кангрелор, тирофибан или ептифибатид, особено ако хирургията трябва да бъде извършена в рамките на 1 месец след имплантацията на стента.
- (11) Съображения свързани с пола и специални популации: При пациенти от мъжки и женски пол, както и при пациенти с и без захарен диабет, се препоръчва еднаква по

вид и продължителност DAPT. Пациенти с предшестваща стент-тромбоза, особено при липса на коригиреми причини, трябва да получат удължена DAPT. Удължен курс DAPT трябва да се има предвид и при пациенти с LEAD или които са били подложени на сложна PCI. При пациенти с достатъчно значими хеморагични усложнения по време на лечението се препоръчва преоценка на вида, дозата и продължителността на DAPT. При пациенти с активна хеморагия на фона на DAPT решение за спиране и на двата антитромботични средства, особено скоро след PCI, трябва да се вземе, само ако хеморагията е животозастрашаваща, а източникът не е лекуван или не може да бъде лекуван. В такъв рядко срещана ситуация пациентът трябва да бъде прехвърлен в център с възможности за първична PCI.

11. Почиващи на доказателства насоки „какво да правим и какво да не правим“
12. Уеб-приложение и придружаващ документ с клинични случаи

Всички Уеб-фигури, Уеб-таблица и придружаващият документ с клинични случаи са достъпни в European Heart Journal онлайн, а също и през уебсайта на ESC на адрес: [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

## 11. Почиващи на доказателства насоки „какво да правим и какво да не правим“

### Препоръки, които са от клас I или III при ниво на доказателственост A или B

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
<b>Препоръки за избор на P2Y<sub>12</sub> инхибитори и подходящ момент за приложението им</b>		
При пациенти с ACS се препоръчва тикагрелор (180 mg насищаща доза, 90 mg b.i.d.) на фона на аспирин, независимо от началната лечебна стратегия, включително и при пациенти с предшестващо лечение с клопидогрел (което трябва да бъде прекъснато при започване на тикагрелор), освен когато има противопоказания. <sup>c</sup>	I	B
При пациенти с ACS подложени на PCI се препоръчва прасугрел (60 mg насищаща доза, 10 mg o.d.) на фона на аспирин при P2Y <sub>12</sub> инхибитор-наивни пациенти с NSTEMI-ACS или първоначално консервативно лекуван STEMI с установяване на показания за PCI или при пациенти с STEMI подложени на незабавна коронарна катетеризация, освен когато има висок риск от животозастрашаваща хеморагия или други противопоказания. <sup>c</sup>	I	B
Предварително лечение с P2Y <sub>12</sub> инхибитор се препоръчва по принцип при пациенти, при които коронарната анатомия е изяснена и е взето решение да се извърши PCI, както и при пациенти с STEMI.	I	A
Клопидогрел (600 mg насищаща доза, 75 mg o.d.) на фона на аспирин се препоръчва при пациенти със стабилна CAD подложени на имплантация на коронарен стент и при пациенти с ACS, които не могат да получат тикагрелор или прасугрел, включително тези с предшестваща интракраниална хеморагия или показания за ОАС.	I	A
Клопидогрел (300 mg насищаща доза при пациенти на възраст ≥75 години, 75 mg o.d.) се препоръчва на фона на аспирин при пациенти със STEMI подложени на тромболиза.	I	A
При пациенти с NSTEMI-ACS, при които не е известна коронарната анатомия, не се препоръчва приложение на прасугрел.	III	B
<b>Мерки за свеждане до минимум на хеморагиите по време на двойна антитромбоцитна терапия</b>		
Препоръчва се радиален спрямо феморален достъп за коронарна ангиография и PCI, ако се извършват от опитен радиален оператор.	I	A
При пациенти лекувани с DAPT се препоръчва дневна доза аспирин 75–100 mg.	I	A
Препоръчва се PPI в комбинация с DAPT. <sup>d</sup>	I	B
Не се препоръчва рутинно изследване на тромбоцитната функция с цел съобразяване на антитромбоцитната терапия преди и след извършено стентирание.	III	A

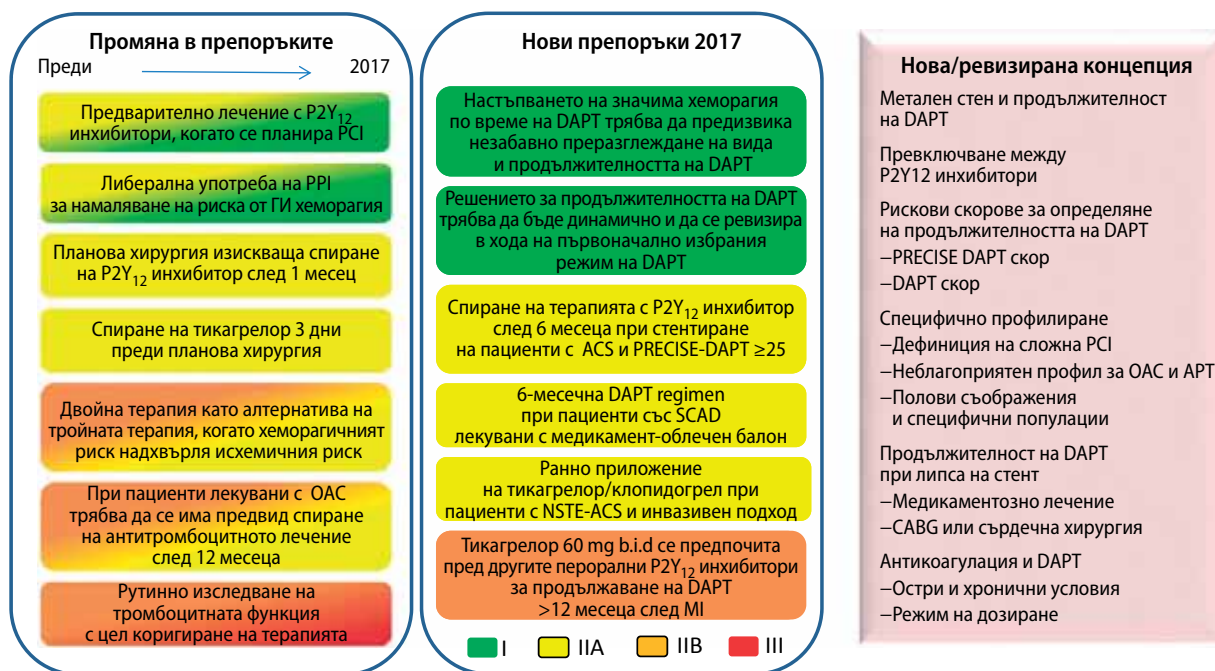
Продължение

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
<b>Превключване от един към друг перорален P2Y<sub>12</sub> инхибитор</b>		
При пациенти с ACS, които преди това са получавали клопидогрел, след хоспитализацията се препоръчва ранно превключване от клопидогрел към тикагрелор в насищаща доза 180 mg, независимо от момента на прием и насищащата доза клопидогрел, освен когато има противопоказания за тикагрелор. <sup>c</sup>	I	B
<b>Продължителност на двойната антитромбоцитна терапия при пациенти с остър коронарен синдром лекувани чрез перкутанна коронарна интервенция</b>		
При пациенти с ACS лекувани с имплантация на коронарен стент се препоръчва DAPT с P2Y <sub>12</sub> инхибитор на фона на аспирин за 12 месеца, освен когато има противопоказания, като прекомерен хеморагичен риск (т.е. PRECISE-DAPT ≥25).	I	A
<b>Продължителност на двойната антитромбоцитна терапия при пациенти с остър коронарен синдром подложени на медикаментозна терапия</b>		
При пациенти с ACS подложени само на медикаментозна терапия и получаващи DAPT се препоръчва терапията с P2Y <sub>12</sub> инхибитор (тикагрелор или клопидогрел) да продължи 12 месеца.	I	A
Тикагрелор се предпочита пред клопидогрел, освен когато хеморагичният риск надхвърля потенциалната исхемична полза.	I	B
Прасургел не се препоръчва при медикаментозна лекувани пациенти с ACS.	III	B
<b>Двойна антитромбоцитна терапия при пациенти подложени на планова сърдечна и несърдечна хирургия</b>		
Препоръчва се, ако хеморагичният риск го позволява, непрекъснат периоперативен прием на аспирин и възобновяване на препоръчаната антитромбоцитна терапия колкото е възможно по-рано след операцията.	I	B
При пациенти подлежащи на планова несърдечна операция не се препоръчва спиране на DAPT в рамките на първия месец от започването на лечението с нея.	III	B
<b>Съображения свързани с половата принадлежност</b>		
При пациенти от мъжки и женски пол се препоръчва еднаква по вид и продължителност DAPT.	I	A

<sup>a</sup> Клас на препоръките.<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.<sup>c</sup> Противопоказания за тикагрелор: предшестваща интракраниална хеморагия или продължаващи хеморагии. Противопоказания за прасургел: предшестваща интракраниална хеморагия, предшестващ исхемичен инсулт или TIA, или продължаващи хеморагии; прасургел не се препоръчва при пациенти на възраст ≥75 години или с телесно тегло <60 kg.<sup>d</sup> Въпреки че данните, че PPI не повишават риска от сърдечно-съдови събития, са получени с омепразол, на базата на проучвания за лекарствени взаимодействия омепразол и езомепразол изглежда имат най-висока склонност към клинично значими взаимодействия, докато пантопрозол и рабепразол показват най-ниска такава склонност.

