

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ

О.Л. БАРБАРАШ, д.м.н., профессор

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ РФ

В обзорной статье представлены современные данные по одному из ключевых вопросов современной кардиологии — продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) у пациентов с перенесенным острым коронарным синдромом. Проведен анализ актуальных клинических рекомендаций, освещены результаты недавних клинических исследований и проведенных метаанализов. Представлена шкала оценки рисков ишемических и геморрагических событий, сформированная по результатам исследования DAPT.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: двойная антитромбоцитарная терапия, продолжительность, ишемические события, кровотечения, ацетилсалициловая кислота, тенопиридины

В последние годы активно обсуждаются подходы к управлению рисками ишемических и геморрагических событий у пациентов с перенесенными эпизодами острых коронарных событий (ОКС). Один из таких подходов состоит в назначении ДАТТ сроком на 1 год с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) или нестабильной стенокардии независимо от факта проведения и способа реваскуляризации [1–3, 5, 6]. Вариации сроков ДАТТ предполагаются только при выявлении у пациента высокого риска развития кровотечения, когда возможно их сокращение до 1 мес. при использовании голых металлических стентов (BMS) и до 6 мес. — при использовании стентов с лекарственным покрытием (DES) [4, 7].

Основной пункт различий в рекомендациях американских и европейских экспертов, относящийся к срокам ДАТТ, состоит в том, что ев-

ропейским рекомендациям присущ демократизм — в возможном сокращении этих сроков, американские же эксперты категоричны в необходимости такой терапии — минимум 12 мес. у пациентов с ОКС независимо от использования стратегии, вида реваскуляризации и стента [3, 8]. Основой для определения срока — 1 год для пациентов с ОКС явились результаты крупного исследования CURE. Гипотеза этого исследования строилась на представлении о том, что высокий риск смертельного исхода у пациентов с перенесенным ИМ сохраняется на протяжении 1 года [9]. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование CURE (12 562 пациента) было первым крупным исследованием, в котором продемонстрированы преимущества ДАТТ (ацетилсалициловая кислота (АСК) + клопидогрел) продолжительностью до 1 года перед монотерапией АСК при ОКС без подъема сегмента ST — дополни-

тельная эффективность по снижению риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта (на 20%) без статистически значимого увеличения частоты жизнеугрожающих геморрагических осложнений [10]. Последующее исследование CREDO подтвердило эффективность такой стратегии и для пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС), которым было запланировано выполнение чрескожного вмешательства (ЧКВ). Эффективность оценивалась через 28 дней, что проявилось снижением относительного риска комбинированной конечной точки (смерть, ИМ, неотложная реваскуляризация) на 18,5%, и через 1 год — снижением относительного риска (смерть, ИМ, ишемический инсульт) на 27%. Не было выявлено статистически значимого увеличения риска кровотечений [11].

Основой дизайна проведенных в дальнейшем исследований, оценивающих эффективность и безопасность новых антиагрегантов — тикагрелора и празугрела, явилось использование периода ДАТТ — 1 год. При этом средний срок наблюдения за пациентами составил 12 мес. в исследовании PLATO и 15 мес. в исследовании TRITON-TIMI 38 [12, 13].

Многочисленные исследования, доказавшие эффективность ДАТТ в отношении снижения вероятности ишемических событий, констатировали важную проблему — повышение частоты развития кровотечений. И хотя проведенные исследования не показали увеличения риска жизнеугрожающих кровотечений, риск больших кровотечений был явно повышен. При этом «новые» дезагреганты продемонстрировали большее увеличение риска кровотечений на фоне ДАТТ, чем клопидогрел [14].

