



АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Возможности индивидуализации длительности двойной антитромбоцитарной терапии после острого коронарного синдрома

И.С. Явелов

Кафедра клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

В обзоре рассматриваются современные подходы к двойной антитромбоцитарной терапии у больных, перенесших острый коронарный синдром. Анализируются факты, определившие представления о ее оптимальной длительности.

Ключевые слова. *Острый коронарный синдром, антиагреганты, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тикагрелор.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (1), 14-18.

Несмотря на современное лечение частота неблагоприятных исходов после острого коронарного синдрома (ОКС) остается неприемлемо высокой. Так, в ретроспективном когортном исследовании, объединившем сведения из несколько национальных баз данных Швеции о 97254 больных, госпитализированных с инфарктом миокарда (ИМ) с 1 июля 2006 по 30 июня 2011 года и оставшихся в живых в течение недели после выписки, совокупная частота сердечно-сосудистой смерти, несмертельного повторного ИМ или несмертельного инсульта в течение ближайшего года составила 18,3% [1]. У больных, не имевших указанных неблагоприятных исходов в первые 12 месяцев, их частота в последующие 3 года достигла 20,0%. При анализе британской электронной базы данных CALIBER у 15070 больных высокого риска, перенесших ИМ и оставшихся стабильными на протяжении ближайшего года, суммарная частота сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта в последующие 3 года составила 17,7%

[2]. Соответственно, хотя после первого года у больных, перенесших ИМ, накопление неблагоприятных событий происходит уже не так быстро, за последующие 3 года их частота оказывается существенной. По данным британской и бельгийской частей регистра GRACE, за 5 лет смертность существенно не отличалась среди пациентов, перенесших ИМ со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ, ИМ без стойких подъемов сегмента ST или нестабильную стенокардию (19%, 22% и 17%, соответственно), причем в этих трех группах летальный исход наступил после выписки в 68%, 86% и 97% случаев, соответственно [3].

Причину возобновления ишемии миокарда после ОКС изучали в проспективном исследовании PROSPECT у 697 больных, которым было успешно проведено коронарное стентирование. Суммарная частота смерти от сердечных причин, остановки сердца, ИМ или госпитализации из-за нестабильной стенокардии за 3 года составила 20,4% и была самой высокой в первый год после ОКС [4]. При этом только половина случаев повторного ухудшения течения коронарной болезни сердца была обусловлена стенозом коронарной артерии, ответственным за развитие первичного ОКС, в то время как у остальных больных ухудшение было сопряжено с поражением других сегментов коронарного русла. Это свидетельствует о том, что вторичная профилактика ОКС должна быть направлена на предотвращение не только тромбоза стента, но и тромботических осложнений в других участках коронарного русла. С этой точки зрения ОКС можно рассматривать как маркер повышенного риска тромботических осложнений атеросклероза как системного заболевания, а длительное

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, РНИМУ

усиленное антитромботическое лечение – как попытку предотвратить клинически выраженное тромбообразование при разрыве ранимых атеросклеротических бляшек в коронарных артериях.

Все это свидетельствует о важности достаточно длительной профилактики неблагоприятных исходов после окончания стационарного этапа лечения ОКС. Одним из способов повышения эффективности вторичной профилактики коронарного тромбоза является усиление антитромбоцитарной терапии за счет использования сочетания двух антиагрегантов – ацетилсалициловой кислоты с одним из блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (клопидогрелом, тикагрелором или прасугрелом).

Доказательства целесообразности длительной двойной антитромбоцитарной терапии после ОКС

По данным крупного проспективного, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования CURE, добавление к ацетилсалициловой кислоте блокатора P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов клопидогрела на 3-12 (в среднем 9) месяцев, начиная с первого дня лечения ОКС без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ, приводит к снижению суммарной частоты сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта преимущественно за счет предотвращения достаточно обширных ИМ [5]. Этот положительный эффект прослеживается вне зависимости от риска неблагоприятного течения заболевания и подхода к ведению больного. При последующем анализе оказалось, что положительный эффект двойной антитромбоцитарной терапии становится очевидным к концу первых суток, нарастает на протяжении ближайшего месяца и при продолжении подобного лечения [6]. Положительный эффект добавления к ацетилсалициловой кислоте клопидогрела продемонстрирован и при ОКС со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ в проспективных, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях CLARITY-TIMI 28 и COMMIT-CCS 2 при проведении тромболитической терапии или отказе от реперфузионного лечения, однако длительность этих клинических испытаний не превышала 4 недель [7,8].

