

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПОВЫШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

А.Д. ЭРЛИХ, д.м.н., Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана, г. Москва

Статья посвящена проблемам приверженности к использованию двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). В материале представлено описание основных положений современных руководств об использовании ДАТ при ОКС, в том числе и тех, которые были выпущены Американской ассоциацией сердца в 2016 г. В этом документе, как и в предыдущих, подтверждается необходимость длительного — до 12 месяцев — приема ДАТ после любого типа ОКС. Помимо этого, описаны риски от преждевременного прекращения ДАТ, связанные с повышением вероятности развития тромбоза стента, а также смертельных исходов. Отдельные разделы посвящены наиболее частым причинам преждевременного прекращения ДАТ — хирургическим вмешательствам, кровотечениям, а также, отдельно для тикагрелора, одышки. Описаны критерии, которые надо учитывать при предоперационной оценке риска геморрагических и ишемических осложнений у пациентов, принимающих ДАТ. Указано, что в случае развития кровотечений отмена ДАТ должна проводиться лишь в том случае, если кровотечение отвечает критериям крупного. При этом показано, что очень важно даже после крупного кровотечения постараться возобновить ДАТ, так как есть данные, свидетельствующие, что недолгая (7—14 дней) отмена антитромбоцитарного лечения может быть относительно безопасна. В отношении возможной одышки, связанной с приемом тикагрелора показано, что это осложнение крайне редко бывает таким выраженным, что требует отмены препарата. Поэтому для уменьшения риска ишемических осложнений необходимо тщательно исключить иные причины одышки, вероятность которых у пациентов с ОКС значительно выше.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: двойная антитромбоцитарная терапия, приверженность, острый коронарный синдром, тикагрелор, кровотечения

Современные клинические руководства по лечению пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) указывают, что одновременное использование одновременно двух препаратов, подавляющих активность тромбоцитов, является обязательным для большинства пациентов. Такой подход, известный как двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ), ввиду схожести механизмов развития заболевания, должен использоваться как при ОКС с подъемом ST (ОКСпST), так и при ОКС без подъемов ST (ОКСбпST). И в том и в другом случае ДАТ должна использоваться в виде соче-

тания ацетилсалициловой кислоты (АСК) с одним из блокаторов P2Y₁₂-рецепторов (тикагрелор, прасугрел или клопидогрел). Причем для России, где прасугрел не зарегистрирован, наиболее предпочтительным в качестве ДАТ является сочетание АСК с тикагрелором, который по эффективности превзошел клопидогрел в клиническом исследовании PLATO [1].

Современные положения о ДАТ. Результаты имеющихся клинических исследований в отношении использования ДАТ позволяют уверенно считать, что непрерывная ДАТ длительное время после ОКСЮ, а именно на протяжении 12

месяцев, связана с уменьшением частоты развития нового инфаркта, инсульта и случаев сердечно-сосудистой смерти. Такое длительное мощное подавление активности тромбоцитов необходимо в связи с тем, что даже после развившегося коронарного тромбоза, ставшего причиной ОКС, вероятность повторного тромбоза вовсе не уменьшается, а сохраняется долгое время. Данные многих наблюдательных исследований показывают, что частота накопления новых ишемических осложнений после ОКС не уменьшается в течение не только месяцев, но и лет [2, 3]. Кроме того, важно понимать, что проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и стентирование при ОКС вовсе не защищают от новых внутрикоронарных катастроф, а повторные тромбозы с одинаковой частотой возникают как в месте стентирования, так и в других участках коронарного русла [4].

В связи с этим очень важно не только назначить ДАТ пациенту с ОКС, но и сделать все возможное, чтобы использование АСК и тикагрелора было продолжено необходимое время. При этом врачи должны не только понимать пользу от ДАТ и знать о возможных геморрагических рисках, но и уметь их правильно оценивать.

Важные положения, касающиеся использования ДАТ, были сформулированы в руководствах американских Ассоциации сердца и Коллегии кардиологов 2016 г. [5]:

- Усиление антитромбоцитарной терапии добавлением ингибиторов P2Y₁₂ к АСК, а также продление ДАТ закономерно приводит к противоречию между снижением частоты ишемических осложнений и увеличением риска кровотечений. Принятие решения о назначении ДАТ и ее длительности должно происходить с учетом соотношения риск/польза; следует учитывать мнение пациента.

