

ОПТИМАЛНА ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ НА ПЕРОРАЛНАТА ДВОЙНА АНТИТРОМБОЦИТНА ТЕРАПИЯ

Н. РУНЕВ, Е. МАНОВ И Т. ДОНОВА
КПВБ, УМБАЛ „Александровска“, МУ – София

OPTIMAL DURATION OF DOUBLE ORAL ANTIPLATELET THERAPY

N. RUNEV, E. MANOV AND T. DONOVA
Department of Propedeutic of Internal Diseases, UMHAT „Alexandrovskа“, Medical University – Sofia

Резюме. Антитромбоцитната терапия е утвърден стандарт за профилактика и лечение на артериални тромботични събития. Продължават дискусиите, обаче, колко дълго трябва да се приема перорална двойна антитромбоцитна терапия (ДАТ) след перкутанна коронарна интервенция (ПКИ) и имплантиране на стент. В обзора са представени настоящите препоръки на Европейското кардиологично дружество за ДАТ, основаващи се на доказателствата от клинични проучвания. Според тях продължителността на ДАТ след планова ПКИ със стентирание при стабилна стенокардия се определя главно от вида на стента и трябва да бъде поне 1 месец след BMS и 6-12 месеца след DES 2-ра генерация с цел предотвратяване на късна стент-тромбоза. Данните за ефективността на 3 месеца ДАТ след стентирание с Endeavor (Zotarolimus-излъчващ стент) вероятно ще доведат до промяна в следващите препоръки за този тип стент. При всички пациенти с остър коронарен синдром (със и без ST-елевация) с имплантиран DES или BMS, или без стентирание, препоръките са за 12 месеца ДАТ с две основни цели: профилактика на сърдечно-съдови събития и предотвратяване на късна стент-тромбоза.

Ключови думи: двойна антитромбоцитна терапия, продължителност, перкутанна коронарна интервенция, стент

Summary. Antiplatelet therapy has been approved as a standard for prevention and treatment of arterial thrombotic events. However, the discussions how long an oral dual antiplatelet therapy (DAT) should be taken after percutaneous coronary intervention (PCI) and stenting are still opened. In this review article the current European Society of Cardiology Guidelines about DAT, based on the clinical trials evidence, are presented. According to them the DAT duration after planned PCI and stenting in stable angina is determined mainly by the stent type and should be at least 1 month after BMS and 6-12 months after DES 2-nd generation, aimed to prevent late stent-thrombosis. The data for efficacy of 3 months DAT after Endeavor (Zotarolimus-eluting stent) deployment will probably lead to changes in the next recommendations, concerning this type of stent. In all patients after acute coronary syndrome (with and without ST elevation), received DES or BMS, or without stent implantation, the Guidelines recommend DAT during 12 months for prevention of both: cardiovascular events and late stent-thrombosis.

Key words: dual antiplatelet therapy, duration, percutaneous coronary intervention, stent

Антитромбоцитната терапия е утвърден стандарт за профилактика и лечение на артериални тромботични събития. Многобройни клинични проучвания доказват нейната полза по отношение на заболяемостта и смъртността при пациенти с патология

на коронарното, мозъчното и периферното артериално кръвообращение. В областта на кардиологията антитромбоцитни медикаменти се използват при пациенти със стабилна стенокардия, остър коронарен синдром (ОКС) без и с ST-елевация, след

хирургична реваascularизация, както и при тези с предсърдно мъждене и невъзможност за антикоагулантна терапия. Групирани са в четири основни класа: циклооксигеназни инхибитори, аденозин-дифосфат-рецепторни антагонисти, фосфодиестеразни инхибитори и GP IIb/IIIa рецепторни антагонисти. Първите три класа блокират процеса на тромбоцитната активация и представителите им се използват за профилактика на тромботични събития. GP IIb/IIIa рецепторните антагонисти се намесват в крайния общ път на тромбоцитната агрегация и са ефективни за лечение на остри артериални тромбози. Медицината на доказателствата успя в голяма степен да позиционира кой конкретен антитромбоцитен медикамент (или комбинация от тях) в кои случаи да бъде прилаган. Като че ли най-дискусионен остава въпросът колко трябва да продължи пероралната двойна антитромбоцитна терапия (ДАТ) при пациенти след перкутанна коронарна интервенция (ПКИ) и имплантиране на стент.