По данным крупного проспективного, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования PLATO, у отдельных категорий больных с ОКС (без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ при умеренном и высоком риске неблагоприятного течения заболевания или при планируемом первичном чрескожном коронарном вмешательстве) дополнительную пользу приносит сочетание ацетилсалициловой кислоты с тикагрелором, который по степени подавления функциональной активности тромбоцитов превосходит клопидогрел [9]. При этом преимущество тикагрелора перед клопидогрелом по эффективности нарастает на протяжении ближайшего года. Вместе с тем следует учитывать, что итоговый эффект применения тикагрелора может быть связан не только с его влиянием на функцию тромбоцитов [10].

Последствия прекращения двойной антитромбоцитарной терапии в первый год после ОКС достаточно хорошо изучены в ряде наблюдательных исследований и регистров на примере сочетания ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. Так, по данным ретроспективного когортного исследования, включавшего 3137 больных, прекращение приема клопидогрела и переход на монотерапию ацетилсалициловой кислотой в среднем через 9-10 месяцев после ОКС сопровождались заметным увеличением частоты “спонтанных” (ничем внешним не мотивированных и с большой вероятностью связанных с внутрикоронарным тромбозом) случаев ИМ или смерти в ближайшие 3 месяца [11]. Причем эта закономерность прослеживалась как при медикаментозном (неинвазивном) лечении заболевания, так и после чрескожного коронарного вмешательства, при отмене клопидогрела через 3, 6, 9 и более месяцев после ОКС, у больных без кровотечений и при учете различной приверженности к лечению.

Аналогичный результат был получен при ретроспективном анализе национального регистра ИМ в Дании (29268 больных) – прекращение терапии клопидогрелом было сопряжено с более высокой частотой ИМ или смерти в ближайшие 3 месяца. Эта закономерность отмечалась в течение года после ОКС как при медикаментозном (неинвазивном) лечении заболевания, так и после чрескожного коронарного вмешательства [12].

При анализе базы данных 7543 больных, выписанных из стационара с ИМ в Англии и Уэльсе, оформление рецептов на клопидогрел в первые 3 месяца, с 3-го по 11-й месяц и с 11-го по 12-й месяц после выписки ассоциировалось с более низким риском развития ИМ или смерти, а прекращение оформления рецептов на клопидогрел сопровождалось увеличением риска в 2,62 раза по сравнению с таковым у пациентов, у которых была возможность продолжать двойное антитромботическое лечение [13].

По данным Шведского регистра SWEDENHEART, включавшего сведения о 56440 больных с неосложненным течением заболевания в первые 3 месяца после ИМ (около 40% – с подъемами сегмента ST), продление терапии клопидогрелом сопровождалось снижением риска развития смерти, ИМ или инсульта, причем польза от более длительной двойной антитромбоцитарной терапии нарастала со временем [14]. Аналогичный результат был получен, когда за точку отсчета приняли 6 месяцев после ИМ. При дальнейшем анализе оказалось, что продление применения ацетилсалициловой кислоты в сочетании с клопидогрелом приносило пользу только больным, подвергшимся реваскуляризации миокарда, и было как минимум бесполезным, когда лечение было неинвазивным. Возможно, это было связано с достаточно низким риском неблагоприятных исходов у больных, которым в системе здравоохранения, нацеленной на инвазивное лечение ОКС, было решено не выполнять реваскуляризацию миокарда. Однако, с другой стороны, учитывая известные ограничения эпидемиологических исследований и регистров

(прежде всего — несбалансированность выделяемых подгрупп по показателям, способным оказать существенное влияние на эффективность лечения и прогноз), к этому результату следует относиться без излишнего энтузиазма.

По данным проспективного регистра PARIS, включавшего 5018 больных после коронарного стентирования, “плановое” прекращение двойной антитромбоцитарной терапии по усмотрению врача или ее временное прекращение и возобновление не оказывали неблагоприятного влияния на прогноз [15]. Однако внезапный и заведомо преждевременный “обрыв” двойной антитромбоцитарной терапии из-за кровотечения или недостаточной приверженности к лечению был сопряжен с увеличением риска сердечной смерти, крупных сердечных осложнений, “спонтанного” (ничем внешним не мотивированного и с большой вероятностью связанного с внутрикоронарным тромбозом) ИМ, несомненного или возможного тромбоза стента, а также потребности в инвазивном вмешательстве на том же стенозе. При этом наиболее опасными были первый месяц и особенно первая неделя после незапланированной отмены двойной антитромбоцитарной терапии.