ACS = остър коронарен синдром; CAD = коронарна артериална болест; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; NSTEMI-ACS = остър коронарен синдром без ST-елевация; OAC = перорален антикоагулант; PCI = перкутанна коронарна интервенция; PPI = инхибитор на протонната помпа; PRECISE-DAPT = PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy; STEMI = миокарден инфаркт с ST-елевация; TIA = транзитрна исхемична атака.

## Какво е новото във фокусираната актуализация на ESC 2017 върху DAPT?



ACS = остър коронарен синдром; АРТ = антитромбоцитна терапия; CABG = коронарна артериална байпас-хирургия; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; MI = миокарден инфаркт; NSTE = без елевация на ST-сегмента; ОАС = перорален антикоагулант; PCI перкутанна коронарна интервенция; PRECISE-DAPT = PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subseQuent Dual Anti Platelet Therapy; SCAD = стабилна коронарна артериална болест.

## 12. Уеб-приложение и придружаващ документ с клинични случаи

Всички Уеб-фигури, Уеб-таблица и придружаващият документ с клинични случаи са достъпни в European Heart Journal онлайн, а също и през уебсайта на ESC на адрес: [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

## 13. Приложение

**Комитет по практически препоръки (CPG) на ESC:** Stephan Windecker (Председател) (Швейцария), Victor Aboyans (Франция), Stefan Agewall (Норвегия), Emanuele Barbato (Италия), Héctor Bueno (Испания), Antonio Coca (Испания), Jean-Philippe Collet (Франция), Ioan Mircea Coman (Румъния), Veronica Dean (Франция), Victoria Delgado (Холандия), Donna Fitzsimons (Обединено кралство), Oliver Gaemperli (Швейцария), Gerhard Hindricks (Германия), Bernard Iung (Франция), Peter Jüni (Канада), Hugo A. Katus (Германия), Juhani Knuuti (Финландия), Patrizio Lancellotti (Белгия), Christophe Leclercq (Франция), Theresa McDonagh (Обединено кралство), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Полша), Dimitrios J. Richter (Гърция), Marco Roffi (Швейцария), Evgeny Shlyakhto (Русия), Iain A. Simpson (Обединено кралство) и Jose Luis Zamorano (Испания)

**Национални кардиологични дружества членове на ESC** участвали активно в процеса на ревизиране на 2017 ESC

### focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease in collaboration with EACTS:

**Австрия:** Austrian Society of Cardiology, Franz Xaver Roithinger; **Азербайджан:** Azerbaijan Society of Cardiology, Farid Aliyev; **Беларус:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Valeriy Stelmashok; **Белгия:** Belgian Society of Cardiology, Walter Desmet; **България:** Bulgarian Society of Cardiology, Arman Postadzhiyan; **Кипър:** Cyprus Society of Cardiology, Georgios P. Georghiou; **Чешка република:** Czech Society of Cardiology, Zuzana Motovska; **Дания:** Danish Society of Cardiology, Erik Lerkevang Grove; **Естония:** Estonian Society of Cardiology, Toomas Marandi; **Финландия:** Finnish Cardiac Society, Tuomas Kiviniemi; **Бивша югославска република Македония:** Macedonian Society of Cardiology, Sasko Kedev; **Франция:** French Society of Cardiology, Martine Gilard; **Германия:** German Cardiac Society, Steffen Massberg; **Гърция:** Hellenic Society of Cardiology, Dimitrios Alexopoulos; **Унгария:** Hungarian Society of Cardiology, Robert Gabor Kiss; **Исландия:** Icelandic Society of Cardiology, Ingibjorg Jona Gudmundsdottir; **Ирландия:** Irish Cardiac Society, Eugene P. McFadden; **Израел:** Israel Heart Society, Eli Lev; **Италия:** Italian Federation of Cardiology, Leonardo De Luca; **Казахстан:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Akhmetzhan Sugraliyev; **Косово:** Kosovo Society of Cardiology, Edmond Haliti; **Киргизстан:** Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov; **Латвия:** Latvian Society of Cardiology, Gustavs Latkovskis; **Литва:** Lithuanian Society of Cardiology, Birute Petrauskienė; **Люксембург:** Luxembourg Society of Cardiology, Steve Huijnen; **Малта:** Maltese Cardiac Society, Caroline Jane Magri; **Мароко:** Moroccan Society of Cardiology, Rhizlan Cherradi; **Холандия:**

Netherlands Society of Cardiology, Jurrien M Ten Berg; **Норвегия:** Norwegian Society of Cardiology, Jan Eritslund; **Полша:** Polish Cardiac Society, Andrzej Budaj; **Португалия:** Portuguese Society of Cardiology, Carlos Tavares Aguiar; **Руска федерация:** Russian Society of Cardiology, Dmitry Duplyakov; **Сан Марино:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Сърбия:** Cardiology Society of Serbia, Nebojsa M. Antonijevic; **Словакия:** Slovak Society of Cardiology, Zuzana Motovska; **Словения:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Испания:** Spanish Society of Cardiology, Antonio Tello Montoliu; **Швеция:** Swedish Society of Cardiology, Christoph Varenhorst; **Швейцария:** Swiss Society of Cardiology, Dimitri Tsakiris; **Тунис:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Faouzi Addad; **Турция:** Turkish Society of Cardiology, Sinan Aydogdu; **Украйна:** Ukrainian Association of Cardiology, Alexander Parkhomenko; **Обединено кралство:** British Cardiovascular Society, Tim Kinnaird.