- Более короткий курс ДАТ показан пациентам с меньшим риском ишемических событий и большей вероятностью кровотечений, про-

дленный курс ДАТ — пациентам с высоким риском тромботических и низким риском геморрагических осложнений.

- Предыдущие рекомендации о длительности ДАТ у пациентов после имплантации стентов с лекарственным покрытием основывались на данных, полученных у пациентов со стентами первого поколения, которые уже практически не используются в клинической практике. У стентов нового поколения лучше профиль безопасности, и после их имплантации реже развивается тромбоз стента.

- Длительность ДАТ одинакова у пациентов со всеми типами ОКС.

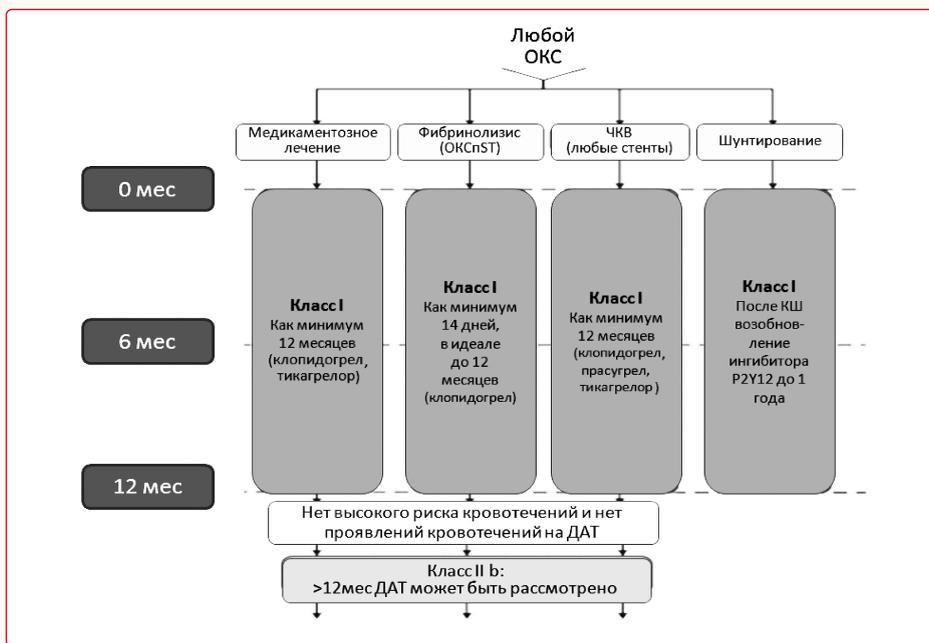
- В большинстве клинических ситуаций рекомендации класса I даны для длительности ДАТ 6–12 месяцев; рекомендации класса IIb сформулированы для продленной, более 6–12 месяцев ДАТ.

- Под длительностью ДАТ подразумевают прием ингибиторов P2Y₁₂. АСК пациенты с ИБС должны принимать постоянно.

- Более низкая доза АСК в рамках ДАТ ассоциирована с меньшей частотой кровотечений и сходной частотой ишемических событий. Поэтому в рамках ДАТ рекомендована доза АСК 81 мг (75–100 мг).

Риск от преждевременного прекращения ДАТ. Связь преждевременного прекращения ДАТ с неблагоприятным течением заболевания продемонстрирована во многих исследованиях. Так, например, в работе R. Rossini и соавт. [6] у 1358 последовательно госпитализированных пациентов, которым был установлен коронарный стент с лекарственным покрытием, прекращение ДАТ в срок < 12 месяцев было связано с большей частотой всех случаев смерти и случаев сердечно-сосудистой смерти по сравнению с теми, кто принимал ДАТ 12 месяцев: 13,4% vs. 4,7% (p < 0,001) и 5,0% vs. 1,2% (p = 0,007) соответственно. В этой работе причинами преждевременного прекращения ДАТ стало выполне-

РИСУНОК 1. Алгоритм длительности использования ДАТ после ОКС (руководства американских Ассоциации сердца и Коллегии кардиологов). Адаптировано из [5]



ние хирургической операции (34,5%), кровотечение (21,0%), решение врача (17,6%), вмешательство дантиста (7,6%), экономические причины (5,9%), прием антикоагулянтов (5,0%).