В связи с этим главной тенденцией последнего десятилетия явился поиск аргументов в отношении возможного сокращения сроков ДАТТ с целью повышения ее безопасности. Одно из первых исследований, гипотеза которо-

го строилась на возможности сокращения (без уменьшения эффективности) длительности ДАТТ, явилось исследование PRODIGY [15]. В исследование вошли 1 970 пациентов как с ОКС, так и со стабильными формами ИБС, подвергнутых стентированию коронарных артерий. Сравнивались две стратегии ДАТТ — в течение 6 и 24 мес. Результатом этого исследования была констатация факта отсутствия различий по частоте ишемических событий на фоне пролонгированной (24 мес. — 10,1%) и укороченной (6 мес. — 10%) ДАТТ, при этом выявлено значимое увеличение частоты геморрагических исходов в группе пролонгированной ДАТТ (7,4%) по сравнению с группой укороченного курса ДАТТ (3,5%, $p < 0,001$). В последующем был проведен ряд других исследований и метаанализов, близких по дизайну [16, 17]. Однако вряд ли их результаты можно считать серьезным аргументом в отношении обоснования возможности сокращения сроков ДАТТ. Большинство исследований, оценивающих эффективность и безопасность сокращения сроков ДАТТ, проведены на смешанной популяции пациентов с использованием разнообразия стентов, сроков ДАТТ, вида антиагрегантных препаратов. Важно подчеркнуть и отсутствие в анализируемых исследованиях такой важной конечной точки, как тромбоз стента. По-видимому, приведенная выше гетерогенность исследований — главная причина отсутствия различий в эффективности кратковременной и длительной ДАТТ [18]. Итак, до сих пор вопрос целесообразности сокращения сроков ДАТТ, особенно у пациентов после перенесенного ОКС, — предмет дебатов.

В последние годы активно обсуждается противоположная тенденция — целесообразность продления сроков ДАТТ на период более 1 года, что является наиболее актуальным для пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, в т. ч. после перенесенного ИМ. Аргументом

в пользу такой точки зрения являются данные о том, что высокая вероятность развития повторного ИМ не заканчивается промежутком 1 год после перенесенного эпизода ОКС. Примерно 40% повторных ИМ возникают в период через 2—5 лет после первого [19].

О целесообразности подходов к агрессивному лечению такого рода пациентов наиболее очевидно свидетельствуют результаты регистра APOLLO, объединившего популяцию более 150 тыс. пациентов, выписанных из стационаров четырех стран — США, Великобритании, Швеции и Франции после перенесенного ИМ [20]. Доказано, что в течение первого года после перенесенного ИМ кумулятивная частота развития сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта составляет 18,3%. Однако у выживших в течение 1 года пациентов риск развития сердечно-сосудистых событий в течение второго и третьего годов оставался также крайне высоким. Данные этого регистра акцентировали внимание на возрастном аспекте оценки сердечно-сосудистого риска. Так, наивысшие показатели развития сердечно-сосудистых событий в течение 3 лет после перенесенного ИМ были у пациентов пожилого возраста. Значимость для развития неблагоприятных исходов постинфарктного периода таких факторов риска, как возраст, перенесенные ИМ, инсульта, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, мужской пол, заболевания периферических артерий, предшествующие госпитализации по поводу кровотечений, наличие коморбидной патологии (сахарного диабета (СД), хронической обструктивной болезни легких, хронической болезни почек, анемии), одинаково важна для пациентов всех стран, и влияние этих факторов не ослабевает с течением времени.

В недавно опубликованном анализе большого шведского регистра, представившего результаты наблюдения за 108 315 пациентами с

ИМ, показано, что пациент через 1 год после ИМ сохраняет высокий риск повторного события, особенно при наличии дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска [19]. В качестве таких факторов выступают возраст, перенесенные ранее ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения, СД, не проведенные реваскуляризации по поводу индексного события. По-видимому, пациенты с максимально высоким сердечно-сосудистым риском должны и максимально выигрывать от агрессивного подхода к вторичной профилактике, польза которого доказана многочисленными рандомизированными исследованиями [21, 22], а усиление или продление ДАТТ может рассматриваться в качестве одного из вариантов такого агрессивного лечения. Долгие годы отсутствие доказательств необходимости приема ДАТТ более 1 года приводило к тому, что у большинства пациентов ДАТТ заканчивалась после 1 года лечения. Однако закончившийся в последние годы ряд исследований ставит под вопрос целесообразность прекращения ДАТТ у определенной категории пациентов.

