

<https://doi.org/10.24245/mim.v39i3.7131>

Terapia antiplaquetaria dual: "La evidencia de lo evidente"

Dual antiplatelet therapy: "The evidence for the evident"

Felipe Alejandro Muñoz-Rossi,¹ Gina Paola Ricardo-Ossio,² Paula Andrea Orozco-Molina,³ Christian J Puentes-Rodríguez,¹ Diego Alexander Camargo-Vargas⁴

Resumen

Es claro el papel contundente de la terapia antiplaquetaria dual en la reducción de eventos cardiovasculares adversos mayores recurrentes en los pacientes con síndrome coronario agudo y crónico, con tendencia cada vez menor en la administración de esta terapia en duración y tiempo óptimo recientemente demostrado en el escenario de pretratamiento del síndrome coronario, generando controversia en el papel actual dado por las guías ESC 2020, basado en un perfil de riesgo y estrategia de gestión de acuerdo con el riesgo de hemorragia, a su vez, como el cambio de paradigma en la terapia antitrombótica con la inclusión de los anticoagulantes orales directos en el escenario de terapia extendida. Debemos recordar la indicación de la terapia antiplaquetaria dual/anticoagulación oral en síndrome coronario agudo y fibrilación auricular, la recomendación de duración cada vez más corta de la triple terapia, con la elección adecuada de antiagregante de acuerdo con el riesgo del paciente. No menos importantes son los avances recientes en la administración de la terapia antiplaquetaria dual en pacientes con ataque cerebrovascular con papel cada vez más relevante en el escenario transitorio o leve (NIHSS 3), esto ante la evidencia de estudios como el CHANCE y el POINT. Este artículo tiene el objetivo de proporcionar una revisión de la evidencia actual de la terapia antiplaquetaria dual y su utilidad en distintos escenarios en prevención secundaria.

PALABRAS CLAVE: Síndrome coronario agudo; enfermedad coronaria; ataque cerebrovascular; anticoagulantes.

Abstract

It is clear a strong role of dual antiplatelet therapy in reducing recurrent major adverse cardiovascular events in patients with acute and chronic coronary syndrome, with a declining trend in the use of this therapy in optimal duration and time recently demonstrated in the pretreatment scenario of coronary syndrome, generating controversy in the current role given by the ESC 2020 guidelines, based on a risk profile and management strategy according to the risk of bleeding, in turn as the paradigm shift in antithrombotic therapy with the inclusion of direct oral anticoagulants in the extended therapy setting. Remembering the indication for dual anti-platelet therapy/oral anticoagulation in acute coronary syndrome and atrial fibrillation, the recommendation for an increasingly shorter duration of triple therapy, with the appropriate choice of antiaggregant according to the patient's risk. No less important are the recent advances in the use of dual anti-platelet therapy in patients with cerebrovascular attack and an increasingly relevant role in the transitory or mild scenario (NIHSS 3), given the evidence of studies such as CHANCE and POINT. This article is intended to provide a review of the current evidence for dual antiplatelet therapy and its utility in different settings in secondary prevention.

KEYWORDS: Acute coronary syndrome; Coronary disease; Stroke; Anticoagulants.

¹ Departamento de Medicina interna, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

² Departamento de Medicina, Universidad Metropolitana, Barranquilla, Colombia.

³ Departamento de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

⁴ Universidad Juan N Corpas, Bogotá, Colombia.

Recibido: 27 de noviembre 2021

Aceptado: 13 de abril 2022

Correspondencia

Felipe Alejandro Muñoz-Rossi
felipemrossi@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Muñoz-Rossi FA, Ricardo-Ossio GP, Orozco-Molina PA, Puentes-Rodríguez CJ, Camargo-Vargas DA. Terapia antiplaquetaria dual: "La evidencia de lo evidente". Med Int Méx 2023; 39 (3): 495-503.

ANTECEDENTES

Actualmente la inhibición plaquetaria cumple un papel tan importante en el tratamiento y prevención a corto y largo plazo en los eventos aterotrombóticos en pacientes con enfermedad arterial coronaria como la terapia dual antiplaquetaria considerada la administración de un inhibidor de un P2Y12 más ácido acetilsalicílico (ASA), que es ampliamente prescrita después de una intervención coronaria percutánea con colocación de stent, para así prevenir la trombosis del stent y eventos cardiovasculares mayores.

En la actualidad la recomendación de la terapia dual antiplaquetaria en el síndrome coronario agudo antes de la intervención coronaria percutánea está condicionada al conocimiento previo de la anatomía coronaria. Sin embargo, luego de la colocación de stent medicados la recomendación actual es continuar al menos 12 meses en síndrome coronario agudo y 6 meses en síndrome coronario crónico, anteriormente conocido como enfermedad coronaria estable.

Múltiples estudios recientes no han podido demostrar la superioridad del tratamiento prolongado de 12 meses comparado con el de tres a seis meses, incluso se demostró que la colocación de stents con everolimus terapia antiplaquetaria doble a un mes no fue inferior al de 12 meses.

Con respecto al régimen óptimo de terapia dual antiplaquetaria y duración en pacientes con enfermedad arterial coronaria, su abordaje está enfocado principalmente al perfil de riesgo del paciente para establecer la duración adecuada del mismo. Por tanto, la *American College of Cardiology/American Heart Association* y la *European Society of Cardiology Guidelines* recomiendan titular la duración de la terapia dual antiplaquetaria con base en las características del paciente.

