

Postępowanie okołoperacyjne u pacjentów z wszczepionymi stentami typu DES

Perioperative procedures in patients with implanted drug-eluting stents

Paweł Rajwa¹, Grzegorz Rempega¹, Kamil Suliga¹, Bożena Szyguła-Jurkiewicz²

¹Koło STN przy III Katedrze i Oddziale Klinicznym Kardiologii Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie

W związku z tym, że obecnie większość stentów implantowanych w trakcie przezskórnej interwencji wieńcowej to stenty uwalniające lek (DES), a 5–25% pacjentów wymaga zabiegu niekardiochirurgicznego w okresie 5 lat od wszczepienia stentu, to odpowiednie postępowanie w okresie okołoperacyjnym staje się istotnym problemem klinicznym. W celu prewencji późnej zakrzepicy u pacjentów z wszczepionymi stentami typu DES zaleca się przedłużony, w porównaniu ze stentami metalowymi, czas stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej (DAPT). W okresie okołozabiegowym bardzo ważne jest odpowiednie balansowanie między ryzykiem niebezpiecznego dla życia krwawienia oraz zakrzepicy w stencie. Zważając na fakt, że przedwczesne przerwanie DAPT jest najbardziej znaczącym czynnikiem ryzyka zakrzepicy w stencie, to odpowiednie postępowanie w okresie okołoperacyjnym u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem krwawienia może przysporzyć wielu problemów klinicznych. W pracy przedstawiono czynniki wpływające na ryzyko zakrzepicy oraz krwawienia w okresie okołozabiegowym, a także najnowsze wytyczne i metody postępowania okołoperacyjnego u pacjentów z wszczepionymi stentami typu DES.

Słowa kluczowe: stenty uwalniające lek, postępowanie okołoperacyjne, leki przeciwplatekowe

(Folia Cardiologica 2015; 10, 5: 336–341)

Wstęp

We współczesnej kardiologii stenty uwalniające lek (DES, *drug-eluting stents*) są powszechnie stosowane u pacjentów z chorobą wieńcową. Stenty te charakteryzują się niższym ryzykiem restenozy po przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) niż stenty metalowe (BMS, *bare metal stents*) [1]. Wadą stentów typu DES jest zwiększenie prawdopodobieństwa późnej zakrzepicy w porównaniu z stentami BMS [2, 3]. Wynika ono z tego, że DES uwalniają leki antymitotyczne, takie jak sirolimus, paklitaksel, ewerolimus czy też zotarolimus, które

opóźniają śródbłonkowanie powierzchni stentów [3, 4]. Z tego powodu u pacjentów ze stentami DES konieczne jest wydłużenie leczenia przeciwplatekowego po PCI. Zgodnie z międzynarodowymi standardami postępowania po wszczepieniu DES z powodu ostrych zespołów wieńcowych zaleca się stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej (DAPT, *dual antiplatelet therapy*), złożonej z kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) i blokera receptora P2Y₁₂ przez 12 miesięcy [5–7]. W związku z tym istotnym problemem klinicznym staje się postępowanie okołoperacyjne u pacjentów z wszczepionym DES, którzy są w trakcie stosowania DAPT.

Adres do korespondencji: Paweł Rajwa, Koło STN przy III Katedrze i Oddziale Klinicznym Kardiologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 41–800 Zabrze, e-mail: pawelgrajwa@gmail.com

