

Przewlekła terapia przeciwplatekowa w 2020 roku – spojrzenie klinicysty

Stefan Grajek

I Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

SŁOWA KLUCZOWE

optymalna terapia farmakologiczna, podwójna terapia przeciwplatekowa, przewlekły zespół wieńcowy

STRESZCZENIE

W ostatnich wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z 2019 roku zalecane jest stosowanie tikagreloru, prasugrelu lub rywaroksabanu w leczeniu chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym (CCS). Leki te po sukcesach badań: PEGASUS, DAPT, COMPASS, THEMIS i THEMIS-PCI weszły na stałe w skład optymalnej terapii farmakologicznej (OTF), zalecanej chorym ze stabilną chorobą wieńcową. Leki przeciwzakrzepowe, obok leków przeciwmiażdżycowych (statyny, inhibitory enzymu konwertującego), obecnie stanowią obowiązującą strategię nowoczesnej protekcji naczyniowej u chorych z CCS (*atherothrombosis*). Przewlekłe (>12 mies.) stosowanie tikagreloru dotąd ograniczone było do chorych po przebytym zawał serca. Na podstawie wyników badań THEMIS i THEMIS-PCI, w czerwcu 2020 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) poszerzyła wskazania do stosowania tikagreloru także u chorych dużego ryzyka z rozpoznaniem CCS w prewencji zawału serca (prewencja pierwszorzędowa). Sukces terapii przeciwplatekowej gwarantuje nie tylko odpowiednia kwalifikacja chorych dużego ryzyka powikłań niedokrwiennych, ale przede wszystkim ograniczone stosowanie tych leków u chorych dużego ryzyka powikłań krwotocznych. W tej ostatniej populacji w wytycznych ESC z 2020 roku dotyczących leczenia chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) zaproponowano w leczeniu przewlekłym stosowanie monoterapii kwasem acetylosalicylowym lub kłopidogrelem. Co więcej, po raz pierwszy w wytycznych zaproponowano możliwość stosowania monoterapii tikagrelorem u chorych małego ryzyka powikłań niedokrwiennych i krwotocznych. W obecnym opracowaniu przedstawiono wyniki wielu badań dotyczących wyboru optymalnego leczenia przeciwzakrzepowego u chorych z CCS. Poszerzone spektrum leków przeciwplatekowych (dotychczas kłopidogrel oraz kwas acetylosalicylowy) i włączenie leków przeciwkrzepliwych (rywaroksaban) stwarza możliwość stosowania u chorych bardzo dużego ryzyka powikłań niedokrwiennych podwójnej terapii przeciwzakrzepowej (DAT) opartej na silnym leku przeciwplatekowym (tikagrelor) i rywaroksabanie. Wymaga to jednak potwierdzenia w dużych badaniach klinicznych z randomizacją.

SKRÓTY I AKRONIMY

ACE (*angiotensin-converting enzyme*) – konwertaza angiotensyny
ACEI (*angiotensin-converting-enzyme inhibitors*) – inhibitory konwertazy angiotensyny
ARB (*angiotensin receptor blocker*) – bloker receptora angiotensyny
ARI (*absolute risk increase*) – absolutny wzrost ryzyka
ARR (*absolute risk reduction*) – bezwzględny spadek ryzyka
ASA (*acidum acetylsalicylicum*) – kwas acetylosalicylowy
CABG (*coronary artery bypass graft[ing]*) – pomost(owanie) aortalno-wieńcowe
CAD (*coronary artery disease*) – choroba wieńcowa

CCS (*chronic coronary syndrome*) – przewlekły zespół wieńcowy
CI (*confidence interval*) – przedział ufności
DAPT (*dual antiplatelet therapy*) – podwójna terapia przeciwplatekowa
DAT (*dual antithrombotic therapy*) – podwójna terapia przeciwzakrzepowa
EMA (European Medicines Agency) – Europejska Agencja Leków
ESC (European Society of Cardiology) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
FDA (Food and Drug Administration) – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Adres do korespondencji:
 prof. dr hab. n. med. Stefan Grajek,
 I Klinika Kardiologii Uniwersytetu
 Medycznego w Poznaniu,
 tel.: +48 601 740 272,
 e-mail: stefan.grajek@skpp.edu.pl
 © Polskie Towarzystwo
 Kardiologiczne, 2020

GFR (glomerular filtration rate) – przesączanie kłębuszkowe
HR (hazard ratio) – hazard względny
MACE (major adverse cardiovascular events) – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe
MI (myocardial infarction) – zawał serca
NNH – number needed to harm
NNT – number needed to treat
NOAC (non-vitamin K antagonist oral anticoagulant) – doustny antykoagulant niebędący antagonistą witaminy K
n.s. – not significant
NSTE-ACS (non-ST-elevation acute coronary syndrome) – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST
NSTEMI (non-ST-elevation myocardial infarction) – zawał serca bez uniesienia odcinka ST

OTF – optymalna terapia farmakologiczna
OZW – ostry zespół wieńcowy
PAD (peripheral artery disease) – choroba tętnic obwodowych
PCI (percutaneous coronary intervention) – przeszczórna interwencja wieńcowa
PZW – przewlekły zespół wieńcowy
RR (relative risk) – ryzyko względne
SAPT (single antiplatelet therapy) – pojedyncza terapia przeciwplateletowa
STEMI (ST-elevation myocardial infarction) – zawał serca z uniesieniem odcinka ST
TAT (triple antithrombotic therapy) – potrójna terapia przeciwzakrzepowa
TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction

Krajobraz po opublikowaniu wytycznych ESC dotyczących rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych w 2019 roku*

W zaprezentowanych w ubiegłym roku w Paryżu wytycznych dotyczących przewlekłego zespołu wieńcowego (PZW; ang. *chronic coronary syndrome* [CCS])¹ uporządkowano zgromadzone od czasu wydania poprzednich wytycznych² nowe zasady postępowania (oparte na dowodach naukowych) w rozpoznawaniu i leczeniu stabilnej choroby wieńcowej. Miażdżycę tętnic wieńcowych towarzyszy choremu przez całe życie, zaś jej scenariusze kliniczne mogą być zróżnicowane. Część chorych prezentuje obraz narastających dolegliwości dławicowych (*angina crescendo*), który jest zakończony sprawną diagnostyką i rewaskularyzacją, u innych zaś pierwszą manifestacją kliniczną choroby jest ostry zespół wieńcowy (OZW). W szczególnie niekorzystnym przebiegu choroby OZW może występować wielokrotnie. Niezależnie od wyboru sposobu leczenia (rewaskularyzacja vs leczenie zachowawcze), w obecnych zaleceniach wyraźnie wyodrębniono okres 12 mies. po przebyciu OZW, w którym obserwujemy zwiększenie ryzyka śmiertelności sercowo-naczyniowej. Wymusza to ścisłą kontrolę chorych z niezbędną korektą leczenia farmakologicznego. Choć reguły postępowania w tym okresie są powszechnie znane i akceptowane, to przewlekła strategia terapeutyczna (po 12 mies.) jest obecnie przedmiotem szerokiej dyskusji, w którą wpisuje się również obecne opracowanie.

W wytycznych sprzed 7 lat w przewlekłym leczeniu chorych ze stabilną chorobą wieńcową (obecnie przewlekły zespół wieńcowy – PZW)

zalecano jedynie stosowanie kwasu acetylosalicylowego, zaś w przypadku jego nietolerancji – kłopidogrelu. Po planowym zabiegu przeszczórnej interwencji wieńcowej (PCI) zalecano wdrożenie przez 6 mies. podwójnej terapii przeciwplateletowej (DAPT) złożonej z kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu, a następnie przewlekłe monoterapii kwasem acetylosalicylowym. Autorzy wytycznych z 2013 roku spośród dużych randomizowanych badań mogli powoływać się jedynie na wyniki badań CAPRIE³ i CHARISMA,⁴ podkreślając niewielki wpływ leczenia przeciwplateletowego na prewencję zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z rozpoznany PZW lub czynnikami ryzyka choroby wieńcowej (CAD). Jakkolwiek przytaczano korzystne wyniki leczenia kłopidogrelem w subpopulacji chorych z badania CHARISMA, którzy przeżyli jawny klinicznie epizod niedokrwienności, komentarz nie zachęcał do stosowania przewlekłej (>6 mies.) DAPT, ograniczając się przede wszystkim do zalecania podawania kwasu acetylosalicylowego. Wytyczne ESC z 2013 roku oczywiście nie zalecały także stosowania w przewlekłej terapii leków przeciwkrzepliwych. To małe zainteresowanie wynikało z braku odpowiednich badań oceniających tikagrelor czy prasugrel u chorych z PZW. Dysponowano jedynie badaniami dotyczącymi kłopidogrelu, który z uwagi na zróżnicowany genetycznie metabolizm w wątrobie okazał się nieskuteczny u ok. 30–35% populacji. Mała skuteczność przy utrzymującym się ryzyku powikłań krwotocznych nie zachęcała do szerokich zaleceń. Opublikowane w kolejnych latach dane z rejestru PARIS,⁶ wyniki badań DAPT,⁷ PEGASUS,⁸ COMPASS⁹ oraz najnowszego THEMIS¹⁰ (nieujętego jeszcze w wytycznych ESC z 2019 roku) pozwoliły zmienić ocenę skuteczności terapii przeciwzakrzepowej u chorych z PZW. Co więcej, stało się oczywiste, że celem DAPT nie może być jedynie zapobieganie wczesnej czy późnej zakrzepicy w stencie. Z wieloletnich obserwacji wynika, że miażdżycę tętnic ma charakter uogólniony i najczęstsza manifestacja kliniczna ze strony krążenia wieńcowego nie wyklucza braku zmian miażdżycowych w krążeniu mózgowym czy obwodowym.^{11–13} Oznacza to,

* W obecnym opracowaniu przyjęto następującą definicję prewencji: prewencja czynników ryzyka – prewencja zerowego rzędu, powszechnie rozumiana jako prewencja pierwotna. Nie dotyczy ona omawianej w pracy populacji chorych. U chorych z rozpoznaną chorobą wieńcową (CAD) prewencja pierwszorzędowa to prewencja pierwszego rzędu (przed STEMI, NSTEMI) oraz prewencja drugorzędowa – prewencja drugiego rzędu po zawale serca, powszechnie rozumiana jako prewencja wtórna, prewencja po zawale serca i przed kolejnymi zawałami.

że celem przewlekłego leczenia przeciwplatekowego czy przeciwkrzepliwego (>6 mies. u chorych z PZW i 12 mies. u chorych z OZW) jest prewencja kolejnych zdarzeń niedokrwiennych w różnych łóżyskach naczyniowych. Wytyczne ESC z 2019 roku już wyraźnie zalecają u chorych z CCS przewlekłą DAT: „Należy rozważyć dodanie drugiego leku przeciwzakrzepowego do kwasu acetylosalicylowego (ASA) w ramach długoterminowej prewencji wtórnej u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych oraz bez dużego ryzyka krwawienia” – klasa zalecenia IIa; oraz „Można rozważyć dodanie drugiego leku przeciwzakrzepowego do ASA w ramach długoterminowej prewencji wtórnej u pacjentów obciążonych pośrednim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych oraz bez dużego ryzyka krwawienia” – klasa zalecenia IIb.¹ Wytyczne zalecają stosowanie w terapii przewlekłej jednego z niżej wymienionych leków w dawce: klopidoogrel 75 mg 1 × dz., prasugrel 10 mg 1 × dz., rywaroksaban 2,5 mg 2 × dz. i tikagrelor 60 mg 2 × dz. W następstwie tej decyzji DAPT stała się istotną częścią OTF u chorych z PZW.

Optymalna terapia farmakologiczna w prewencji zdarzeń niedokrwiennych u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym

OTF ma zapewniać doraźne usuwanie dolegliwości dławicowych, ale przede wszystkim zapobiegać progresji zmian miażdżycowych, i właśnie aspekt prewencyjny OTF omawiam w obecnym artykule. Dotychczas nie ustalono, jakie leki powinny się składać na OTF. Zwyczajowo zawiera ona kwas acetylosalicylowy, statyny, inhibitory enzymu konwertującego, leki blokujące receptory beta i inne. Zasadniczym celem prewencyjnego działania OTF jest modyfikacja procesu miażdżycowego i zabezpieczenie chorego z PZW przed wystąpieniem zarówno pierwszego, jak i kolejnych epizodów OZW. Ponadto OTF powinna gwarantować wystąpienie jedynie minimalnych skutków ubocznych i dobrą tolerancję leków, zwiększając tym samym chęć współpracy chorego. Wieloletnie doświadczenie leczenia chorych z PZW pozwala na sformułowanie kilku dobrze udokumentowanych spostrzeżeń.

1. Pomimo bezspornych sukcesów kardiologii interwencyjnej w leczeniu OZW u chorych z PZW, w żadnym dużym randomizowanym badaniu porównującym rozpoczęcie leczenia za pomocą PCI wspartej leczeniem farmakologicznym z samym leczeniem farmakologicznym (badania COURAGE,^{14,15,16} BARI 2D,¹⁷ FAME¹⁸ i FAME 2)¹⁹ nie stwierdzono istotnej różnicy w przeżywalności chorych między obiema grupami. W metaanalizie uwzględniającej badania, w których oceniano gradient w zwężonej tętnicy wieńcowej przed implantacją stentu, wykazano istotną redukcję kolejnych zawałów serca w grupie chorych po PCI,

jednakże nie odnotowano wpływu na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową.^{20,21} Oczekiwane od wielu lat i opublikowane w tym roku wyniki badania ISCHEMIA²² również nie wykazały istotnych różnic w zakresie zdarzeń sercowych i śmiertelności całkowitej między chorymi leczonymi wyjściową strategią inwazyjną wspartą leczeniem farmakologicznym a wyjściowym leczeniem farmakologicznym. Wniosek nie zaskakuje, jeżeli uświadomimy sobie, że implantacja stentu, usprawniając przepływ w krytycznie zwężonym naczyniu, nie hamuje procesu miażdżycowego toczącego się zarówno w całym łóżysku wieńcowym, jak i pozostałych obszarach naczyniowych.