Важность приверженности к продолжительной ДАТ была показана в регистре PARIS, в который было включено 5 018 пациентов после успешного ЧКВ (планового и после ОКС) в 15 центрах США и Европы [7]. Авторами были выделены три вида прекращения ДАТ: 1) плановое по решению врача (discontinuation); 2) прерывание (interruption) на срок не более 14 дней, например, для выполнения хирургической операции; 3) «обрывание» (disruption), т. е. полное прекращение ДАТ из-за низкой приверженности, кровотечения или по другой причине. За 2 года наблюдения 40,8% пациентов планово прекратили ДАТ, 14,4% прерывали ДАТ на короткое время, а 10,5% оборвали ДАТ. Резуль-

таты регистра PARIS показали, что преждевременное «обрывание» ДАТ было связано с достоверно большим риском развития суммы неблагоприятных событий (сердечно-сосудистая смерть, тромбоз стента, новый ИМ, срочная реваскуляризация) — (ОР 1,50; 95ДИ 1,14–1,97; $p = 0,004$). Эта связь была связана в первую очередь с «обрыванием» ДАТ в первые 7 дней после ЧКВ (ОР 7,04; 95ДИ 3,31–14,95; $p < 0,001$). Однако приостановка ДАТ на короткий срок не повышала риск объединенных неблагоприятных событий (ОР 1,41; 95ДИ 0,94–2,12; $p = 0,10$). Преждевременное «обрывание» ДАТ также было связано с достоверно более высоким риском развития нового ИМ (ОР 2,95; 95ДИ 1,99–4,38; $p < 0,001$).

Таким образом, совершенно очевидным кажется тот факт, что преждевременное прекращение ДАТ ассоциировано с высоким риском

неблагоприятных событий и плохим прогнозом. Чтобы усилить приверженность к ДАТ и, таким образом, уменьшить риски, очень важно понимать причины раннего прекращения ДАТ. В регистре PARIS, например, лишь примерно в 1/3 случаев в раннем прекращении ДАТ было виновато кровотечение, а почти в 2/3 случаев — низкая приверженность пациентов к лечению. Исследование R. Rossini и соавт., которое упоминалось выше, показало, что почти в 44% случаев прекращение ДАТ было обусловлено необходимостью выполнить хирургическую операцию или лечением у дантиста, в 21% случаев — кровотечением, в 18% — решением врача, еще в 6% — экономическими причинами, а в 5% — необходимостью принимать антикоагулянт.

Использование ДАТ перед хирургическими операциями. Необходимость отменять тикагрелор или клопидогрел за 5 дней до выполнения коронарного шунтирования оговорена в руководствах по лечению ОКС. Менее очевидным кажется подход к продлению ДАТ при некардиологических операциях. Понимая, что любое вмешательство на фоне ДАТ повышает риск кровотечения, а раннее прекращение ДАТ может повлечь за собой ишемические осложнения, совершенно очевидной кажется необходимость не выполнять плановые хирургические вмешательства после ОКС или коронарного стентирования как минимум в ближайшие 6 месяцев, а лучше 12 месяцев. Это подтверждают и данные крупного наблюдательного исследования >24 тыс. пациентов, подвергнутых некардиологической хирургической операции в американской клинике Мейо с 2006 по 2011 г. Показано, что частота сердечно-сосудистых и церебральных осложнений была выше у пациентов, подвергнутых в прошлом коронарному стентированию (3,7 vs. 1,5%; $p < 0,0001$), и что время от стентирования до операции <1 года было предиктором неблагоприятного исхода, а время >1 года с исходом связано не было [8].