Одним из первых исследований, показавших пользу продленной ДАТТ у пациентов из группы высокого сердечно-сосудистого риска, явилось исследование CHARISMA [1]. Однако основополагающими для продвижения концепции о возможности и целесообразности продления ДАТТ явились результаты исследования Dual Antiplatelet Therapy Study (DAPT) [23]. В исследование был включен 9 961 пациент с ДАТТ по поводу имплантации стента в коронарные артерии. В исследование вошли только те пациенты, у которых не было ишемических событий и значительных кровотечений на протяжении первых 12 мес. открытой ДАТТ (АСК + тиаенопирин) после ЧКВ. После 12 мес. ДАТТ пациенты были рандомизированы в 2 группы: принимающие в течение последующих 18 мес. ДАТТ и группу плацебо (АСК). Первичной

конечной точкой эффективности явились тромбоз стента, смерть, ИМ и инсульт в течение 12–30 мес. наблюдения. Первичной конечной точкой безопасности было развитие умеренных или больших кровотечений. 9 961 больной наблюдался в течение 12–30 мес. Пациенты, включенные в это исследование, были достаточно гетерогенны: 30% — с ОКС, большая часть которых представлена ИМ с подъемом ST. В качестве ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов были использованы как клопидогрел (65%), так и празугрел (35%), не было ограничений и по виду имплантированных стентов (применялись 4 вида DES). Исследование выполнено в большей степени на пациентах из Северной Америки (89%). Анализ эффективности позволил прийти к выводу о том, что продление ДАТТ более 1 года эффективно в отношении снижения количества ишемических событий. Так, в группе продленной ДАТТ частота тромбозов стентов снизилась на 71% по сравнению с таковой в группе АСК и составила 0,4% (в группе АСК — 1,4%, $p < 0,001$), а все сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события — на 53% (в группе пролонгированной ДАТТ — 4,3%, а в группе АСК — 5,9%, $p < 0,001$). В группе пролонгированной двойной терапии отмечено достоверное снижение риска развития ИМ (4,1% в группе АСК и 2,1% в группе пролонгированной ДАТТ, $p < 0,001$), причем 55% данного снижения было достигнуто за счет ИМ, не связанного с тромбозом стента. Кроме того, в субисследовании DAPT были оценены эффекты продленной ДАТТ у пациентов с наличием и отсутствием ИМ как повода к реваскуляризации [24]. Выяснилось, что продленная ДАТТ в период до 30 мес. позволила снизить частоту развития тромбоза стента с 1,9% (группа только АСК) до 0,5% у пациентов с ИМ в анамнезе ($p < 0,001$), что было подтверждено и в группе пациентов с элективной ЧКВ, где частота тромбозов стен-

тов составила 0,4%, а в группе АСК — 1,1% ($p < 0,001$) соответственно. Длительная ДАТТ была также эффективна в двух анализируемых подгруппах пациентов и в отношении снижения риска комбинированной конечной точки эффективности (МАССЕ): у пациентов с ИМ — 6,8% в группе АСК и 3,9% — в группе пролонгированной ДАТТ ($p < 0,001$); у пациентов без ИМ частота развития МАССЕ составила 5,3% в группе АСК и 4,4% — в группе пролонгированной ДАТТ соответственно ($p = 0,08$). Таким образом, длительная ДАТТ снизила риск развития ишемических событий и тромбоза стента у пациентов как с ИМ, так и с плановыми ЧКВ. Величина такого эффекта была больше у пациентов с ИМ. Однако и пациенты с элективной ЧКВ, оказывается, могут выигрывать от длительной ДАТТ.

