

Kwas acetylosalicylowy – jeden z filarów terapii pacjentów z przewlekłymi zespołami wieńcowymi

Acetylsalicylic acid – one of the pillars of therapy for patients with chronic coronary syndromes



dr n. med., mgr zdr. publ. Jan W. Pęksa^{1,2}

¹ Poradnia Kardiologiczna, SP ZOZ Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Krakowie

² Klinika Geriatrii, Uniwersytet Andrzeja Frycza Modrzewskiego w Krakowie

ORCID: 0000-0001-5474-6439

DOI: 10.57591/GP.202501.02

ISSN 2353-8600; ISSN 1230-4719; nr art. GP.202501.02 © P

Abstract

Cardiovascular (CV) diseases are the leading cause of death in Poland. One of the most important treatments for patients with chronic coronary syndromes, is the long-term use of acetylsalicylic acid (ASA). The mechanism of action of this drug is irreversible inhibition of the catalytic center of the enzyme cyclooxygenase (COX) type 1, and to a lesser extent COX-2. By inhibiting COX-1 in platelets, no thromboxane is formed in platelets. Platelet aggregation is reduced. In the secondary prevention of CV diseases, ASA at a dose of 75-100 mg/day is recommended. Concomitant use of a proton pump inhibitor is recommended in patients taking ASA with a high risk of gastrointestinal bleeding. In some cases, ASA is used together with another antiplatelet drug – a P2Y12 inhibitor. Such therapy is used for 12 months in patients after an acute coronary syndrome or for six months after a planned coronary artery stenting procedure.

Keywords: acetylsalicylic acid, chronic coronary syndromes, cardiovascular risk, primary care.

Streszczenie

Choroby sercowo-naczyniowe (CV) stanowią główną przyczynę zgonów w Polsce. Jednym z najważniejszych sposobów leczenia pacjentów z przewlekłymi zespołami wieńcowymi jest długoterminowe stosowanie przez nich kwasu acetylosalicylowego (ASA). Mechanizm działania tego leku polega na nieodwracalnym hamowaniu centrum katalitycznego cyklooksigenazy (COX) typu 1, a w mniejszym stopniu COX-2. Dzięki hamowaniu COX-1 w płytkach krwi nie powstaje tromboksan i zmniejsza się ich agregacja. W prewencji wtórnej schorzeń CV zalecane jest przewlekłe stosowanie ASA w niewielkiej dawce, 75–100 mg/dobę. Jednoczesne stosowanie inhibitora pompy protonowej zaleca się u pacjentów przyjmujących lek przeciwplateletowy z wysokim ryzykiem krwawienia. W części przypadków ASA jest podawany łącznie z innym lekiem przeciwplateletowym – inhibitorem P2Y12. Taka terapia jest wykorzystywana najczęściej przez rok u pacjentów po przebytych ostrym zespole wieńcowym lub przez 1/2 roku po planowym wykonaniu zabiegu stentowania naczyń wieńcowych.

Słowa kluczowe: kwas acetylosalicylowy, przewlekłe zespoły wieńcowe, ryzyko sercowo-naczyniowe, podstawowa opieka zdrowotna.

Wprowadzenie

Choroby układu krążenia stanowią główną przyczynę zgonów w większości państw Europy, w tym w Polsce. Według danych gromadzonych przez Europejski Urząd Statystyczny (Eurostat) w 2021 r. schorzenia sercowo-naczyniowe (ang. *cardiovascular*

– CV) odpowiadały za 32,4% ogółu rejestrowanych zgonów w Europie. Drugą przyczyną śmiertelności były nowotwory (21,6%). W Polsce choroby CV odpowiadały za jeszcze większy odsetek zgonów – 34,8%. Schorzenia nowotworowe spowodowały natomiast w naszym kraju w 2021 r. 18,0% ogółu zgonów [1,2].

Wysoki stopień stosowania się pacjentów do zaleceń związanych z prewencją pierwotną (ukierunkowaną na osoby zdrowe, u których określone schorzenia jeszcze nie występują) oraz zaleceń dotyczących prewencji wtórnej (zmniejszenie wpływu schorzenia, które już wystąpiło) chorób CV w dużym stopniu wiąże się ze zmniejszaniem się zapadalności na te schorzenia, występowaniem ich powikłań oraz śmiertelności z przyczyn CV [3-5].