2. To banalne spostrzeżenie stanowi mocne uzasadnienie dla stosowania OTF u chorych z PZW, którzy przebyli rewaskularyzację tętnic wieńcowych. Wyniki wielu rejestrów wskazują jednoznacznie, że agresywna farmakoterapia po PCI w porównaniu z brakiem odpowiedniego leczenia farmakologicznego istotnie zmniejsza ryzyko śmiertelności sercowo-naczyniowej i zdarzeń niedokrwiennych.²³⁻²⁵ Jak wiadomo, OZW jest kliniczną prezentacją miażdżycy tętnic wieńcowych. O ile doraźnie wykonana rewaskularyzacja zapobiega bezpośredniemu zagrożeniu zgonem, o tyle celem OTF jest utrwalenie korzystnego efektu przeszłorocznej angioplastyki i zabezpieczenie chorego przed kolejnymi epizodami OZW. Nie ma więc wątpliwości, że jedynie wsparcie rewaskularyzacji leczeniem farmakologicznym gwarantuje najlepszą korzyść kliniczną.
3. Zarówno w kardiologii interwencyjnej, jak i farmakoterapii obserwujemy znaczący postęp. Nowym generacjom stentów i doskonalszym technikom implantacji towarzyszy bardziej agresywna farmakoterapia, dobór skuteczniejszych leków i wprowadzanie nowych. Przykładem agresywności farmakoterapii jest zwiększenie dawek statyn, nie rzadko w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi, w następstwie nieustannie obniżanych docelowych stężeń cholesterolu LDL.^{26,27} Powszechnie stosowane leki o wątpliwej skuteczności²⁸ zastępowane są nowymi, istotnie wpływającymi na przeżywalność chorych z PZW. Tę właśnie funkcję spełniają nowo zalecane leki: tikagrelor, prasugrel i rywaroksaban.¹

RYCINA 1 przedstawia propozycję terapii prewencyjnej u chorych z PZW. Obok leczenia zmniejszającego zawartość lipidów i tłumiącego odczyn zapalny w ścianie naczyniowej („twarde jądro” leczenia antymiażdżycowego), równie istotną rolę pełnią leki hamujące proces zakrzepowy na powierzchni erodujących blaszek miażdżycowych („twarde jądro” leczenia przeciwzakrzepowego). Oba te mechanizmy stanowią

**OTF – nie ma jednoznacznie zdefiniowanej liczby leków
+ choroby współistniejące**

• leki hipolipemizujące^a
• inhibitory konwertazy angiotensyny

„twarde jądro”
leczenia antymiażdżycowego

• β-blokery^b
• blokery kanału
wapniowego

→ indywidualizacja
leczenia

atherothrombosis

• kwas acetylosalicylowy
• tikagrelor/rywaroksaban

„twarde jądro”
leczenia przeciwzakrzepowego

OTF – wymagania:

- skuteczna prewencja zdarzeń sercowo-naczyniowych
- maksymalne przestrzeganie zaleceń
- minimalne powikłania

RYCINA 1. Optymalna terapia farmakologiczna (OTF) chorych z przewlekłymi zespołami wieńcowymi – prewencja

- a** statyny, ezetymib, PCSK9
b dysfunkcja lewej komory, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, kontrola tętna, wysoka skuteczność u chorych po pomostowaniu aortalno-wieńcowym

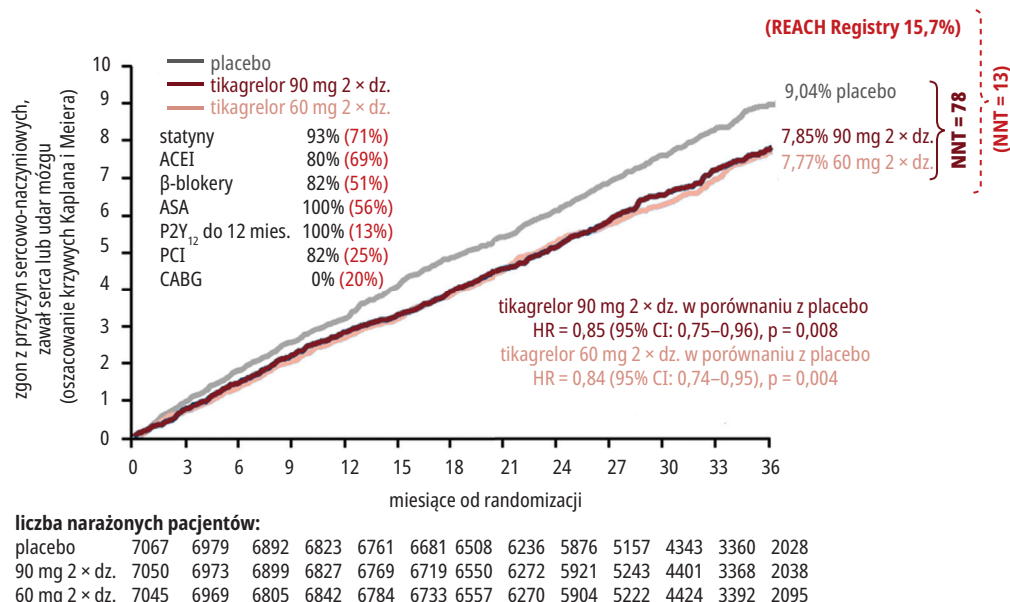
istotę procesu miażdżycowego (*atherothrombosis*). Skuteczność nowych leków przeciwzakrzepowych wykazać można poprzez istotne pogłębienie korzyści klinicznej (wartość dodana) uzyskanej w terapii standardowej. Nowych leków nie można porównać jedynie z placebo, ale także z obowiązującym leczeniem miażdżycy tętnic wieńcowych. Wchodzące w skład OTF statyny, inhibitory enzymu konwertującego i kwas acetylosalicylowy istotnie zmniejszają ryzyko śmiertelności całkowitej, sercowo-naczyniowej i zdarzeń niedokrwiennych. Interpretując przebieg krzywych w analizie przeżycia Kaplana i Meiera dla nowych leków przeciwzakrzepowych, musimy pamiętać o powyższym założeniu metodologicznym.

Badanie PEGASUS – chorzy po zawale serca

Powyższe założenie pozwala uchwycić istotną wartość dodaną obowiązującego standardu terapeutycznego. W badaniu PEGASUS⁸ w porównaniu z placebo, tikagrelor w dawce 60 mg 2 × dz. dodany do OTF istotnie zmniejszył w trakcie 3 lat obserwacji częstość występowania złożonego punktu końcowego z 9,04% na 7,77%, (ryzyko względne [RR] = 0,84 [0,74–0,96], bezwzględny spadek ryzyka [ARR] = 1,27%). Aby zapobiec jednemu zdarzeniu wchodzącemu w skład złożonego punktu końcowego, należy leczyć 78 chorych (NNT [*number needed to treat*] = 78). Analogiczne wartości dla tikagreloru w dawce 90 mg 2 × dz. wynosiły 9,04% vs 7,85% (RR = 0,85 [0,74–0,95]; ARR = 1,19%, NNT = 84) – zob. **RYCINA 2**. Ponadto w omawianym badaniu stwierdzono istotną redukcję ryzyka zawału serca (RR) o 19% przy po-

dawaniu tikagreloru w dawce 90 mg i 16% przy dawce 60 mg, jak również udarów mózgu w przypadku obu dawek, odpowiednio o 18% (p = 0,14) i 25% (p < 0,013). Nie uzyskano istotnej redukcji śmiertelności sercowo-naczyniowej i całkowitej w przypadku obu dawek leku. Badanie PEGASUS jest klasycznym badaniem prewencji wtórnej (po zawale serca), drugorzędowej. Zrandomizowano 21 162 chorych, a co najmniej jedną dawkę leku otrzymało 20 942 (99%) pacjentów >50 roku życia po przebytym zawale serca (100%) w okresie od roku do 3 lat. Każdy chory musiał spełniać co najmniej jedno dodatkowe kryterium: wiek >65 lat, cukrzyca leczona farmakologicznie (32%), drugi odnotowany uprzednio przebiegły zawał serca (16,5%), potwierdzona angiograficznie wielonaczyniowa choroba wieńcowa (59%) lub przewlekła nieschyłkowa choroba nerek (GFR <60 ml/min). Wszyscy chorzy po przebiegu zawału serca przez ≥12 mies. byli leczeni DAPT (w większości kwas acetylosalicylowy + kłopidogrel), a następnie monoterapią kwasem acetylosalicylowym. Na **RYCINIE 2** zaznaczono również odsetki chorych zażywających pozostałe leki i chorych po rewaskularyzacji w badanej populacji (odsetki w nawiasach odpowiadają chorym z międzynarodowego rejestru obserwacyjnego REACH Registry). Jak łatwo zauważyć, chorzy w badaniu PEGASUS prezentowali grupę dużego ryzyka, dobrze leczoną farmakologicznie i interwencyjnie (u 83% z nich wykonano PCI). Co więcej, pamiętajmy, że krzywe Kaplana i Meiera prezentują wartości uśrednione dla całej badanej populacji, wśród której znajdują się też podgrupy chorych o zróżnicowanym ryzyku kolejnych zdarzeń niedokrwiennych (piszę o tym w dalszej części artykułu).

Istotną redukcję złożonego punktu końcowego (o 16%) przy stosowaniu tikagreloru w dawce 60 mg 2 × dz. należy uznać za co najmniej dobrą. Jest to bowiem wartość dodana do korzyści terapeutycznych, jakie w badaniu PEGASUS oferowała chorym dobrze realizowana OTF. Dla potwierdzenia powyższego spostrzeżenia wykonajmy następujący eksperyment myślowy. Zamiast grupy placebo podstawmy grupę chorych z miażdżycą wielonarządową leczoną zgodnie z lokalnymi standardami w latach 2002/4–2008 w ramach REACH Registry.¹¹ W tym rejestrze średni wiek badanych wynosił 68 lat, a obserwowano ich przez 4 lata. W badaniu PEGASUS średni wiek wynosił 65 lat, zaś obserwacja trwała 3 lata. W badaniu PEGASUS 100% chorych miało zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych, a zaledwie 5% w naczyniach obwodowych.⁸ Gdyby z ponad 45 tys. grupy chorych z REACH Registry dobrać chorych ze zmianami miażdżycowymi w jednym obszarze naczyniowym (70% zmian w tętnicach wieńcowych a 30% w tętnicach mózgowych), którzy dodatkowo, podobnie jak w populacji PEGASUS, przeżyli co najmniej jeden ostry epizod niedokrwi-



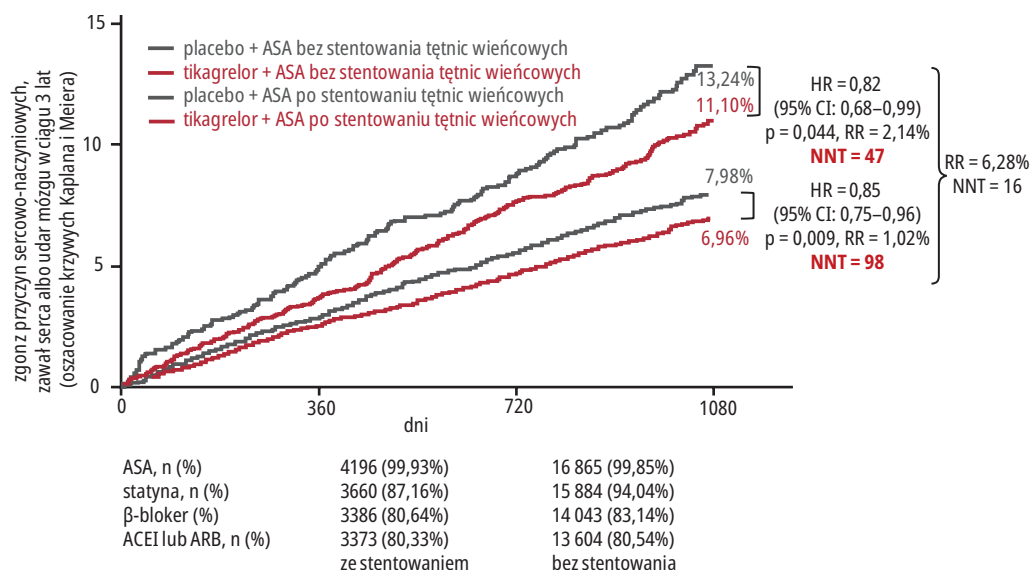
RYCINA 2. Kumulowane krzywe złożonego punktu końcowego badania PEGASUS.⁸ Dane o leczeniu farmakologicznym i rewaskularyzacyjnym prezentują zamieszczone odsetki (informacje w nawiasach dotyczą chorych z REACH Registry¹¹). Dokładny opis w tekście głównym

Skróty: ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny, ASA – kwas acetylosalicylowy, CABG – pomost(owanie) aortalno-wieńcowe, CI – przedział ufności, HR – hazard względny, NNT – number needed to treat, PCI – przeszłona interwencja wieńcowa

ny, to absolutna redukcja złożonego punktu końcowego (zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar) identycznego dla obu badań wynosiłaby 7,93% na korzyść tikagreloru (NNT = 13) (RYCINA 2). Oczywiście jest to porównanie umowne (mimo że istnieje wiele podobieństw między obiema grupami). Powyższe porównanie pozwala jednak dostrzec znaczenie OTF u chorych dużego ryzyka zdarzeń niedokrwienych. Na RYCINIE 2 zestawiono odsetki chorych leczonych poszczególnymi lekami. W populacji REACH Registry (wartości w nawiasach) zaskakuje niski odsetek chorych leczonych terapią przeciwpłytkową, mniej agresywne leczenie farmakologiczne i rewaskularyzacyjne. Przykład ten uzmysławia, jak we współczesnych badaniach z randomizacją (PEGASUS) u selektywnie wybranych i intensywnie leczonych chorych trudno jest uzyskać nowym lekom o istotnym potencjale terapeutycznym znaczącą redukcję ryzyka. Kumulowane odsetki zdarzeń prezentowane na RYCINIE 2 są powoli, nieustannie wzrastającymi i rozchodzącymi się prostymi. Wskazują one na utrzymujące się w badanej populacji zwiększone ryzyko zdarzeń niedokrwienych oraz przetrwałą korzyść kliniczną stosowania tikagreloru.

Bonaca i wsp.²⁹ wykazali, że skuteczność terapeutyczna leku utrzymuje się na praktycznie niezmiennym poziomie w każdym kolejnym roku leczenia. Podobny charakter mają krzywe oszacowane podczas leczenia statynami czy inhibitorami enzymu konwertującego. Fenomen ten można porównać do narastających odse-

tek od złożonego w banku kapitału. W miarę upływu lat korzyści kliniczne leczenia tikagrelor wzrastają i trzeba mieć ważne – szczególnie u chorych dobrze tolerujących lek – powody, aby przedwcześnie przerwać leczenie. O ile odwołujący się do naszej wyobraźni przykład porównujący wyniki badania PEGASUS i REACH Registry może być dla bezkompromisowych metodologów nie do zaakceptowania, to tyle, jak się zdaje, porównanie wyników subpopulacji 4199 chorych (19,8%) z badania PEGASUS,³⁰ którym podczas zawału nie implantowano stentu, jest bardziej wiarygodne – zob. RYCINA 3. W tej subpopulacji tikagrelor okazał się dwukrotnie skuteczniejszy w redukcji poważnych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) w porównaniu z pozostałymi chorymi (n = 16 891; ARR = 2,14% vs ARR = 1,02%; NNT = 47 vs NNT = 98). Podobny fenomen obserwowano u chorych z NSTEMI leczonych zachowawczo w badaniu PLATO.³¹ W przeciwieństwie do tikagreloru, leczenie chorych prasugrelem przez rok po OZW bez rewaskularyzacji nie przyniosło żadnych korzyści klinicznych.³² Konieczna znajomość anatomii tętnic wieńcowych do zastosowania prasugrelu oraz wspomniany brak sukcesu terapeutycznego w badaniu TRILOGY³² praktycznie eliminują ten lek z przewlekłego (>12 mies.) leczenia chorych po zawał serca leczonych zachowawczo, jak również u chorych z zawałem serca leczonych PCI, którzy przez 12 mies. nie stosowali prasugrelu w DAPT. Tak zdecydowanego stanowiska nie odnajdziemy w ostatnich wytycznych



RYCINA 3. Kumulowane krzywe złożonego punktu końcowego badania PEGASUS u chorych z zawałem serca leczonych zachowawczo i chorych z wszczepionym stentem³⁰. Na rycinie zaznaczono farmakoterapię w obu grupach chorych. Dokładny opis w tekście głównym (na podstawie Furtado i wsp., *Eur. Heart J.*, 2019)