Какви са Препоръките на Европейското кардиологично дружество (ЕКД) за продължителност на ДАТ?

1. След планова ПКИ и стентирание при стабилна стенокардия

Според Препоръките на ЕКД от 2013 г. с най-висока степен на доказателственост е ДАТ с Аспирин (клас I B) и Клопидогрел (клас I A). Празугрел или Тикагрелор могат да се обсъждат при пациентите със стент-тромбоза на фона на непрекъснато лечение с Клопидогрел (клас IIa C) [1]. В тези препоръки е посочена продължителност на ДАТ поне 1 месец след имплантиране на "обикновен" метален стент (BMS, клас IA) и 6 до 12 месеца след стентирание с 2-ра генерация медикамент-излъчващ стент (DES, клас IB). При болни с висок риск от кървене, с неотложна хирургична интервенция или придружаваща антикоагулантна терапия ДАТ може да бъде назначена за по-кратък период: от 1 до 3 месеца, но при по-ниско ниво на доказателственост (клас IIb C) [1].

2. След ПКИ и стентирание на пациенти с ОКС без ST-елевация (NSTEMI)

В Препоръките на ЕКД от 2011 г. е посочена ДАТ с Аспирин + Тикагрелор (клас

IB) при всички пациенти с NSTEMI и умерен или висок риск от исхемични събития, независимо от началната стратегия на поведение (консервативна или инвазивна), или Аспирин + Празугрел (клас IB) при пациенти с висок риск (захарен диабет), известна коронарна анатомия, планирани за ПКИ, при липса на значим риск от кървене (предшестващ инсулт, хронична бъбречна недостатъчност, възраст > 75 г., телесно тегло < 60 kg) [2]. При тези, които не могат да приемат Тикагрелор или Празугрел, се препоръчва ДАТ с Аспирин + Клопидогрел (клас IA). Терапията с Аспирин трябва да продължи цял живот, а приложението на P2Y12 инхибитора – 12 месеца, ако липсва висок риск от кървене (клас IA) [2].

3. След ПКИ със и без стентирание на пациенти с ОКС с ST-елевация (STEMI)

Според Препоръките на ЕКД от 2012 г. ДАТ с Аспирин и орален ADP-рецепторен антагонист трябва да се прилага в продължение на 12 месеца след STEMI (клас IC) със стриктен минимум 1 месец при пациенти с имплантиран BMS (клас IC) и 6 месеца след стентирание с DES (клас IIb B) [3]. Подчертава се, че ДАТ трябва да продължи 1 година и при пациентите със STEMI, които не са били стентирани (клас IIa C), т.е. и при тези, които са били лекувани консервативно със или без фибринолиза.

4. В Препоръките на ЕКД за миокардна реваascularизация от 2010 г. се изтъква същата продължителност на ДАТ, както и в посочените по-горе Препоръки на ЕКД: (1) След ПКИ: 1 месец след имплантиране на BMS при пациенти със стабилна стенокардия и 6 до 12 месеца след стентирание с DES при всички пациенти; (2) 1 година при всички след ОКС, независимо от реваascularизационната стратегия [4].

На какви доказателства от клинични проучвания се основават Препоръките на ЕКД за продължителност на ДАТ?

1. При стабилна стенокардия

A. Schömig и сътр. съобщават през 1996 г. в N. Engl. J. Med. резултатите от рандомизирано сравнително проучване на ефектите от антитромбоцитна спрямо антикоагулантна терапия след имплантиране на интракоронарен стент [5]. На 30-ия

ден от проследяването се установява значимо по-ниска честота както на сърдечни, така и на несърдечни събития в групата пациенти на ДАТ с Аспирин + Тиклопидин спрямо тези на лечение с антикоагулант (и.в. хепарин или антагонист на вит. К). От друга страна, след планова ПКИ с имплантиране на BMS в проучването CREDO се доказва сигнификантна редукция с 27% на комбинирания краен показател: смърт, миокарден инфаркт (МИ), мозъчен инсулт ($p < 0.02$) между 29-ия ден и 1-вата година с приложение на ДАТ (Аспирин + Клопидогрел) спрямо монотерапия с Аспирин [6]. В проучването CHARISMA в подгрупата високорискови пациенти с консервативно поведение след МИ/инсулт или симптоматична периферна артериална болест също се установява значимо по-ниска честота на комбинирания показател: МИ/инсулт/сърдечно-съдова (СС) смърт на 12-ия месец с ДАТ (Аспирин + Клопидогрел) спрямо Аспирин ($p < 0.01$), като разделянето на двете криви продължава след края на 1-вата година до 30-ия месец на проследяване [7].