Исследование DAPT акцентировало внимание на серьезной проблеме — при длительном использовании ДАТТ степень снижения числа ишемических событий, не ассоциированных со стентом, — важный фактор соотношения риск/преимущество. Этот факт был подтвержден в ряде других исследований [1, 11, 25] и может быть использован в качестве аргумента для девиза «лечить пациента, а не стент».

С другой стороны, в отношении первичной конечной точки безопасности в исследовании DAPT — умеренных и массивных кровотечений — в группе пролонгированного приема тикагрелора частота развития их была закономерно выше. Сильные и средние кровотечения развились соответственно в 2,5% в группе пролонгированной двойной терапии и в 1,6% случаев в группе АСК ($p = 0,001$).

Целесообразность применения длительной ДАТТ показана и при использовании другого антиагреганта — тикагрелора. 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) — первое проспективное рандомизированное контролируемое исследование, демонстрирующее эффекты долгосрочной двойной антитромботической терапии в популяции пациентов после перенесенного ранее ИМ, основанной на использовании низких доз АСК (до 100 мг/сут) и тикагрелора в различных дозировках (60 и 90 мг 2 р/сут) [26].

В исследование PEGASUS-TIMI 54 было включено 21 162 пациента с перенесенным ранее (от 1 до 3 лет) ИМ. Медиана времени от перенесенного ИМ до включения в исследование составила 1,7 года, у половины (56,3%) пациентов ранее был диагностирован ИМ с подъемом сегмента ST. Категория пациентов, включенных в исследование, характеризовалась максимально высоким риском ишемических событий и высокой комплаентностью в отношении приема препаратов в постинфарктном периоде. Наблюдение за пациентами длилось в среднем 33 мес.

Доказано, что по сравнению с плацебо (группой, использующей только АСК) применение тикагрелора в обеих дозировках ассоциируется с абсолютным преимуществом в отношении профилактики сердечно-сосудистых событий: приводит к статистически значимому снижению частоты событий первичной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, ИМ или инсульт.

Важным аргументом в пользу продленной ДАТТ у пациентов после ИМ явились данные J.A. Udell et al. (2015), представившими мета-анализ рандомизированных исследований, включивший 33 435 пациентов, средний срок наблюдения составил 31 мес. [27]. Критерий включения исследований в анализ — пациенты с перенесенным более чем 1 год назад ОКС (93% с ИМ) и наличием дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска: пожилого возраста, СД, мультифокального атеросклеро-

за. При этом критериями исключения из исследований явились факторы, повышающие риск развития кровотечений: исключали пациентов, принимающих антикоагулянты, пациентов со стабильной ИБС и недавним элективным ЧКВ. У малого количества пациентов в анамнезе были инсульт или транзиторная ишемическая атака, 84% пациентов ранее перенесли ЧКВ. Таким образом, результаты мета-анализа в первую очередь распространяются на пациентов с анамнезом ИМ, успешно перенесших лечение в течение 12 мес. ДАТТ без значительных кровотечений и сохранения их риска. Сравнивали эффективность и безопасность двух стратегий — монотерапии АСК и ДАТТ, основанной на приеме АСК и любого антагониста P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. Одно из исследований включало только пациентов с перенесенным более 1 года назад ИМ (PEGASUS-TIMI 54), в других в анализ включались данные по подгруппам пациентов с ИМ. В качестве второго антиагреганта в составе ДАТТ были включены все 3 известных препарата: клопидогрел (DES-LATE, CHARISMA MI, PRODIGY, ARCTIC-Interruption, DAPT), тикагрелор (PEGASUS-TIMI 54) и празугрел (ARCTIC-Interruption, DAPT).