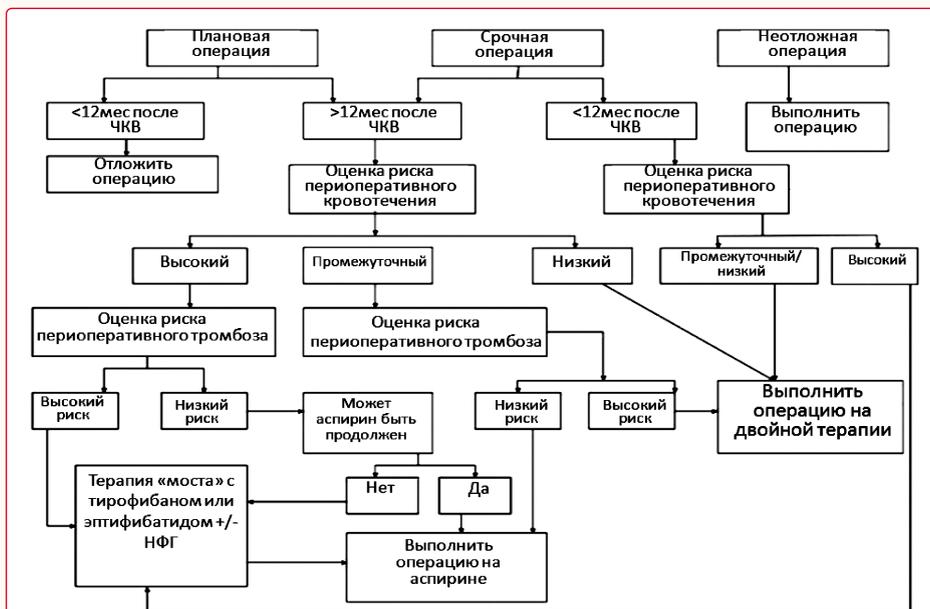
В связи с необходимостью соблюсти баланс между риском кровотечений и риском ишемических осложнений в вопросе об отмене/продлении ДАТ перед хирургическими операциями несомненно требуется дифференцированный подход. Понимая, что нет единого универсального рецепта, подходящего каждому пациенту, можно выбирать разные стратегии. Одной из наиболее оптимальных может считаться та, что была сформирована в работе G. Dimitrova и соавт. [9]. В схеме, представленной на *рисунке 2*, видно, что периоперационное ведение пациентов после стентирования зависит от типа вмешательства, времени, прошедшего после стентирования, а также оценки риска кровотечений и коронарных тромбозов.

Предлагается для принятия правильного решения об отмене/продлении ДАТ все оперативные вмешательства оценивать по степени периоперационного риска кровотечений и делить на вмешательства низкого, промежуточного и высокого риска.

К вмешательствам низкого риска кровотечений должны быть отнесены те операции, при которых не требуется гемотрансфузия. Это периферические, пластические, минимальные общехирургические операции, биопсии, малые ортопедические процедуры, малые ЛОР-вмешательства; эндоскопия, операции на передней глазной камере, удаление зуба и прочие операции на зубах. Проведение этих операций низкого риска не требует отмены или приостановки приема ДАТ.

К вмешательствам промежуточного риска кровотечений относятся те, при которых часто требуется или может потребоваться гемотрансфузия: операции на органах брюшной полости, сердечно-сосудистые операции, большие реконструктивные, ортопедические, ЛОР-операции; эндоскопические артрологические операции. Эти операции требуют индивидуально-го решения о периоперационной ДАТ: при нали-

РИСУНОК 2. Схема периоперативного подхода к ДАТ у пациентов после коронарного стентирования [9]



Признаки высокого риска тромбоза ДАТ не должны быть прекращены, несмотря на риск кровотечений. У других пациентов необходимо тикагрелор и клопидогрел отменить за 5 дней до операции, а прием АСК продолжить. При этом очень важно помнить, что необходимо как можно скорее возобновить ДАТ после операции (идеально в первые 24 ч), начиная с нагрузочной дозы: тикагрелор 180 мг, клопидогрел 300–600 мг.

К вмешательствам высокого риска кровотечений относятся вмешательства на закрытых пространствах: внутричерепные неврологические процедуры, операции на спинномозговом канале, на задней камере глаза. Эти операции также требуют отмены тикагрелора или клопидогрела за 5 дней. Вопрос об отмене/продлении приема АСК должен решаться индивидуально в зависимости от степени риска тромбоза и вре-

мени, прошедшем от стентирования. При этом важно помнить, что даже через >12 месяцев после ЧКВ приостановление приема АСК может быть связано с повышением тромботического риска.

Оценка риска тромбоза также является непростой задачей, требующей часто индивидуального подхода. В руководствах американских Ассоциации сердца и Коллегии кардиологов по периоперативной оценке при выполнении некардиологических операций определены признаки высокого риска тромбоза стента [10]:

- несколько стентов;
- стент в бифуркационном поражении;
- стент в стволе левой коронарной артерии;
- пересекающиеся стенты;
- стент в стенке;
- малый диаметр стентированной артерии;
- стент в венозном шунте;

- стентирование хронической окклюзии;
- окклюзия/тромбоз стента в прошлом;
- сопутствующие заболевания (диабет, низкая фракция выброса левого желудочка, тяжелая дисфункция почек, онкологическое заболевание, пожилой возраст, резистентность к антитромбоцитарным препаратам).