## 14. Източници

- Population Division. Department of Economic and Social Affairs. United Nations. Revision of World Population Prospects. <https://esa.un.org/unpd/wpp/>.
- Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasin R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;**334**:1084–1089.
- McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, Suddath WO, Weissman NJ, Torguson R, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, Seruys PW. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;**364**:1519–1521.
- Valgimigli M, Costa F, Byrne R, Haude M, Baumbach A, Windecker S. Dual anti-platelet therapy duration after coronary stenting in clinical practice: results of an EAPCI survey. *EuroIntervention* 2015;**11**:68–74.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Despres JP, Fullerton HJ, Howard VJ, HuffmanMD, Isasi CR, Jimenez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER III, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, 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.
- Bueno H, Fernandez-Aviles F. Use of risk scores in acute coronary syndromes. *Heart* 2012;**98**:162–168.
- Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;**284**:835–842.
- Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, Akkerhuis KM, Harrington RA, Deckers JW, Armstrong PW, Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. 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**:2557–2567.
- Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr, Granger CB. 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**:1091.
- Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, Pollack CV Jr, Peterson ED, Alexander KP. 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**:1873–1882.
- Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, Parise H, Fahy M, Manoukian SV, Feit F, Ohman ME, Witzencbichler B, Guagliumi G, Lansky AJ, Stone GW. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:2556–2566.
- Mathews R, Peterson ED, Chen AY, Wang TY, Chin CT, Fonarow GC, Cannon CP, Rumsfeld JS, Roe MT, Alexander KP. In-hospital major bleeding during ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction care: derivation and validation of a model from the ACTION Registry(R)-GWTG. *Am J Cardiol* 2011;**107**:1136–1143.
- Costa F, Tijssen JG, Ariotti S, Giatti S, Moscarella E, Guastaroba P, De Palma R, Ando G, Oreto G, Zijlstra F, Valgimigli M. 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**:e002524.
- Mahaffey KW, Yang Q, Pieper KS, Antman EM, White HD, Goodman SG, Cohen M, Kleiman NS, Langer A, Aylward PE, Col JJ, Reist C, Ferguson JJ, Califf RM, 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**:310–316.
- Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand SL, Gershlick AH, Cohen DJ, Spertus JA, Steg PG, Cutlip DE, Rinaldi MJ, Camenzind E, Wijns W, Apruzzese PK, Song Y, Massaro JM, Mauri L, 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**:1735–1749.
- Baber U, Mehran R, Giustino G, Cohen DJ, Henry TD, Sartori S, Ariti C, Litherland C, Dangas G, Gibson CM, Krucoff MW, Moliterno DJ, Kirtane AJ, Stone GW, Colombo A, Chieffo A, Kini AS, Witzencbichler B, Weisz G, Steg PG, Pocock S. Coronary thrombosis and major bleeding after PCI with drug-eluting stents: risk scores from PARIS. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:2224–2234.
- Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzencbichler B, Henry TD, Kini AS, Stuckey T, Cohen DJ, Berger PB, Iakovou I, Dangas G, Waksman R, Antonucci D, Sartori S, Krucoff MW, Hermiller JB, Shawl F, Gibson CM, Chieffo A, Alu M, Moliterno DJ, Colombo A, Pocock S. Cessation of dual anti-platelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet* 2013;**382**:1714–1722.
- Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Raber L, Ferres F, Pilgrim T, Hong MK, Kim HS, Colombo A, Steg G, Zanchin T, Palmerini T, Wallentin L, Bhatt DL, Stone GW, Windecker S, Steyerberg EW, Valgimigli M. 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**:1025–1034.
- Koskinas KC, Raber L, Zanchin T, Wenaweser P, Stortecky S, Moschovitis A, Khattab AA, Pilgrim T, Blochlinger S, Moro C, Juni P, Meier B, Heg D, Windecker S. Clinical impact of gastrointestinal bleeding in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;**8**(5):e002053.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;**361**:1045–1057.
- Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000;**102**:624–629.
- Campo G, Valgimigli M, Gemmati D, Percoco G, Catozzi L, Frangione A, Federici F, Ferrarini S, Tebaldi M, Luccarelli S, Parrinello G, Ferrari R. Poor responsiveness to clopidogrel: drug-specific or class-effect mechanism? Evidence from a clopidogrel-to-ticlopidine crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:1132–1137.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM, TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;**357**:2001–2015.
- Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau JC, Boden WE, Gurbel PA, Ruzyllo W, Dalby AJ, McGuire DK, Leiva-Pons JL, Parkhomenko A, Gottlieb S, Topacio GO, Hamm C, Pavlides G, Goudev AR, Oto A, Tseng CD, Merkely B, Gasparovic V, Corbalan R, Cinteza M, McLendon RC, Winters KJ, Brown EB, Likhnygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM; TRILOGY ACS Investigators TA. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;**367**:1297–1309.
- Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, ten Berg JM, Miller DL, Costigan TM, Goedicke J, Silvain J, Angioli P, Legutko J, Niethammer M, Motovska Z, Jakubowski JA, Cayla G, Visconti LO, Vicaut E, Widimsky P. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013;**369**:999–1010.
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DJ, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM, DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;**371**:2155–2166.
- Garratt KN, Weaver WD, Jenkins RP, Pow TK, Mauri L, Kereiakes DJ, Winters KJ, Kristen T, Allocco DJ, Lee DP. Prasugrel plus aspirin beyond 12 months is associated with improved outcomes after TAXUS Liberté. paclitaxel-eluting coronary stent placement. *Circulation* 2015;**131**:62–73.
- Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, Cantor WJ, Cequier A, Chetibi M, Goodman SG, Hammett CJ, Huber K, Janzon M, Merkely B, Storey RF, Zeymer U, Stibbe O, Ecollan P, Heutz WM, Swahn E, Collet JP, Willems FF, Baradat C, Licour M, Tsatsaris A, Vicaut E, Hamm CW. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014;**371**:1016–1027.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P,



- Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;**372**:1791–1800.
30. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, Sulimov V, Rosell Ortiz F, Ostojic M, Welsh RC, Carvalho AC, Nanas J, Arntz HR, Halvorsen S, Huber K, Grajek S, Fresco C, Bluhmki E, Regelin A, Vandenberghe K, Bogaerts K, Van de Werf F; STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;**368**:1379–1387.
  31. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E, 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**:1179–1189.
  32. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS. Addition of clopidogrel to aspirin in 45, 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;**366**:1607–1621.
  33. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, Antman EM, 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**:723–731.
  34. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borgers MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Carej S, Casselman F, Cuisset T, Erol C, Fitzsimons D, Halle M, Hamm C, Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lip GY, Piepoli MF, Richter D, Rosemann T, Sechtem U, Steg PG, Vrints C, Luis Zamora J. 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**:267–315.
  35. Valgimigli M. Pretreatment with P2Y12 inhibitors in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome is clinically justified. *Circulation* 2014;**130**:1891–1903; discussion 1903.
  36. Collet JP, Silvain J, Bellemain-Appaix A, Montalescot G. Pretreatment with P2Y12 inhibitors in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome: an outdated and harmful strategy. *Circulation* 2014;**130**:1904–1914; discussion 1914.
  37. Rollini F, Franchi F, Angiolillo DJ. Switching P2Y12-receptor inhibitors in patients with coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol* 2016;**13**:11–27.
  38. Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, Cucherat M, Beygui F, Barthelemy O, Collet JP, Jacq L, Bernasconi F, Montalescot G; 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**:2507–2516.
  39. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, Fry ET, DeLago A, Wilmer K, Topol EJ. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;**288**:2411–2420.
  40. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, 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**:494–502.
  41. Steg PG, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Atar D, Badimon L, Bassand JP, De Caterina R, Eikelboom JA, Gulba D, Hamon M, Helft G, Fox KA, Kristensen SD, Rao SV, Verheugt FW, Widimsky P, Zeymer U, Collet JP. 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**:1854–1864.
  42. Valgimigli M, Costa F, Likhnygina Y, Clare R, Wallentin L, Moliterno D, Armstrong P, White H, Held C, Aylward P, Van de Werf F, Harrington R, Mahaffey K, Tricoci P. 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**:804–810.
  43. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, Rubattelli P, Briguori C, Ando G, Repetto A, Limbruno U, Cortese B, Sganzerla P, Lupi A, Galli M, Colangelo S, Ierna S, Ausiello A, Presbitero P, Sardella G, Varbella F, Esposito G, Santarelli A, Tresoldi S, Nazzaro M, Zingarelli A, de Cesare N, Rigattieri S, Tosi P, Palmieri C, Brugaletta S, Rao SV, Heg D, Rothenbuehler M, Vranckx P, Juni P; MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2015;**385**:2465–2476.
  44. Ferrante G, Rao SV, Juni P, Da Costa BR, Reimers B, Condorelli G, Anzuini A, Jolly SS, Bertrand OF, Krucoff MW, Windecker S, Valgimigli M. 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**:1419–1434.
  45. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;**324**:71–86.
  46. Lorenz RL, Schacky CV, Weber M, Meister W, Kotzur J, Reichardt B, Theisen K, Weber PC. Improved aortocoronary bypass patency by low-dose aspirin (100 mg daily). Effects on platelet aggregation and thromboxane formation. *Lancet* 1984;**1**:1261–1264.
  47. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, Diaz R, Commerford PJ, Valentin V, Yusuf S. 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**:1682–1687.
  48. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, Bhatt DL, Topol EJ. 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**:1218–1222.
  49. Jolly SS, Pogue J, Haladyn K, Peters RJ, Fox KA, Avezum A, Gersh BJ, Rupprecht HJ, Yusuf S, Mehta SR. Effects of aspirin dose on ischaemic events and bleeding after percutaneous coronary intervention: insights from the PCI-CURE study. *Eur Heart J* 2009;**30**:900–907.
  50. Xian Y, Wang TY, McCoy LA, Effron MB, Henry TD, Bach RG, Zettler ME, Baker BA, Fonarow GC, Peterson ED. 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**:174–181.
  51. Steinhubl SR, Bhatt DL, Brennan DM, Montalescot G, Hankey GJ, Eikelboom JW, Berger PB, Topol EJ, CHARISMA Investigators. Aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding. *Ann Intern Med* 2009;**150**:379–386.
  52. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani AE, White HD, Chrolavicius S, Gao P, Fox KA, Yusuf S. 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**:1233–1243.
  53. Montalescot G, Drobinski G, Maclouf J, Maillot F, Salloum J, Ankril A, Kazatchkine M, Eugene L, Thomas D, Grosgeogay Y. Evaluation of thromboxane production and complement activation during myocardial ischemia in patients with angina pectoris. *Circulation* 1991;**84**:2054–2062.
  54. Patrono C, Ciabattini G, Patrignani P, Pugliese F, Filabozzi P, Catella F, Davi G, Forni L. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation* 1985;**72**:1177–1184.
  55. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, Becker RC, Storey RF, Angiolillo DJ, Held C, Cannon CP, James S, Pieper KS, Horrow J, Harrington RA, Wallentin L. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2011;**124**:544–554.
  56. Aradi D, Kirtane A, Bonello L, Gurbel PA, Tantry US, Huber K, Freynhofer MK, ten Berg J, Janssen P, Angiolillo DJ, Siller-Matula JM, Marcucci R, Patti G, Mangiacapra F, Valgimigli M, Morel O, Palmerini T, Price MJ, Cuisset T, Kastrati A, Stone GW, Sibbing D. 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**:1762–1771.
  57. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, Bhatt DL, Cattaneo M, Collet JP, Cuisset T, Gachet C, Montalescot G, Jennings LK, Kereiakes D, Sibbing D, Trenk D, Van Werkum JW, Paganelli F, Price MJ, Waksman R, Gurbel PA, the 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**:919–933.
  58. Collet JP, Cuisset T, Range G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, Henry P, Motreff P, Carrie D, Boueri Z, Belle L, Van Belle E, Rousseau H, Aubry P, Monsegu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Barthelemy O, Beygui F, Silvain J, Vicaut E, Montalescot G. Bedside monitoring to adjust anti-platelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012;**367**:2100–2109.
  59. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo DJ, Muller U, Richardt G, Jakubowski JA, Neumann FJ. 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**:2159–2164.
  60. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, Stillabower ME, Aragon JR, Kandzari DE, Stinis CT, Lee MS, Manoukian SV, Cannon CP, Schork NJ, Topol EJ, GRAVITAS Investigators. Standard-vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* for 2011;**305**:1097–1105.
  61. Montalescot G, Vicaut E, Collet JP. Bedside monitoring of antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2013;**368**:871–872.
  62. Lim GB. Antiplatelet therapy. ARCTIC leaves platelet testing out in the cold. *Nat Rev Cardiol* 2013;**10**:2.
  63. De Miguel Castro A, Nieto AD, Perez de Prado A. Letter by De Miguel Castro et al regarding article, "Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the gauging responsiveness with a VerifyNow P2Y12 assay: impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial". *Circulation* 2012;**125**:e570; author reply e571–572.
  64. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, Leclercq F, Manzo-Silberman S, Saint-Etienne C, Delarche N, Bellemain-Appaix A, Range G, El Mahmoud R, Carrie D, Belle L,