Podwójna terapia przeciwplatekowa u pacjentów po implantacji DES

W odniesieniu do pacjentów po PCI w międzynarodowych wytycznych postępowania, w ramach DAPT, zaleca się stosowanie jednego z blokerów receptora P2Y₁₂ – klopidogrelu, prasugrelu lub tikagreloru – oraz inhibitora cyklooksygenazy 1 (COX-1, *cyclooxygenase 1*) – ASA [6, 7]. Po implantacji DES stosowanie blokera receptora P2Y₁₂ powinno trwać 12 miesięcy, natomiast ASA powinien pozostać elementem profilaktyki przeciwzakrzepowej do końca życia [7]. Skrócenie czy też wydłużenie okresu leczenia przeciwplatekowego zależy od rodzaju stentu oraz od ryzyka krwawienia i zakrzepicy. Wyniki badań, w których analizowano wpływ okresu DAPT na ryzyko zdarzeń zakrzepowych, ukazują sprzeczne dane [8–10]. Faktem jest, że terapia trwająca minimum 12 miesięcy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, a jej korzystne działanie zmniejszające częstość występowania incydentów zakrzepowych u pacjentów po implantacji stentów DES wymaga dalszych badań [8–10]. Według wytycznych *European Society of Cardiology/European Society of Anaesthesia* (ESC/ESA) z 2014 roku, w których dodatkowo uwzględniono podział DES na generacje, wystarczający okres terapii w przypadku stentów II i III generacji może być krótszy niż zalecany 1 rok [5]. W randomizowanej próbie klinicznej OPTIMIZE (n = 3120), w której analizowano efekty trwającej 3 oraz 12 miesięcy DAPT po implantacji stentów uwalniających zotarolimus (ZES, *zotarolimus-eluting stent*), nie zaobserwowano istotnych różnic statystycznych związanych z ryzykiem zgonu, zawału serca, udaru, dużego krwawienia czy też zakrzepicy w stencie. Dlatego wysunięto wniosek, że u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową po implantacji stentu nowej generacji typu ZES może wystarczyć DAPT trwająca 3 miesiące [11]. W przypadku stentu z ewerolimusem zaleca się co najmniej półroczny okres stosowania DAPT [5].

Zakrzepica w stencie

Roczne ryzyko zakrzepicy u osób ze stentami typu DES wynosi 0,2–0,3% w przypadku zmian prostych w naczyniach wieńcowych oraz 0,4–0,6% w przypadku zmian złożonych [12]. *American Heart Association* podaje, że możliwymi konsekwencjami zakrzepicy w stencie są zawał serca w 64% przypadków oraz zgon pacjenta w 20–45% przypadków [13]. Istnieje wiele udokumentowanych czynników ryzyka zakrzepicy w stencie. Najbardziej znaczącym jest przedwczesne zakończenie terapii DAPT, którego następstwem może być tak zwane zjawisko z odbicia, powodujące stan hiperaktywności płytek krwi [2, 7, 14–17]. Analiza wielośrodkowego rejestru chorych poddanych PCI z implantacją DES, u których następnie wykonano zabieg chirurgiczny, wykazała, że odstąpienie jednego lub dwóch

leków przeciwplatekowych w okresie 5 dni przed zabiegiem było niezależnym czynnikiem ryzyka 30-dniowego wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowych (MACE, *major adverse cardiac event*) i 26-krotnie zwiększało ryzyko MACE [18]. Zwiększone ryzyko zakrzepicy występuje również w przypadku współistnienia umiarkowanego zwężenia (50–70%) naczyń wieńcowych położonych proksymalnie w stosunku do stentu, niedopasowania stentu pod względem rozmiaru, ostrych zespołów wieńcowych w wywiadzie, frakcji wyrzutowej lewej komory poniżej 30%, implantacji stentu w miejscu bifurkacji, nowotworu złośliwego, niewydolności nerek oraz cukrzycy [14, 15]. Większe operacje także predysponują pacjentów po PCI do zakrzepicy wskutek nadmiernego uwalniania katecholamin, zwiększonej agregacji płytek oraz zmniejszonej fibrynolizy [2, 3]. Z wymienionych powodów bardzo istotnym elementem postępowania z chorym jest okołoperacyjne leczenie przeciwzakrzepowe. Obniżanie ryzyka późniejszej zakrzepicy można rozpocząć w trakcie wyboru rodzaju stentu. Jeżeli u pacjenta zabieg powinien zostać wykonany w okresie krótszym niż 1 rok po implantacji stentu, to zaleca się wykorzystanie stentów typu BMS, których wszczępienie wymaga DAPT przez 4–6 tygodni [7, 19]. Jeśli natomiast możliwe jest przeprowadzenie zabiegu po 12 miesiącach, to powinno być preferowane zastosowanie stentów DES [3, 7, 19]. Ryzyko MACE maleje wraz z wydłużaniem okresu między PCI a operacją, dlatego w przypadku konieczności przeprowadzenia zabiegu planowego wskazane jest co najmniej roczne odroczenie operacji [2, 3]. Problemem w uzyskaniu odpowiedzi na terapię przeciwplatekową może być oporność na leki przeciwplatekowe. Około 30% pacjentów nie wykazuje dostatecznej odpowiedzi na klopidogrel [13, 20]. Główną przyczyną oporności są mutacje enzymów CYP, które powodują utratę ich aktywności [20]. Klopidogrel, jako prolek, jest aktywowany głównie za pomocą dwóch izoenzymów – CYP3A4/3A5 oraz w mniejszym stopniu przez izoenzymy CYP2B6/1A2/2C9/2C19, dlatego należy zwrócić uwagę na inne leki mogące wchodzić w interakcje farmakokinetyczne z klopidogrelem [13]. Prasugrel, który także jest prolekiem, wykazuje mniejszą różnicę działania związaną z genetycznymi odmianami cytochromu P450 oraz z interakcjami lekowymi [13]. Wydaje się, że oporność na prasugrel jest rzadsza niż na klopidogrel [13]. Tikagrelor nie wymaga metabolicznej aktywacji do efektywnego działania przeciwkrzepliwego, dlatego nie wykazuje tak wyraźnych interakcji zależnych od cytochromu P450 [13]. U 12–20% pacjentów występuje oporność na ASA, w tym szczególnie u kobiet oraz chorych na cukrzycę [21]. „Prawdziwa” oporność na ASA, związana z niemożnością blokowania COX-1-zależnej syntezy tromboksanu A₂ przez ASA, jest bardzo rzadka (1–2%) [13]. Większość przypadków wiąże się z nieprawidłowym stosowaniem leku oraz schorzeniami towarzyszącymi [13].