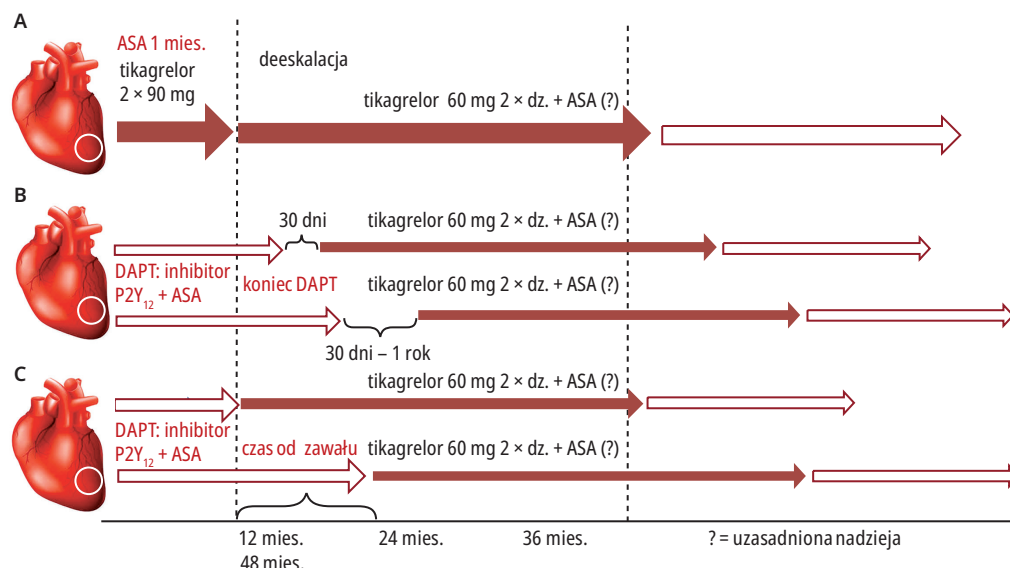
Skróty: ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny, ARB – bloker receptora angiotensyny, ASA – kwas acetylosalicylowy, CI – przedział ufności, HR – hazard względny, NNT – number needed to treat, RR – ryzyko względne

ESC z 2019 roku. Jednakże egzegeza wytycznych¹ potwierdza powyższą uwagę. W zawołowanej formie w tabeli 9 wytycznych można powyższą sugestię wyczytać: „Prasugrel – pacjenci po PCI z powodu zawału serca, którzy tolerowali DAPT przez rok” oraz „Tikagrelor – pacjenci po zawale serca, którzy tolerowali DAPT przez rok”. W pierwszym przypadku wykonano koronarografię i PCI, w drugim zawał był leczony inwazyjnie, ale i zachowawczo. Reasumując, prasugrel może być przewlekłe stosowany (>12 mies.) jedynie jako kontynuacja leczenia okołozabiegowego (PCI),⁷ co potwierdziły obecne wytyczne NSTEMI z 2020 roku,⁹⁵ podczas gdy tikagrelor nie ma takich ograniczeń. U chorych z PZW po przebytych zawale serca jest stosowany w prewencji wtórnej (drugorzędowej), po rewaskularyzacji lub bez niej. Tikagrelor może i powinien być stosowany w prewencji pierwotnej (pierwszorzędowej) u chorych z PZW przed zawałem serca – czego w aktualnych wytycznych ESC nie odnotowano. Do zagadnienia tego to powrócę w dalszej części artykułu.

Chorzy z zawałem serca, którym nie wszczepiono stentu, to z reguły osoby starsze, z licznymi współistniejącymi schorzeniami, dodatkowymi czynnikami ryzyka i nierzadko warunkami anatomicznymi, które znacząco utrudniają jego implantację. Przy rezygnacji z rewaskularyzacji dodanie tikagreloru do OTF jest niezwykle skuteczną opcją terapeutyczną: NNT = 47 vs NNT = 98 (zob. RYCINA 3). Tikagrelor „schładza” liczne erodujące blaszki w tętnicach wieńcowych i zapobiega zakrzepicy w naczyniach obwodowych. Z kolei u chorych, którym implan-

owano stent, tikagrelor bezpośrednio zapobiega ostrej (24–48 h), podostrej (do 7. dnia), wczesnej (do 30. dnia) i późnej (do roku) zakrzepicy w stencie. Rok po implantacji stentu i leczeniu DAPT (jak w badaniu PEGASUS),⁸ stent z reguły już uległ endotelializacji i działanie tikagreloru sprowadza się przede wszystkim do zapobiegania organizacji skrzepin na uszkodzonym śródbłonku (*de novo*) naczyń wieńcowych i obwodowych. Jakkolwiek na RYCINIE 3 skrajne krzywe Kaplana i Meiera prezentują dwie populacje o zróżnicowanym ryzyku zdarzeń niedokrwienicznych, to standardowa OTF u wszystkich była niemal identyczna. W codziennej praktyce klinicznej spotykamy wielu chorych z PZW kwalifikowanych z opóźnieniem do koronarografii, zdarza się również unikanie strategii inwazyjnej. Niestety tym chorym z reguły nie zaleca się również nowych, silnych leków przeciwplatektykowych, które zwyczajowo łączone są ze strategią inwazyjną. Następstwa tej niewłaściwej strategii terapeutycznej wyraźnie odbiegają od wyników właściwej strategii terapeutycznej opartej na implantacji stentów i wzmocnieniu standardowej OTF silnym lekiem przeciwplatekowym – tikagrelorem. Oszacowana dla obu skrajnych populacji wartość NNT = 16 na korzyść leczenia tikagreloru z implantacją stentu (RYCINA 3) jednoznacznie wskazuje, w jakim kierunku zmierza współczesna terapia chorych z PZW.

Zgodnie z założeniami metodycznymi chorych do badania PEGASUS włączano od roku do 3 lat po przebyciu zawału serca oraz jak najszybciej po zaprzestaniu stosowania DAPT (klopidogrel + kwas acetylosalicylowy). Jak po-



RYCINA 4. **A** – rekomendowany optymalny sposób leczenia tikagrelorem. **B i C** – kryteria włączenia chorych do przewlekłego leczenia tikagrelorem na podstawie rekomendacji europejskich badania PEGASUS.³⁴ Dokładny opis w tekście głównym

Skróty: ASA – kwas acetylosalicylowy, DAPT – podwójna terapia przeciwplatekowa

wszechnie wiadomo, zaprzestanie terapii P2Y₁₂ skutkuje zwiększeniem ryzyka zdarzeń niedokrwienych, największym w początkowym okresie od przerwania terapii i malejącym z czasem od odstawienia.^{6,7} W badaniu PEGASUS z uwagi na okres przerwy między stosowaniem kłopidogrelu a tikagrelorem (kontynuowano podawanie kwasu acetylosalicylowego) podzielono chorych na 3 grupy: <30 dni (n = 7181), od 30. dnia do roku (n = 6501) i powyżej roku (n = 7079). Redukcja ryzyka złożonego punktu końcowego (przy stosowaniu tikagreloru w dawce 60 mg) wyraźnie odwrotnie korelowała z czasem przerwy w kontynuacji terapii P2Y₁₂. Odpowiednio: -25% RR = 0,75 (0,61–0,92); -18% RR = 0,82 (0,65–1,02) i +6% RR = 1,06 (0,81–1,38). Podobny trend obserwowano dla dawki 90 mg.³³ Duże znaczenie dla oceny skuteczności leczenia miał również czas od przebytego zawału do włączenia terapii tikagrelorem. Przy włączeniu leku po 2 latach od przebytego zawału tzw. *net clinical benefit* (redukcja powikłań niedokrwienych / do wzrostu powikłań krwotocznych) był niekorzystny.³⁴ W 3 powyższych podgrupach mediana czasu od zawału wynosiła odpowiednio 16 mies. (13–24 mies.), 19 mies. (15–23 mies.) i 29 mies. (25–32 mies.).³³ Chorzy, którzy przeżyli 2 lata po zawale i u których czas od zakończenia DAPT do rozpoczęcia leczenia tikagrelorem przekracza rok, mają prawdopodobnie mniejsze ryzyko zdarzeń niedokrwienych. Większość z nich kontynuuje leczenie kwasem acetylosalicylowym w połączeniu z innymi lekami w OTF. Uwzględniając fakt, że powikłania krwotoczne podczas leczenia tikagrelorem utrzymują się na podobnym poziomie (niezależ-

nie od ryzyka niedokrwienego), korzyści terapeutyczne (*net clinical benefit*) w tej podgrupie chorych są wyraźnie mniejsze.

W badaniu PEGASUS po zawężeniu populacji do chorych, u których nie minęły więcej niż 2 lata od zawału (RYCINA 4C), a od zakończenia DAPT nie minął rok (RYCINA 4B) (europejski zapis rejestracyjny dla dawki 60 mg tikagreloru)³⁴ zysk kliniczny okazał się istotnie lepszy w porównaniu z chorymi niespełniającymi tych warunków – TABELA 1. Co więcej Bonaca i wsp. wyselekcjonowali chorych odnoszących ponadprzeciętny sukces terapeutyczny.³⁵ Z populacji ogólnej wykluczono 19% chorych dużego ryzyka powikłań krwotocznych. Pozostałe 81% podzielono na chorych z brakiem lub 1 dodatkowym czynnikiem ryzyka MACE (21% populacji) oraz 2 i więcej czynnikami ryzyka (59% populacji). NNT w obu podgrupach wynosiła odpowiednio 200 i 53. Do czynników ryzyka, w obecności których tikagrelor czterokrotnie zwiększył swoją skuteczność, należały: wspomniane zalecenia Europejskiej Agencji Leków (EMA) (czas po przebyciu zawału do 2 lat oraz przerwa w leczeniu DAPT ≤12 mies.), cukrzyca, niewydolność nerek, miażdżycę tętnic kończyn dolnych i wielonaczyniowa choroba tętnic wieńcowych.³⁵ Stopień redukcji ryzyka MACE, śmiertelności sercowo-naczyniowej, śmiertelności ogólnej, oceniany na podstawie liczby chorych (NNT), których należy leczyć, aby uniknąć jednego z powyższych punktów końcowych dla chorych z cukrzycą,³⁶ niewydolnością nerek³⁷ i miażdżycą kończyn dolnych,³⁸ zestawiono w TABELI 1. Wyraźnie widać, że zysk kliniczny podczas leczenia tikagrelorem jest zróżnic-

TABELA 1. Skuteczność kliniczna tikagreloru w różnych populacjach chorych. Prewencja wtórna

	PEGASUS ⁸	PEGASUS ³⁴	PEGASUS ³⁵	PEGASUS ³⁰	PEGASUS ³⁶	PEGASUS ³⁷	PEGASUS ³⁸
	Ogółem	Wskazania europejskie	Wybrana grupa pacjentów ^c		Cukrzyca	GFR <60 ml/min	PAD
	tikagrelor 60 mg 2 × dz. + PCI	tikagrelor 60 mg 2 × dz. + PCI	tikagrelor 60 mg 2 × dz. + PCI	tikagrelor 60/90 mg 2 × dz. leczenie zachowawcze	tikagrelor 60 mg 2 × dz. + PCI	tikagrelor 60 mg 2 × dz. + PCI	tikagrelor 60 mg 2 × dz. + PCI
	RR/NNT	RR/NNT	RR/NNT	RR/NNT	RR/NNT	RR/NNT	RR/NNT
MACE ^a	↓16% ^b /78	↓20% ^b /58	↓21% ^b /53	↓18% ^b /47	↓17% ^b /62	↓18% ^b /38	↓31% ^b /19
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	↓17% ^b /188	↓29% ^b /100	↓34% ^b /90	↓20% ^b /66	↓26% ^b /85	brak danych	↓53% ^b /18
zgon z dowolnej przyczyny	↓11% ^b /213	↓20% ^b /105	↓24% ^b /90	↓21% ^b /66	↓16% ^b /107	↓6% ^b /188	↓48% ^b /17

a Odpowiada pierwszorzędownemu punktowi końcowemu.

b istotność statystyczna

c populacja małego ryzyka powikłań krwotocznych i zwiększonego ryzyka powikłań niedokrwiennych

Skróty: GFR – wielkość przesączania kłębuszkowego, MACE – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, NNT – *number needed to treat*, PAD – choroba tętnic obwodowych, PCI – przeszłona interwencja wieńcowa, RR – ryzyko względne

wany. Większe ryzyko zdarzeń niedokrwiennych zdaje się gwarantować większą skuteczność leku. Badanie PEGASUS dotyczące prewencji po zawale serca miało określone kryteria włączenia chorych. W praktyce klinicznej wydaje się oczywiste, że najłatwiejsze jest przewlekle (>12 mies. OZW i >6 mies. PZW) kontynuowanie leczenia tikagrelorom od momentu wykonania PCI (RYCINA 4A).

Wyższość takiej strategii sugerują także wyniki analizy GLASSY,⁴⁰ do której włączono wyselekcjonowaną grupę chorych z badania GLOBAL LEADERS.³⁹ Dłuższa monoterapia tikagrelorom (24 mies.) daje większe korzyści niż leczenie tikagrelorom z kwasem acetylosalicylowym do 12. mies., a w kolejnym roku redukcja do monoterapii kwasem acetylosalicylowym. Kluczem do sukcesu terapeutycznego jest zatem właściwy dobór chorego oraz jak najszybsze wdrożenie leku i przewlekła kontynuacja jego podawania, prawdopodobnie tak długo, jak chory toleruje tikagrelor. Znamy historię Pegaza. Był on koniem niezwykłym. Umiejętnie prowadzony przez jeźdźcę gwarantował sukces (Perseusz), niekontrolowany był przyczyną nieszczęścia (Bellerofont). Tikagrelor jest lekiem nieobojętnym. Stosowany właściwie jest rękojmią sukcesu, stosowany nieumiejętnie – może być przyczyną powikłań.

Powikłania krwotoczne

Każda terapia przeciwplatekowa i przeciwkrzepliwa nieuchronnie wiąże się z ryzykiem powikłań krwotocznych. Większość nowych leków przeciwplatekowych redukuje powikłania niedokrwiennych (zatorowo-zakrzepowe), ale zwiększa ryzyko krwawień. Zależność między oboma typami powikłań (*net clinical benefit*) będąca nie-

mal w każdym randomizowanym badaniu przedmiotem intensywnych analiz, nie zawsze jednoznacznie określa przydatność danego leku.⁴¹ I tak w porównaniu z grupą kontrolną wartość wskaźnika dla leku, który wyraźnie redukuje powikłania zakrzepowe kosztem wzrostu powikłań krwotocznych, teoretycznie może być zbliżona do wartości wskaźnika dla leku, który słabiej zapobiega powikłaniom niedokrwiennym, ale który rzadziej wywołuje powikłania krwotoczne. Praktyka i intuicja kliniczna podpowiadają, aby do przewlekłego leczenia przeciwplatekowego wybierać chorych, którzy nie należą do grupy zwiększonego ryzyka powikłań krwotocznych (*high bleeding risk population*).