- Souteyrand G, Aubry P, Sabouret P, du Fretoy XH, Beygui F, Bonnet JL, Lattuca B, Pouillot C, Varenne O, Boueri Z, Van Belle E, Henry P, Motreff P, Elhadad S, Salem JE, Abtan J, Rousseau H, Collet JP, Vicaut E, Montalescot G. 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**:2015–2022.
65. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, Cannon CP, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, Horne BD, Hulot JS, Kastrati A, Montalescot G, Neumann FJ, Shen L, Sibbing D, Steg PG, Trenk D, Wiviott SD, Sabatine MS. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010;**304**:1821–1830.
66. Collet JP, Kerneis M, Hulot JS, O'Connor SA, Silvain J, Mansencal N, Brugier D, Abtan J, Barthelemy O, Vignalou JB, Payot L, Rousseau H, Vicaut E, Montalescot G. Point-of-care genetic profiling and/or platelet function testing in acute coronary syndrome. *Thromb Haemost* 2016;**115**:382–391.
67. Roberts JD, Wells GA, Le May MR, Labinaz M, Glover C, Froeschl M, Dick A, Marquis JF, O'Brien E, Goncalves S, Druce I, Stewart A, Gollob MH, So DY. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial. *Lancet* 2012;**379**:1705–1711.
68. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, Dancott CM, Pakyz R, Trantry US, Gibson Q, Pollin TI, Post W, Parsa A, Mitchell BD, Faraday N, Herzog W, Gurbel PA. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009;**302**:849–857.
69. Hochholzer W, Trenk D, Fromm MF, Valina CM, Stratz C, Bestehorn HP, Buttner HJ, Neumann FJ. 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**:2427–2434.
70. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GY, Verheugt FW, Huber K, Grove EL, Morais J, Husted S, Wassmann S, Rosano G, Atar D, Pathak A, Kjeldsen K, Storey RF. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J* 2013;**34**:1708–1713, 1713a–1713b.
71. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, Lau GK, Wong WM, Yuen MF, Chan AO, Lai CL, Wong J. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;**346**:2033–2038.
72. Taha AS, McCloskey C, Prasad R, Bezlyak V. 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**:119–125.
73. Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT, Salazar DE, Winters KJ. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2008;**48**:475–484.
74. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, Schomig A, Kastrati A, von Beckerath N. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009;**101**:714–719.
75. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, Mansourati J, Mottier D, Abgrall JF, Boschat J. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:256–260.
76. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hautvast RW, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiviott SD. 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**:989–997.
77. Norgard NB, Mathews KD, Wall GC. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother* 2009;**43**:1266–1274.
78. Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, Ghebremariam YT, Iyer SV, Marcus J, Nead KT, Cooke JP, Leeper NJ. Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. *PLoS One* 2015;**10**:e0124653.
79. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;**363**:1909–1917.
80. Gargiulo G, Costa F, Ariotti S, Biscaglia S, Campo G, Esposito G, Leonardi S, Vranckx P, Windecker S, Valgimigli M. 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 Y trial. *Am Heart J* 2016;**174**:95–102.
81. Goodman SG, Clare R, Pieper KS, Nicolau JC, Storey RF, Cantor WJ, Mahaffey KW, Angiolillo DJ, Husted S, Cannon CP, James SK, Kilhamn J, Steg PG, Harrington RA, Wallentin L; 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**:978–986.
82. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH, French J, Held C, Morrow J, Husted S, Lopez-Sendon J, Lassila R, Mahaffey KW, Storey RF, Harrington RA, Wallentin L. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2011;**32**:2933–2944.
83. de la Caba Ortiz C, Arguelles Arias F, Martin de Argila de Prados C, Judez Gutierrez J, Linares Rodriguez A, Ortega Alonso A, Rodriguez de Santiago E, Rodriguez-Tellez M, Vera Mendoza MI, Aguilera Castro L, Alvarez Sanchez A, Andrade Bellido RJ, Bao Perez F, Castro Fernandez M, Giganto Tome F. Proton-pump inhibitors adverse effects: a review of the evidence and position statement by the Sociedad Espanola de Patologia Digestiva. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;**108**:207–224.
84. Kerneis M, Silvain J, Abtan J, Cayla G, O'Connor SA, Barthelemy O, Vignalou JB, Beygui F, Brugier D, Martin R, Collet JP, Montalescot G. Switching acute coronary syndrome patients from prasugrel to clopidogrel. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;**6**:158–165.
85. Stone GW, Witzencbichler B, Weisz G, Rinaldi MJ, Neumann FJ, Metzger DC, Henry TD, Cox DA, Duffy PL, Mazzaferri E, Gurbel PA, Xu K, Parise H, Kirtane AJ, Brodie BR, Mehran R, Stuckey TD, 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**:614–623.
86. Moukarbel GV, Bhatt DL. Antiplatelet therapy and proton pump inhibition: clinician update. *Circulation* 2012;**125**:375–380.
87. Fortuna LA, Pawloski PA, Parker ED, Trower NK, Kottke TE. 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**:13–19.
88. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, Keltai M, Khurmi NS, Kontny F, Lewis BS, Steg PG, Storey RF, Wojdyla D, Wallentin L; 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**:283–293.
89. Bagai A, Peterson ED, Honeycutt E, Efron MB, Cohen DJ, Goodman SG, Anstrom KJ, Gupta A, Messenger JC, Wang TY. 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**:499–508.
90. Clemmensen P, Grieco N, Ince H, Danchin N, Goedicke J, Ramos Y, Schmitt J, Goldstein P. 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**:220–229.
91. Alexopoulos D, Xanthopoulos I, Deftereos S, Sitafidis G, Kanakakis I, Hamilos M, Angelidis C, Petousis S, Stakos D, Parisis H, Vavouranakis M, Davlourous P, Goudevenos J, Stefanadis C. 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**:68–76 e2.
92. Franchi F, Faz GT, Rollini F, Park Y, Cho JR, Thano E, Hu J, Kureti M, Aggarwal N, Durairaj A, Been L, Zenni MM, Guzman LA, Suryadevara S, Antoun P, Bass TA, Angiolillo DJ. Pharmacodynamic effects of switching from prasugrel to ticagrelor: results of the prospective, randomized SWAP-3 study. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;**9**:1089–1098.
93. Angiolillo DJ, Curzen N, Gurbel P, Vaitkus P, Lipkin F, Li W, Jakubowski JA, Zettler M, Efron MB, Trenk D. 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**:1500–1509.
94. Angiolillo DJ, Saucedo JF, Deraad R, Frelinger AL, Gurbel PA, Costigan TM, Jakubowski JA, Ojeh CK, Efron MB, 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**:1017–1023.
95. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhilb SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ, CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;**354**:1706–1717.
96. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H, Vrolix M, Missault L, Chierchia S, Casaccia M, Niccoli L, Oto A, White C, Webb-Peploe M, Van Belle E, McFadden EP. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. *Circulation* 1998;**98**:1597–1603.
97. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, Kiemeneij F, Emanuelsson H, Fontanelli A, Pieper M, Wesseling T, Sagnard L. 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**:2126–2132.
98. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, Windecker S, Rinaldi MJ, Gershlick AH, Cutlip DE, Cohen DJ, Tanguay JF, Jacobs A, Wiviott SD, Massaro JM, Iancu AC, Mauri L, DAPT Study Investigators. Benefits and risks of extended duration dual