Krwawienie

Stosowanie DAPT wiąże ze wzrostem ryzyka krwawienia o 40–50% w porównaniu z monoterapią lekiem przeciwplatekcyjnym [22]. Efekt ten wynika z synergistycznego działania leków przeciwkrzepliwych — jego następstwem jest 2–3-krotne wydłużenie czasu krwawienia u pacjentów w trakcie DAPT w stosunku do chorych stosujących wyłącznie ASA [23]. Monoterapia ASA zwiększa prawdopodobieństwo krwawienia o 50% [24]. Wyniki badań, w których oceniano wpływ stosowania ASA na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w okresie okołoperacyjnym, są niejednoznaczne. Niektóre z nich potwierdzają pozytywny efekt działania ASA w zakresie obniżania ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w okresie okołoperacyjnym, inne nie wykazują przewagi działania ASA nad placebo [5, 24, 25]. Względne ryzyko dużego krwawienia u pacjentów ze stentami typu DES, związane ze stosowaniem kłopidogrelu, waha się od 1,71 do 2,70 w stosunku do pacjentów nieprzyjmujących leku [26]. Ponadto prawdopodobieństwo spontanicznego krwawienia wzrasta o 38% [15]. Dwa kolejne, zalecane przez AHA, blokery receptora P2Y₁₂ — prasugrel oraz tikagrelor, jako silne inhibitory płytek krwi, w porównaniu z kłopidogrelem, dodatkowo zwiększają ryzyko dużych krwawień (odpowiednio o 32% i o 31%) [27, 28].

Postępowanie u pacjentów z DES w okresie okołoperacyjnym

W wytycznych ESC oraz AHA zaleca się, by w celu zminimalizowania ryzyka krwawienia opóźnić zabieg niekardiologiczny do czasu zakończenia DAPT i wykonać go w trakcie stosowania monoterapii ASA [5, 19]. Jeżeli ryzyko zgonu związane z opóźnieniem zabiegu do momentu ukończenia DAPT jest wyższe niż okołoperacyjne ryzyko zakrzepicy w stencie, to należy przeprowadzić zabieg operacyjny wraz z wcześniejszą oceną potencjalnego ryzyka krwotoku i zakrzepicy oraz odpowiednią modyfikacją leczenia przeciwzakrzepowego. Zabiegi pilne, ale obciążone niskim ryzykiem krwawienia, nie wymagają odstawienia DAPT [2, 7, 15, 29]. Gdy konieczne jest nagłe przeprowadzenie operacji ratującej życie u pacjenta w trakcie stosowania DAPT, może być niezbędne zastosowanie płytek krwi. Zahamowanie agregacji płytek krwi przez ASA, w przeciwieństwie do blokady kłopidogrelem, jest odwracalne w następstwie transfuzji [30]. Skuteczne przeprowadzenie zabiegów związanych z umiarkowanym i dużym niebezpieczeństwem krwawienia może wymagać przedterminowego przerwania DAPT. W badaniu retrospektywnym z 2009 roku służącym analizie 161 opisanych przypadków późnej zakrzepicy w stencie u pacjentów z wszczepionym DES, u których odstawiono jeden lub dwa leki przeciwplatekowe, wykazano, że krótkotrwałe odstawienie tienopirydyny i stosowanie ASA jest stosunkowo