Z badania PEGASUS wykluczono chorych z przebytymi powikłaniami krwotocznymi w okresie 6 mies. przed rozpoczęciem badania, zmianami patologicznymi ze strony centralnego układu nerwowego, chorobami krwi, ciężką niewydolnością nerek i wątroby. Chorzy przez rok dobrze tolerowali DAPT (klopidogrel z kwasem acetylosalicylowym), nie zgłaszając powikłań krwotocznych. Dodatkowo w analizie *post-hoc* badania PEGASUS, po wykluczeniu populacji dużego ryzyka powikłań krwotocznych (19% chorych), skuteczność terapeutyczna tikagreloru znamiennie wzrosła.³⁵ Kryterium kwalifikującym chorego do grupy dużego ryzyka powikłań krwotocznych była: hospitalizacja z powodu krwawienia oraz niskie stężenie hemoglobiny. W tak zdefiniowanej populacji duże krwawienie (TIMI *major*) w trakcie trzyletniej obserwacji stwierdzono u 3,95% (tikagrelor) vs 1,69% (placebo) chorych, absolutny wzrost ryzyka (ARI) = 2,26%, HR = 2,40 (1,33–4,33). U chorych z grupy małego ryzyka powikłań krwotocznych (brak powyższych kryteriów) odpowiednie wartości

wynosiły: 1,92% (tikagrelor) vs 0,91% (placebo), ARI = 1,01%, HR = 2,29 (1,56–3,37).³⁵ Obliczone wartości NNH (*number needed to harm*; u ilu leczonych tikagrelorom możemy się spodziewać dużego powikłania krwotocznego) wynosiły odpowiednio 44 i 99 w okresie 3 lat leczenia. Zgłaszane przez chorych schorzenia hematologiczne, przebyte krwawienie wymagające hospitalizacji i wiek >65 lat uczulają przed zbyt pochopną kwalifikacją do przewlekłej terapii przeciwplatekowej. Piszę o uczulaniu a nie unikaniu, bowiem nawet w złożonej sytuacji klinicznej należy indywidualnie rozważyć wskazania do leczenia. Zwiększonemu ryzyku powikłań niedokrwiennych bardzo często towarzyszy zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych, jak na przykład w cukrzycy, niewydolności nerek, wielonaczyniowej miażdżycy czy przebytych zawałach serca. W każdym z wymienionych schorzeń (z wyjątkiem przebytego dużego krwawienia i wieku >65 lat) ryzyko niedokrwienia (wartość HR) przewyższa odpowiednią wartość HR dla powikłań krwotocznych.⁴² Nierzadko więc leczenie tikagrelorom podejmujemy mimo zwiększonego ryzyka powikłań krwotocznych.⁴²

W populacji badania PEGASUS ciężkie powikłania krwotoczne (TIMI *major*) obserwowano rzadko. W trakcie trzyletniej obserwacji zanotowano je u 115 chorych (2,3%) leczonych tikagrelorom w dawce 60 mg i 54 badanych (1,06%) z grupy placebo (HR = 2,31 [1,60–3,21]). Dla 6958 chorych (z grupy tikagreloru w dawce 60 mg) oszacowany NNH wynosił 81.⁸ Najtragiczniejsze powikłanie – krwotok śródczaszkowy, zanotowano u 28 chorych leczonych tikagrelorom (0,61%) i 23 (0,47%) z grupy placebo (NNH = 714).⁸ Lęk przed krwawieniem śródczaszkowym jest uzasadniony. Mózg ludzki ma 100 miliardów komórek nerwowych, a każda z nich łączy się z ok. 10 000 tys. innych komórek. Liczba połączeń synaptycznych w mózgu jest większa od liczby gwiazd w drodze mlecznej i wynosi 10^{15} > 10^{11} .⁴³ Jatrogenny udar krwotoczny to rzeczywiście kosmiczna katastrofa. Wie o tym Olga Tokarczuk, opisując udar krwotoczny u szlachetnej Misi, mieszkanki Prawieku. Misia chorowała na nadciśnienie tętnicze. Lekarze i rodzina zabraniali jej picia kawy, ale miała ręczny młyn do mielenia: „Kuchnię wypełnił cudowny zapach. Przysunęła krzesło do okna i piła kawę drobnymi łyżkami. Wtedy świat w umyśle Misi wybuchł, a jego drobne odłamki posypały się wkoło. Osunęła się na podłogę, pod stół. Rozlana kawa kapiała jej na dłoń”.¹⁰⁴ Czy uzasadniony lęk przed udarem powinien nas powstrzymać przed racjonalnym leczeniem? Nawet w populacjach zwiększonego ryzyka zdarzeń niedokrwiennych ryzyko krwawienia śródczaszkowego jest niewielkie. U chorych z miażdżycą tętnic obwodowych leczonych tikagrelorom przez 3 lata nie zanotowano krwawienia śródczaszkowego, mimo że w gru-

pie tej ponad 16% chorych przekroczyło 75. rok życia.⁴⁰ Z kolei u chorych z klirensiem kreatyniny <60 ml/min częstość krwotoku wewnątrzczaszkowego wynosiła 0,98% (tikagrelor) i 0,95% (placebo) (NNH = 3333).³⁷ U chorych z cukrzycą odsetki te wynosiły 0,62 w grupie tikagreloru i 0,63 w grupie placebo.³⁸ Były to wartości niewielkie, a przecież chorzy ci należą do grupy dużego ryzyka powikłań krwotocznych.

Oceniając bezpieczeństwo terapii przeciwzakrzepowej, należy przede wszystkim uwzględnić „twarde”, nieodwracalne punkty końcowe związane z leczeniem.^{44,45} Nie chodzi o zadrapania, wybroczyny, drobne skaleczenia (*nuisance bleeding*) obserwowane dość często, jak również o większość krwawień wewnętrznych (*internal bleeding*), takich jak: krwawienia z nosa, krwimocz, krwioplucie, krwiaki podskórne czy wybroczyny do białkówki. Obawiamy się krwawień zagrażających życiu (*alarming bleeding*): do przewodu pokarmowego czy centralnego układu nerwowego.^{46,47} W badaniu PEGASUS łączna liczba (*net clinical endpoint*) zgonów sercowo-naczyniowych (niezwiązanych z krwawieniem) czy niezakończonych zgonem zawałów serca lub niedokrwiennych udarów mózgu oraz zgonów spowodowanych krwawieniem wewnętrznym lub krwotoków wewnątrzczaszkowych niezakończonych zgonem („twarde punkty końcowe”) była niższa u osób leczonych tikagrelorom (60 mg 2 × dz.) niż w grupie placebo.^{8,34}

W codziennej praktyce nierzadko, decydując się na leczenie tikagrelorom stanowiące jego kontynuację lub ponowne wdrożenie, stosujemy podobną selekcję chorych. Włączamy chorych bez schorzeń obciążających, niezgłaszających powikłań krwotocznych podczas poprzedniego leczenia P2Y₁₂. Ambulatoryjna sytuacja pozwala na wyłączenie chorych ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych. Nie zawsze jest to możliwe, gdy leczenie rozpoczynamy w związku z zabiegiem PCI. Implantacja stentu wymaga obowiązkowego stosowania DAPT (≥1–3 mies.), jakkolwiek nowe wytyczne dotyczące NSTEMI u chorych bardzo dużego ryzyka po tym okresie zalecają możliwość monoterapii kwasem acetylosalicylowym lub kłopidogrelem.⁹⁵ Są to jednak sytuacje nieczęste. W tej populacji (wg najnowszej definicji) częstość występowania dużych krwawień (TIMI *major*; 3–5 pkt w skali BARC) w ciągu roku wynosi >4%, zaś krwawień wewnątrzczaszkowych >1%.⁴⁵ W podgrupie chorych dużego ryzyka powikłań krwotocznych z badania PEGASUS duże powikłania krwotoczne TIMI wynosiły 3,95%, zaś krwawienia śródczaszkowe 0,61% w okresie 3 lat.³⁵ Odsetki te nie przekroczyły więc wartości granicznych kwalifikujących do populacji dużego ryzyka powikłań krwotocznych u chorych poddawanych zabiegowi angioplastyki.⁴⁵ Wynika to z uważniejszej selekcji chorych do przewlekłego leczenia P2Y₁₂, która rzadziej jest możliwa u pa-

cientów z pilną implantacją stentu. W codziennej praktyce, kwalifikując chorych do przewlekłego leczenia przeciwplatekowego, mamy większą możliwość odpowiedniego wyboru chorego; wyłączając tych ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych, zwiększamy skuteczność leczenia tikagrelor. Trzeba wyraźnie podkreślić, że powyższe uwagi dotyczące wyboru optymalnej terapii przeciwzakrzepowej obejmują chorych małego ryzyka powikłań krwotocznych. U chorych dużego i bardzo dużego ryzyka powikłań krwotocznych należy rozważyć klasyczną DAPT (klopidogrel + kwas acetylosalicylowy) lub monoterapię klopidogrelem czy kwasem acetylosalicylowym.⁹⁵

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków poszerza wskazania do leczenia tikagrelor. Badania THEMIS i THEMIS-PCI

Jak uprzednio wspomniałem, we wskazaniach do leczenia przeciwzakrzepowego zawartych w tabeli 9 wytycznych ESC dotyczących chorych z PZW napisano: „Prasugrel – pacjenci po PCI z powodu zawału serca, którzy tolerowali DAPT przez rok” oraz „Tikagrelor – pacjenci po zawale serca, którzy tolerowali DAPT przez rok”. Co do prasugrelu nie ma wątpliwości – zalecany jest u chorych po zawale serca leczonych PCI (znana topografia zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych w ostrym zespole wieńcowym bez uniesienia odcinka ST [NSTEMI-ACS]). Co do stosowania tikagreloru u chorych po zawale serca leczonych zarówno PCI, jak i zachowawczo, z jednej strony poszerza to wskazania terapeutyczne, z drugiej ogranicza stosowanie leku do chorych po przebytych zawale serca. W kontekście zgromadzonej wiedzy o roli mechanizmu zatorowo-zakrzepowego w patogenezie miażdżycy i wzrastającej liczby danych o skuteczności tikagreloru zapis ten nieco zaskakuje, ale, jeśli znamy zasady konstruowania wytycznych, nie zadziwia. Przed ich publikacją lek oceniano u chorych z OZW³¹ oraz w przewlekłej terapii rok po przebyciu zawału.⁸ Autorzy wytycznych, przygotowując dokument – jak mi nie mam – nie dysponowali wynikami badań oceniających stosowanie tikagreloru u chorych z PZW bez przebytego zawału.^{48,49} W konsekwencji wytyczne u pacjentów stabilnych, z potwierdzoną angiograficznie miażdżycą tętnic wieńcowych po implantacji stentu, bez przebytego zawału w zasadzie nadal zalecają standardowe leczenie klopidogrelem z kwasem acetylosalicylowym przez 6 mies. (klasa zalecenia I, poziom A), z możliwością skrócenia terapii u chorych dużego ryzyka powikłań krwotocznych (klasa zalecenia IIa, poziom A i klasa zalecenia IIb, poziom C).

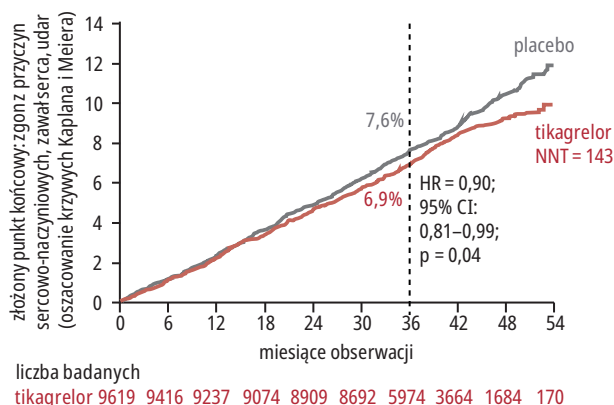
Jak wspomniałem, stanowisko to może zaskakiwać, bowiem od lat u chorych stabilnych z chorobą wielonaczyniową, kilkoma wszczepionymi stentami, długimi zmianami pokrytymi stentami, zabiegami na pniu lewej tętnicy czy z podzia-

łem tętnic (*complex PCI*) bez przebytego zawału serca zalecaliśmy tikagrelor, zakładając słuszenie, że skuteczniejszy od klopidogrelu gwarantuje lepszą prewencję zakrzepicy w stencie. Było to jednak postępowanie pozarejestacyjne (*off label*). W obecnych wytycznych dostrzeżono ten fakt, umieszczając w tabeli „Zalecenia dotyczące zapobiegania zdarzeniom sercowym I” nieśmiało brzmiący zapis dotyczący tych wyjątkowych sytuacji: „Można rozważyć prasugrel lub tikagrelor, przynajmniej w ramach początkowego leczenia, w szczególnych przypadkach dużego ryzyka związanego z planowym wszczepieniem stentu (np. suboptymalne wszczepienie stentu lub inne sytuacje podczas zabiegu związane z dużym ryzykiem zakrzepicy w stencie, zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej o dużej złożoności anatomicznej lub wszczepienie stentów do wielu naczyń) albo jeśli nie można zastosować DAPT z powodu nietolerancji kwasu acetylosalicylowego” – klasa zalecenia IIb, poziom C.¹ Tego odstępstwa nie sformułowano na podstawie badań z randomizacją lecz na, skądinąd słusznej, opinii ekspertów. Przy tej ostrożności nie dziwi również fakt, że u chorych z udokumentowaną miażdżycą tętnic wieńcowych, lecz bez istotnego gradientu (ocena FFR), którym nie wszczepiono stentu – leku nie zaleca się. Zalecenia dotyczące stosowania (tikagreloru, prasugrelu czy rywaroksabanu) zawarte w tabeli 1 i doprecyzowane w tabeli 9 dotyczą jedynie prewencji wtórnej (drugorzędowej) po przebytych zawale serca. U chorych z PZW w prewencji zawału serca pierwotnej (pierwszorzędowej) leczenie tikagrelor *sensu stricto* nadal nie jest zalecane. Nie po raz pierwszy nadzwyczajna skrupulatność zapisów rekomendacyjnych współgrająca z oportunistycznym zapisem rejestracyjnych powoduje niejasności stanowiące intelektualną pożywkę dla ortodoksyjnych interpretatorów zaleceń. Wielu moich kolegów, literalnie odczytując wytyczne, uważało na przykład, że po zawale leczonym zachowawczo lub za pomocą PCI, ale u chorych zaprzestających po kilku miesiącach zażywania klopidogrelu, powrót do leczenia przeciwplatekowego tikagrelor jest usprawiedliwiony dopiero po roku od przebytego OZW. Tego wymagał protokół badania PEGASUS, tak więc wdrożenie leku na przykład w 10. mies. po zawale było niezgodne z wytycznymi, zaś w 13. mies. – zgodne. Patogenetyczna złożoność i kliniczna wielopostaciowość miażdżycowej choroby tętnic wieńcowych przekroczyła możliwości jej terapeutycznego skodyfikowania zaleceniami opartymi tylko na protokołach badań z randomizacją.