- anti-platelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:2211–2221.
99. Costa F, Vranckx P, Leonardi S, Moscarella E, Ando G, Calabro P, Oretto G, Zijlstra F, Valgimigli M. 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**:1242–1251.
  100. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, Han KR, Choi JH, Choi SH, Kang HJ, Koo BK, Ahn T, Yoon JH, Jeong MH, Hong TJ, Chung WY, Choi YJ, Hur SH, Kwon HM, Jeon DW, Kim BO, Park SH, Lee NH, Jeon HK, Jang Y, Kim HS. 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**:505–513.
  101. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumschitz C, Castricola F, Colombo F, Tebaldi M, Fuca G, Kubbajeh M, Cangiano E, Minarelli M, Scalone A, Cavazza C, Frangione A, Borghesi M, Marchesini J, Parrinello G, Ferrari R. Short-versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012;**125**:2015–2026.
  102. Gilard M, Barragan P, Noryani AA, Noor HA, Majwal T, Hovasse T, Castellani P, Schneeberger M, Maillard L, Bressolette E, Wojcik J, Delarche N, Blanchard D, Jouve B, Ormezzano O, Paganelli F, Levy G, Sainsous J, Carrie D, Furber A, Berland J, Daremout O, Le Breton H, Lyuyx-Bore A, Gommeaux A, Cassat C, Kermaecq A, Cazaux P, Druelles P, Dauphin R, Armengaud J, Dupouy P, Champagnac D, Ohlmann P, Endresen K, Benamer H, Kiss RG, Ungi I, Bosch J, Morice MC. 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**:777–786.
  103. Colombo A, Chieffo A, Frasieri A, Garbo R, Masotti-Centol M, Salvatella N, Oteo Dominguez JF, Steffanon L, Tarantini G, Presbitero P, Menozzi A, Pucci E, Mauri J, Cesana BM, Giustino G, Sardella G. 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**:2086–2097.
  104. Schulz-Schupke S, Byrne RA, Ten Berg JM, Neumann FJ, Han Y, Adriaenssens T, Tolg R, Seyfarth M, Maeng M, Zrenner B, Jacobshagen C, Mudra H, von Hohenberg E, Wöhrle J, Angiolillo DJ, von Merzljak B, Rifatov N, Kufner S, Morath T, Feuchtenberger A, Ibrahim T, Janssen PW, Valina C, Li Y, Desmet W, Abdel-Wahab M, Tiroch K, Hengstenberg C, Bernlochner I, Fischer M, Schunkert H, Laugwitz KL, Schomig A, Mehilli J, Kastrati A. 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**:1252–1263.
  105. Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, Choi D, Kang TS, Park BE, Kang WC, Lee SH, Yoon JH, Hong BK, Kwon HM, Jang Y. 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**:1340–1348.
  106. Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV, King SB III, Negoita M, Liu M, de Paula JE, Mangione JA, Meireles GX, Castello HJ Jr, Nicoleta EL Jr, Perin MA, Devito FS, Labrunie A, Salvadori D Jr, Gusmao M, Stacico R, Costa JR Jr, de Castro JP, Abizaid AS, Bhatt DL. OPTIMIZE Trial investigators. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA* 2013;**310**:2510–2522.
  107. Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, Della Riva D, Biondi-Zoccai G, Feres F, Abizaid A, Hong MK, Kim BK, Jang Y, Kim HS, Park KW, Genereux P, Bhatt DL, Orlandi C, De Servi S, Petrou M, Rapezzi C, Stone GW. 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**:2371–2382.
  108. Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, Kolodziejczak M, Buffon A, Brouwer M, Costa F, Kowalewski M, Parati G, Lip GY, Kelm M, Valgimigli M. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2015;**350**:h1618.
  109. Giustino G, Baber U, Sartori S, Mehran R, Mastorisi I, Kini AS, Sharma SK, Pocock SJ, Dangas GD. 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**:1298–1310.
  110. Mauri L, Yeh RW, Kereiakes DJ. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2015;**372**:1373–1374.
  111. Lee CW, Ahn JM, Park DW, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, Park SW, Han S, Lee SG, Seung IW, Rha SW, Jeong MH, Lim DS, Yoon JH, Hur SH, Choi YS, Yang JY, Lee NH, Kim HS, Lee BK, Kim KS, Lee SU, Chae JK, Cheong SS, Suh IW, Park HS, Nah DY, Jeon DS, Seung KB, Lee K, Jang JS, Park SJ. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2014;**129**:304–312.
  112. Collet JP, Silvain J, Barthelemy O, Range G, Cayla G, Van Belle E, Cuisset T, Elhadad S, Schiele F, Lhoest N, Ohlmann P, Carrie D, Rousseau H, Aubry P, Monsegu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Beygui F, Vicaut E, Montalescot G. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. *Lancet* 2014;**384**:1577–1585.
  113. Bittl JA, Baber U, Bradley SM, Wijesundera DN. 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**:1116–1139.
  114. Valgimigli M, Borghesi M, Tebaldi M, Vranckx P, Parrinello G, Ferrari R. 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**:909–919.
  115. Hermiller JB, Krucoff MW, Kereiakes DJ, Windecker S, Steg PG, Yeh RW, Cohen DJ, Cutlip DE, Massaro JM, Hsieh WH, Mauri L, DAPT Study Investigators. Benefits and risks of extended dual antiplatelet therapy after everolimus-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;**9**:138–147.
  116. Sharma A, Sharma SK, Vallakati A, Garg A, Lavie CJ, Mukherjee D, Marmur JD. Duration of dual antiplatelet therapy after various drug-eluting stent implantation. *Int J Cardiol* 2016;**215**:157–166.
  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**:353–364.
  118. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, Litt MR, Kini A, Kabour A, Marx SO, Popma JJ, McGreevy R, Zhang Z, Simonton C, Stone GW, ABSORB III Investigators. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2015;**373**:1905–1915.
  119. Cassese S, Byrne RA, Ndrepepa G, Kufner S, Wiebe J, Repp J, Schunkert H, Fusaro M, Kimura T, Kastrati A. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2016;**387**:537–544.
  120. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, Cequier A, Carrie D, Piek JJ, Van Boven AJ, Dominici M, Dudek D, McClean D, Helqvist S, Haude M, Reith S, de Sousa Almeida M, Campo G, Iniguez A, Sabate M, Windecker S, Onuma Y. 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**:2479–2491.
  121. R'aber L, Brugaletta S, Yamaji K, O'Sullivan CJ, Otsuki S, Koppala T, Taniwaki M, Onuma Y, Freixa X, Eberli FR, Serruys PW, Joner M, Sabate M, Windecker S. Very late scaffold thrombosis: intracoronary imaging and histopathological and spectroscopic findings. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:1901–1914.
  122. Alfonso F, Perez-Vizcaino MJ, Cardenas A, Garcia del Blanco B, Garcia-Touchard A, Lopez-Minguez JR, Benedicto A, Masotti M, Zueco J, Iniguez A, Velazquez M, Moreno R, Mainar V, Dominguez A, Pomar F, Melgares R, Rivero F, Jimenez-Quevedo P, Gonzalo N, Fernandez C, Macaya C. 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**:23–33.
  123. Xu B, Gao R, Wang J, Yang Y, Chen S, Liu B, Chen F, Li Z, Han Y, Fu G, Zhao Y, Ge J. 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**:204–211.
  124. Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, Pinieck S, Wolff B, Tiroch K, Schulz S, Fusaro M, Ott I, Ibrahim T, Hausleiter J, Valina C, Pache J, Laugwitz KL, Massberg S, Kastrati A. 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**:461–467.
  125. Wöhrle J, Zadura M, Mobius-Winkler S, Leschke M, Opitz C, Ahmed W, Barragan P, Simon JP, Cassel G, Scheller B. 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 B, Xu K, Guan C, Jing Q, Zheng Q, Li X, Zhao X, Wang H, Zhao X, Li X, Yu P, Zang H, Wang Z, Cao X, Zhang J, Pang W, Li J, Yang Y, Dangas GD. Six versus 12 months of dual antiplatelet therapy after implantation of biodegradable polymer sirolimus-eluting stent: randomized substudy of the I-LOVEIT 2 trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;**9**:e003145.
  127. Hong SJ, Shin DH, Kim JS, Kim BK, Ko YG, Choi D, Her AY, Kim YH, Jang Y, Hong MK. 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**:1438–1446.
  128. Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Gershlick AH, Darius H, Meredith IT, Ormiston J, Tanguay JF, Windecker S, Garratt KN, Kandzari DE, Lee DP, Simon DJ, Iancu AC, Trebacz J, Mauri L. 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**:1113–1121.
  129. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrie D, Naber C, Lipiecki J, Richardt G, Iniguez A, Brunel P, Valdes-Chavarri M, Garot P, Talwar S, Berland J, Abdellaoui M, Eberli F, Oldroyd K, Zambahari R, Gregson J, Greene S, Stoll HP, Morice MC, LEADERS FREE Investigators. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 2015;**373**:2038–2047.
  130. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, McFadden E, Colangelo S, Campo G, Tebaldi M, Ungi I, Tondi S, Roffi M, Menozzi A, de Cesare N, Garbo R, Meliga E, Testa L, Gabriel HM, Airolidi F, Ferlini M, Liistro F, Dellavalle A, Vranckx P, Briguori C, ZEUS Investigators. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in urgent drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:805–815.
  131. Valgimigli M, Sabate M, Kaiser C, Brugaletta S, de la Torre Hernandez JM, Galati S, Cequier A, Eberli F, de Belder A, Serruys PW, Ferrante G. 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**:g6427.
132. Bonaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygard O, Nilsen DW, Kløw NE, Uchto M, Trovik T, Bendz B, Stavnes S, Bjørnerheim R, Larsen AI, Slette M, Steigen T, Jakobsen OJ, Bleie O, Fossum E, Hanssen TA, Dahl-Eriksen O, Njølstad I, Rasmussen K, Wilsgaard T, Nordrehaug JE, Norstent Investigators. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016;**375**:1242–1252.
  133. Alfonso F, Perez-Vizcaino MJ, Cardenas A, Garcia Del Blanco B, Seidelberger B, Iniguez A, Gomez-Recio M, Masotti M, Velazquez MT, Sanchis J, Garcia-Touchard A, Zueco J, Bethencourt A, Melgares R, Cequier A, Dominguez A, Mainar V, Lopez-Minguez JR, Moreu J, Marti V, Moreno R, Jimenez-Quevedo P, Gonzalo N, Fernandez C, Macaya C. 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**:1378–1386.
  134. Byrne RA, Serruys PW, Baumbach A, Escaned J, Fajadet J, James S, Joner M, Oktay S, Juni P, Kastrati A, Sianos G, Stefanini GG, Wijns W, Windecker S. 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**:2608–2620.
  135. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Fabry-Ribaudo L, Hu T, Topol EJ, Fox KA, CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:1982–1988.
  136. Wiviott SD, White HD, Ohman EM, Fox KA, Armstrong PW, Prabhakaran D, Hafley G, Lokhnygina Y, Boden WE, Hamm C, Clemmensen P, Nicolau JC, Menozzi A, Ruzyllo W, Widimsky P, Oto A, Leiva-Pons J, Pavlides G, Winters KJ, Roe MT, Bhatt DL. 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**:605–613.
  137. Scirica BM, Bonaca MP, Braunwald E, De Ferrari GM, Isaza D, Lewis BS, Mehrhof F, Merlini PA, Murphy SA, Sabatine MS, Tendera M, Van de Werf F, Wilcox R, Morrow DA, 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**:1317–1324.
  138. Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J, Seyfarth M, Neumann FJ, Schomig A, Kastrati A. 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**:690–697.
  139. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, Storey RF, Cohen M, Im K, Oude Ophuis T, Budaj A, Goto S, Lopez-Sendon J, Diaz R, Dalby A, Van de Werf F, Ardissino D, Montalescot G, Aylward P, Magnani G, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. 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**:1133–1142.
  140. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PG, Cohen M, Kuder J, Goodrich E, Nicolau JC, Parkhomenko A, Lopez-Sendon J, Dellborg M, Dalby A, Spinar J, Aylward P, Corbalan R, Abola MT, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:2719–2728.
  141. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Costa F, Lee CW, Mauri L, Valgimigli M, Park SJ, Montalescot G, Sabatine MS, Braunwald E, Bhatt DL. 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**:390–399.
  142. Costa F, Adamo M, Ariotti S, Navarese EP, Biondi-Zoccai G, Valgimigli M. 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.
  143. Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, Reggiani LB, Ferres F, Abizaid A, Gilard M, Morice M, Valgimigli M, Hong M, Kim B, Jang Y, Kim H, Park KW, Colombo A, Chieffo A, Sangiorgi D, Biondi-Zoccai G, Genereux P, Angelini GD, White, Bhatt DL, Stone GW. Three, six or twelve months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. *Eur Heart J* 2017;**38**:1034–1043.
  144. Magnani G, Storey RF, Steg G, Bhatt DL, Cohen M, Kuder J, Im K, Aylward P, Ardissino D, Isaza D, Parkhomenko A, Goudev AR, Dellborg M, Kontny F, Corbalan R, Medina F, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, Bonaca MP. 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**:400–408.
  145. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, Im K, Murphy SA, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, Steg PG. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:2732–2740.
  146. Vranckx P, Valgimigli M, Windecker S, Steg PG, Hamm C, Juni P, Garcia-Garcia HM, van Es GA, Serruys PW. 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* 2015;**12**:1239–1245.
  147. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, Yusuf S. 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**:1202–1208.
  148. Verma S, Goodman SG, Mehta SR, Lattar DA, Ruel M, Gupta M, Yanagawa B, Al-Omran M, Gupta N, Teoh H, Friedrich JO. 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.
  149. Joyce LD. Dual anti-platelet therapy after coronary artery bypass grafting: is there any benefit? A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg* 2013;**28**:109–116.
  150. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, Harrington RA, Horrow J, Husted S, James SK, Mahaffey KW, Nicolau JC, Scirica BM, Storey RF, Vintila M, Ycas J, Wallentin L. 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**:672–684.
  151. Smith PK, Goodnough LT, Levy JH, Poston RS, Short MA, Weerakkody GJ, Lenarz LA. 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**:388–396.
  152. Hansson EC, Jideus L, Aberg B, Bjursten H, Dreifaldt M, Holmgren A, Ivert T, Nozohoor S, Barbu M, Svedjeholm R, Jeppsson A. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study. *Eur Heart J* 2016;**37**:189–197.
  153. Tomsic A, Schotborgh MA, Manshanden JS, Li WW, de Mol BA. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with dual antiplatelet treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;**50**:849–856.
  154. Pickard AS, Becker RC, Schumock GT, Frye CB. Clopidogrel-associated bleeding and related complications in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Pharmacotherapy* 2008;**28**:376–392.
  155. Purkayastha S, Athanasiou T, Malinovsky V, Tekkis P, Foale R, Casula R, Glenville B, Darzi A. Does clopidogrel affect outcome after coronary artery bypass grafting? A meta-analysis. *Heart* 2006;**92**:531–532.
  156. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Lauffer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 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**:2541–2619.
  157. Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, Song HK, Rosengart T, Reece TB, Mazer CD, Bridges CR, Despotis GJ, Jointer K, Clough ER, 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**:1761–1781.
  158. Wallentin L. P2Y<sub>12</sub> inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J* 2009;**30**:1964–1977.
  159. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesshif T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Parris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;**120**:2577–2585.
  160. Gherli R, Mariscalco G, Dalen M, Onorati F, Perrotti A, Chocron S, Verhoye JP, Gulbins H, Reichardt D, Svenarud P, Faggian G, Santarpino G, Fischlein T, Maselli D, Dominici C, Musumeci F, Rubino AS, Mignosa C, De Feo M, Bancone C, Gatti G, Maschietto L, Santini F, Nicolini F, Gherli T, Zanolini M, Kinnunen EM, Ruggieri VG, Rosato S, Biancari F. 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**:921–928.
  161. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Gianuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zaher D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;**33**:2569–2619.
  162. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuechel H, Hindricks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J* 2016;**37**:2893–2962.