2. След остър коронарен синдром

При обсъждане на оптималната продължителност на ДАТ след ОКС се разглеждат основно две тези: (А) Очаквани клинични ползи за пациента и (Б) Съобразяване с особеностите на имплантирания стент.

С какви доказателства разполагаме в подкрепа на първата теза?

(1) В проучването CURE при пациенти с NSTEMI **след 12 месеца ДАТ** с Клопидогрел + Аспирин се доказва редукция с 20% на риска от МИ/инсулт/СС смърт спрямо монотерапията с Аспирин за същия период, без да има повишаване на честотата на животозастрашаващо кървене, вкл. интракраниална хеморагия, при ДАТ [8].

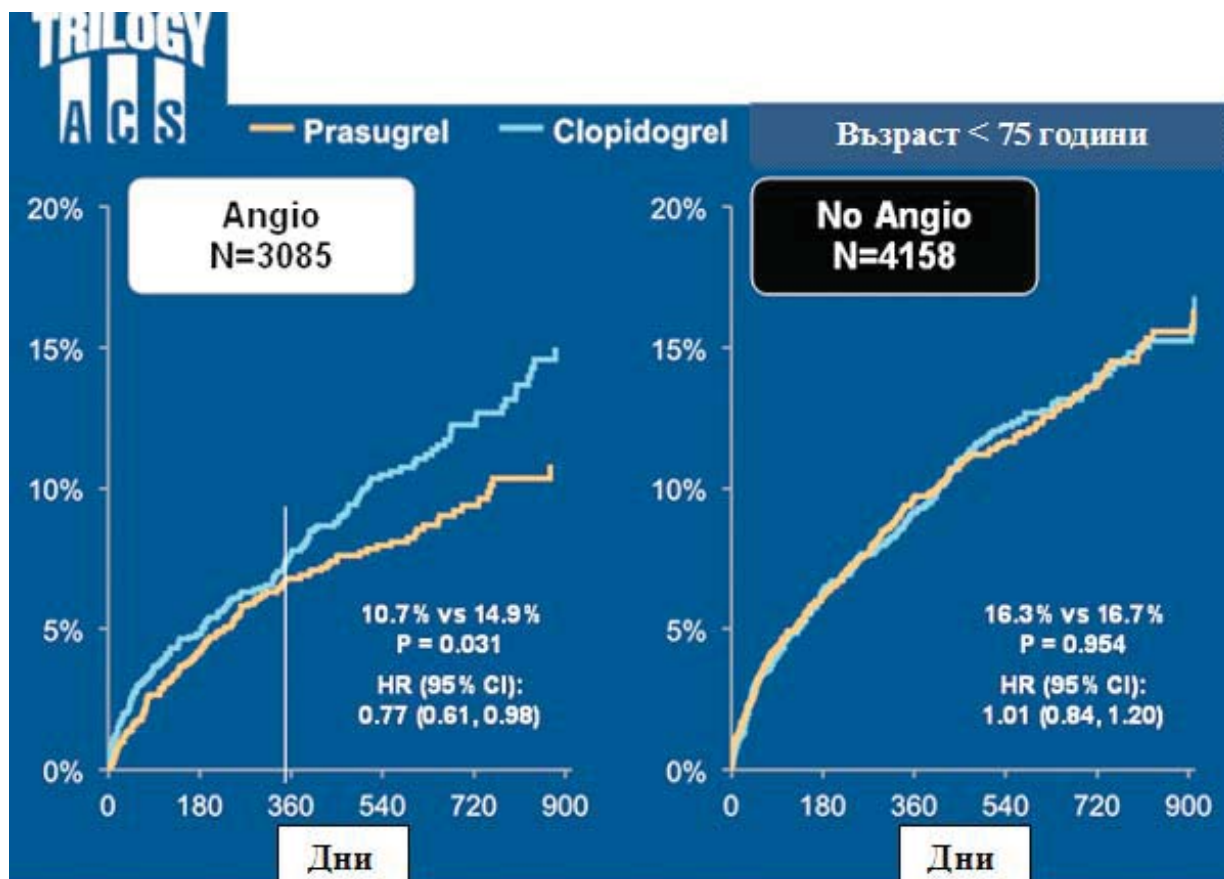
(2) В TRITON-TIMI 38 при пациенти с ОКС и ПКИ за период на проследяване от **450 дни** се установява с ДАТ Празугрел + Аспирин сигнификантно понижаване ($p < 0.001$)