Наличие одного, а тем более нескольких этих признаков говорит о том, что в решении о периперативном приеме ДАТ желательнее скорее не отменять комбинированное антагрегантное лечение.

Кровотечение на фоне ДАТ. Есть много доказательств того, что у пациентов после ОКС развитие кровотечения связано с более высоким риском неблагоприятного течения заболевания. При этом необходимо помнить, что не всякое кровотечение опасно. Так, например, при анализе данных исследования CURE было показано, что после ОКСбпСТ только жизнеугрожающие и крупные кровотечения были связаны с большей смертностью, тогда как исходы у пациентов с легким кровотечением и без кровотечений не отличались [11]. При этом у пациентов, получающих ДАТ, даже минимальные кровотечения являются причиной беспокойства и снижения качества жизни [18] и нередко приводят к неоправданной отмене важного лечения. Именно такой нерациональный подход ДАТ во время кровотечения может стать причиной потенциального ухудшения прогноза у пациентов после ОКС.

Говоря о том, каким должен быть подход к ДАТ во время кровотечения, можно сформулировать четыре правила:

- 1) прежде всего, при развитии любого кровотечения надо оценить его тяжесть;
- 2) отменить/приостановить ДАТ нужно только при наличии признаков крупного кровотечения;
- 3) после отмены ДАТ из-за кровотечения надо стремиться как можно скорее вернуться к ис-

пользованию ДАТ, особенно в ранние сроки после ОКС;

4) замена тикагрелора на клопидогрел из-за развившегося кровотечения нерациональна.

Оценка тяжести кровотечения может строиться на основании нескольких специально разработанных подходов (например, с использованием шкал TIMI, GUSTO или др.). Среди всех систем оценки тяжести кровотечения наиболее рациональной для использования представляется шкала BARC (Bleeding Academic Research Consortium) [12]. Критерии шкалы BARC представлены на *рисунке 3*. Кровотечения типа 1 и 2 по шкале BARC считаются легкими (малыми), а кровотечения типа 3, 4 и 5 — тяжелыми (крупными). То есть приостановка/отмена ДАТ целесообразна лишь в случае появления кровотечения, соответствующего типу 3—5 по BARC.

Но даже при развитии крупного кровотечения прекращение ДАТ в большинстве случаев должно быть временной, особенно тогда, когда развившееся кровотечение имеет явный источник, который может быть ликвидирован. Например, это в полной мере можно отнести к кровотечениям из острых язв желудка и 12-перстной кишки (быстрая эрадикация значительно уменьшает риск последующих кровотечений), геморроидальных кровотечений, носовых или кровотечений из-за мочекаменной болезни (в этих случаях также источник часто может быть ликвидирован). Чем ближе по времени к ОКС развилось кровотечение и чем выше риск тромботических осложнений, тем скорее после остановки кровотечения должна быть возобновлена ДАТ.

Есть данные, свидетельствующие об относительной безопасности короткого прекращения ДАТ: так, в работе I. Ferriera-Gonzalez и соавт. прекращение приема ДАТ в среднем на 7 дней в течение первого года после установки стента, выделяющего лекарство, не было предиктором

РИСУНОК 3. Критерии тяжести кровотечений по шкале BARC [12]

Тип 0	Нет кровотечений
Тип 1	Кровотечения, не воздействующие на пациента, не заставляющие проводить внеплановые исследования, не требующие госпитализации или обращения к медикам, которые могут прекратиться самостоятельно или после медикаментозных воздействий пациента без обращения к медработникам
Тип 2	Любой необычный явный признак геморрагии (например, кровотечение, более ожидаемое для клинической ситуации, включая те, которые обнаруживаются лишь методами визуализации), которые не соответствуют критериям типов 3, 4 или 5, но соответствуют как минимум одному из следующих критериев: 1) требует нехирургического вмешательства медицинских работников; 2) приводит к госпитализации или усилению лечения; 3) быстрой оценки
Тип 3а	Явное кровотечение + снижение Hb на 30—40 г/л. Любая гемотрансфузия, связанная с кровотечением
Тип 3б	Явное кровотечение + снижение Hb на 50 г/л и более. Сердечная тампонада. Кровотечение, потребовавшее хирургического вмешательства (за исключением десневого/носового/кожного/геморроидального кровотечений)
Тип 3с	Внутричерепное (за исключением микрогеморрагий или геморрагической трансформации инсульта)
Тип 4	Кровотечение, связанное с коронарным шунтированием
Тип 5	Фатальное кровотечение

больших сердечно-сосудистых осложнений [13]. Безопасность короткого (<14 дней) перерыва в ДАТ была также показана в регистре PARIS.