163. Hastings S, Myles P, McIlroy D. Aspirin and coronary artery surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2015;**115**:376–385.
164. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, Cooper DJ, Macrao S, McNeil J, Bussières JS, Wallace S, Atacas Investigators of the AN-ZCA Clinical Trials Network. Stopping vs. continuing aspirin before coronary artery surgery. *N Engl J Med* 2016;**374**:728–737.
165. Dacey LJ, Munoz JJ, Johnson ER, Leavitt BJ, Maloney CT, Morton JR, Olmstead EM, Birkmeyer JD, O'Connor GT, the Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Effect of preoperative aspirin use on mortality in coronary artery bypass grafting patients. *Ann Thorac Surg* 2000;**70**:1986–1990.
166. Hansson EC, Shams Hakimi C, Astrom-Olsson K, Hesse C, Wallen H, Dellborg M, Albertsson P, Jeppsson A. 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**:570–575.
167. Martin AC, Berndt C, Calmette L, Philip I, Decouture B, Gaussem P, Gouin-Thibault I, Samama CM, Bachelot-Loza C, Godier A. The effectiveness of platelet supplementation for the reversal of ticagrelor-induced inhibition of platelet aggregation: an in-vitro study. *Eur J Anaesthesiol* 2016;**33**:361–367.
168. O'Connor SA, Amour J, Mercadier A, Martin R, Kerneis M, Abtan J, Brugier D, Silvain J, Barthelemy O, Leprincier P, Montalescot G, Collet JP; 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 AP-TITUDE study. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;**8**:e002786.
169. Malm C, Hansson E, A. kesson J, Andersson M, Hesse C, Shams Hakimi C, Jeppsson A. Preoperative platelet function predicts perioperative bleeding complications in ticagrelor-treated cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Br J Anaesth* 2016;**117**:309–315.
170. Storey RF, Bliden KP, Ecob R, Karunakaran A, Butler K, Wei C, Tantry U, Gurbel PA. 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**:1730–1737.
171. Hansson EC, Malm CJ, Hesse C, Hornestam B, Dellborg M, Rexius H, Jeppsson A. Platelet function recovery after ticagrelor withdrawal in patients awaiting urgent coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;**51**:633–637.
172. Kwak YL, Kim JC, Choi YS, Yoo KJ, Song Y, Shim JK. 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**:1994–2002.
173. Ranucci M, Baryshnikova E, Soro G, Ballotta A, De Benedetti D, Conti D. Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. *Ann Thorac Surg* 2011;**91**:123–129.
174. Ranucci M, Colella D, Baryshnikova E, Di Dedda U. Effect of preoperative P2Y12 and thrombin platelet receptor inhibition on bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2014;**113**:970–976.
175. Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, Rehak P, Metzler H, Sequeira AJ, Cho P, Sell J, Fan J, Antonino MJ, Tantry US, Gurbel PA. 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**:261–269.
176. Vries MJ, Bouman HJ, Olie RH, Veenstra LF, Zwaveling S, Verhezen PW, Ten Cate-Hoek AJ, Ten Cate H, Henskens YM, van der Meijden PE. Determinants of agreement between proposed therapeutic windows of platelet function tests in vulnerable patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017;**3**:11–17.
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**:1576–1579.
178. Mannacio VA, Di Tommaso A, Antignan A, De Amicis V, Vosa C. 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**:1710–1715.
179. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, Fox KA, Lipka LJ, Liu X, Nicolau JC, Ophuis AJ, Paolasso E, Scirica BM, Spinar J, Theroux P, Wiviott SD, Strony J, Murphy SA. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012;**366**:1404–1413.
180. James SK, Roe MT, Cannon CP, Cornel JH, Morrow J, Husted S, Katus H, Morais J, Steg PG, Storey RF, Stevens S, Wallentin L, Harrington RA, PLATO Investigators. 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.
181. Prami T, Khanfir H, Deleskog A, Hasvold P, Kyto V, Reissell E, Airaksinen J. 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**:e012604.
182. Iannaccone M, Quadri G, Taha S, D'Ascenzo F, Montefusco A, Omede P, Jang IK, Niccoli G, Souteyrand G, Yundai C, Toutouzas K, Benedetto S, Barbero U, Annone U, Lonni E, Imori Y, Biondi-Zoccai G, Templin C, Moretti C, Luscher TF, Gaita F. 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**:1128–1137.
183. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jorgensen C, Madsen JK, Hansen PR, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. 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**:1967–1974.
184. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsboll N, Gislason GH, Folke F, Andersen SS, Schramm TK, Abildstrom SZ, Poulsen HE, Kober L, Torp-Pedersen C. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010;**170**:1433–1441.
185. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, Ezekowitz M, Oldgren J, Eikelboom JW, Reilly PA, Yusuf S. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;**127**:634–640.
186. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, Tijssen JG, Van de Werf F, Wallentin L. 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**:2781–2789.
187. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, Yang H, Ansell J, Bahit MC, De Caterina R, Dorian P, Easton JD, Erol C, Ezekowitz JA, Gersh BJ, Granger CB, Hohnloser SH, Horowitz J, Hylek EM, McMurray JJ, Mohan P, Vinereanu D, Alexander JH. 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**:1749–1758.
188. Barnes GD, Gu X, Haymart B, Kline-Rogers E, Almany S, Kozlowski J, Besley D, Krol GD, Froehlich JB, Kaatz S. The predictive ability of the CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores for bleeding risk in atrial fibrillation: the MAQ(2) experience. *Thromb Res* 2014;**134**:294–299.
189. Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Vilchez JA, Valdes M, Vicente V, Lip GY. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:2199–2204.
190. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Yusuf S, Granger CB, Wallentin L. 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**:2302–2311.
191. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Janus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GYH, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCl. *N Engl J Med* 2016;**375**:2423–2434.
192. Sarafoff N, Martischniq A, Wealer J, Mayer K, Mehilili J, Sibbing D, Kastrati A. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:2060–2066.
193. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM, 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**:1107–1115.
194. Gibson CM, Pinto DS, Chi G, Arbetter D, Yee M, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FWA, Wildgoose P, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Jain P, Lip GYH, Cohen M, Peterson ED, Fox KAA. 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**:323–333.
195. Fiedler KA, Maeng M, Mehilili J, Schulz-Schupke S, Byrne RA, Sibbing D, Hoppmann P, Schneider S, Fusaro M, Ott I, Kristensen SD, Ibrahim T, Massberg S, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, Sarafoff N. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1619–1629.
196. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Hansen ML. 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**:1185–1193.
197. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, Kristensen SL, Schjerning Olsen AM, Mikkelsen A, Christensen CB, Lip GY, Kober L, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:981–989.
198. Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, Lassen JF, Olesen JB, Mikkelsen AP, Sorensen R, Kober L, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation* 2014;**129**:1577–1585.
199. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;**361**:1139–1151.
200. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM, for the ROCKET-AF Study Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:883–891.
201. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG,

- Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–992.
202. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM, for the ENGAGE-AF-TIMI 48 Study Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–2104.
  203. Hawn MT, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Henderson WG, Maddox TM. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA* 2013;310:1462–1472.
  204. Ariotti S, Adamo M, Costa F, Patialiakas A, Briguori C, Thury A, Colangelo S, Campo G, Tebaldi M, Ungi I, Tondi S, Roffi M, Menozzi A, de Cesare N, Garbo R, Meliga E, Testa L, Gabriel HM, Ferlini M, Vranckx P, Valgimigli M, 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;9:426–436.
  205. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hertz SD, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Gorennek B, Heyndrickx GR, Hoefl A, Huber K, Iung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Luscher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Sousa-Uva M, Voudris V, 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: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014;35:2383–2431.
  206. Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2008;140:496–504.
  207. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, Davila-Roman VG, Gerhard-Herman MD, Holly TA, Kane GC, Marine JE, Nelson MT, Spencer CC, Thompson A, Ting HH, Uretsky BF, Wijesundera DN, 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, Huber K, Ay C, Lordkipanidze M, De Caterina R, Kolh P, Mahla E, Gersh BJ. 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; DOI: <https://doi.org/10.1177/2048872615585516>.
  209. Glance LG, Lustik SJ, Hannan EL, Osler TM, Mukamel DB, Qian F, Dick AW. The Surgical Mortality Probability Model: derivation and validation of a simple risk prediction rule for noncardiac surgery. *Ann Surg* 2012;255:696–702.
  210. Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, Bramucci E, Castiglioni B, De Servi S, Lettieri C, Lettino M, Piccaluga E, Savonitto S, Trabattani D, Capodanno D, Buffoli F, Parolari A, Dionigi G, Boni L, Biglioli F, Valdatta L, Droghetti A, Bozzani A, Setacci C, Ravelli P, Crescini C, Staurengi G, Scarone P, Francetti L, D'Angelo F, Gadda F, Comel A, Salvi L, Lorini L, Antonelli M, Bovenzi F, Cremonesi A, Angiolillo DJ, Guagliumi G, Italian Society of Invasive Cardiology, Italian Association of Hospital Cardiologists, Italian Society for Cardiac Surgery, Italian Society of Vascular and Endovascular Surgery, Italian Association of Hospital Surgeons, Italian Society of Surgery, Italian Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Lombard Society of Surgery, Italian Society of Maxillofacial Surgery, Italian Society of Reconstructive Plastic Surgery and Aesthetics, Italian Society of Thoracic Surgeons, Italian Society of Urology, Italian Society of Orthopaedics and Traumatology, Italian Society of Periodontology, Italian Federation of Scientific Societies of Digestive System Diseases Lombardia, Association of Obstetricians Gynaecologists Italian Hospital Lombardia, Society of Ophthalmology Lombardia. 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. *Eur Intervention* 2014;10:38–46.
  211. Chapman TW, Bowley DM, Lambert AW, Walker AJ, Ashley SA, Wilkins DC. Haemorrhage associated with combined clopidogrel and aspirin therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;22:478–479.
  212. Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M, Becker HD, Herth FJ. Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. *Chest* 2006;129:734–737.
  213. Moore M, Power M. Perioperative hemorrhage and combined clopidogrel and aspirin therapy. *Anesthesiology* 2004;101:792–794.
  214. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rucker G. 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;257:399–414.
  215. Merritt JC, Bhatt DL. The efficacy and safety of perioperative antiplatelet therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2004;17:21–27.
  216. Berger PB, Kleiman NS, Pencina MJ, Hsieh WH, Steinhubl SR, Jeremias A, Sonel A, Browne K, Barsness G, Cohen DJ. 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;3:920–927.
  217. van Kuijk JP, Flu WJ, Schouten O, Hoeks SE, Schenkeveld L, de Jaegere PP, Bax JJ, van Domburg RT, Serruys PW, Poldermans D. Timing of noncardiac surgery after coronary artery stenting with bare metal or drug-eluting stents. *Am J Cardiol* 2009;104:1229–1234.
  218. Diamantis T, Tsiminikakis N, Skordylaki A, Samiotaki F, Vernadakis S, Bongiorini C, Tsagarakis N, Marikakis F, Bramis I, Bastounis E. Alterations of hemostasis after laparoscopic and open surgery. *Hematology* 2007;12:561–570.
  219. Rajagopalan S, Ford I, Bachoo P, Hillis GS, Croal B, Greaves M, Brittenden J. Platelet activation, myocardial ischemic events and postoperative non-response to aspirin in patients undergoing major vascular surgery. *J Thromb Haemost* 2007;7:2028–2035.
  220. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P. 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;115:813–818.
  221. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH, 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, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE, Freeman WK, Froehlich JB, Kasper EK, Kersten JR, Riegel B, Robb JF, Smith SC 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, Riegel B, 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, Zedegan R, Ree M, Liu IL, Mansukhani P, Aharonian V, Hyett R, Shen AY. Long-term outcomes by clopidogrel duration and stent type in a diabetic population with de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2220–2227.
  224. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, Kramer JM, Harrington RA, Matchar DB, Kandzari DE, Peterson ED, Schulman KA, Califf RM. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007;297:159–168.
  225. Navarese EP, Tandjung K, Claessen B, Andreotti F, Kowalewski M, Kandzari DE, Kereiakes DJ, Waksman R, Mauri L, Meredith IT, Finn AV, Kim HS, Kubica J, Suryapranata H, Aprami TM, Di Pasquale G, von Birgelen C, Kedhi E. 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.
  226. Egholm G, Kristensen SD, Thim T, Olesen KK, Madsen M, Jensen SE, Jensen LO, Sorensen HT, Botker HE, Maeng M. Risk associated with surgery within 12 months after coronary drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2622–2632.
  227. Holcomb CN, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Maddox TM, Hawn MT. The incremental risk of coronary stents on postoperative adverse events: a matched cohort study. *Ann Surg* 2016;263:924–930.
  228. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Lauffer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schaefer P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 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;46:517–592.
  229. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, Barlocco F, Mariani G, Nichelatti M, Klugmann S, De Servi S. 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;104:285–291.
  230. Qamar A, Bhatt DL. Current status of data on cangrelor. *Pharmacol Ther* 2016;159:102–109.
  231. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutrya M, Welsby IJ, Voeltz MD, Chandna H, Ramaiah C, Brtko M, Cannon L, Dyke C, Liu T, Montalescot G, Manoukian SV, Prats J, Topol EJ, BRIDGE Investigators. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:265–274.
  232. Abualsaud AO, Eisenberg MJ. Perioperative management of patients with drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:131–142.