Dobrze wiemy, że badania obejmują wybranych chorych z naszej codziennej praktyki. Nam pozostaje wiedza, nabyte doświadczenie i intuicja kliniczna. W moim odczuciu tikagrelor po rozważnej decyzji mógł być stosowany w każdej postaci przewlekłej choroby wieńcowej, zarówno przed zawa-

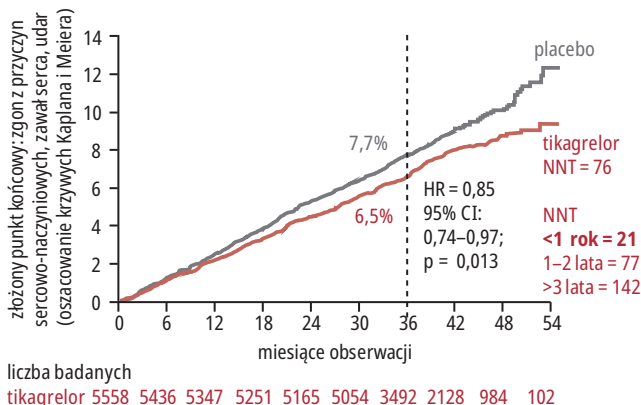
A. THEMIS – cała populacja

pierwszorzędowy punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar



B. THEMIS-PCI

pierwszorzędowy punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar



RYCINA 5. Kumulowane krzywe złożonego punktu końcowego badań THEMIS i THEMIS-PCI.^{48,49} Dokładny opis w tekście głównym

Skróty: CI – przedział ufności, HR – hazard względny, NNT – number needed to treat

łem serca, jak i po nim. I właśnie w tym przekonaniu umocniła mnie aktualna (z czerwca 2020 r.) decyzja Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA): „W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia pierwszego zawału serca lub udaru mózgu u pacjentów z chorobą wieńcową, u których występuje duże ryzyko takich zdarzeń” i dalej: „Profil bezpieczeństwa preparatu BRILINTA był zgodny ze znanym profilem leku z obserwowanym zwiększonym ryzykiem krwawień”.⁵⁰

Prewencja zawału serca u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym i dużym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych. Badania THEMIS i THEMIS-PCI

W moim odczuciu zapis FDA jest usprawiedliwiony, możemy więc stwierdzić, iż sprawiedliwości (*Themis/Temida*) stało się zadość. W badaniu THEMIS ticagrelor zastosowano po raz pierwszy w prewencji pierwszorzędowej (pierwotnej) zawału serca, u chorych zwiększonego ryzyka zdarzeń niedokrwiennych (wszyscy z cukrzycą, $n = 19\,220$).⁴⁸ THEMIS nawiązuje do innych wielkich badań u chorych z cukrzycą i chorobą niedokrwienną serca, takich jak BARI 2D⁵¹ czy FREEDOM.⁵² Badania te oceniały wpływ rewaskularyzacji (PCI, CABG) na zdarzenia niedokrwiennie, zarówno w i po zawale serca, jak i przed nim. W THEMIS oceniano wpływ wieloletniej terapii nowoczesnym lekiem przeciwplatekowym w prewencji zawału serca. Wszyscy chorzy ukończyli 50 rok życia, mieli rozpoznaną z cukrzycę typu 2 leczoną farmakologicznie przynajmniej od 6 mies. przed włączeniem do badania. Średni czas od rozpoznania cukrzycy wynosił 10 lat (od 5 do 16). Insulinę zażywało 30% badanych, a mediana HbA1c wynosiła 7,1%. Wielonaczyniową chorobę wieńcową roz-

poznawano u 62% badanych, spośród których 80% przeżyło rewaskularyzację (PCI, CABG). W koronarografii stwierdzono przynajmniej jedno zwężenie $>50\%$. Z badania wykluczono chorych z przebytym zawałem serca i/lub udarem mózgu. Mikronaczyniowe uszkodzenie cukrzycowe (retinopatię/neuropatię/nefropatię) rozpoznawano u 26%, zaś u dalszych 13,2% obwodowe zmiany miażdżycowe. Poza leczeniem przeciw cukrzycowym (100%) w ramach OTF 100% chorych zażywało kwas acetylosalicylowy, 90% statyny, 79% inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE). Była to więc populacja dobrze leczona. Wiarygodność uzyskanych wyników podkreśla fakt, że spośród 19 220 chorych włączonych do badania w okresie 3 lat obserwacji utraciono dane zaledwie 10 chorych.⁵³ MACE stwierdzono u 6,9% chorych w grupie ticagreloru i 7,6% w grupie placebo (RR = 0,90 [0,81 – 0,99]; NNT = 143 [RYCINA 5A]). Populacja THEMIS-PCI⁴⁹ obejmowała wyodrębnionych chorych ($n = 11\,154$), którzy przeżyli PCI. W tej subpopulacji MACE wynosił odpowiednio 6,5% vs 7,7%; RR = 0,85 (0,74 – 0,90); NNT = 76 (RYCINA 5B).

W TABELI 2 zestawiono wyniki z badań PEGASUS (podgrupa chorych z cukrzycą), THEMIS (wszyscy badani) i THEMIS-PCI. Jak można się było spodziewać, skuteczność terapeutyczna mierzona liczbą NNT w prewencji pierwotnej jest mniejsza, jakkolwiek istotna statystycznie: dla klasycznej definicji MACE° NNT = 62 vs 143 – zob. TABELA 2. Ponadto w porównaniu z grupą placebo, ticagrelor istotnie redukował częstość występowania zawału serca i udaru mózgu. Z uwagi na charakter populacji oszacowano dwa dodatkowe złożone punkty końcowe. Pierwszy nieco zmieniony MACE° (TABELA 2), do którego zamiast zgonu sercowo-naczyniowego wprowadzono śmiertelność całkowitą, drugi (#) obejmował śmier-

TABELA 2. Skuteczność kliniczna tikagreloru w prewencji pierwotnej zawału serca

	MACE°	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	Śmiertelność całkowita	Zawał serca	Udar mózgu	MACE°°	Zdarzenia niedokrwienne#
	RR/NNT	RR/NNT	RR/NNT	RR/NNT	RR/NNT	RR/NNT	RR/NNT
prewencja wtórna PEGASUS badanie cząstkowe ³⁸	↓17% ^a /62	↓26% ^a /85	↓16% ^a /107	↓10% ^a /185	↓31% ^a /144	brak danych	brak danych
prewencja pierwotna THEMIS ⁴⁸	↓10% ^a /143	n.s.	n.s.	↓16% ^a /142	↓18% ^a /250	↓10% ^a /142	↓11% ^a /111
prewencja pierwotna THEMIS-PCI ⁴⁹	↓15% ^a /76	↓4% ^a /500	↓12% ^a /142	↓20% ^a /125	↓26% ^a /167	↓18% ^a /52	↓18% ^a /50

° zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał niezakończony zgonem, udar niezakończony zgonem

°° śmiertelność całkowita, zawał niezakończony zgonem, udar niezakończony zgonem

śmiertelność całkowita, zawał niezakończony zgonem, udar niezakończony zgonem, ostre niedokrwienie kończyn dolnych, amputacja kończyny

a istotność statystyczna

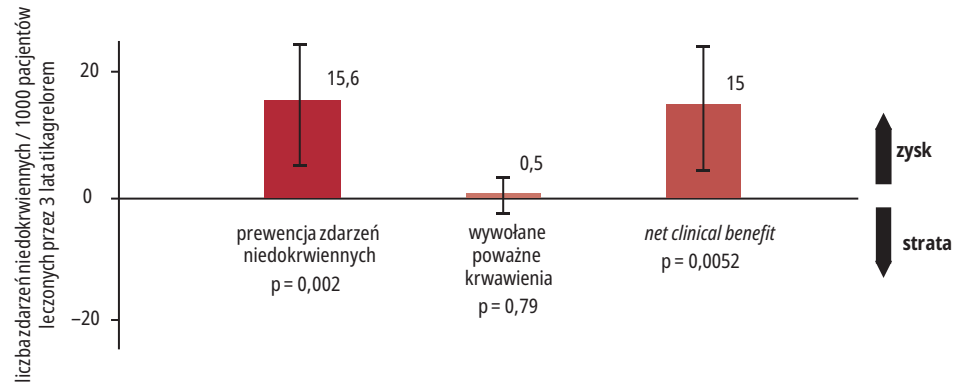
Skróty: MACE – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, NNT – *number needed to treat*, n.s. – nieistotny brak redukcji, minimalne przesunięcie w kierunku placebo, RR – ryzyko względne

telność całkowitą i pozostałe zdarzenia niedokrwiennie: zawał serca, udar mózgu, ostre niedokrwienie kończyn dolnych, amputacja kończyny. Oba punkty w porównaniu z grupą placebo (kwas acetylosalicylowy) były istotnie zredukowane – odpowiednio NNT = 142 oraz 111. Dla chorych zwiększonego ryzyka jest to, w ramach prewencji zawału serca u chorych z PZW, umiarkowanie interesująca opcja terapeutyczna. Niestety jej słabością jest istotny wzrost dużych powikłań krwotocznych (TIMI *major*) w grupie tikagreloru (2,2% vs 1,0%; $p < 0,001$). W związku z powyższym *net clinical benefit* był zredukowany nieistotnie o 7%, (ARR = 0,7); 10,1% vs 10,8%; HR = 0,93 (0,86–1,02). Jak wspomniałem uprzednio, ryzyko powikłań niedokrwiennych z reguły przekracza ryzyko powikłań krwotocznych. Możemy więc w prewencji zawału serca u wybranych chorych z PZW i dużym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych rozważyć stosowanie tikagreloru. Wątpliwości nie budzi natomiast jego stosowanie u chorych z implantowanym w przeszłości stentem. Argumenty na rzecz takiej strategii po badaniu THEMIS-PCI można ująć w następujących punktach:

1. W **TABELI 2** wyraźnie widać, że skuteczność leczenia mierzona liczbą NNT dla MACE° (pierwszorzędowy punkt końcowy) w badaniu THEMIS-PCI jest zbliżona do chorych z cukrzycą po przebytych zawałach serca w badaniu PEGASUS (76 vs 62). Wysoka wartość wskaźnika dla zgonu sercowo-naczyniowego (500 vs 55) wynika z nieco odmiennej charakterystyki obu populacji. W prewencji po zawałach serca (podgrupa PEGASUS) odsetki zgonów sercowo-naczyniowych w grupie tikagreloru i placebo wynosiły odpowiednio 3,79% i 4,97%, ARR = 1,18, NNT = 85. Jak można się było spodziewać, w prewencji pierwszorzędowej (przed zawałami serca) wartości te były niższe, zatem

absolutna redukcja ryzyka mniejsza – 3,1% vs 3,3%; ARR = 0,2; NNT = 500,⁴⁹ pozostałe punkty końcowe między obiema grupami były zbliżone. Co więcej, oszacowana liczba 76 chorych leczonych w celu uniknięcia jednego z dużych zdarzeń (MACE°) wyraźnie koreluje z czasem, jaki upłynął od implantacji stentu do włączenia tikagreloru (**RYCINA 5B**). Gdy okres ten był krótszy niż rok, NNT wynosił 21, w okresie 1–2 lat wynosił 77, a powyżej 2 lat – 147. Chorzy w badaniu THEMIS nie przeżyli zawału serca, zatem zgodnie z wytycznymi DAPT zalecano im na okres 6 mies. Ta zależność przypomina podobną zależność z badania PEGASUS³³ między czasem odstawienia DAPT a ponowną terapią tikagrelorem. Wyniki obu badań jednoznacznie dowodzą: od momentu implantacji stentu, niezależnie od tego, czy było to OZW, czy PZW, u chorych dużego ryzyka terapeutyczną strategią z wyboru jest przedłużona (wieloletnia) kontynuacja leczenia tikagrelorem – zob. **RYCINA 4A**. Badanie THEMIS obejmowało chorych z cukrzycą. W latach ubiegłych wiele badań postulowało konieczność przedłużonego >12 mies. stosowania DAPT, zarówno w OZW, jak i PZW,⁵⁴ szczególnie u chorych z cukrzycą.⁵⁵ Badania PEGASUS i THEMIS empirycznie potwierdziły słuszność uprzednich spostrzeżeń.

2. Przyglądając się danym zestawionym w **TABELI 2**, wyraźnie widać, że skuteczność terapeutyczna mierzona wartością NNT dla różnych zdarzeń niedokrwiennych w populacji chorych po PCI była wyraźnie lepsza niż w całej populacji THEMIS. Szczególnie uderzająca jest różnica dla MACE°° (NNT = 52 vs 142) oraz różnorodnych zdarzeń niedokrwiennych (#) (50 vs 125). Pośrednio może to oznaczać, iż stent implantowano chorym z bardziej zaawansowaną miażdżycą tętnic wieńcowych i obwodowych.

**twarde punkty końcowe**

zdarzenia niedokrwiennne: śmiertelność niezwiązana z krwawieniem, zawał serca i udar mózgu niezakończone zgonem
poważne krwawienia: zgon z powodu krwawienia, krwotok śródczaszkowy niezakończony zgonem

RYCINA 6. Ocena skuteczności terapeutycznej (*net clinical benefit*). Dokładny opis w tekście głównym

3. W THEMIS-PCI duże powikłania krwotoczne (TIMI *major*) stwierdzono u 2,0% leczonych tika-grelorem z kwasem acetylosalicylowym i 1,1% leczonych placebo i kwasem acetylosalicylowym ($p < 0,0001$). Krwawienia śródczaszkowe nie różniły się istotnie między obiema grupami (0,6% vs 0,6%), zaś zgony spowodowane krwawieniami wynosiły 0,1% vs 0,1%. Jednakże w przeciwieństwie do całej populacji THEMIS *net clinical benefit* w THEMIS-PCI jest korzystny (RYCINA 6).

W porównaniu z THEMIS, większy zysk kliniczny w THEMIS-PCI wynika z większej absolutnej redukcji złożonego punktu końcowego ARR = 0,8% (n.s.) vs 1,3% ($p < 0,01$) i mniejszego absolutnego wzrostu ryzyka poważnych krwawień ARI = 1,2% ($p < 0,001$) vs 0,9% ($p < 0,0001$). Chorzy z THEMIS-PCI mieli mniej powikłań krwotocznych z uwagi na „przetestowanie” uprzednim leczeniem DAPT, w trakcie którego wystąpienie dużego powikłania krwotocznego wykluczało włączenie do THEMIS-PCI. Ponadto sześciomiesięczna DAPT po implantacji stentu (zgodnie z wytycznymi ESC) zmniejszyła ryzyko powikłań niedokrwiennych – umniejszając dalszą jego redukcję po włączeniu tika-grelorem. Po raz pierwszy bardzo wyraźnie zwrócono uwagę na powikłania krwotoczne w następstwie urazów, szczególnie zaś krwawienia wewnątrzczaszkowe. W badaniu THEMIS w grupie tika-grelorem spośród 70 (0,7%) chorych z krwotokiem wewnątrzczaszkowym, 41 (0,4%) miało tło pourazowe i w tej grupie u 27 osób stwierdzono krwawienie o charakterze podtwardówkowym. Spontaniczny krwotok wewnątrzczaszkowy stwierdzono u 28 (0,3%) chorych w grupie tika-grelorem i 27 (0,3%) w grupie placebo. Średni wiek chorego w populacji THEMIS wynosił 66 lat i badacze zwracają uwagę⁵³ na uwzględnianie przy kwalifikacji do przewlekłego leczenia wskaźni-

ka „kruchości” chorego.⁵⁶ U chorych z niedowagą, zaburzeniami równowagi, o znacznym stopniu nieporadności i cechami starczej demencji lepiej nie stosować leczenia silnymi lekami przeciw-płytkowymi.^{57,58} Co więcej, wieloletnie stosowanie terapii przeciwzakrzepowej może spowodować krwawienia z przewodu pokarmowego będące przedwczesnym objawem utajonych klinicznie schorzeń: choroby wrzodowej, nowotworowej, polipów i innych.^{7,59,60} Nie powstrzymuje to ogromnej liczby lekarzy przed nieuzasadnionym stosowaniem kwasu acetylosalicylowego w prewencji pierwotnej. Kwalifikując chorych do wieloletniej terapii przeciw-płytkowej, należy przeanalizować u chorego potencjalne czynniki ryzyka krwawienia (*high risk bleeding*), których obecność ogranicza, a nawet wyklucza stosowanie nowoczesnej terapii przeciwzakrzepowej.⁴⁵

Wypełniając lukę w zaleceniach europejskich, FDA zaakceptowała zasadność stosowania tika-grelorem u chorych zwiększonego ryzyka z rozpoznaniem PZW w prewencji zawału serca. W zapisie mowa jest o chorych dużego ryzyka a nie o chorych z cukrzycą typu 2, którzy w istocie byli populacją badaną w THEMIS, na podstawie którego FDA wydała swoją opinię. Jak można było się spodziewać, wnikliwi analitycy wytycznych dzień po opublikowaniu opinii FDA w dyskusji internetowej zabrali głos. Zacytuje: „New FDA label for ticagrelor in “high-risk CAD patients”, following THEMIS. But: 1) THEMIS was in CAD and DM: what does “high risk” mean? And where is DM?, 2) NNT and NNH in THEMIS were 125 and 83, with more ICH. A bit surprised by the broad indication” – Davide Capodanno 3.55 PM – Jun 1 2020 TCTMD.