При возобновлении ДАТ после кровотечения нет необходимости переходить с тикагрелора на клопидогрел, так как нет достаточных оснований утверждать, что один препарат безопаснее другого. В исследовании PLATO не было получено значимых различий между группами пациентов, принимавших и тикагрелор, и клопидогрел, по частоте любых крупных кровотечений, а главное — по частоте фатальных и жизнеугрожающих кровотечений [1].

Данные наблюдательных исследований также показывают, что в сравнении с клопидогрелом тикагрелор не является более опасным в отношении развития кровотечений. Например, в шведском регистре SWEDHEART выявлено,

что после острого ИМ частота суммы неблагоприятных событий (смерть, ИМ, инсульт) через 24 месяца у пациентов, принимавших тикагрелор, была 11,7%, а у принимавших клопидогрел — 22,3%, а частота кровотечений, потребовавших госпитализации, была сравнимой — 5,5 и 5,2% соответственно [14].

Не было выявлено различий между тикагрелором и клопидогрелом по частоте кровотечений, развившихся через 6 месяцев от начала ОКС, в российском регистре РЕКОРД-3. Частота кровотечений (серьезных, по мнению пациентов) была 0,9% как для тикагрелора, так и для клопидогрела (данные пока не опубликованы).

Тикагрелор и одышка. Значение одышки как причины раннего прекращения приема тикагрелора также кажется несколько преувеличенной. Действительно, в исследовании PLATO

одышка чаще беспокоила пациентов, принимавших тикагрелор (13,8% vs. 7,8%), но лишь у 0,4% пациентов в группе тикагрелора против 0,2% в группе клопидогрела одышка была расценена как тяжелая. И лишь менее чем в 1% пришлось прекратить прием тикагрелора из-за одышки [15].

В клиническом исследовании PEGASUS-TIMI-54 наиболее частыми причинами отмены тикагрелора были кровотечения — 7,8, 6,2 и 1,5% для доз 180 мг, 120 мг/сут и плацебо соответственно и одышка — 6,5, 4,6 и 0,8% для доз 180 мг, 120 мг в сутки и плацебо соответственно. При этом в 86% случаев отмены тикагрелора как из-за кровотечения, так и из-за одышки эти нежелательные явления не были серьезными [16]. То есть в подавляющем большинстве случаев показания к отмене тикагрелора ничем не оправданы.

С учетом того, что прием тикагрелора связан с лучшими краткосрочными и отдаленными исходами, обязательная задача врача в случае появления у пациентов жалоб на одышку — разобраться, насколько она связана или не связана с тикагрелором. Это позволит не допустить необоснованной отмены препарата. У пациента с ОКС одышка в подавляющем большинстве случаев связана с появлением или усугублением

признаков сердечной недостаточности и/или бронхообструкции. Типичная для этого аускультативная картина, а также приступы внезапной одышки по ночам, связь одышки с нагрузкой и/или болями в груди указывает на то, что она, скорее всего, не связана с тикагрелором. Но даже при исключении других причин одышки, когда ее связь с тикагрелором кажется высокой, не следует стремиться немедленно отменить препарат, так как известно, что спустя 3–5 дней сами собой разрешаются причины появления одышки от тикагрелора, и его отмена может больше не потребоваться.

Таким образом, в заключение нужно сказать, что приверженность пациентов к любому лечению, а к ДАТ особенно, базируется на приверженности к лечению его врача.

Спокойный и взвешенный подход врача, способного охарактеризовать одышку, оценить степень тяжести кровотечения, взвесить периперационные риски и объяснить пациенту все особенности лечения, а также важность продолжения ДАТ, особенно в сочетании АСК с тикагрелором, является одним из краеугольных камней правильного лечения и, несомненно, поможет улучшить результаты лечения.