Определено, что продление ДАТТ снижает риск больших сердечно-сосудистых событий по сравнению с приемом одной АСК (6,4% против 7,5%; ОР = 0,78; ДИ 0,67—0,90; p = 0,001) и сердечно-сосудистой смертности (2,3% против 2,6%; ОР = 0,85; ДИ 0,74—0,98; p = 0,03). При этом повышения некардиальной смертности в группе пролонгированной ДАТТ не происходило (ОР = 1,03; 0,76). Продление сроков приема ДАТТ также позволило снизить частоту повторных ИМ (ОР = 0,70; ДИ 0,55—0,88; p = 0,003), инсультов (ОР = 0,81; ДИ 0,68—0,97; p = 0,02) и тромбозов стентов (ОР = 0,50; ДИ 0,28—0,89; p = 0,02). В группе продленной ДАТТ значимо повышался риск больших кро-

вотечений (1,85% в группе пролонгированной ДАТТ против 1,09% в группе АСК, ОР = 1,73; ДИ 1,19–2,50; $p = 0,004$), однако без значимого повышения частоты фатальных кровотечений (0,14% против 0,17; ОР = 0,91; ДИ 0,53–1,58; $p = 0,75$). Не было различий в снижении риска развития комбинированной конечной точки (ККТ) в выбранных исследованиях (исследования не были гетерогенны). Преимущество ДАТТ не зависело от того, включались или не включались в исследования пациенты с ЧКВ. Таким образом, на большом количестве наблюдений у пациентов с анамнезом перенесенного ИМ независимо от факта проведенного ЧКВ были получены доказательства преимущества длительной ДАТТ, что позволяет расценивать этот факт не только как «профилактику тромбоза стента».

На Европейском конгрессе кардиологов 2015 г. были озвучены обновленные рекомендации по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. Возможность и целесообразность продления ДАТТ более 1 года или укорочения сроков ДАТТ у таких пациентов представлены следующей фразой рекомендаций: «...двойная дезагрегантная терапия может укорачиваться (до 3–6 мес. у пациентов при имплантации стентов с лекарственным покрытием и высоким риском кровотечений (II b, A)) или продляться (например, до 30 мес. (II b, A)) у отдельных пациентов, если это требуется» [28]. Основанием столь осторожного представления позиции продленной ДАТТ, безусловно, явились показатели безопасности, прежде всего — кровотечения. Ведь всякое усиление или продление антиагрегантной терапии ассоциировано с увеличением риска развития кровотечений.

До сих пор актуальна проблема оценки соотношения рисков ишемических и геморрагических событий при выборе схем агрессивной антитромботической профилактики. Необходи-

димо выделять категорию пациентов, с одной стороны, имеющих высокий риск последующих сердечно-сосудистых событий. К таким, безусловно, должны быть отнесены больные с перенесенным ранее ишемическим событием, имеющие проявления мультифокального атеросклероза и многососудистого поражения коронарного русла, а также СД и почечную дисфункцию. С другой стороны, у таких пациентов не должен быть высоким риск развития кровотечений, в т. ч. наличие в анамнезе перенесенных кровотечений и потребности в длительном приеме антикоагулянтов. Возможно, более жесткий отбор пациентов с риском геморрагических событий позволит максимально их минимизировать при проведении ДАТТ.

С позиции этого актуален выбор оптимальных инструментов (шкал) для оценки вероятности развития геморрагических осложнений у стабильных пациентов, поскольку в настоящее время для данной категории пациентов с ИБС такие шкалы отсутствуют [29]. Интересной представляется шкала, предложенная R.W. Yeh et al. [30], позволяющая индивидуально оценивать соотношение пользы/риска при решении вопроса о целесообразности продления двойной антиагрегантной терапии более 12 мес., основанная на результатах исследования DAPT (*табл.*). Модель оценки ишемических рисков анализировала различия в развитии ИМ или тромбоз стента в период с 12 по 30 мес. от проведения индексного ЧКВ, включая летальные исходы, в то время как модель оценки геморрагических рисков в этот же промежуток времени предполагала оценку умеренного или тяжелого кровотечения согласно критериям GUSTO, включая летальные исходы в группах с продленной ДАТТ и плацебо. Итогом данного анализа явилась шкала, предполагающая балльную оценку риска. Предполагаемый клинический эффект выражался в сумме баллов, имеющих отрицатель-