Прекращение двойной антитромбоцитарной терапии особенно опасно в ранние сроки после коронарного стентирования. Так, по данным регистра, выполненного в Британской Колумбии и включавшего 15629 больных, перенесших коронарное стентирование, в случаях, когда первый рецепт на клопидогрел был оформлен более, чем через 3 дня после выписки, риск смерти и повторной госпитализации с ИМ в ближайший месяц достоверно увеличился в 5,5 и 3,1 раза, соответственно [16].

Таким образом, накопленные факты свидетельствуют о том, что длительность сочетанного применения ацетилсалициловой кислоты и блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов после ОКС должна составлять около года, что связано не только с необходимостью предотвратить повторные тромботические эпизоды в области атеросклеротической бляшки, ответственной за перенесенный ОКС (включая тромбоз установленного в пораженную коронарную артерию стента), но и с высокой вероятностью тромботических эпизодов в других участках коронарного русла. Соответственно, современные клинические рекомендации по лечению ОКС настаивают на важности продолжения двойной антитромбоцитарной терапии на протяжении ближайшего года после ОКС [17-21].

Возможность индивидуализации длительности двойной антиагрегантной терапии после ОКС

Не исключено, что длительность двойной антитромбоцитарной терапии можно уменьшить у больных с ОКС и исходно низким риском неблагоприятного течения заболевания, в том числе при использовании современных типов стентов, выделяющих лекарства (в частности, эверолимус или зотаролимус) и характеризующихся низкой тромбогенностью. С другой стороны,

есть свидетельства в пользу продления двойной антитромбоцитарной терапии у больных с достаточно высоким риском неблагоприятного исхода.

На возможность сокращения длительности применения двух антиагрегантов у отдельных категорий больных после ОКС указывают приведенные выше результаты регистра SWEDENHEART [14]. После коронарного стентирования с использованием современных стентов, выделяющих эверолимус или зотаролимус, которые характеризуются низкой тромбогенностью, длительность двойной антитромбоцитарной терапии может быть сокращена до 3-6 месяцев, что по сравнению с продлением лечения до 1 года позволяет уменьшить риск развития крупных кровотечений [22]. Вместе с тем, только у части больных, включенных в рандомизированные контролируемые клинические исследования, в которых сравнивали различную длительность двойной антитромбоцитарной терапии после коронарного стентирования, вмешательство выполнялось при ОКС, причем он, как правило, характеризовался невысоким риском неблагоприятного течения заболевания. Соответственно, не ясно, до какой степени оправдано распространять этот подход на широкий круг больных с ОКС. Кроме того, с учетом приведенных выше соображений очевидно, что у пациентов, перенесших ОКС, речь идет не только о необходимости предотвращения тромбоза стента, но и профилактики тромботических осложнений в других участках коронарного русла. Поэтому при оценке возможности сокращения длительности усиленного антитромботического лечения после ОКС помимо особенностей имплантированного стента следует учитывать общий риск возникновения атеротромботических осложнений у данного больного. Такой подход в настоящее время не разработан. В рекомендациях Европейского кардиологического общества по лечению ОКС без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ от сентября 2015 года возможность отмены блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов с переходом на монотерапию ацетилсалициловой кислотой через 3-6 месяцев предусмотрена после установки стента, выделяющего лекарства, когда риск кровотечений у больного представляется высоким (класс IIb, степень доказанности A) [17]. Если необходима несердечная операция, которую нельзя отложить, или возникло кровотечение, отмена блокатора P2Y₁₂ рецепторов возможна минимум через 1 месяц после имплантации голометаллического стента и через 3 месяца после имплантации стента новой генерации, выделяющего лекарства (класс IIb, степень доказанности C).

Одно из первых доказательств пользы длительного сочетанного применения ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела было получено в исследовании CHARISMA, в котором подобный подход обеспечивал снижение риска развития сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта на 12% (p=0,046) у больных с документированным атеросклеротическим заболеванием и на 23% (p=0,031) у 3846 больных с ИМ в анамнезе при медиане длительности лечения 28 месяцев [23,24]. Однако

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

поскольку общий результат этого клинического исследования оказался отрицательным, выявленные тенденции не стали основой для принятия каких-либо клинических решений.