bezpieczne [16]. Czas wystąpienia późnej zakrzepicy od momentu całkowitego przerwania DAPT wyniósł średnio 7 dni, podczas gdy stosowanie monoterapii ASA wiązało się z wystąpieniem późnej zakrzepicy w stencie średnio po około 122 dniach. Tylko u 2% pacjentów, kontynuujących monoterapię ASA, po zaprzestaniu przyjmowania tienopirydyny wystąpiła późna zakrzepica w stencie w okresie krótszym niż 5 dni [16]. Racjonalnym rozwiązaniem u pacjentów poddawanych zabiegom o umiarkowanym ryzyku poważnych krwawień wydaje się kontynuacja leczenia ASA w dawce 75–100 mg/dobę oraz odstawienie kłopidogrelu lub tikagreloru na 5 dni, a prasugrelu — na 7 dni przed zabiegiem [5, 15, 31, 32]. Istnieje natomiast niewiele danych dotyczących wyników leczenia kłopidogrelem [29]. W związku z tym, że większość przypadków zakrzepicy w stencie występuje wkrótce po operacji, należy wdrożyć DAPT w ciągu 24–48 godzin od zabiegu [2, 5, 15]. Wskazane jest podanie blokera receptora P2Y₁₂ w dawce nasycającej, która w przypadku kłopidogrelu wynosi 300–600 mg, prasugrelu — 60 mg, a tikagreloru — 180 mg [2, 7, 15, 31]. Dawkę nasycającą 600 mg kłopidogrelu, w związku ze wzrostem ryzyka krwawienia, powinno się stosować w celu zwiększenia efektywności hamowania funkcji płytek krwi u pacjentów obciążonych szczególnie wysokim ryzykiem zakrzepicy oraz niskim prawdopodobieństwem krwotoku w okresie pozabiegowym [6, 31]. W najnowszych wytycznych ESC odnoszących się do rewaskularyzacji w przypadku braku przeciwwskazań zaleca się stosowanie nasycających dawek tikagreloru oraz prasugrelu, które w porównaniu z kłopidogrelem zmniejszają liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych [6]. Przewaga stosowania tikagreloru i prasugrelu nad kłopidogrelem w okresie okołoperacyjnym ciągle wymaga dalszych badań, szczególnie w kontekście zwiększonego ryzyka niebezpiecznego dla życia krwawienia. W poszczególnych sytuacjach, takich jak operacje wewnątrzczaszkowe, zabiegi w obrębie rdzenia kręgowego i tylnej komory oka, przeciekowa prostatektomia czy też leczenie operacyjne tętniaka aorty brzusznej, ze względu na bardzo wysokie ryzyko krwawienia, konieczne jest całkowite przerwanie leczenia ASA oraz blokerem P2Y₁₂ na czas operacji [24, 31, 32]. Alternatywną metodą w leczeniu tych pacjentów jest terapia pomostowa blokerami receptora glikoproteinowego (GP) IIb/IIIa.

Krwawienia śródoperacyjne

Prawidłowa hemostaza wymaga około 50% prawidłowo funkcjonujących płytek krwi [2]. W przypadku krwawienia okołoperacyjnego związanego ze stosowaniem przez pacjenta ASA, kłopidogrelu lub prasugrelu należy przetać koncentrat płytek w dawce $0,7 \times 10^{11}$ płytek krwi na 7 kg masy ciała pacjenta [32]. W związku ze zmiennością osobniczą metabolizmu kłopidogrelu oraz jego 8-godzinny

okresem półtrwania hemostaza może być w przywrócona po 16–24 godzinach po ostatnim przyjęciu leku przez chorego [2]. Zmniejszenie efektywności hamowania krwawienia za pomocą koncentratu krwinek płytkowych może wystąpić w sytuacji, gdy tikagrelor zostanie podany w czasie krótszym niż 12 godziny przed operacją [32].