Jednym z najważniejszych sposobów terapii pacjentów z przewlekłymi zespołami wieńcowymi, czyli chorych, u których obecne są istotne blaszki miażdżycowe w naczyniach wieńcowych, jest terapia za pomocą jednego z niesteroidowych leków przeciwzapalnych (ang. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* – NSAIDs) – kwasu acetylosalicylowego (ang. *acetylsalicylic acid* – ASA). Mechanizm działania omawianego w pracy leku polega na nieodwracalnym hamowaniu centrum katalitycznego enzymu cyklooksygenazy (ang. *cyclooxygenase*) typu 1 (COX-1), a w mniejszym stopniu enzymu COX-2 [6-8].

W pracy opisano mechanizm działania ASA, właściwości farmakokinetyczne tego leku, jego miejsce w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology* – ESC) dotyczących prewencji schorzeń CV oraz wskazania i przeciwwskazania do jego wykorzystania [6-8].

Mechanizm działania i farmakokinetyka kwasu acetylosalicylowego

Mechanizm działania leków z grupy NSAIDs polega na blokowaniu enzymów z grupy COX. Enzymy te prowadzą do powstawania z kwasu arachidonowego prostanoidów: prostaglandyn (ang. *prostaglandins* – PG), prostacykliny (ang. *prostaglandin I₂* – PGI₂) i tromboksanu A₂ (ang. *thromboxane* – TXA₂) w przebiegu przemian fosfolipidów z błon komórkowych. Do leków NSAIDs zalicza się m.in. stosowane powszechnie w codziennej praktyce klinicznej: ASA, ibuprofen, flurbiprofen, diklofenak, ketoprofen, meloksikam, indometacynę, naproksen, nimesulid i koksyby [9,10].

Działanie ASA:

- Przede wszystkim prowadzi do inhibicji działania konstytutywnego enzymu COX-1, odpowiadającego za produkcję PG, PGI₂ i TXA₂ w warunkach fizjologicznych. ASA działa w sposób nieodwracalny. Dzięki blokowaniu COX-1 w płytkach krwi dochodzi do zahamowania w nich produkcji TXA₂, co zapobiega agregacji trombocytów [11-13].
- Lek blokuje także, w mniejszym stopniu, aktywność indukowanego enzymu COX-2. COX-2 odpowiada za syntezę PG związanych ze stanem zapalnym przede wszystkim w makrofagach, monocytach, komórkach nabłonka. Zastosowanie ASA zmniejsza więc nasilenie objawów stanu zapalnego. W tym wskazaniu ASA musi być stosowany w znacznie większych dawkach niż jako lek przeciwpłytkowy, ponieważ ok. 170 razy słabiej wiąże się z enzymem COX-2 niż z COX-1 [11-13].

Właściwości farmakokinetyczne kwasu acetylosalicylowego

- Po podaniu doustnym lek wchłania się częściowo z żołądka i częściowo z proksymalnej części jelita cienkiego. Szybkość wchłaniania z przewodu pokarmowego zależy od rodzaju przyjmowanej tabletki (niepowlekana lub powlekana) oraz od sposobu przyjęcia leku. Gdy tabletka zostaje rozgryziona, to wchłanianie jest znacznie szybsze niż w przypadku przyjęcia całych tabletek powlekanych. Po rozgryzieniu tabletki z ASA wchłanianie zaczyna się już w śluzówce jamy ustnej. Rozgryzienie tabletki jest zalecane, gdy u pacjenta stwierdza się ostry zespół wieńcowy i potrzebne jest szybkie działanie przeciwpłytkowe [13,14].
- Po wchłonięciu ASA jest hydrolizowany w osoczu do kwasu salicylowego (ang. *salicylic acid*), czyli głównego metabolitu ASA. Okres półtrwania (t_{1/2}) ASA w krążeniu wynosi < 20 minut. T_{1/2} kwasu salicylowego wynosi 3,5–4,5 godziny [13,15].

- 50–90% kwasu salicylowego wiąże się z białkami osocza, zwłaszcza z albuminami. ASA ma zdolność wiązania się i acetylowania wielu białek, hormonów, DNA, płytek krwi i hemoglobiny [13,15].
- Wydalanie salicylanów zachodzi głównie przez nerki, częściowo w postaci niezmienionej – kwasu salicylowego, a częściowo jako metabolity, w tym glukuronidy fenolowe i acylowe. Całkowita eliminacja przyjętej dawki leku wynosi ok. 48 godzin [13,15].
- Efekt przeciwpłytkowy ASA utrzymuje się przez ok. 7–10 dni, co odpowiada długości życia trombocytów [15–17].

Wskazania do stosowania kwasu acetylosalicylowego

W codziennej praktyce klinicznej ASA jest stosowany w opisanych poniżej dwóch wskazaniach.