Osobiście nie podzielam opinii Capodanna. Rozumiem, że FDA użyła badania u chorych z cukrzycą jako przykładu populacji dużego ryzyka. Gdyby dosłownie przyjąć uwagi Capodanna,

należałoby stosować tikagrelor tylko u chorych z cukrzycą typu 2 (nie wiem, co byłoby z cukrzycą typu 1). Odnoszę również wrażenie, że w opinii FDA chodzi o populację dużego ryzyka u chorych z rozpoznaną chorobą wieńcową, określone w odpowiednich skalach ryzyka opracowanych na podstawie badań epidemiologicznych. Rozumiejąc prewencję pierwszorzędną jako strategię terapeutyczną u chorych z rozpoznanym PZW zabezpieczającą przed wystąpieniem objawów zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) lub NSTEMI, posiłkując się obowiązującą w Europie skalą SCORE, w grupie dużego i bardzo dużego ryzyka⁶¹ z łatwością można znaleźć chorych kwalifikujących się do przewlekłej terapii przeciwplatekowej. Mają oni liczne czynniki ryzyka i udokumentowane zmiany miażdżycowe w wielu łóżyskach naczyniowych; część z nich nie wymaga jeszcze implantacji stentu w tętnice wieńcowe, inni są po implantacji stentu, jednak w przebiegu stabilnej choroby wieńcowej, nie zaś z powodu zawału serca. Zarówno w grupie dużego, jak i bardzo dużego ryzyka skali SCORE niemal zawsze znajdują się chorzy z cukrzycą.⁶¹ Tak rozumiem intencje FDA, kiedy pisze o chorych dużego ryzyka. Autorzy badania również uważają, że cukrzyca jest najpowszechniejszym przykładem takiej właśnie populacji.⁵³ Egzegeci zawsze są nie do końca zadowoleni, więc dyskurs zapewne będzie prowadzony.

Dokąd zmierza terapia przeciwplatekowa?

Czy kwas acetylosalicylowy jest konieczny?

DAPT, stanowiąca połączenie kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu, zalecana u chorych po implantacji stentu, przez lata była obowiązującym paradygmatem kardiologii interwencyjnej. Utwierdzany z żelazną konsekwencją w kolejnych wytycznych terapeutycznych dogmat zaczyna być podmywany. Jest to następstwo kilku czynników.

Po pierwsze w ostatnich latach znacznie poprawiono techniki implantacji stentów, ich konstrukcję i ocenę jakości wykonanych zabiegów. U chorych zwiększonego ryzyka powikłań krwotocznych, DES-y II generacji (ewerolimus, zotarolimus) pozwoliły w wybranych przypadkach OZW i PZW skrócić DAPT do 3, a nawet 1 mies.⁶²⁻⁶⁵ Wprowadzenie stentów z ultracienkimi przesłami (60 µ) umożliwiło dalszą redukcję zakrzepicy w stencie do poziomu 0,9% na rok.^{66,67} Warto zauważyć, że wartość ta jest nawet niższa od odsetków powikłań krwotocznych rejestrowanych w ciągu roku u tych chorych leczonych DAPT. Zasadniczy cel terapii przeciwplatekowej, jakim było zapobieganie zakrzepicy w stencie (cel miejscowy) został poszerzony o zapobieganie ogólnoustrojowym powikłaniom zatorowo-zakrzepowym miażdżycy (cel ogólny).

Po drugie nowe leki przeciwplatekowe (tikagrelor, prasugrel) ujawniły silniejszą blokadę aktywności płytek niż kwas acetylosalicylowy.

Dołączenie kwasu acetylosalicylowego do silnych P2Y₁₂ nie zwiększa hamowania aktywności płytek, natomiast zablokowanie drogi prostano-idów (prostacyklina I₂) eliminuje ich protekcyjne działanie na śródbłonek, nerki i śluzówkę żołądka, zwiększając ryzyko powikłań.⁶⁸⁻⁷⁰ Wynika z tego, że DAPT, nie poszerzając protekcji przed powikłaniami niedokrwinnymi, może zwiększać objawy niekorzystne, w tym krwawienia. W kultowym już badaniu CAPRIE⁷¹ kłopidogrel w monoterapii skuteczniej od kwasu acetylosalicylowego w monoterapii redukował powikłania niedokrwienne, a ponadto rzadziej powodował nudności, wymioty i krwawienia z przewodu pokarmowego.

Po trzecie w ostatnich latach opublikowano szereg artykułów podważających, jak się zdawało, niekwestionowaną pozycję monoterapii kwasem acetylosalicylowym w prewencji pierwotnej u chorych z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.⁷²⁻⁷⁵

Kardiologzy interwencyjni rewidują DAPT?

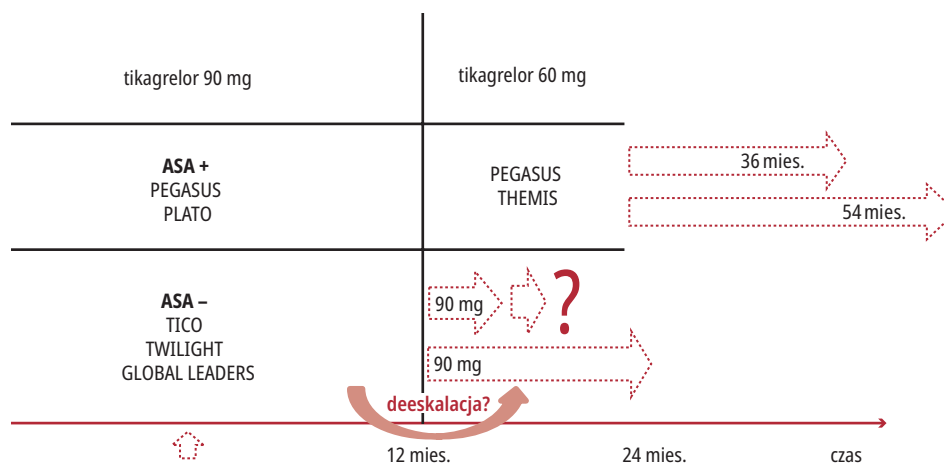
Kardiologzy interwencyjni intuicyjnie są skłonni stosować przedłużoną w czasie DAPT u chorych ze złożonymi zmianami w tętnicach wieńcowych (*complex PCI*). Analizy bazy danych badań randomizowanych dowiodły, że u chorych ze złożonymi zmianami (wymagany ≥1 element klasyfikacji): choroba trójnaczyniowa, 3 leczone zmiany, 3 implantowane stenty, bifurkacja z 2 stentami, łączna długość stentów >60 mm lub przewlekła okluzja naczyń, przedłużona (>12 mies.) DAPT, w porównaniu z chorymi bez złożonej angioplastyki istotnie redukuje zdarzenia niedokrwienne.⁷⁶ Co więcej, wielkość zysku terapeutycznego korelowała ze stopniem złożoności zabiegu, jednakże powikłania krwotoczne przy przedłużonej terapii nie różniły się pomiędzy grupami o różnym stopniu złożoności zmian.⁷⁶ W innych badaniach również potwierdzono większą skuteczność wielomiesięcznego stosowania DAPT u chorych z chorobą wielonaczyniową⁷⁷ i chorych po zawale serca.⁷⁸ We wszystkich badaniach obserwowano jednak wzrost powikłań krwotocznych. Ponieważ z reguły odsetki powikłań krwotocznych są niemal identyczne u chorych ze złożonymi zmianami w tętnicach wieńcowych i chorych z prostymi zmianami (1–2 stenty), można by przyjąć stanowisko, że przedłużona DAPT jest tylko dla tych pierwszych, zaś dla drugich DAPT obowiązuje do 6. mies. (PZW) lub 12. mies. (OZW). Tego typu selekcja wykluczająca teoretycznie lepiej chorych jest nie do utrzymania w świetle badań wykazujących istotne korzyści przewlekłego leczenia zarówno przed zawałem serca, jak i po nim,^{8,49} tym bardziej, że analiza bazy danych 15 tys. chorych ze złożoną angioplastyką wykazała, że przedłużona (>12 mies.) DAPT daje im większe korzyści, pod warunkiem wykluczenia chorych dużego ryzyka powikłań krwotocznych.⁷⁹ Innymi słowy:

raczej duże ryzyko powikłań krwotocznych niż duże ryzyko powikłań niedokrwiennych (*complex PCI*) decyduje o przedłużonym czasie stosowania DAPT.⁷⁹ Jediną drogą do poprawy skuteczności leczenia (*net clinical benefit*) jest redukcja powikłań krwotocznych. Pierwszą nieśmiałą próbą była deeskalacja leczenia DAPT, tj. zamiana silnych P2Y₁₂ (prasugrel, tikagrelor) na mniej prokrwotoczny kłopidogrel. W 2017 roku zaprezentowano szeroko dyskutowane w środowisku kardiologów interwencyjnych dwa randomizowane badania: TOPIC⁸⁰ i TROPICAL-ACS.⁸¹ Oba dotyczyły populacji chorych z OZW. W TOPIC po miesiącu od PCI u połowy badanych zamieniono DAPT zawierającą kwas acetylosalicylowy i tikagrelor lub DAPT zawierającą kłopidogrel z kwasem acetylosalicylowym; druga połowa badanych zażywała leki zalecone w dniu angioplastyki. Po roku obserwacji *net clinical endpoint* był istotnie mniejszy (13,6% vs 26,3%) w grupie kłopidogrelu, głównie poprzez redukcję powikłań krwotocznych przy braku wpływu na zdarzenia niedokrwienne.⁸⁰ W TROPICAL-ACS deeskalację z prasugrelu do kłopidogrelu dokonywano po 14 dniach od PCI pod laboratoryjną kontrolą funkcji płytek.⁸¹ Po roku *net clinical endpoint* kłopidogrel vs prasugrel wynosił 7,3% vs 9,0% (n.s.). Redukcja złożonego punktu końcowego wynikała przede wszystkim ze spadku powikłań krwotocznych przy braku wpływu na powikłania niedokrwienne.⁸¹ Oba badania potwierdziły możliwość deeskalacji leczenia do słabszego P2Y₁₂ bez wzrostu zdarzeń niedokrwiennych. Może to być opcja terapeutyczna dla chorych wymagających DAPT lecz z dużym ryzykiem powikłań krwotocznych. W obecnych

wytycznych NSTE-ACS z 2020 roku dopuszczono takie postępowanie po ocenie klinicznej i z kontrolą funkcji płytek.¹⁰⁴

Następny krok. W kierunku pojedynczej terapii przeciwplatekowej

Opublikowane w 2018 roku badanie GLOBAL LEADERS⁴⁰ nie wykazało przewagi monoterapii tikagrelorem nad DAPT (tikagrelor + kwas acetylosalicylowy). Wynik ten w znacznym stopniu zależał od metodologicznych niedociągnięć badania, bowiem przy bardziej restrykcyjnych założeniach metodologicznych u chorych z OZW w ramieniu z kwasem acetylosalicylowym odnotowano istotny wzrost powikłań krwotocznych niwelujący *net clinical benefit* tikagreloru.⁸² Prawdziwym przełomem okazało się jednak badanie TWILIGHT.⁸³ Wykazano w nim, że leczenie DAPT (tikagrelor 90 mg 2 × dz. + kwas acetylosalicylowy 81–100 mg) przez 12 mies. w porównaniu z monoterapią tikagrelorem (pierwsze 3 mies. w obu ramionach DAPT) skutkuje istotnym wzrostem powikłań krwotocznych bez różnic w powikłaniach niedokrwiennych. Co więcej, wynik ten potwierdzono po uwzględnieniu zarówno chorych ze złożonymi zmianami w tętnicach wieńcowych (*complex PCI*),⁸⁴ jak i chorych z cukrzycą.⁸⁵ W obu tych grupach dużego ryzyka brak spodziewanej przewagi DAPT nad monoterapią tikagrelorem w redukcji powikłań niedokrwiennych nieco zaskakuje, jednakże wzrost powikłań krwotocznych eliminuje konieczność rutynowego stosowania DAPT. Wyniki badania TWILIGHT potwierdziły rezultaty badania TICO.⁸⁶ Przez 3 mies. stosowano DAPT (tikagrelor 90 mg 2 × dz. + kwas acetylo-



RYCINA 7. Badania oceniające podwójną terapię przeciwplatekową (DAPT; tikagrelor + kwas acetylosalicylowy) i monoterapię tikagrelorową w dawce 90 mg i 60 mg. Dokładny opis w tekście głównym

Skróty: ASA – kwas acetylosalicylowy

salicylowy 81–100 mg) w obu ramionach. W porównaniu z DAPT, w ramieniu monoterapii tikagrelorową do 12. mies. obserwacji odnotowano istotną redukcję złożonego punktu końcowego będącego sumą powikłań krwotocznych i niedokrwienych. Korzystna redukcja wynikała przede wszystkim z redukcji powikłań krwotocznych.

Dwa kolejne badania z randomizacją testujące różne P2Y₁₂⁸⁷ lub tylko kłopidogrel⁸⁸ również potwierdziły przewagę monoterapii P2Y₁₂ nad klasyczną DAPT (P2Y₁₂ + kwas acetylosalicylowy), z powodu redukcji powikłań krwotocznych, przy braku istotnego wpływu na zdarzenia niedokrwienne. Odwrót od kwasu acetylosalicylowego wydaje się być wyraźny, jakkolwiek nie do końca jeszcze przesądzony. W badaniach TWILIGHT,⁸³ TICO⁸⁶ i SMART-CHOICE⁸⁷ przez pierwsze 3 mies. leczono chorych klasyczną DAPT, a następnie kontynuowano monoterapię tikagrelorową, prasugrelem lub kłopidogrelem. W badaniu STOP-DAPT-2 leczenie kłopidogrelem kontynuowano tylko przez 1 mies.⁸⁸ Aktualnie prowadzone jest duże badanie z randomizacją (ASET), w którym od wykonania PCI kontynuowana jest tylko monoterapia prasugrelem.⁸⁹ Badanie to być może ostatecznie odsunie stosowanie kwasu acetylosalicylowego u chorych po PCI. Myślę, że wielu kardiologów interwencyjnych jest skłonnych zaakceptować monoterapię tikagrelorową, aczkolwiek intuicyjne będą zalecać DAPT przez pierwsze 30 dni po zabiegu (duże ryzyko wczesnej zakrzepicy). Osobiście też podzielam tę opinię, chociaż, przyznając, może to być nawykowy szacunek dla kwasu acetylosalicylowego.