Terapia pomostowa jako alternatywa DAPT

Dotychczas lekami stosowanymi w ramach terapii pomostowej były heparyny niefrakcjonowane i drobnocząsteczkowe. Nie ma jednak jednoznacznych dowodów na skuteczność takiej terapii [2, 31]. Etiologia zakrzepicy w stencie, której podłożem jest aktywacja płytek krwi, może tłumaczyć brak efektywnego działania heparyn, których funkcja antykoagulacyjna jest związana z aktywacją antytrombiny [2]. Grupą leków, które wydają się skuteczne w terapii pomostowej, są blokery receptora GP IIb/IIIa. Glikoproteina IIb/IIIa jest integralną znajdującą się na płytkach krwi, będącą receptorem dla fibrynogenu oraz, w mniejszym stopniu dla fibronektyny, czynnika von Willebranda i witronektyny [33]. Blokada receptora GP IIb/IIIa powoduje zahamowanie aktywacji płytek krwi. Obecnie stosuje się trzy leki należące do tej grupy – abciximab, eptifibatid oraz tirofiban. Najbardziej korzystnymi właściwościami farmakokinetycznymi w odniesieniu do terapii pomostowej cechują się eptifibatid i tirofiban, które są kompetycyjnymi, odwracalnymi blokerami receptora GP IIb/IIIa oraz cechują się stosunkowo krótkim okresem półtrwania (2–2,5 h) [33]. W ramach pierwszego prospektywnego badania, poświęconego analizie efektywności działania krótkodziałającego blokera GP IIb/IIIa w terapii pomostowej, 30 pacjentów ze stentami typu DES poddano leczeniu przeciwkrzepliwemu tirofibanem w okresie okołoperacyjnym [34]. Średni czas odstawienia kłopidogrelu wyniósł 5 dni przed zabiegiem. Podawanie dożylnie tirofibanu rozpoczęto około 24 godziny po odstawieniu kłopidogrelu, a zaprzestano – 4 godziny przed zabiegiem (8 h w przypadku klirensu kreatyniny < 30 ml/min). Wlew z tirofibanu wznowiono w czasie 2 godzin od zakończenia operacji i kontynuowano do 6 godzin od momentu ponownego włączenia kłopidogrelu [34]. Bloker receptora P2Y₁₂ zastosowano w możliwie najkrótszym czasie tj. w momencie, gdy pacjent był w stanie przyjąć lek doustnie [34]. W większości przypadków w okresie okołoperacyjnym stosowano ASA w dawce 75–100 mg/dobę [34]. Główną zaletą tego sposobu postępowania było skrócenie czasu, w którym pacjent był pozbawiony podwójnej ochrony przed zakrzepicą w stencie przy jednoczesnym braku wzrostu ryzyka krwawienia okołoperacyjnego [34]. W badaniu

z udziałem 21 pacjentów po implantacji DES, poddanych pilnej operacji, zaobserwowano, że monoterapia tirofibanem może być metodą skutecznie zabezpieczającą przez zakrzepicą, gdy konieczne jest całkowite przerwanie leczenia blokerem receptora P2Y₁₂ oraz ASA [35]. Niestety, wyniki badania przeprowadzonego u 67 pacjentów, w którym okołozabiegowo zastosowano bloker receptora GP IIb/IIIa, wskazują na ciągłe istnienie ryzyka (3,9%) wystąpienia pooperacyjnej zakrzepicy w stencie [36].