ИСТОЧНИКИ

- 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 for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1045-1057.
- Jernberg T, Hjelm H, Hasvold P et al. Continued high CVD risk in myocardial infarction survivors: comparison of risk first and second year after MI — results from a Swedish nationwide study. *Eur Heart J*, 2014, 35(Suppl. 1): 363.
- Nakatani D, Sakata Y, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Shimizu M, Sumitsuji S, Kawano S, Ueda Y, Hamasaki T, Sato H, Nanto S, Hori M, Komuro I. Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Investigators. Incidence, predictors, and subsequent mortality risk of recurrent myocardial infarction in patients following discharge for acute myocardial infarction. *Circ J*. 2013, 77(2): 439-46.
- Stone GW, Machara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW, PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2011 Jan 20, 364(3): 226-35.

5. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, Granger CB, Lange RA, Mack MJ, Mauri L, Mehran R, Mukherjee D, Newby LK, O'Gara PT, Sabatine MS, Smith PK, Smith SC Jr. 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: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation*, 2016 Sep 6, 134(10): e123-55. doi: 10.1161/CIR.0000000000000404.
6. Rossini R, Capodanno D, Lettieri C, Musumeci G, Nijaradze T, Romano M, Lortkipanidze N, Cicorella N, Biondi Zoccai G, Sirbu V, Izzo A, Guagliumi G, Valsecchi O, Gavazzi A, Angiolillo DJ. Prevalence, predictors, and long-term prognosis of premature discontinuation of oral antiplatelet therapy after drug eluting stent implantation. *Am J Cardiol*, 2011 Jan 15, 107(2): 186-94.
7. Mehran R, Baber U, Steg PG et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*, 2013. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61720-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61720-1).
8. Mahmoud KD, Sanon S, Habermann EB, Lennon RJ, Thomsen KM, Wood DL, Zijlstra F, Frye RL, Holmes DR Jr Perioperative Cardiovascular Risk of Prior Coronary Stent Implantation Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2016 Mar, 67(9): 1038-49.
9. Dimitrova G, Tulman DB, Bergese SD. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*, 2012, 4(3): 153-67.
10. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: 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. *Circulation*, 2007 Oct 23, 116(17): 1971-96.
11. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2006 Aug 22, 114(8): 774-82.
12. Hicks KA, Stockbridge NL, Targum SL, Temple RJ. Bleeding Academic Research Consortium Consensus Report The Food and Drug Administration Perspective. *Circulation*, 2011, 123: 2664-2665.
13. Ferreira-Gonzalez I, Marsal JR, Ribera A, Permyer-Miralda G, GarcTa-Del Blanco B, MartT G, Cascant P, Masotti-Centol M, Carrillo X, Mauri J, Batalla N, Larrousse E, MartTn E, Serra A, Rumoroso JR, Ruiz-SalmerCn R, de la Torre JM, Cequier A, G4mez-Hospital JA, Alfonso F, MartTn-Yuste V, SabatI M, GarcTa-Dorado D. Double antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: risk associated with discontinuation within the first year. *J Am Coll Cardiol*, 2012 Oct 9, 60(15): 1333-9.
14. SahlOn A, Varenhorst C, Lagerqvist B, Renlund H, Omerovic E, Erlinge D, Wallentin L, James SK, Jernberg T. Outcomes in patients treated with ticagrelor or clopidogrel after acute myocardial infarction: experiences from SWEDHEART registry. *Eur Heart J*, 2016, 37(44): 3335-3342.
15. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, Husted S, James SK, Cools F, Steg PG, Khurmi NS, Emanuelsson H, Cooper A, Cairns R, Cannon CP, Wallentin L. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J*, 2011 Dec, 32(23): 2945-53.
16. Bonaca MP, Bhatt DL, Ophuis TO, Steg PG, Storey R, Cohen M, Kuder J, Im K, Magnani G, Budaj A, Theroux P, Hamm C, Spinar J, Kiss RG, Dalby AJ, Medina FA, Kontny F, Aylward FE, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Long-term Tolerability of Ticagrelor for the Secondary Prevention of Major Adverse Cardiovascular Events A Secondary Analysis of the PEGASUS-TIMI 54 Trial. *JAMA Cardiol*, 2016, 1(4): 425-432.