Gwoli ścisłości należy zaznaczyć, że po wykonaniu PCI wcześniej (od 24. do 120. h) rezygnowano ze stosowania kwasu acetylosalicylowego w badaniach PIONEER⁹¹ i RE-DUAL.⁹² W pierwszym, u chorych z migotaniem przedsionków

i wykonanym PCI porównywano leczenie rywaroksaban + kłopidogrel z leczeniem warfaryna + kłopidogrel + kwas acetylosalicylowy, w drugim w podobnej populacji chorych porównywano leczenie dabigatran + kłopidogrel/tikagrelor z leczeniem warfaryna + kłopidogrel + kwas acetylosalicylowy. W obu badaniach w ramionach bez kwasu acetylosalicylowego uzyskano korzystną redukcję powikłań krwotocznych bez istotnego wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe. Jakkolwiek badania te dotyczą nieco odmiennego problemu, to uzyskane wyniki całkowicie przystają do obserwacji poczynionych w omawianych powyżej badaniach u chorych po PCI z rytmem zatokowym. Bez wątpienia coraz trudniej jest uzasadnić konieczność stosowania kwasu acetylosalicylowego u chorych po zabiegach PCI. Powyższe uwagi dotyczą jednak monoterapii tikagrelorową w dawce 90 mg i stosowane były przez 12 mies., zgodnie z wytycznymi. Jedynie w badaniu GLOBAL LEADERS³⁴ monoterapię tikagrelorową w tej dawce stosowano do 24. mies., zaś w badaniu TWILIGHT przedłużono obserwację do 15. mies.⁸³ W przewlekłej terapii u chorych, u których leczenie tikagrelorową nie kontynuowano bezpośrednio od wykonania PCI, zalecana dawka leku wynosi 60 mg 2 × dz.^{8,48,49} – zob. RYCINA 7. Zatem u chorych przypominających populację z badań PEGASUS czy THEMIS rozpoczynamy leczenie tikagrelorową 60 mg 2 × dz. U pozostałych, u których decydujemy się przedłużyć zalecany przez wytyczne okres leczenia po PCI, możemy mieć wątpliwość, czy deeskalacja z dawki 90 mg 2 × dz. do dawki 60 mg 2 × dz. jest skuteczna, a więc usprawiedliwiona. Z badania PEGASUS wiemy, że stopień zahamowania aktywności płytek nie różni się istotnie między dawką 90 mg 2 × dz. a 60 mg 2 × dz.⁹² Z kolei w badaniu TWILIGHT⁹³ dowiedziano (badanie *ex-vivo*), że monoterapia tikagrelorową ma identyczny wpływ na wielkość

i dynamikę formowania zakrzepu jak działanie tikagreloru w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym. Z patofizjologicznego punktu widzenia nie ma zatem podstaw do obaw przed deeskalacją dawki 90 mg do dawki 60 mg. Nie wydają się również uzasadnione obawy przed słabszym działaniem przeciwplatek tika- greloru w dawce 60 mg 2 × dz. bez wsparcia kwa- su acetylosalicylowego. Skoro dawka 60 mg nie różni się istotnie od dawki 90 mg w hamowaniu aktywności płytek i jest to działanie silniejsze od wpływu kwasu acetylosalicylowego, to jego dodanie w przewlekłej terapii nie wzmocni pre- wencji powikłań niedokrwiennych, a spowoduje wzrost powikłań krwotocznych.

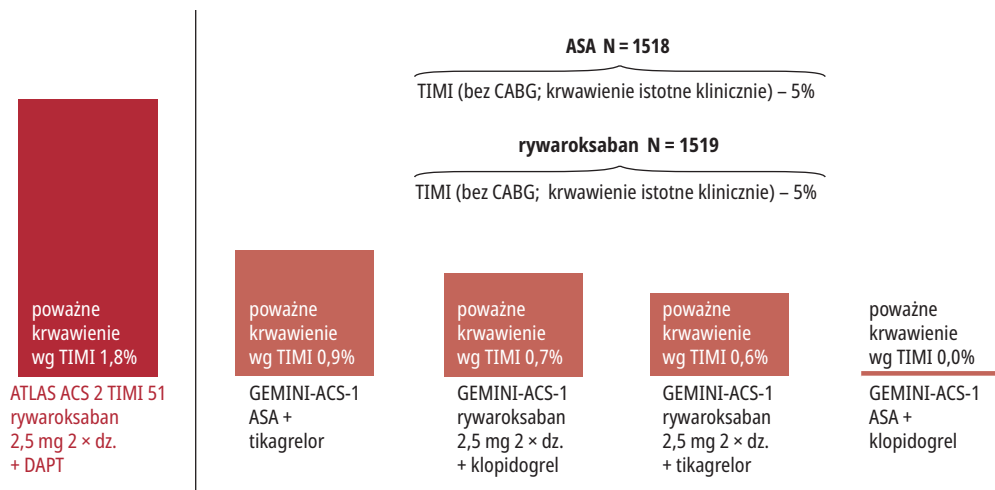
Po trzymiesięcznej DAPT (tikagrelor + kwas acetylosalicylowy) przejście na monoterapię ti- kagrelor do 12. mies., a następnie leczenie przewlekłe wydaje się być przesądzone. I wła- śnie taki wariant terapeutyczny obok tika- greloru lub prasugrelu z kwasem salicylowym (DAPT) czy rywaroksabanu 2,5 mg 2 × dz. z kwasem ace- tylosalicylowym (DAT) przez 12 mies. i dalej przewlekłe zaproponowano w najnowszych wy- tycznych ESC dotyczących chorych z NSTEMI.⁹⁵ O wyborze strategii decyduje ryzyko powikłań niedokrwiennych. Małe ryzyko powikłań nie- dokrwiennych umożliwia monoterapię tika- grelor, zaś przy dużym ryzyku zaleca się DAPT lub DAT.⁹⁵ Należy również podkreślić, że stoso- wanie tikagreloru, prasugrelu i rywaroksabanu jest zalecane u chorych małego ryzyka powikłań krwotocznych. U chorych dużego i bardzo du- żego ryzyka powikłań krwotocznych po okre- sie od 1 do 3 mies. stosowania DAPT zaleca się monoterapię kwasem acetylosalicylowym lub kłopidogrelem.⁹⁵ Tak więc przewlekła (>12. mies.) monoterapia tikagrelor u chorych małego ry- zyka powikłań niedokrwiennych i krwotocznych wydaje się być przesadzona. Oczywiście w obro- nie kwasu acetylosalicylowego zawsze przema- wiać będzie argument ekonomiczny.

Pozostaje jeszcze pytanie – jak długo stoso- wać lek z grupy P2Y₁₂? Nie ma oczywiście jasnej deklaracji w tej sprawie. Doświadczenia w le- czeniu kwasem acetylosalicylowym, statyna- mi czy inhibitorami konwertazy podpowiada- ją – tak długo, jak chory toleruje leczenie i ak- ceptuje nasze zalecenia. Z obserwacji osób z gru- py zwiększonego ryzyka wiemy, że nawet po kil- kunastu latach od przerywania konsekwentnej kilkuletniej (3–5 lat) terapii przeciwmiażdży- cowej możemy spodziewać się uchwytanych ko- rzyści klinicznych.⁹⁴ Każdy rok rzetelnego lecze- nia trwale zmniejsza ryzyko powikłań sercowo- naczyniowych w dalszych etapach życia.

Poszerzone możliwości – podwójne leczenie przeciwzakrzepowe

Leczenie przeciwzakrzepowe łączy w sobie leki przeciwplatekowe i przeciwkrzepliwe. Opubli- kowane wyniki badania COMPASS ujawniły nowe

możliwości leczenia powikłań miażdżycowych przy zastosowaniu rywaroksabanu w dawce na- czyniowej 2,5 mg 2 × dz.⁹ Lek ten pochodzi z gru- py doustnych antykoagulantów niebędących an- tagonistą witaminy K (NOAC; inhibitor czynni- ka Xa) i stosowany jest dawce 20 mg 1 × dz. w pre- wencji powikłań zatorowo-zakrzepowych u cho- rych z migotaniem przedsionków.⁹⁶ U chorych z rytmem zatokowym, w znacznie mniejszych dawkach naczyniowych, okazał się niezwykle skuteczny w redukcji zdarzeń niedokrwiennych. Jak wiemy, w patogenezie miażdżycy (*athero- thrombosis*) element formowania przyściennych zakrzepów odgrywa istotną rolę. Akceptując za- sadność terapii przeciwplatekowej, nietrudno zauważyć, że rywaroksaban swoim działaniem wnosi nową jakość w farmakoterapię miażdżycy. Lek ten prezentuje mechanizm odmienny od le- ków przeciwplatekowych i dodany do nich sta- nowi wartościowe dopełnienie w hamowaniu wewnątrznaczyniowego wykrzepiania. W bada- niu COMPASS porównywano leczenie rywaroksa- banem w dawce 2,5 mg 2 × dz. wraz z kwasem ace- tylosalicylowym (100 mg 2 × dz.) z monoterapią kwasem acetylosalicylowym (100 mg 2 × dz.).⁹ Istotnej redukcji powikłań niedokrwiennych to- warzyszył wzrost powikłań krwotocznych – po- dobnie jak z omawianymi lekami z grupy P2Y₁₂. Pamiętając o braku sukcesu rywaroksabanu w dawce 5 mg 2 × dz. w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym (100 mg) możemy przypusz- czać, że w przeciwieństwie do leków przeciwplate- kowych monoterapia rywaroksabanem 2,5 mg 2 × dz. może być niedostatecznie skuteczna.⁹⁵ Nie wnikając w patofizjologiczne rozważania (prze- kraczające ramy tego opracowania), można przy- puszczać, że rywaroksaban w małych dawkach wchodzi w synergizm z lekami przeciwplateko- wymi. Nie musi to być jednak kwas acetylosali- cylowy, o czym przekonuje badanie GEMINI.^{97,98} W badaniu tym 10 dni po przebiegu OZW (okres stabilizacji) chorych randomizowano do leczenia kwasem acetylosalicylowym 100 mg (n = 1518) lub rywaroksabanem 2,5 mg 2 × dz. (n = 1517). Chorzy bezpośrednio po zabiegu (decyzją leka- rzy) byli leczeni DAPT (kwas acetylosalicylowy + kłopidogrel lub tikagrelor). W istocie pierwszo- rzędowy punkt końcowy (duże i małe krwawienia w skali TIMI niezwiązane z CABG oraz jakiegol- wiek krwawienia wymagające konsultacji z leka- rzem) oceniano w 2 zrandomizowanych grupach: kwas acetylosalicylowy vs rywaroksaban, i 4 pod- grupach. RYCINA 8 przedstawia wyniki krwawień TIMI *major* (niezwiązanych z CABG) w 4 podgru- pach: rywaroksaban 2,5 mg 2 × dz. + kłopidogrel 75 mg, kwas acetylosalicylowy 100 mg + kłopido- grel 75 mg, rywaroksaban 2,5 mg 2 × dz. + tika- grelor 90 mg 2 × dz. oraz kwas acetylosalicylo- wy 100 mg + tikagrelor 90 mg 2 × dz., w każdej po ok. 600–700 badanych. Na RYCINIE 8 zaznacho- no również dla całej grupy kwasu acetylosalicy- lowego i rywaroksabanu częstość występowania



RYCINA 8. Powikłania krwotoczne w badaniach GEMINI-ACS-1⁹⁸ i ATLAS ACS 2 TIMI 51⁹⁹. Dokładny opis w tekście głównym
Skróty: ASA kwas acetylosalicylowy, CABG - pomost(owanie) aortalno-wieńcowe

dużych istotnych klinicznie krwawień: 5% vs 5%, jednak z tego nie mała część dotyczyła krwawień wymagających konsultacji medycznych: 4% vs 4%. Śmiertelne krwawienia (2 osoby) i krwawienia śródczaszkowe (1 osoba) wystąpiły w grupie rywaroksabanu. Badanie skonstruowano dla oceny bezpieczeństwa (n = 3037) zastosowanego leczenia, nie zaś jego skuteczności klinicznej (redukcja zdarzeń sercowo-naczyniowych). Średni czas obserwacji wynosił 326 dni. Na **RYCINIE 8** zaznaczono także krwawienia TIMI *major* w ramieniu rywaroksabanu z badania ATLAS-ACS.⁹⁹ Wyraźnie widać, że badacze tego badania nie odważyli się na odrzucenie terapeutycznego imperatywu kwasu acetylosalicylowego, porównywali więc potrójną terapię przeciwwązkrzepową (TAT) (rywaroksaban + kłopidogrel + kwas acetylosalicylowy) z klasyczną DAPT (kłopidogrel + kwas acetylosalicylowy). Brak odwaznej decyzji zaowocował wyraźnym wzrostem powikłań krwotocznych (1,8% – TIMI *major*) w porównaniu z podwójną terapią przeciwwązkrzepową (DAT) opartą na połączeniu rywaroksabanu z P2Y₁₂ (tikagrelor lub kłopidogrel). W badaniu GEMINI zdarzenia niedokrwienne nie różniły istotnie grupy rywaroksabanu i kwasu acetylosalicylowego (5,0% vs 4,7%, [n.s.]). Jak wspomniałem, nie miało ono odpowiedniej siły statystycznej dla oceny niewielkich różnic zdarzeń niedokrwiniowych w podgrupach, dowiodło jednak, że łączenie naczyniowych dawek rywaroksabanu z tikagrelor jest możliwe i nie skutkuje nadzwyczajnym wzrostem powikłań krwotocznych. Tym samym badanie GEMINI otworzyło front poszukiwań optymalnych połączeń dawek naczyniowych rywaroksabanu (a także innych NOAC) z nowymi silnymi P2Y₁₂ bez kwasu acetylosalicylowego. Wspomniany powyżej synergizm działania rywaroksabanu i tikagreloru można rozpatrywać nie tylko w kategorii wzmocnienia mechanizmów hamujących ogólnie

ustrojowe wewnątrznaczyniowe wykrzepianie, ale również we wzajemnym uzupełnianiu się zróżnicowanych narządowych procesów homeostatycznych. W badaniu TWILIGHT⁶³ obserwowano na przykład nieistotny, aczkolwiek wyraźny wzrost wystąpień udarów mózgu w grupie monoterapii tikagrelor w porównaniu z grupą tikagreloru + kwas acetylosalicylowy (RR = 2,0 [0,56–4,67]), podczas gdy w badaniu GEMINI podobna zależność grupy kwasu acetylosalicylowego + P2Y₁₂ (12 chorych) w porównaniu z grupą rywaroksabanu + P2Y₁₂ (7 chorych) wynosiła RR = 0,5 (0,23–1,48). Co więcej, w podgrupach bez kwasu acetylosalicylowego niewielki odsetek chorych z udarami był jeszcze mniejszy. Tikagrelor wydaje się mieć większy wpływ na krążenie wieńcowe, podczas gdy rywaroksaban wywołuje szczególną predylekcję do krążenia mózgowego.^{100,101} Wielokrotnie podkreślałem, że jednym z kluczy do sukcesu leczenia przeciwplatekowego jest wyjątkowo ostrożna kwalifikacja chorych z dużym ryzykiem powikłań krwotocznych. Trywialnie rzecz ujmując, przez nich są tylko kłopoty. Do istotnych czynników klasyfikujących chorych do kategorii dużego ryzyka powikłań krwotocznych należy terapia antykoagulantami. W odpowiednich opracowaniach nie omieszkało jednak zaznaczyć, że zastrzeżenie to nie dotyczy naczyniowych dawek (2,5 mg 2 × dz.) rywaroksabanu.^{46,102} Obowiązujące wytyczne dotyczące PZW nie zalecają DAT (bez kwasu acetylosalicylowego), jednak, uwzględniając narastającą tendencję do indywidualizacji leczenia, możemy zastanowić się, kto byłby najlepszym kandydatem do jej zastosowania. Populację chorych kandydujących zarówno do terapii przeciwplatekowej, jak i przeciwkrzepliwiej można z uwagi na duże lub małe ryzyko powikłań krwotocznych oraz małe lub duże ryzyko powikłań niedokrwiniowych podzielić na 4 zasadnicze podgrupy.¹⁰³ Oczywiście u chorych dużego ryzyka powikłań krwotocznych

każdy rodzaj terapii będziemy skracać, przy małym ryzyku – wydłużać. W moim odczuciu najlepszymi kandydatami do DAT są chorzy małego ryzyka powikłań krwotocznych i dużego ryzyka powikłań niedokrwiennych. Przy czym ci ostatni to nie tylko pacjenci z wielonaczyniową chorobą wieńcową (*complex PCI*), ale również ci z wielonarządowymi zmianami miażdżycowymi i ich manifestacją kliniczną. U chorych z małym ryzykiem krwawień DAT ofiarowuje nową jakość terapeutyczną.