ТАБЛИЦА. Балльная оценка шкалы DAPT

Характеристики	Баллы
<i>Пациенты</i>	
Возраст (лет)	
≥75	-2
65—75	-1
<65	0
Сахарный диабет 2-го типа	1
Курение (сигарет)	1
ИМ и/или ЧКВ в анамнезе	1
ХСН или ФВЛЖ <30%	2
<i>Индексное вмешательство</i>	
ИМ при поступлении	1
ЧКВ венозного шунта	2
Диаметр стента <3 мм	1

ное и положительное значение. Выяснилось, что пациенты, набирающие по шкале DAPT <2 баллов, имеют низкий риск развития ишемических событий, однако высокий — геморрагических событий (рис. 1). У такой категории пациентов нецелесообразно продление ДАТТ > 1 года, поскольку ее продление не сопровождается снижением риска ишемических событий, при этом повышается вероятность развития геморрагических осложнений. Наоборот, пациенты, набравшие ≥2 баллов, имеют наибольшую выгоду от продления ДАТТ > 1 года в виде снижения риска ишемических событий, при этом не увеличивался риск геморрагических событий (рис. 2). Среди пациентов, имевших низкий балл по шкале DAPT (< 2), количество пациентов, лечение которых требуется провести для предотвращения одного ишемического события, составило 153, а для развития одного кровотечения — 64. Эти показатели для пациентов, имевших высокий балл по шка-

РИСУНОК 1. Эффективность пролонгированной ДАТТ у пациентов с количеством баллов по шкале DAPT менее 2 [30], N = 5731

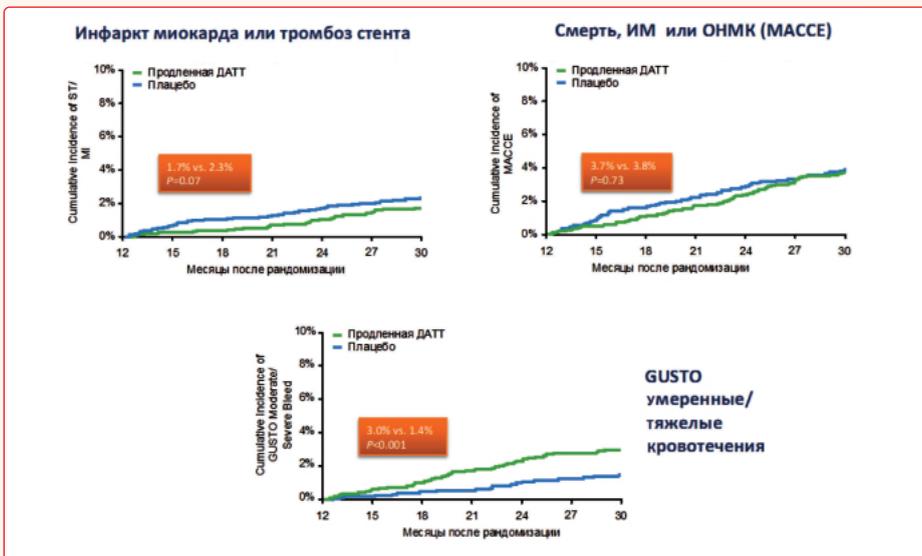


РИСУНОК 2. Эффективность пролонгированной ДАТТ у пациентов с количеством баллов по шкале DAPT 2 и более [30]