В крупном проспективном исследовании DAPT рандомизировали 9961 больного с имплантированным стентом, выделяющим лекарства (в 43% случаев при ОКС), через 12 месяцев после назначения двойной антитромбоцитарной терапии ацетилсалициловой кислотой в сочетании с клопидогрелом или прасугрелом. Их переводили на монотерапию ацетилсалициловой кислотой в сочетании с плацебо или продолжали двойную антитромбоцитарную терапию еще в течение 18 месяцев [25]. Продление двойной антитромбоцитарной терапии привело к снижению риска развития смерти, ИМ или инсульта на 29% ($p < 0,001$), ИМ на 53% ($p < 0,004$) и тромбоза стента на 71% ($p < 0,001$) ценой увеличения риска возникновения умеренных и тяжелых кровотечений по критериям GUSTO на 61% ($p = 0,001$), смертности от несердечно-сосудистых причин в 2,23 раза ($p = 0,002$) и тенденции к росту общей смертности на 36% ($p = 0,05$). При этом степень влияния на частоту ИМ превосходила ожидаемую только за счет снижения опасности тромбоза стента. Кривые накопления случаев ИМ и тромбоза стента со временем расходились, и в ближайший месяц после отмены блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов часть положительного эффекта была утрачена. Снижение риска ИМ и тромбоза стента отмечалось также в подгруппе больных, которым имплантировали стент в связи с ИМ [28]. Таким образом, в исследовании DAPT было показано, что продление двойной антитромбоцитарной терапии более 1 года может быть полезным не только за счет предупреждения поздних тромбозов стента, но и снижения риска тромботических осложнений в других участках коронарного русла. Однако подобный подход сопряжен с существенным риском кровотечений, которые могут нивелировать положительные аспекты вмешательства. Соответственно, такое решение требует повышенного внимания к отбору больных, у которых это оправдано. В чем заключаются особенности таких больных по результатам исследования DAPT определить сложно.

В крупном проспективном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании PEGASUS-TIMI 54 эффективность и безопасность применения ацетилсалициловой кислоты в сочетании с тикагрелором в течение 3 лет изучали у 21162 больных, перенесших ИМ в предыдущие 1-3 года и имевших дополнительные факторы риска неблагоприятного отдаленного прогноза заболевания (возраст ≥ 65 лет, распространенный ИМ, многососудистая коронарная болезнь сердца, сахарный диабет и/или клиренс креатинина ниже 60 мл/мин) [27]. Оптимальное соотношение пользы и риска было отмечено при применении тикагрелора в дозе 60 мг два раза в сутки, которая обеспечивала снижение риска развития сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта на 16% ($p = 0,004$) ценой увеличения частоты крупных кровотечений по критериям TIMI в 2,32 раза ($p < 0,001$).

При этом частота смертельных и внутричерепных кровотечений существенно не изменилась. В целом при длительном применении тикагрелора в дозе 60 мг два раза в сутки у каждых 10000 пациентов, начавших лечение, за 1 год удалось предотвратить 42 неблагоприятных исхода ценой возникновения 31 крупного кровотечения по критериям TIMI. Общая смертность существенно не изменилась. В дальнейшем было установлено, что пользу получали только больные, у которых перерыв между предшествующим приемом блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов и 3-летней терапией тикагрелором не превышал 30 дней, что указывает на целесообразность достаточно длительного непрерывного использования блокатора P2Y₁₂ рецепторов у изученного контингента больных [28]. Более углубленный анализ, позволяющий выделить больных с наиболее благоприятным соотношением пользы и риска длительной двойной антитромбоцитарной терапии среди пациентов, включенных в исследование PEGASUS-TIMI 54, пока не проводился.

В 2005 году опубликован мета-анализ рандомизированных исследований, в которых изучали различную длительность двойной антитромбоцитарной терапии после ИМ [29]. В него были включены 6 клинических исследований в целом у 33435 больных. Продление терапии ацетилсалициловой кислоты в сочетании с блокатором P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов более 1 года (при средней длительности 31 месяц) по сравнению с переходом на монотерапию ацетилсалициловой кислотой в течение первого года сопровождалось снижением риска развития сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта на 22% ($p = 0,001$), сердечно-сосудистой смерти на 15% ($p = 0,03$), ИМ на 30% ($p = 0,003$), инсульта на 19% ($p = 0,02$) и тромбоза стента на 50% ($p = 0,02$). При этом риск крупных кровотечений увеличился на 73% ($p = 0,004$), а несердечно-сосудистая смертность и общая смертность существенно не изменились (относительный риск 1,03 и 0,92, соответственно).