PIŚMIENNICTWO

- 1 Knuuti J, Wijns W, Saraste A i wsp. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- 2 Montalescot B, Schetum U, Achenbach S i wsp. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej w 2013 roku. *Kard Pol*. 2014; 71: supl. X.
- 3 CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996; 348: 1329–1339.
- 4 Bhatt DL, Fox KA, Hacke W i wsp. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1706–1717.
- 5 Bhatt DL, Flather MD, Hacke W i wsp. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 1982–1988.
- 6 Mehran R, Baber U, Steg PG i wsp. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*. 2013. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61720-1.
- 7 Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW i wsp. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014. doi: 10.1056/NEJMoa1409312.
- 8 Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M i wsp. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1791–1800.
- 9 Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch JD i wsp. Rivaroxaban with or without aspirin in stable disease. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1319–1330.
- 10 Steg PG, Bhatt DL, Fox SK i wsp. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med*. 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1908077.
- 11 Bhatt D, Eagle K, Ohman M i wsp. Comparative determinants of 4-year cardiovascular events rates in stable outpatients at risk of or with atherosclerosis. *JAMA*. 2010; 304: 1350–1357.
- 12 Steg G, Bhatt D, Wilson P i wsp. One-year cardiovascular events in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007; 297: 1197–1206.
- 13 Alberts M, Bhatt D, Mas JL. Three year follow-up and events rates in the international reduction of atherothrombosis for continued health registry. *Eur Heart J*. 2009; 30: 2318–2326.
- 14 Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK i wsp. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1503–1516.
- 15 Sedlis SP, Hartigan P, Teo KK i wsp. Effect of PCI on long-term survival in patients with stable ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1937–1946.
- 16 Maron DJ, Mancini GB, Hartigan PM i wsp. Healthy behavior, risk factor control, and survival in the COURAGE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 2297–2305.
- 17 The BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2503–2515.
- 18 van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PL i wsp. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomized controlled trial. *Lancet*. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00057-45. Published online ahead of print, 2015 August 30.
- 19 Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B i wsp. Clinical outcomes and cost effectiveness of fractional flow reserve – guided percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease. Three-year follow-up of the FAME 2 Trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation). *Circulation*. 2018; 137: 480–487.
- 20 Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S i wsp. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions: meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J*. 2019; 40: 180–186.
- 21 Yoshikawa Y, Kimura T. Percutaneous coronary intervention in stable coronary artery disease: still in equipoise? *Eur Heart J*. 2019; 40: 187–189.
- 22 Maron DJ, Hochman J, Reynolds HR i wsp. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa1915922.
- 23 Kurlansky P, Herbert M, Prince S i wsp. Coronary artery bypass graft versus percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2016; 134: 1238–1246.
- 24 Iqbal J, Zhang YJ, Holmes D i wsp. Optimal medical therapy improves clinical outcomes in patients undergoing revascularization with percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting. Insight from the synergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery (SYNTAX) trial at the 5-year follow-up. *Circulation*. 2015; 131: 1269–1277.
- 25 Chunn S, Qiu F, Austin PC i wsp. Predictors and outcomes of routine versus optimal medical therapy in stable coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2015; 116: 671–677.
- 26 Szymański FM, Barylski M, Cybulska B i wsp. Rekomendacje dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce – III Deklaracja Sopotcka. Interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Choroby Serca i Naczyni*. 2019; 15: 199–210.
- 27 Mach W, Baigent C, Catapano AL i wsp. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- 28 Sorbets E, Steg PG, Young R i wsp. β -blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary disease: an international cohort study. *Eur Heart J*. 2018. doi: 10.1093/eurheartj/ehy811.
- 29 Bonaca MP, Storey RF, Theroux P i wsp. Efficacy and safety of ticagrelor over time in patients with prior MI in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 1368–1375.
- 30 Furtado RH, Nicolau JC, Magnani J i wsp. Long-term ticagrelor for secondary prevention in patients with prior myocardial infarction and no history of coronary stenting: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J*. 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz821.
- 31 Wallentin L, Becker RC, Budaj A i wsp.; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1045–1057.
- 32 Roe MT, Armstrong PW, Fox KA i wsp.; TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1297–1309.
- 33 Bonaca M, Bhatt DL, Steg G i wsp. 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*. 2015. doi: 10.1093/eurheartj/ehv531.
- 34 Dellborg M, Bonaca MP, Storey SF i wsp. Efficacy and safety with ticagrelor in patients with prior myocardial infarction in the approved European label: insights from PEGASUS-TIMI. *Eur Heart J. Cardiovasc Pharmacother*. 2019. doi: 10.1093/ehjcp/ptz020.
- 35 Bonaca MP, Storey RF, Bhatt DL i wsp. Patient selection for long-term secondary prevention with ticagrelor: insights from PEGASUS-TIMI 54; presented at: AHA Scientific Sessions 2018, 2018 Nov 10–12, Chicago, Illinois. <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4682/presentation/45643> (dostęp: 30.11.2020).
- 36 Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S i wsp. 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.
- 37 Magnani G, Storey RF, Steg G i wsp. 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.
- 38 Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF i wsp. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 2719–2728.
- 39 Vranckx P, Valgimigli M, Juni P i wsp. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicenter, open-label, randomized superiority trial. *Lancet*. 2018; 392: 940–949.
- 40 Franzone A, McFadden E, Leonardi S i wsp. Ticagrelor alone versus dual antiplatelet therapy from 1 month after drug-eluting coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74: 2223–2234.
- 41 Steg PG, Bhatt DL. Is there really a benefit to net clinical benefit in testing antithrombotic? *Circulation*. 2018; 137: 1429–1431.
- 42 Lindholm D, Sarno G, Erlinge D i wsp. Combined association of key risk factors on ischaemic outcomes and bleeding in patients with myocardial infarction. *Heart*. 2019; 105: 1175–1181.
- 43 Owen G. Boski wszechświat. Warszawa, Wydawnictwo Uniwersytetu Warszawskiego, 2008.
- 44 Gibson CM, Levitan B, Gibson WJ i wsp. Fatal or irreversible bleeding and ischemic events with rivaroxaban in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 129–136.
- 45 Urban P, Mehran R, Collieran R i wsp. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the academic research consortium for high bleeding risk. *Eur Heart J*. 2019; 40: 2632–2653.
- 46 Ben-Dor I, Torguson R, Scheinowitz M i wsp. Incidence, correlates, and clinical impact of nuisance bleeding after antiplatelet therapy for patients with drug-eluting stents. *Am Heart J*. 2010; 159: 871–875.
- 47 de Lemos JA, Brilakis ES. No free lunches: balancing bleeding and efficacy with ticagrelor. *Eur Heart J*. 2011; 32: 2919–2921.
- 48 Steg PG, Bhatt DL, Simon T i wsp.; THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med*. 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1908077.
- 49 Bhatt DL, Steg PG, Mehta S i wsp.; THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet*. 2019; 394: 1169–1180.

- 50 Wood S. FDA Extends ticagrelor indication to high-risk CAD primary prevention. *TCTMD*. 2020; 06. <https://www.tctmd.com/news/fda-extends-ticagrelor-indication-high-risk-cad-primary-prevention>
- 51 The BARI 2D STUDY GROUP. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *New Engl J Med*. 2009; 360: 2503–2515.
- 52 Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA i wsp. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *New Engl J Med*. 2012; 367: 2375–2384.
- 53 Bhatt DL, Steg PG. THEMIS and THEMIS PCI. *Eur Heart J*. 2019; doi: 10.1093/eurheartj/ehz707.
- 54 Yeh RW, Kereiakes DJ, Gabriel Steg PG. i wsp. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after pci in patients with and without acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 2211–2221.
- 55 Thukkani AK, Agrawal K, Prince L i wsp. Long-term outcomes in patients with diabetes mellitus related to prolonging clopidogrel more than 12 months after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1091–1101.
- 56 Kundi H, Wadhwa RK, Strom JB. Association of frailty with 30-day outcomes for acute myocardial infarction, heart failure, and pneumonia among elderly adults. *JAMA Cardiol*. 2019. doi: 10.1001/jamacardio.2019.3511.
- 57 Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L i wsp. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020; 395: 1374–1381.
- 58 Sinnaeve PS, Gevaert SA. Antiplatelet strategies in ageing patients with acute coronary syndromes. *Lancet*. 2020; 395: 1319–1320.
- 59 Eikelboom J, Connolly SJ, Bosch i wsp. Bleeding and new cancer diagnosis in patients with atherosclerosis. *Circulation*. 2019; 140: 1451–1459.
- 60 Roe MT, Strickler J. Addressing the conundrum of bleeding and cancer detection with antithrombotic therapies for chronic atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation*. 2019; 140: 1460–1462.
- 61 Mach F, Baigent C, Catapano AL i wsp. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- 62 Palmerini T, Sangiorgi D, Valgimigli M i wsp. Short-versus long-term dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents implantation: an individual patients data and network-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 1092–1102.
- 63 Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della-Riva M i wsp. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379: 1393–1402.
- 64 Sen H, Lam M, Lowik M i wsp. Clinical events and patients-reported chest-pain in all comers treated with resolute integrity and promus element stents. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 8: 889–899.
- 65 Giustino G, Baber U, Sartori S i wsp. 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.
- 66 Bangalore S, Toklu, Patel N i wsp. Newer-generation ultrathin strut drug-eluting stents versus older second-generation thicker strut drug-eluting stents for coronary artery disease. *Circulation*. 2018; 138: 2216–2226.
- 67 Zamman A, Kogame N, Chang C. i wsp. Safety and efficacy of a sirolimus coronary stent with ultra-thin for treatment of atherosclerotic lesions (TALENT): a prospective multicentre randomised controlled trial. *N Engl J Med*. 2019; 393: 987–997.
- 68 Warner TD, Armstrong PC, Curzen NP, Mitchell JA. Dual antiplatelet therapy in cardiovascular disease: does aspirin increase clinical risk in the presence of potent P2Y12 receptor antagonists? *Heart*. 2010; 96: 1693–1694.
- 69 Armstrong PC, Leadbeater PD, Chan MV i wsp. In the presence of strong P2Y12 receptor blockade aspirin provides little additional inhibition of the platelet aggregation. *J Thromb Haemost*. 2011; 9: 552–561.
- 70 Traby L, Kollars M, Kaider A. i wsp. Effects of P2Y12 receptor inhibition with or without aspirin on hemostatic system activation: a randomized trial in healthy subjects. *J Thromb Haemost*. 2015; 14: 273–281.
- 71 CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996; 348: 1329–1339.
- 72 Gaziano M, Brotons C, Coppolecchia R i wsp. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 392: 1036–1046.
- 73 ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018; 379: 1529–1539.
- 74 McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL i wsp. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018; 379: 1509–1518.
- 75 McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL i wsp. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018; 379: 1519–1528.
- 76 Giustino G, Chieffo A, Palmerini T i wsp. Efficacy and Safety of Dual Antiplatelet Therapy After Complex PCI. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 1851–1864.
- 77 Bansilal S, Bonaca MP, Cornel JH. i wsp. Ticagrelor for secondary prevention of atherothrombotic events in patients with multivessel coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 489–496.
- 78 Yeh RW, Kereiakes J, Steg PG. i wsp. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 2211–2221.
- 79 Costa F, Van Klaveren D, Feres F i wsp. Dual antiplatelet therapy duration based on ischemic and bleeding risks after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73: 741–754.
- 80 Cuisset T, Deharo P, Quilici J i wsp. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J*. 2017; 38: 3070–3078.
- 81 Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C i wsp. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomized, open-label, multicentre trial. *Lancet*. 2017; 390: 1747–1757.
- 82 Tomaniak M, Chichareon P, Onuma Y i wsp. Benefit and risks of aspirin in addition to ticagrelor in acute coronary syndromes. A post hoc analysis of the randomized GLOBAL LEADERS trial. *JAMA Cardiol*. 2019. doi: 10.1001/jamacardio.2019.3355.
- 83 Mehran R, Baber U, Sharma SK i wsp. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med*. 2019; 381: 2032–2042.
- 84 Dangas G, Baber U, Sharma S i wsp. Ticagrelor with or without aspirin after complex percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75: 2414–2424.
- 85 Angiolillo DJ, Baber U, Sartori D, Briguori C i wsp. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75: 2403–2413.
- 86 Kim B, Hong S, Cho, Y i wsp. Effect of ticagrelor monotherapy vs ticagrelor with aspirin on major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. The TICO randomized clinical trial *JAMA*. 2020; 323: 2407–2416.
- 87 Hahn J, Song Y, Oh J i wsp. Effect of P2Y12 inhibitor monotherapy vs dual antiplatelet therapy on cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention. The SMART-CHOICE randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 321: 2428–2437.
- 88 Watanabe H, Domei T, Morimoto T i wsp. Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients receiving PCI. The STOPDAPT-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 321: 2414–2427.
- 89 Kogame M, Modolo R, Tomaniak M i wsp. Prasugrel monotherapy after PCI with the SYNERGY stent in patients with chronic stable angina or stabilised acute coronary syndromes; rationale end design of the ASET pilot study. *EuroIntervention*. 2019; 15: e547–e550.
- 90 Gibson CM, Mehran R, Bode C i wsp. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *NEJM*. 2016; 375: 2423–2434.
- 91 Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J i wsp. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *NEJM*. 2017; 377: 1513–1524.
- 92 Storey RF, Angiolillo DJ, Bonaca MP i wsp. Platelet inhibition with ticagrelor 60 mg versus 90 mg twice daily in the PEGASUS-TIMI 54 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 1145–1154.
- 93 Baber U, Zafar MU, Dangas G i wsp. Ticagrelor With or Without Aspirin After PCI The TWILIGHT Platelet Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75: 578–586.
- 94 Gupta A, Mackay J, Whitehouse A i wsp. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) legacy study: 16-year follow-up results of a randomized factorial trial. *Lancet*. 2018; 392: 1127–1137.
- 95 Collet JP, Thiele H, Barabato E i wsp. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2020. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
- 96 Patel MP, Mahaffey KW, Garg J i wsp.; the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *NEJM*. 2011; 365: 883–891.
- 97 Powsic TJ, Roe MT, Ohman EM i wsp. A randomized trial to compare the safety of rivaroxaban vs aspirin in addition to either clopidogrel or ticagrelor in acute coronary syndrome: the design of the GEMINI-ACS-1 phase II study. *Am Heart J*. 2016; 174: 120–128.
- 98 Ohman EM, Roe MT, Steg PG i wsp. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicenter, randomized trial. *Lancet*. 2017; 389: 1799–1808.
- 99 Mega J, Braunwald E, Wiviott S i wsp. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 366: 9–19.
- 100 Daaboul Y, Korjan S, Plotnikow A i wsp. Rivaroxaban and post-stroke neurological outcomes in patients with acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 1048–1049.
- 101 Sharma M, Hart RG, Connolly SJ i wsp. Stroke outcomes in the COMPASS trial *Circulation*. 2019; 139: 1134–1145.
- 102 Urban P, Mehran R, Collieran R i wsp. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2019; 140: 240–261.
- 103 Giustino G, Costa F. Characterization of the individual patient risk after percutaneous coronary intervention: at the crossroads of bleeding and thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019; 12: 831–834.
- 104 Tokarczuk O. Prawiek i inne czasy. Wydawnictwo Literackie. Kraków. 2005; s. 145.