- 1. Jako lek zapobiegający agregacji płytek krwi** (przeciwpłytkowy). To wskazanie dotyczy przede wszystkim pacjentów z przewlekłymi zespołami wieńcowymi (w tym po stentowaniu naczyń wieńcowych i po operacjach pomostowania aortalno-wieńcowego), z ostrymi zespołami wieńcowymi, po udarze niedokrwinnym mózgu, ze stwierdzoną miażdżycą tętnic obwodowych, w tym z miażdżycą zarostową. W tej sytuacji ASA jest podawany w niewielkiej dawce wynoszącej najczęściej 75–100 mg/dobę. Dawka nasycająca ASA (wykorzystywana głównie w przypadku ostrych epizodów niedokrwienych) wynosi 150–300 mg – w tym przypadku tabletki należy dokładnie rozgryźć (rozdział: *Właściwości farmakokinetyczne kwasu acetylosalicylowego*) [12,17].
- 2. W leczeniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym, przeciwzapalnym w przypadku różnych schorzeń, podobnie do innych leków z grupy NSAIDs.** ASA stosuje się głównie w leczeniu bólów o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu, w tym bólów głowy, zębów, mięśni lub bólów stawów. W tym wskazaniu ASA podaje się w dawce 500–1000

mg, która może być kilkukrotnie ponawiana w ciągu doby. Dawka maksymalna ASA wynosi 4000 mg/dobę [12,13].

Przeciwwskazania do stosowania kwasu acetylosalicylowego

Przeciwwskazania do stosowania ASA obejmują głównie następujące sytuacje kliniczne: nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu lub stwierdzoną alergię na salicylany, astmę aspirynową (ang. *NSAIDs-exacerbated respiratory disease*), czyli obturację dróg oddechowych, skurcz oskrzeli po kontakcie z ASA lub innymi lekami z grupy NSAIDs; czynną chorobę wrzodową żołądka lub dwunastnicy – podczas stosowania ASA może wystąpić krwawienie z przewodu pokarmowego, ryzyko wzrasta wraz z dobową dawką leku; małopłytkowość, stwierdzone zaburzenia krzepnięcia krwi. **Nie należy stosować ASA u dzieci w wieku < 12 lat** ze względu na możliwy udział w patogenezie zespołu Reye'a, który wiąże się z uszkodzeniem wątroby i mózgu [12,13,18–20].

Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania ASA z innymi lekami zmniejszającymi krzepliwość krwi, w tym z innymi lekami przeciwpłytkowymi lub doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi niebędącymi antagonistami witaminy K (ang. *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants* – NOAC). W tym przypadku ryzyko występowania krwawień jest większe.

Szczególną ostrożność należy zachować także, gdy pacjent równocześnie z ASA przyjmuje metotreksat (ang. *methotrexate* – MTX). W tej sytuacji występuje zwiększone ryzyko mielotoksyczności. Zastosowanie ASA jest przeciwwskazane, jeśli stosowana dawka MTX wynosi ≥ 15 mg leku/tydzień. Gdy pacjent przyjmuje MTX w dawce < 15 mg/tydzień, to ASA może być podawany, ale powinna być regularnie kontrolowana morfologia krwi [12,13].

Jednoczesne stosowanie ASA z innymi NSAIDs nie powoduje silniejszego efektu przeciwzapalnego, ale wzrasta w tej sytuacji ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym krwawień z przewodu pokarmowego [12,13].

Kwas acetylosalicylowy w wytycznych ekspertów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Zalecenia dotyczące leczenia za pomocą ASA znajdujące się w wytycznych ekspertów ESC dotyczących prewencji CV są następujące:

- **W prewencji wtórnej schorzeń CV zalecane jest stosowanie ASA w dawce 75–100 mg/dobę.** Pozwala to na redukcję częstości występowania poważnych niekorzystnych zdarzeń naczyniowych, w tym incydentów wieńcowych, udarów mózgu oraz redukcję śmiertelności z przyczyn CV i śmiertelności ogólnej.
- **Alternatywą dla ASA w prewencji wtórnej CV u pacjentów, u których występuje nietolerancja tego leku, jest kłopidogrel w dawce 75 mg/dobę.** Kłopidogrel to również lek przeciwplatek, ale działający w innym mechanizmie niż ASA. Jest inhibitorem agregacji trombocytów indukowanej przez adenozylo-5'-difosforan (ADP). W wytycznych ESC podano także zalecenie, że u pacjentów z rozpoznaną chorobą CV o etiologii miażdżycowej można rozważyć zastosowanie kłopidogrelu (75 mg/dobę) jako leku preferowanego w stosunku do ASA. Takie postępowanie może być zasadne u pacjentów z chorobą naczyń kończyn dolnych o etiologii miażdżycowej.
- **Jednoczesne stosowanie inhibitora pompy protonowej (ang. *proton pump inhibitor* – PPI) jest zalecane u pacjentów przyjmujących lek przeciwplatekowy, u których występuje wysokie ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.** Mechanizm działania PPI polega na zahamowaniu wytwarzania kwasu solnego przez pompę protonową w komórkach okładzinowych błony śluzowej żołądka.
- **W prewencji pierwotnej u pacjentów z cukrzycą lub z bardzo wysokim ryzykiem CV można rozważyć zastosowanie ASA w dawce 75 mg/dobę.** Można tak postąpić w przypadku braku przeciwwskazań do wdrożenia