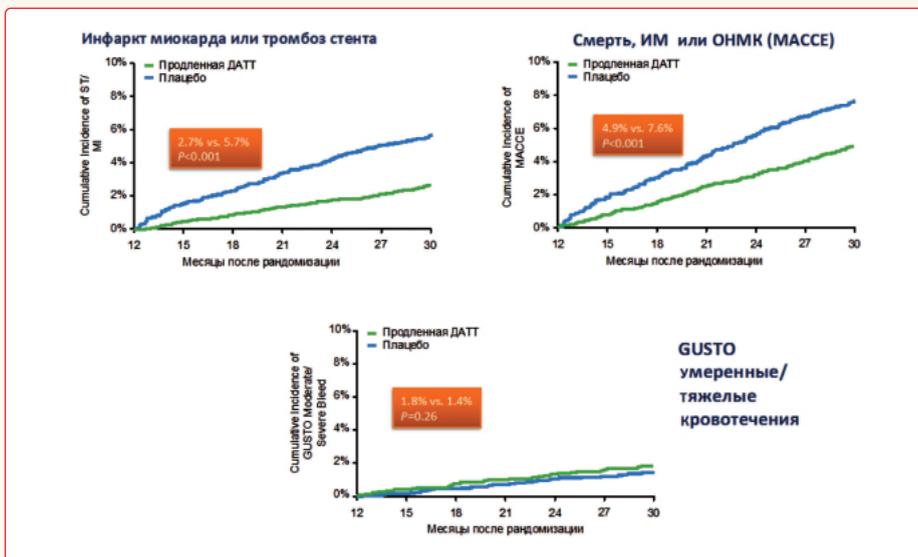
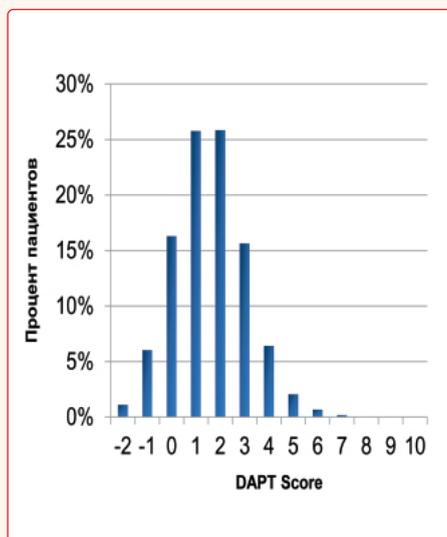


РИСУНОК 3. Распределение баллов DAPT Scores среди пациентов в исследовании DAPT [30]



ле ДАТТ (≥ 2), составили 34 и 272 соответственно.

На *рисунке 3* представлено распределение пациентов по балльной оценке риска шкалы DAPT. Необходимо отметить, что половина пациентов имела высокий риск ишемических (≥ 2 баллов), другая половина — высокий риск геморрагических (< 2 баллов) событий. Данный факт свидетельствует о том, что половина пациентов, у которых не развились ишемические и геморрагические события в течение 1 года после ЧКВ, выполненного как в связи с ОКС, так и в плановом порядке, могут получить пользу от продления ДАТТ > 1 года. Таким образом, шкала DAPT может быть полезна практическим врачам, принимающим решение о прекращении или продлении сроков ДАТТ у пациентов, подвергнутых стентированию коронарных артерий.

Итак, до сих пор нет понимания того, какова оптимальная длительность ДАТТ у пациен-

тов из группы высокого сердечно-сосудистого риска: 1 год (как в исследовании CURE, PLATO), 30 мес. (DAPT) или 48 мес. (PEGASUS-TIMI 54). Вряд ли стоит надеяться на результаты исследований и регистров, оценивающих плюсы и минусы сверхдлительной терапии, тем более что ни один из них не оценивает вариант пожизненного лечения [31].

Однако с учетом приведенного выше факта, что риск развития последующих ишемических

событий у пациентов, ранее перенесших ИМ, в течение 3 лет продолжает расти, по-видимому, наиболее разумным является пожизненное лечение пациентов из группы крайне высокого ишемического риска малыми дозами АСК и другим антитромботическим препаратом на фоне постоянного мониторинга показателей, обеспечивающих безопасность лечения.