на комбинирания показател МИ/инсулт/СС смърт в сравнение с ДАТ Клопидогрел + Аспирин, но при по-висока честота на голямо кървене, несвързано с байпас хирургия ($p < 0.03$) при ДАТ с Празугрел [9, 10].

(3) От друга страна, в проучването PLATO при пациенти с NSTEMI и STEMI след **360 дни** ДАТ с Тикагрелор + Аспирин се доказва също значима редукция (с 16%, $p < 0.001$) на първичната крайна цел (МИ/инсулт/СС смърт), но при съизмерима честота на голямо кървене (5.5% на 1-вия месец и за двете изследвани групи) [11, 12].

(4) Интересни са данните от TRILOGY-ACS при пациенти с нестабилна стенокардия/NSTEMI, лекувани консервативно, със сравнение на два вида ДАТ: с Празугрел спрямо Клопидогрел. Резултатите показват, че в подгрупата пациенти на възраст под 75 години за период на проследяване 30 месеца няма сигнификантна разлика в честотата на комбинирания краен показател за ефективност (МИ/инсулт/СС смърт) между двата типа ДАТ, като за първите 360 дни двете криви практически се припокриват [13]. Честотата на голямо кървене е ниска и съизмерима при пациентите на Празугрел спрямо тези на Клопидогрел. Ако се анализират обаче отделно данните за пациентите, рандомизирани на терапия с Празугрел или Клопидогрел след коронарна ангиография, се установява, че след 1-вата година двете криви започват да се разделят и в края на проследявания период от 30 месеца е налице значима редукция на комбинирания показател МИ/инсулт/СС смърт (с 23%, $p < 0.04$) с ДАТ с Празугрел спрямо ДАТ с Клопидогрел [14]. В подгрупата пациенти без ангиография не се откриват практически никакви разлики между двата вида ДАТ (фиг. 1).

Какви са доказателствата за продължителност на ДАТ от гледна точка на основните характеристики и особеностите на имплантирания стент?



Адаптирано от: Chin CT, Roe MT, Fox KA et al. Study design and rationale of a comparison of prasugrel and clopidogrel in medically managed patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: the TaRgeted platelet Inhibition to cLarify the Optimal strateGy to medicallY manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. Am Heart J. 2010; 160(1):16-22.

Фиг. 1. Комбиниран краен показател (СС смърт/МИ/инсулт) в подгрупите пациенти < 75 год., рандомизирани на терапия с Празугрел или Клопидогрел след или без коронарна ангиография в проучването TRILOGY ACS

(1) В PCI-CURE се доказва, че ДАТ след имплантиране на BMS предотвратява 22 СС събития/1000 пациенти за период на лечение 12 месеца. В същото време се установява, че 50% (11 събития/1000) настъпват през първите 30 дни, а по-голямата част от останалите 50% (9/11 събития) се случват между 1-вия и 3-тия месец, т.е. само 2 СС събития/1000 пациенти се предотвратяват между 3-тия и 12-ия месец (NNT = 500) [15]. Тези данни категорично подкрепят времевия интервал от минимум 1 месец и оптимум 3 месеца след стентирание с BMS.