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**:153–167.
234. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**:1288–1294.
235. van Werkum JW, Heestermaas AA, Zomer AC, Kelder JC, Suttrop MJ, Rensing BJ, Koolen JJ, Brueren BR, Dambrink JH, Hautvast RW, Verheugt FW, ten Berg JM. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:1399–1409.
236. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;**293**:2126–2130.
237. Bay C, Cyr PL, Jensen I. Estimating The value of cangrelor from eliminating preloading in coronary artery bypassgraft (CABG) patients. *Value Health* 2014;**17**:A480.
238. De Servi S, Morici N, Boschetti E, Rossini R, Martina P, Musumeci G, D'Urbano M, Lazzari L, La Vecchia C, Senni M, Klugmann S, Savonitto S. Bridge therapy or standard treatment for urgent surgery after coronary stent implantation: analysis of 314 patients. *Vascul Pharmacol* 2016;**80**:85–90.
239. Voeltz MD, Manoukian SV. Cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: the BRIDGE study. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;**11**:811–816.
240. Sawaya FJ, Morice MC, Spaziano M, Mehran R, Didier R, Roy A, Valgimigli M, Kim HS, Woo Park K, Hong MK, Kim BK, Jang Y, Feres F, Abizaid A, Costa RA, Colombo A, Chieffo A, Giustino G, Stone GW, Bhatt DL, Palmerini T, Gilard M. 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**:178–189.
241. Gargiulo G, Ariotti S, Santucci A, Piccolo R, Baldo A, Franzone A, Magnani G, Marino M, Esposito G, Windecker S, Valgimigli M. 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**:1780–1789.
242. Meredith IT, Tanguay JF, Kereiakes DJ, Cutlip DE, Yeh RW, Garratt KN, Lee DP, Steg PG, Weaver WD, Holmes DR Jr, Brindis RG, Trebacz J, Massaro JM, Hsieh WH, Mauri L; DAPT Study Investigators. Diabetes mellitus and prevention of late myocardial infarction after coronary stenting in the Randomized Dual Antiplatelet Therapy study. *Circulation* 2016;**133**:1772–1782.
243. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R, Sr., Ohman EM, Rother J, Liao CS, Hirsch AT, Mas JL, Ikeda Y, Pencina MJ, Goto S; REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;**297**:1197–1206.
244. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA; CHARISMA Investigators. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J* 2009;**30**:192–201.
245. Bonaca MP, Gutierrez JA, Creager MA, Scirica BM, Olin J, Murphy SA, Braunwald E, Morrow DA. 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**:997–1005.
246. Franzone A, Piccolo R, Gargiulo G, Ariotti S, Marino M, Santucci A, Baldo A, Magnani G, Moschovitis A, Windecker S, Valgimigli M. 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**:795–803.
247. Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, Valgimigli M, Feres F, Abizaid A, Costa RA, Hong MK, Kim BK, Jang Y, Kim HS, Park KW, Gilard M, Morice MC, Sawaya F, Sardella G, Genereux P, Redfors B, Leon MB, Bhatt DL, Stone GW, Colombo A. Efficacy and safety of dual antiplatelet therapy after complex PCI. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:1851–1864.
248. Armstrong EJ, Sab S, Singh GD, Lim W, Yeo KK, Waldo SW, Patel M, Reeves R, MacGregor JS, Low RI, Shunk KA, Mahmud E, Rogers JH. Predictors and outcomes of recurrent stent thrombosis: results from a multicenter registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;**7**:1105–1113.
249. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, Sibbing D, Ten Berg J, Grove EL, Weiss TW, Collet JP, Andreotti F, Gulba DC, Lip GY, Husted S, Vilahur G, Morais J, Verheugt FW, Lanos A, Al-Shahi Salman R, Steg PG, Huber K; European Society of Cardiology 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* 2016; **38**:1455–1462.
250. Amin AP, Bachuwar A, Reid KJ, Chhatriwalla AK, Salisbury AC, Yeh RW, Kosiborod M, Wang TY, Alexander KP, Gosch K, Cohen DJ, Spertus JA, Bach RG. Nuisance bleeding with prolonged dual antiplatelet therapy after acute myocardial infarction and its impact on health status. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:2130–2138.