Wnioski

Stosowanie u pacjentów stentów typu DES jest związane nie tylko ze zmniejszeniem prawdopodobieństwa późniejszej restenozy, ale także ze zwiększonym ryzykiem późniejszej zakrzepicy w stencie. Obecnie brakuje wytycznych określających, jak w bezpieczny sposób postępować w okresie okołoperacyjnym z chorymi, u których wszczepiono stenty powlekane lekami. Istotne są indywidualne podejście do pacjenta oraz ocena ryzyka krwawienia i zakrzepicy w okresie okołozabiegowym. Duże znaczenie dla odpowiedniego postępowania okołoperacyjnego mają schorzenia towarzyszące, czas od implantacji stentu, towarzysząca farmakoterapia oraz charakterystyka zabiegu, któremu musi się poddać pacjent. W przypadku, gdy konieczne jest przeprowadzenie operacji ze wskazań życiowych u pacjenta stosującego DAPT, obniżenie ryzyka krwawienia można osiągnąć dzięki transfuzji płytek krwi. Zabiegi planowe, jeśli jest to możliwe, powinny być odroczone na okres minimum 12 miesięcy od momentu implantacji stentu. Gdy zabieg musi być przeprowadzony w trybie pilnym i jego odroczenie na dłużej niż 1 rok nie jest dopuszczalne, konieczna jest modyfikacja leczenia przeciwplatekowego. Ponieważ najważniejszym niezależnym czynnikiem ryzyka zakrzepicy jest przedwczesna dyskontynuacja DAPT, to w przypadku operacji obciążonych relatywnie niewielkim ryzykiem krwawienia należy utrzymać DAPT. Jeśli istnieje okołoperacyjne ryzyko niebezpiecznego dla życia krwawienia, to zaleca się stosowanie tylko ASA i ponowne rozpoczęcie terapii blokerem P2Y₁₂ w możliwie najkrótszym czasie. Część zabiegów obciążonych bardzo wysokim ryzykiem zagrażającego życiu krwawienia może wymagać przerwania DAPT. U tych chorych obiecującą alternatywą wydaje się terapia pomostowa krótkodziałającymi blokerami GP IIb/IIIa. Ta metoda ciągle jednak wymaga oceny w większych badaniach klinicznych.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Abstract

Considering the fact that the majority of stents implanted during percutaneous coronary intervention are drug-eluting stents (DES) and 5–25% of patients require a non-cardiac surgery within 5 years of implanting the stent, appropriate therapeutic procedures in the perioperative period are clinically significant. To prevent late thrombosis in patients with implanted DES, it is recommended to prolong – compared to implantation of bare metal stents – dual antiplatelet therapy. In the perioperative period, it is crucial to maintain balance between the risk of a potentially fatal haemorrhage and stent thrombosis. Taking into account the fact that premature cessation of dual antiplatelet therapy is the most significant risk factor of stent thrombosis, correct perioperative actions in patients with high risk of bleeding may present many clinical difficulties. In the study, factors that impact the risk of thrombosis and haemorrhage, as well as up-to-date guidelines and methods regarding the perioperative period procedures in patients with implanted DES have been presented.

Key words: drug-eluting stents, perioperative procedures, antiplatelet agents

(Folia Cardiologica 2015; 10, 5: 336–341)