(2) Оптималната продължителност на ДАТ след имплантиране на DES все още е обект на дискусии, свързани основно със забавеното ендотелизиране и риска от късна тромбоза на стента (дори след 40 месеца) [16]. Затова във всички проучвания с DES

заедно с клиничните събития (МИ/инсулт/СС смърт) се анализира и честотата на вероятната или дефинитивна стент-тромбоза. Например в TRITON-TIMI 38 се доказва редукция на този показател с 52% при ДАТ с Празугрел спрямо Клопидогрел, а в PLATO – с 27% при ДАТ с Тикагрелор спрямо Клопидогрел [17]. S. Schultz и сътр. установяват, че кумулативната честота на стент-тромбоза значимо нараства при пациентите, прекратили приема на ДАТ с Клопидогрел 6 месеца след имплантирането на 1-ва генерация DES [18]. От друга страна, на 2-рата година след стентирание с 2-ра генерация DES (Xience V, EES) случаите на стент-тромбоза са сигнификантно по-малък брой (0.7% и при стабилна стенокардия, и при ОКС) в сравнение с 1-ва генерация DES (Taxus, PES) – съответно 1.8% и 2.9% (p < 0.001) [19].

(3) ДАТ 6 месеца спрямо 12 месеца след стентирание с DES?

Резултатите на 3-тата година след имплантиране на 2-ра генерация DES Endeavor (Zotarolimus – излъчващ стент) показват, че няма значими разлики както в честотата на клинични събития (смърт/МИ/инсулт), така и на стент-тромбоза при 6-месечен спрямо 12-месечен прием на ДАТ (фиг. 2) [20]. Тези данни се потвърждават и от проучването EXCELLENT, в което се изследва хетерогенна група пациенти (със стабилна и нестабилна

стенокардия, след МИ, с тиха исхемия) след стентирание с 2-ро (EES) или 1-во (SES) поколение DES (2 x 2 факторен дизайн). Сравнителният анализ не открива значими разлики по отношение на комбинирания показател (СС смърт, МИ, реваскуларизация на таргетния съд) при ДАТ 6 спрямо 12 месеца и при двата типа DES [21]. Пациентите със захарен диабет обаче са били със сигнификантно по-добри резултати ($p < 0.001$) при по-продължителния (12-месечен) прием на ДАТ в сравнение с ДАТ 6 месеца [22].

	6 месеца ДАТ	12 месеца ДАТ	p
Смърт	2.7%	2.2%	0.48
Инфаркт	0.3%	1.1%	0.24
Инсулт	1.0%	0.8%	0.42
Стент - тромбоза	0.3%	0	0.19
Смърт/инфаркт/инсулт	3.9%	3.9%	0.75

Адаптирано от: Kandzari DE, Barker CS, Leon MB et al. Dual antiplatelet therapy duration and clinical outcomes following treatment with zotarolimus-eluting stents. JACC Cardiovasc Interv. 2011; 4:1119-1128.

Фиг. 2. Честота на клинични събития и стент-тромбоза на 3-тата година при 6 спрямо 12 месеца ДАТ след имплантиране на Endeavor (2-ра генерация DES)

(4) ДАТ 6 месеца спрямо 24 месеца след стентирание с DES?

В проучването PRODIGY не се установява сигнификантна разлика в честотата на първичния краен показател (обща смъртност/МИ/инсулт) при 6 спрямо 24 месеца ДАТ с Аспирин и Клопидогрел независимо от показанията за ПКИ и стентирание (all comers trial, вкл. STEMI) (фиг. 3), но със значимо по-висок процент случаи на кървене при 24-месечния прием на ДАТ [23, 24, 25]. От друга страна, авторите изтъкват, че оптималната продължителност на ДАТ зависи от вида на имплантирания стент. Например след стентирание с Endeavor (2-ра генерация DES) честотата на комбинирания клиничен показател (смърт/МИ/инсулт) е сигнификантно по-ниска ($p <$