Таким образом, больные, перенесшие ИМ, представляются на сегодняшний день наиболее подходящими кандидатами для продления двойной антитромбоцитарной терапии более одного года. Очевидно, это может оказаться оправданным при достаточно высоком риске ишемических (тромботических) осложнений (о котором может свидетельствовать, например, наличие дополнительных факторов риска, учитывавшихся при включении в исследование PEGASUS-TIMI 54), с одной стороны, и не слишком большой опасности развития серьезного кровотечения, способного нивелировать ожидаемую пользу от предотвращения внутрикоронарного тромбоза. В существующих клинических рекомендациях по ОКС возможность более продолжительной двойной антитромбоцитарной терапии у достаточно широкого круга больных впервые отмечена в обновленной версии рекомендаций Европейского кардиологического общества по лечению ОКС без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ. В этих рекомендациях указано, что «назначение блокатора рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов в дополнение к аспирину более, чем на 1 год, может

рассматриваться после тщательной оценки риска ишемических осложнений и кровотечений у конкретного больного” [17].

Заключение

В настоящее время рекомендуемая длительность сочетанного применения ацетилсалициловой кислоты с одним из блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов у больных, перенесших ОКС и не имеющих показаний к длительному использованию лечебных доз антикоагулянтов, составляет 1 год. Категории больных, у которых возможно сокращение длительности двойной антитромбоцитарной терапии, еще не определены. В основном об этом предлагают вести речь после коронарного стентирования в случаях, когда возникает серьезное кровотечение или нельзя отложить инвазивное вмешательство с высоким риском геморрагических осложнений. Больше фактов накоплено в пользу продления двойной антитромбоцитарной терапии, которое может быть оправдано при высоком риске прогрессирования атеротромбоза у больных, перенесших ИМ. Поскольку увеличение длительности усиленного антитромботического лечения сопряжено с ростом опасности серьезных кровотечений, отбор больных для такого подхода требует оценки соотношения ожидаемой пользы и опасности осложнений в каждом конкретном случае. Однако многие практические аспекты такого выбора остаются невыясненными.

- Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* 2015;36:1163-70.
- Rapsomaniki E, Stogiannis D, Emmas C, et al., on behalf of PEGASUS-TIMI-54. Health outcomes in patients with stable coronary artery disease following myocardial infarction; construction of a PEGASUS-TIMI 54 like population in UK linked electronic health records. *Eur Heart J* 2014;35(suppl. 1):363.
- Fox KAA, Carruthers KF, Dunbar DR, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK—Belgian Study). *Eur Heart J* 2010;31:2755-64.
- Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al.; PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226-35.
- Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
- Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, et al.; on Behalf of the CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) Trial Investigators. Early and Late Effects of Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2003;107:966-72.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.
- COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled Trial. *Lancet* 2005;366:1607-21.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al., for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
- Varenhorst C, Alström U, Braun O, et al. Causes of mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes. *Heart* 2014; DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305619.
- Ho PM, Peterson ED, Wang L, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary JAMA 2008;299:532-9.
- Charlot M, Nielsen LH, Lindhardsen J, et al. Clopidogrel discontinuation after myocardial infarction and risk of thrombosis: a nationwide cohort study. *Eur*

- Heart J* 2012;33:2527-34.
- Boggon R, van Staa TP, Timmis A, et al. Clopidogrel discontinuation after acute coronary syndromes: frequency, predictors and associations with death and myocardial infarction—a hospital registry-primary care linked cohort (MINAP—GPRD). *Eur Heart J* 2011;32:2376-86.
- Varenhorst C, Jensen K, Jernberg T, et al. Duration of dual antiplatelet treatment with clopidogrel and aspirin in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2014;35:969-78.
- Mehran R, Baber U, Steg PG, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet* 2013;http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61720-1.
- Cruden NL, Din JN, Janssen C, et al. Delay in filling first clopidogrel prescription after coronary stenting is associated with an increased risk of death and myocardial infarction. *JAMA* 2014;3:e000669.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
- 2014 AHA/ACC Guidelines for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;130:e344-e426.
- ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.
- 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2013;61:485-510.
- 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2014;35:2541-619.
- Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2015;385:2371-82.
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al.; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
- Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al.; CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *JACC* 2007;49:1982-8.
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, for the DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-66.
- Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, et al. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *JACC* 2015;65:2211-21.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al., for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, et al. 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; http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv531.
- Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2016;37:390-9.

Customized antiplatelet treatment duration after acute coronary syndrome

I.S. Yavelov

A review article summarizes the current approaches to the dual antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome and the evidence supporting its duration.

Key words. *Acute coronary syndrome, antiplatelet agents, acetylsalicylic acid, clopidogrel.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (1), 14-18.