ИСТОЧНИКИ

1. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 47: 1982-1988.
2. Sabouret P, Rushton-Smith SK, Kerneis M, Silvan J, Collet J-P, Montalescot G. Dual antiplatelet therapy: optimal timing, management, and duration. *Eur Heart J — Cardiovascular Pharmacotherapy*, 2015, 1: 198-204.
3. Montalescot G, Brieger D, Dalby A, Park S-J, Mehran R. Duration of Dual Antiplatelet Therapy after Coronary Stenting. *JACC*, 2015, 66(7): 832-847.
4. 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) European Heart Journal Advance Access published August 29, 2014. *European Heart Journal*. doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
5. Cutlip DE, Kereiakes DJ, Mauri L, Stoler R, Dauerman HL. Thrombotic complications associated with early and late nonadherence to dual antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol Interv*, 2015, 8: 404-410.
6. Maury L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cultup D.E. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2007, 356: 1020-1029.
7. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC*, 2014, December 23, 64(24):e139-228.
8. 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. *Circulation*, 2011, 124: 574-651.
9. The 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.
10. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F et al. For the CURE Trial Investigators. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2003, 107: 966-972.
11. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT^{3rd} et al. For CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, 288: 2411-2420.
12. 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, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1045-1057.
13. 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.
14. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, Harrington RA, Himmelmann A, Maya J, Husted S, Steg PG, Cornel

- JH, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L, James SK. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J*, 2014, 35: 2083-2093.
15. Campo G, Tebaldi M, Vranckx P et al. Short-versus long-term duration of dual antiplatelet therapy in patients treated for in-stent restenosis: a PRODIGY trial substudy (Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia). *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 506-512.
 16. Gwon HC, Hahn J, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DC, Han KR, Choi JH, Choi SH, Kang HJ, Koo BK et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation*, 2012, 125: 505-513.
 17. Giustino G, Baber U, Sartori S, Mehran R, Mastoris I, Kini AS, Sharma S, Pocock S, Dangas GD. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(13): 1298-1310.
 18. Price MJ. The optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *Am Coll Cardiol*, 2015, 65(13): 1311-1313.
 19. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of long-term perspective. *Eur Heart J*. doi: 10.1093/eurheartj/ehu505.
 20. Barbarash OL, Karetnikova VN, Kashtalov VV. The patient after myocardial infarction: how to reduce a risk of recurrent ischemic event? *Cardiosomatics*, 2015, 6(2): 12-19.
 21. Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG et al. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) substudy. *Circulation*, 2002, 106: 1690-1695.
 22. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2004, 350(15): 1495-1504.
 23. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2014, 371: 2155-2166.
 24. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, Windecker S, Rinaldi MJ, Gershlick AH, Cutlip DE et al. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *JACC*, 2015, 65(20): 2211-2221.
 25. Bonaca MP, Bhatt D, Braunwald E, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Held P, Sabatine MS, Jensen EC. Design and rationale for the 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 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J*, 2014, 167: 437-444.e5.
 26. Bonaca MP, Bhatt D, Cohen M, Steg PG, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Ophuis TO, 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 for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. Doi: 10.1056/NEJMoa1500857.
 27. Ubell JA, Bonaca MC, Collet JP, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Costa F, Lee CW, Mauri L et al. Long-term 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*, 2015. Doi: 10.1093/eurheartj/ehv443.
 28. 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). *European Heart Journal Advance Access published August 29, 2015. European Heart Journal*. Doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
 29. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Garcia-Acuna JM, Gonzalez-Juanatey JR. Bleeding risk stratification in an era of aggressive management of acute coronary syndromes. *World J Cardiol*, 2014, 6(11): 1140-1148.
 30. Yeh R, Secemsky E, Kereiakes DJ, Normand SL, Gershlick AH, Cohen DJ. Individualizing treatment duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: an analysis from the DAPT study. In American Heart Association conference, (2015, November), Orlando.
 31. Rossello X, Pocock SJ, Julian DG. Long-Term Use of Cardiovascular Drugs: Challenges for Research and for Patient Care. *J Am Coll Cardiol*, 2015 Sep 15, 66(11): 1273-85. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.018.