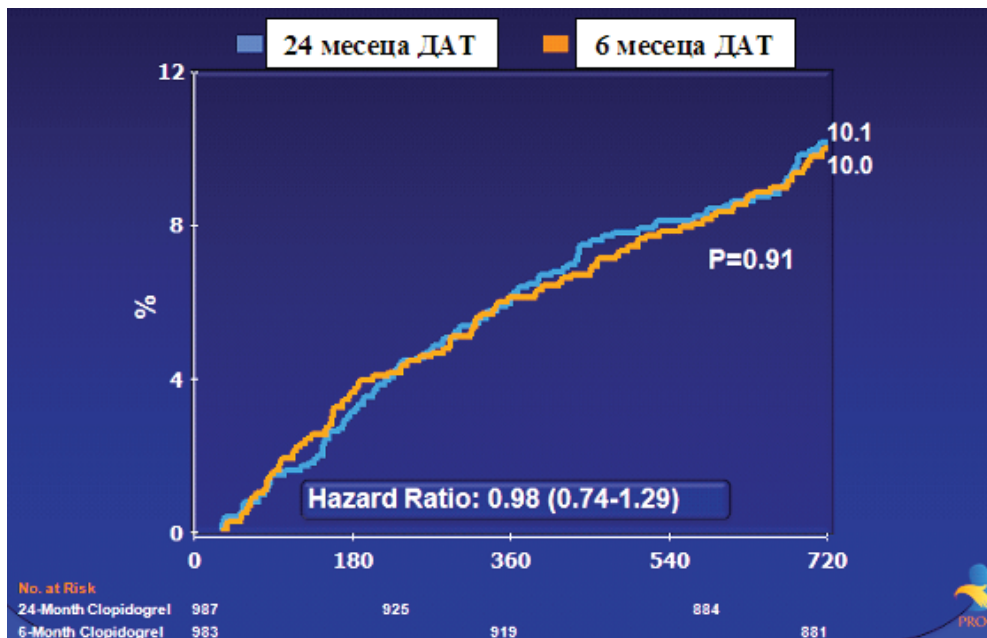
0.01) при 6 спрямо 24 месеца ДАТ, докато след имплантиране на Taxus (1-ва генерация DES) броят на случаите с вероятна или дефинитивна стент-тромбоза е бил значимо по-малък ($p < 0.05$) при по-продължителния (24 месеца) прием на ДАТ [23].

(5) ДАТ 3 месеца спрямо 12 месеца след стентирание с 2-ра генерация DES?

Сравнителният анализ на тези времеви интервали за ДАТ в проучването OPTIMIZE при пациенти със стабилна стенокардия, нестабилна ангина пекторис или след МИ не показва значима разлика в честотата на комбинирания показател (обща смъртност/МИ/инсулт/голямо кървене) в края на 1-вата година при 3- спрямо 12-месечен прием на ДАТ след стентирание с Endeavor (2-ра генерация

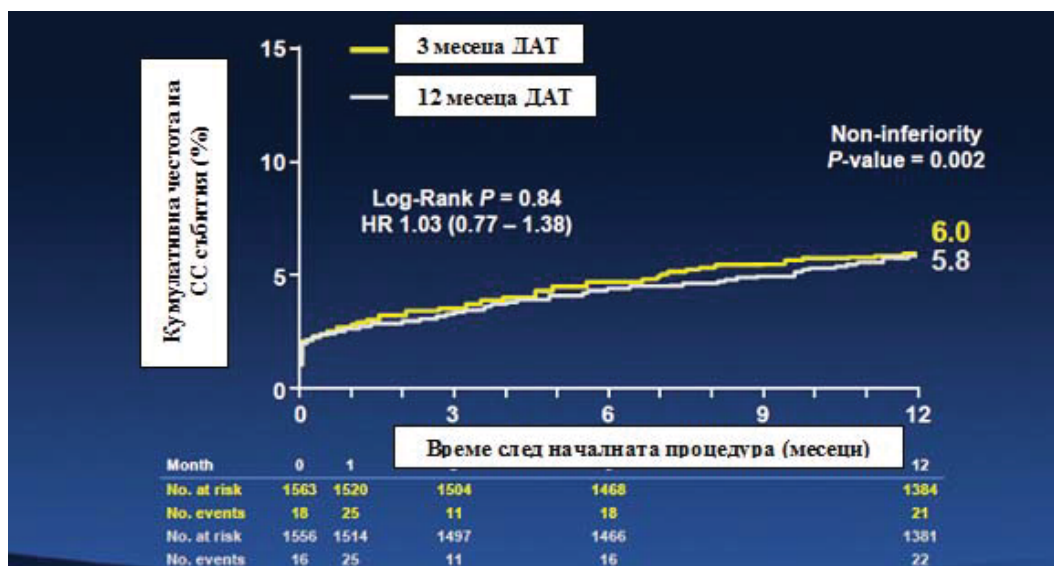
DES) (фиг. 4) [26]. Освен това броят на случаите с вероятна или дефинитивна стент-тромбоза е съизмерим и на 3-тия, и на 12-ия месец при двата режима на ДАТ с тенденция за по-висока честота на кървене при 12 месеца ДАТ ($p = 0.07$). Като допълнение, през м.