Piśmiennictwo

1. Farooq V., Gogas B.D., Serruys P.W. Restenosis: delineating the numerous causes of drug-eluting stent restenosis. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2011; 4: 195–205.
2. Abualsaud A.O., Eisenberg M.J. Perioperative management of patients with drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2010; 3: 131–142.
3. Hawn M.T., Graham L.A., Richman J.S. i wsp. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA* 2013; 310: 1462–1472.
4. Inoue T., Croce K., Morooka T. i wsp. Vascular inflammation and repair: implications for re-endothelialization, restenosis, and stent thrombosis. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2011; 4: 1057–1066.
5. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A. i wsp. 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 Anaesth. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 2383–2431.
6. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. i wsp. 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.
7. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C. i wsp. 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: 44–122.
8. Mauri L., Kereiakes D.J., Yeh R.W. i wsp. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 2155–2166.
9. Schulz-Schüpke S., Byrne R.A., ten Berg J.M. i wsp. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 versus 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur. Heart J.* 2015 Jan 23. pii: ehu523 [złożone do druku].
10. Park S.J., Park D.W., Kim Y.H. i wsp. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1374–1382.
11. Feres F., Costa R.A., Abizaid A. i wsp. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA* 2013; 310: 2510–2522.
12. Kirtane A.J., Stone G.W. How to minimize stent thrombosis. *Circ.* 2011; 124: 1283–1287.
13. Hall R., Mazer C.D. Antiplatelet drugs: a review of their pharmacology and management in the perioperative period. *Anesth. Analg.* 2011; 112: 292–318.
14. van Werkum J.W., Heestermaans A.A., Zomer A.C. i wsp. Predictors of coronary stent thrombosis. The Dutch Stent Thrombosis Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 1399–1409.
15. Dimitrova G., Tulman D.B., Bergese S.D. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *HSR Proc. Intensive Care Cardiovasc. Anesth.* 2012; 4: 153–167.
16. Eisenberg M.J., Richard P.R., Libersan D., Filion K.B. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *Circ.* 2009; 119: 1634–1642.
17. Ho P.M., Peterson E.D., Wang L. i wsp. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 2008; 299: 532–539.
18. Rossini R., Musumeci G., Capodanno D. i wsp. Perioperative management of oral antiplatelet therapy and clinical outcomes in coronary stent patients undergoing surgery. Results of a multicentre registry. *Thromb. Haemost.* 2015; 113: 272–282.
19. Fleisher L.A., Fleischmann K.E., Auerbach A.D. i wsp. 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: 77–137.
20. Cattaneo M. New P2Y12 inhibitors. *Circ.* 2010; 121: 171–179.
21. Chassot P.G., Delabays A., Spahn D.R. Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br. J. Anaesth.* 2007; 99: 316–328.

22. Serebruany V.L., Malinin A.I., Ferguson J.J. i wsp. Bleeding risks of combination vs. single antiplatelet therapy: a meta-analysis of 18 randomized trials comprising 129 314 patients. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2008; 22: 315–321.
23. Payne D.A., Hayes P.D., Jones C.I. i wsp. Combined therapy with clopidogrel and aspirin significantly increases the bleeding time through a synergistic antiplatelet action. *J. Vasc. Surg.* 2002; 35: 1204–1209.
24. Burger W., Chemnitz J.M., Kneissl G.D., Rücker 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.
25. Devereaux P.J., Mrkobrada M., Sessler D.I. i wsp. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 1494–1503.
26. Tsai T.T., Ho P.M., Xu S. i wsp. Increased risk of bleeding in patients on clopidogrel therapy after drug-eluting stents implantation: insights from the HMO Research Network-Stent Registry (HMORN-Stent). *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2010; 3: 230–235.
27. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H. i wsp. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2007; 15: 2001–2015.
28. DiNicolantonio J.J., Serebruany V.L. Comparing the safety of ticagrelor versus clopidogrel: insights from the FDA reports. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2013; 7: 5–9.
29. Di Minno M.N., Milone M., Mastronardi P. i wsp. Perioperative handling of antiplatelet drugs. A critical appraisal. *Curr. Drug Targets* 2013; 14: 880–888.
30. Taylor G., Osinski D., Thevenin A., Devys J.M. Is platelet transfusion efficient to restore platelet reactivity in patients who are responders to aspirin and/or clopidogrel before emergency surgery? *J. Trauma Acute Care Surg.* 2013; 74: 1367–1369.
31. Oprea A.D., Popescu W.M. Perioperative management of antiplatelet therapy. *Br. J. Anaesth.* 2013; 111 (supl. 1): i3–i17.
32. Kozek-Langenecker S.A., Afshari A., Albaladejo P. i wsp. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2013; 30: 270–382.
33. Schneider D.J. Anti-platelet therapy: glycoprotein IIb/IIIa antagonists. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2011; 72: 672–682.
34. Savonitto S., D'Urbano M., Caracciolo M. i wsp. 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.
35. Xia J.G., Qu Y., Shen H., Liu X.H. Short-term follow-up of tirofiban as alternative therapy for urgent surgery patients with an implanted coronary drug-eluting stent after ST-elevation myocardial infarction. *Coron. Artery Dis.* 2013; 24: 522–526.
36. Alshawabkeh L.I., Prasad A., Lenkovsky F. i wsp. Outcomes of a preoperative “bridging” strategy with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors to prevent perioperative stent thrombosis in patients with drug-eluting stents who undergo surgery necessitating interruption of thienopyridine administration. *EuroIntervention* 2013; 9: 204–211.