takiej terapii. Należy zwrócić uwagę na fakt, że siła tego zalecenia jest znacznie niższa niż w przypadku pacjentów obejmowanych prewencją wtórną.

- **Zastosowanie leczenia przeciwplatekowego nie jest zalecane w prewencji pierwotnej u osób z niskim lub umiarkowanym ryzykiem CV** z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych krwawień. W tym przypadku ryzyko prowadzenia terapii przeciwplatekowej (większa częstość występowania krwawień) przeważa nad potencjalnymi korzyściami z podjęcia takiego leczenia [6,7,21–24].

Łączenie kwasu acetylosalicylowego z innymi lekami przeciwplatekowymi

W wytycznych ekspertów ESC dotyczących prewencji CV znaleźć można informacje odnoszące się do łączenia ASA z innymi lekami o działaniu przeciwplatekowym.

W przypadku pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi zalecana jest podwójna terapia przeciwplatekowa z wykorzystaniem ASA oraz inhibitora P2Y₁₂ przez rok. Do inhibitorów P2Y₁₂ stosowanych w tym wskazaniu należą w pierwszej kolejności prasugrel oraz tikagrelor. Ewentualnie może zostać zastosowany kłopidogrel. Gdy u pacjenta występują przeciwwskazania do prowadzenia takiej terapii (oszacowane wysokie ryzyko krwawienia), czas leczenia może zostać skrócony, np. do 6 miesięcy.

U pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym, u których przeprowadzono zabieg stentowania naczyń wieńcowych, zalecane jest stosowanie ASA łącznie z kłopidogrelem w dawce 75 mg/dobę przez pół roku, niezależnie od typu wykorzystanego stentu. Gdy u pacjenta występują przeciwwskazania do prowadzenia takiej terapii, takie jak wysokie ryzyko krwawienia, czas prowadzenia leczenia może zostać skrócony, np. do 1–3 miesięcy.

Należy rozważyć dodanie drugiego leku przeciwzakrzepowego do ASA w ramach prowadzenia długoterminowej prewencji wtórnej.

W takim wskazaniu może zostać użyty jeden z inhibitorów P2Y₁₂ lub NOAC – rywaroksaban w niskiej dawce (2,5 mg dwa razy/dobę). Taka strategia jest stosowana u pacjentów z wysokim ryzykiem niedokrwienia, u których nie stwierdza się wysokiego ryzyka krwawienia.

Dodanie drugiego leku przeciwzakrzepowego (inhibitora P2Y₁₂ lub rywaroksabanu w małej dawce) do ASA można rozważyć w ramach prowadzenia długoterminowej prewencji wtórnej u pacjentów z umiarkowanym ryzykiem zdarzeń niedokrwienych oraz bez wysokiego ryzyka krwawienia. W wytycznych ESC podkreślono, że w tej grupie pacjentów oczekiwane korzyści są mniejsze niż u pacjentów z wysokim ryzykiem niedokrwienia [6,7,25-27].

Podsumowanie

Jednym z filarów leczenia pacjentów z przewlekłymi zespołami wieńcowymi jest terapia za pomocą ASA. Mechanizm działania ASA polega na nieodwracalnym hamowaniu centrum katalitycznego enzymu COX-1, a w mniejszym stopniu drugiej izoformy tego enzymu, czyli COX-2.

W prewencji wtórnej schorzeń CV zalecane jest stosowanie ASA w małej, kardiologicznej dawce, wynoszącej 75–100 mg leku/dobę. Jednoczesne podawanie jednego z leków z grupy PPI jest wskazane u pacjentów przyjmujących ASA, u których występuje wysokie ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.

W przypadku pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi zaleca się prowadzenie podwójnej terapii przeciwplatekowej z wykorzystaniem ASA oraz inhibitora P2Y₁₂ (tikagreloru lub prasugrelu) przez 12 miesięcy. Gdy u pacjenta występują przeciwwskazania do prowadzenia takiej terapii (wysokie ryzyko krwawienia), czas leczenia może zostać skrócony.

U pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym, po przeprowadzeniu stentowania naczyń wieńcowych, zalecane jest stosowanie ASA łącznie z inhibitorem P2Y₁₂ – kłopidogrelem w dawce 75 mg/dobę przez 6 miesięcy, niezależnie od typu wykorzystanego stentu. Gdy u pacjenta występu-

ją przeciwwskazania do takiej terapii, czas leczenia może zostać skrócony.

Nadesłano: 31-12-2024

Adres do korespondencji: redakcja@gabinetprywatny.pl

Pismienictwo:

1. Eurostat. Cardiovascular diseases statistics. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular_diseases_statistics#Deaths_from_cardiovascular_diseases [data dostępu: 10.12.2024].
2. Eurostat. Causes of death – diseases of the circulatory system, residents, 2021. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Causes_of_death_%E2%80%93_diseases_of_the_circulatory_system_residents_2021_Health2024.png [data dostępu: 10.12.2024].
3. Stewart J, Addy K, Campbell S, et al. Primary prevention of cardiovascular disease: Updated review of contemporary guidance and literature. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2020;9:2048004020949326.
4. O'Keefe JH, Carter MD, Lavie CJ. Primary and secondary prevention of cardiovascular diseases: a practical evidence-based approach. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(8):741-57.
5. Chen C, Li X, Su Y, et al. Adherence with cardiovascular medications and the outcomes in patients with coronary arterial disease: "Real-world" evidence. *Clin Cardiol.* 2022;45(12):1220-8.
6. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-337.
7. Catapano AL, Ray KK, Tokgozoglu L. Prevention guidelines and EAS/ESC guidelines for the treatment of dyslipidaemias: A look to the future. *Atherosclerosis* 2022;340:51-2.
8. Park K, Bavry AA. Risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vasc Health Risk Manag.* 2014;10:25-32.
9. Mitchell JA, Kirkby NS, Ahmetaj-Shala B, et al. Cyclooxygenases and the cardiovascular system. *Pharmacol Ther.* 2021;217:107624.
10. Ghlichloo I, Gerriets V. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/> [data dostępu: 10.12.2024].
11. Arif H, Aggarwal S. Salicylic Acid (Aspirin) [Updated 2023 Jul 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519032/> [data dostępu: 10.12.2024].
12. Charakterystyki produktów leczniczych zawierających kwas acetylosalicylowy dostępne w Polsce [data dostępu: 10.12.2024].
13. Kwas acetylosalicylowy (acetylsalicylic acid). Medycyna praktyczna. Indeks leków. <https://indexmmp.pl/leki/desc.php?id=460> [data dostępu: 10.12.2024].
14. Singh D, Gupta K, Vacek JL. Anticoagulation and antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. *Cleve Clin J Med.* 2014;81(2):103-14.
15. Aspirin. DrugBank Online. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00945#label-reference> [data dostępu: 10.12.2024].
16. Williams O, Sergeant SR. Histology, Platelets. [Updated 2022 Nov 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557800/> [data dostępu: 10.12.2024].
17. Szymański FM, Filipiak KJ, Krasieński Z. Jaką dawkę kwasu acetylosalicylowego należy stosować w codziennej praktyce klinicznej? Wielodyscyplinarne stanowisko ekspertów. *Choroby Serca i Naczyni* 2016;13(3):147-58.
18. Babu KS, Salvi SS. Aspirin and asthma. *Chest.* 2000;118(5):1470-6.
19. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(5):913-21.
20. Chapman J, Arnold JK. Reye Syndrome. [Updated 2023 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526101/> [data dostępu: 10.12.2024].
21. Coukell AJ, Markham A. Clopidogrel. *Drugs* 1997;54(5):745-50.
22. Johnson DA, Chilton R, Liker HR. Proton-pump inhibitors in patients requiring antiplatelet therapy: new FDA labeling. *Postgrad Med.* 2014;126(3):239-45.
23. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2022;327(16):1577-84.
24. Sokolowska B. Bezpieczeństwo stosowania kwasu acetylosalicylowego w prewencji pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych u osób w podeszłym wieku w świetle wyników badania ASPREE. *Med. Prakt.* 2024;01:118-22.
25. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2023;44(38):3720-826.
26. Virk HUH, Escobar J, Rodriguez M, et al. Dual Antiplatelet Therapy: A Concise Review for Clinicians. *Life (Basel)* 2023;13(7):1580.
27. Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, T et al. Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med.* 2021;385(18):1643-55.