март 2013 г. **3-то поколение DES (Resolute™ Zotarolimus-излъчващ стент)** получи одобрение от европейските регулаторни органи (CE mark) за най-кратка минимална продължителност на ДАТ (1 месец), която не е свързана с повишен риск от стент-тромбоза [27].



Адаптирано от: Valgimigli M, Borghesi M, Tebaldi M et al. Should duration of dual antiplatelet therapy depend on the type and/or potency of implanted stent? A pre-specified analysis from the PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia studY (PRODIGY). *Eur Heart J.* 2013; 34:909-919; doi:10.1093/eurheartj/ehs460.

Фиг. 3. Комбиниран краен показател (обща смъртност/МИ/инсулт) при 6 спрямо 24 месеца ДАТ с Аспирин и Клопидогрел в проучването PRODIGY



Адаптирано от: Feres F, Costa RA, Abizaid A et al. for the OPTIMIZE Trial Investigators. Three vs Twelve Months of Dual Antiplatelet Therapy After Zotarolimus – Eluting Stents: The OPTIMIZE Randomized Trial. *JAMA.* 2013; 310(23):2510-2522.

Фиг. 4. Комбиниран краен показател (обща смъртност/МИ/инсулт/голямо кървене) в края на 1-вата година след 3 спрямо 12 месеца ДАТ в проучването OPTIMIZE

Изводи

1. Продължителността на ДАТ след планова ПКИ със стентирание при стабилна стенокардия се определя основно от вида на стента: BMS: поне 1 месец (I A); DES 2-ра генерация: 6-12 месеца (I B). След представените доказателства от клинични проучвания за ефективността на 3 месеца ДАТ след имплантиране на Endeavor (Zotarolimus-излъчващ стент) може да се очаква промяна за този тип стент в следващите Препоръки на ЕКД.

2. Главната цел на продължителната ДАТ след планова ПКИ с имплантиране на DES е предотвратяване на късна стент-тромбоза.

3. При всички пациенти с ОКС (NSTEMI и STEMI) с имплантиран DES или BMS, както и при тези с ОКС без стентирание (IIa C) препоръката е: 12 месеца ДАТ с доказателства за клинични ползи: "Лекувай пациента!".

4. Основните цели на продължителната ДАТ след ОКС са две: профилактика на сърдечно-съдови събития и предотвратяване на късна стент-тромбоза.

Библиография

- Montalescot, G. et al. ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. – Eur. Heart J., **34**, 2013, 2949-3003.
- Hamm, C. W. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. – Eur. Heart J., **32**, 2011, 2999-3054.
- Steg, Ph. G. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. – Eur. Heart J., **33**, 2012, 2569-2619.
- Wijns, W. et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. – Eur. Heart J., **31**, 2010, 2501-2555.
- Schömig, A. et al. A Randomized Comparison of Antiplatelet and Anticoagulant Therapy after the Placement of Coronary-Artery Stents. – N. Engl. J. Med., **334**, 1996, 1084-1089.
- Chhatriwalla, A. K. et D. L. Bhatt. Should dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents be continued for more than 1 year?: Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stents Should Be Continued for More Than One Year and Preferably Indefinitely. – Circ. Cardiovasc. Interv., **1**, 2008, 217-225.
- Bakhrui, M. R. et D. L. Bhatt. Interpreting the CHARISMA Study: What is the role of dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin? – Cleveland Clin. J. Med., **75**, 2008, 289-295.
- Yusuf, S. et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. – N. Engl. J. Med., **345**, 2001, № 7, 494-502.
- Wiviott, S. D. et al. For the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. – N. Engl. J. Med., **357**, 2007, 2001-2015.
- Montalescot, G. Benefits for specific subpopulations in TRITON-TIMI 38. – Eur. Heart J., (Suppl. G), 2009, G18-G24.
- Wallentin, L. A. et al. for PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. – N. Engl. J. Med., **361**, 2009, № 11, 1045-1057.
- Kleiman, N. S. PLATO Study of ticagrelor versus clopidogrel in patients with high-risk acute coronary syndromes. – Curr. Cardiol. Rep., **12**, 2010, 283-285.
- Roe, M. T. et al. for the TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus Clopidogrel for Acute Coronary Syndromes without Revascularization. – N. Engl. J. Med., **367**, 2012, 1297-309.
- Chin, C. T. et al. Study design and rationale of a comparison of prasugrel and clopidogrel in medically managed patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: the TaRgeted platelet Inhibition to cLarify the Optimal strateGy to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. – Am. Heart J., **160**, 2010, № 1, 16-22.
- Mehta, S. R. et al. for the CURE Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. – The Lancet, **358**, 2001, 527-533.
- Pfisterer, M. et al. for BASKET-LATE Investigators. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. – J. Am. Coll. Cardiol., **48**, 2006, № 12, 2584-2591.
- Ferreiro, J. L. et D. J. Angiolillo. New directions in antiplatelet therapy. – Circ. Cardiovasc. Interv., **5**, 2012, № 3, 433-445.
- Schulz, S. et al. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. – Eur. Heart J., **30**, 2009, 2714-2721.
- Planer, D. et al. Comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents in patients with acute and stable coronary syndromes: pooled results from the SPIRIT (A clinical evaluation of the XIENCE V everolimus eluting coronary Stent system) and COMPARE (A trial of everolimus-eluting stents and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization in daily practice) trials. – J. Am. Coll. Cardiol. Int., **4**, 2011, 1104-1115.
- Kandzari, D. E. et al. Dual antiplatelet therapy duration and clinical outcomes following treatment with zotarolimus-eluting stents. – JACC Cardiovasc. Interv., **4**, 2011, 1119-1128.
- Park, K. W. et al. Efficacy of Xience/promus versus Cypher in rEducing Late Loss after stENTing (EXCELLENT) trial: study design and rationale of a Korean multicenter prospective randomized trial. – Am. Heart J., **157**, 2009, № 5, 811-817.
- Gwon, H. C. et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the efficacy of Xience/Promus versus Cypher to reduce late loss after stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. – Circulation, **125**, 2012, 505-513.
- Valgimigli, M. et al. Should duration of dual antiplatelet therapy depend on the type and/or potency of implanted stent? A pre-specified analysis from the PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal

- hyperplasia study (PRODIGY). – Eur. Heart J., **34**, 2013, 909-919.
24. Gurbel, P. A., E. Mahla et U. S. Tantry. The enigmatic search for optimal DAPT duration. – Eur. Heart J., 2013; published online: doi:10.1093/eurheartj/ehs487.
25. Meier, P. et A. J. Lansky. Optimal duration of clopidogrel therapy: the shorter, the longer? – Eur. Heart J., 2012; published online: doi:10.1093/eurheartj/ehs385.
26. Feres, F. et al. for the OPTIMIZE Trial Investigators. Three vs Twelve Months of Dual Antiplatelet Therapy After Zotarolimus – Eluting Stents: The OPTIMIZE Randomized Trial. – JAMA, **310**, 2013, № 23, 2510-2522.
27. Kirtane, A. New Analysis of Medtronic's RESOLUTE Drug-Eluting Stent Clinical Program: Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology – March **11**, 2013, San Francisco.

☒ **Адрес за кореспонденция:**

Доц. д-р Николай Рунев
КПВБ
УМБАЛ "Александровска"
Медицински университет
ул. „Св. Г. Софийски“ № 1
1413 София

☒ **Address for correspondens:**

Nikolay Runev, MD, PhD
Department of Propedeutic of Internal Diseases
UMHAT Alexandrovska
Medical University
1 Sv. G. Sofiyski St.
Bg – 1431 Sofia

ОФЕРТИ ЗА РЕКЛАМНО УЧАСТИЕ В ИЗДАНИЯТА НА ЦМБ:

1. Отпечатване на многоцветна рекламна страница:
 - на корица – 720 лв.;
 - в книжното тяло – 600 лв.
2. Отпечатване на черно-бяла реклама и/или текст за 1 страница – 150 лв.
3. Разпространение на готова вложка със списание – 1.00 лв./брой.

При отпечатване на повече от една реклама се правят отстъпки по договаряне.

По желание на рекламодателя многоцветните реклами могат да бъдат придружени от безплатно отпечатване на 1 страница текст след съгласуване на съдържанието му с редколегията.

Всеки рекламодател получава книжки от списанието.