AGENTES ANTIPLAQUETARIOS

El prasugrel es un profármaco que bloquea de manera irreversible los receptores plaquetarios P2Y12 con una acción más rápida y un efecto inhibidor más profundo que el clopidogrel. Está indicado por la FDA para pacientes con angina inestable o infarto de miocardio con o sin elevación del ST. El prasugrel no debe prescribirse en el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico, por tanto, está contraindicado como un componente de terapia antiplaquetaria dual en este último escenario.^{1,2}

El clopidogrel, al igual que prasugrel, es un profármaco que bloquea los receptores P2Y2 de forma irreversible y que con dosis de carga suele verse su efecto en dos horas posteriores a su administración. Su metabolismo es principalmente hepático a través de una hidrólisis de derivados de ácido carboxílico mediada por esterasa y una oxidación mediada por CYP450.

Está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST que deben ser tratados y debe administrarse junto con ácido acetilsalicílico; también está indicado para el tratamiento de infarto agudo de miocardio en pacientes que sean tratados médicamente y en quienes serán llevados a revascularización coronaria.³

El ticagrelor es un fármaco que bloquea de forma reversible los receptores P2Y2, tiene un inicio de efecto similar al de prasugrel, entre 40 minutos y 4 horas tras la administración de la dosis de carga con un pico a las dos horas; tras el inicio de la dosis de mantenimiento, este pico puede verse a las 24 horas, tras su suspensión se debe esperar tres días para dejar de ver sus efectos en la hemostasia plaquetaria; tiene un metabolismo hepático a través de CYP3A4/5 y está aprobado por la FDA para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes con eventos isquémicos

previos; también para la prevención de eventos isquémicos en enfermedad coronaria estable y para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con puntaje NIHSS menor a 5 o en pacientes con ataque isquémico de alto riesgo.⁴

Entre sus efectos adversos es de mención destacada la inducción de disnea no asociada con acidosis, disfunción pulmonar o cardíaca. Su causa hasta el momento no es clara; sin embargo, existe la hipótesis de que la inhibición de P2Y12 en las neuronas sensoriales aumenta la sensación de disnea, que es paradójicamente irreversible a nivel neuronal principalmente con inhibidores reversibles.⁵

El cangrelor es el único antiagregante de los antagonistas P2Y2 que se administra de forma parenteral. Debido a su forma de administración, el efecto antiplaquetario se evidencia casi inmediatamente después de ser suministrado al paciente, del mismo modo, su efecto permanece aproximadamente hasta una hora después de ser suspendido. Es metabolizado rápidamente dentro del torrente sanguíneo mediante desfosforilación a su metabolito primario, el cual no tiene actividad antiagregante significativa. Está aprobado por la FDA para reducir el riesgo de infarto de miocardio periprocedimiento en pacientes que serán llevados a intervención coronaria percutánea.⁶ **Cuadro 1**

SÍNDROME CORONARIO AGUDO

La terapia antiplaquetaria continúa siendo un pilar fundamental en el manejo farmacológico de pacientes con síndrome coronario agudo, como puede ser en el pretratamiento (definido como la estrategia según la cual se administran antiagregantes plaquetarios, de preferencia un inhibidor del receptor P2Y12, antes de la coronografía cuando se desconoce la anatomía coronaria) o durante la intervención coronaria percutánea o cirugía de revascularización coronaria.⁷

La aspirina es la piedra angular en el inicio del tratamiento, actualmente con una dosis de carga seguida de dosis de mantenimiento de 75 a 100 mg al día.⁸ Esto debido a que dosis bajas de aspirina no tuvieron diferencias significativas con dosis más altas (300 a 325 mg al día) sobre el criterio combinado de muerte cardiovascular/infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular a los 30 días (4.2 vs 4.4%, $p = 0.61$), con tasas significativamente más bajas de hemorragia gastrointestinal mayor en el brazo de dosis bajas (0.2 vs 0.4%, $p = 0.04$).

Con base en los resultados de algunos estudios, como el PLATO y el TRITON-TIMI 38,^{9,10} la terapia dual antiplaquetaria debe incluir aspirina y un potente inhibidor del P2Y12, como puede ser en primera medida el prasugrel o el ticagrelor, siendo éste el tratamiento estándar recomendado en pacientes con síndrome coronario agudo.

Los estudios recientes, como el ISAR-REACT 5, han ubicado al prasugrel como P2Y12 de preferencia en el inicio de la terapia antiplaquetaria dual,¹¹ con reducción significativa de la mortalidad (6.9 vs 9.3%) sin incremento de complicaciones de sangrado.

Por lo anterior la guía actual de la *European Society of Cardiology* considera de preferencia al prasugrel sobre el ticagrelor en pacientes que serán llevados a intervención coronaria percutánea, siendo ésta una recomendación clase IIa.⁷

Con respecto al pretratamiento, es interesante que esta guía no recomienda de forma rutinaria la administración de P2Y12 inicial en quienes serán llevados a intervención coronaria percutánea, debido a que estos antiagregantes podrían administrarse en el momento de la intervención y no como parte de la estrategia farmacológica en el pretratamiento.¹²

Sin embargo, es necesario ajustar dicha estrategia a la luz de la disponibilidad de recursos,

Cuadro 1. Características farmacológicas de los agentes antiagregantes

| | Clopidogrel | Prasugrel | Ticagrelor | Cangrelor |
|-------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--|
| Administración | Oral | Oral | Oral | Intravenosa |
| Clase de fármaco | Tienopiridina | Tienopiridina | Triazolopirimidinas | Triazolopirimidinas |
| Reversibilidad | Irreversible | Irreversible | Reversible | Reversible |
| Bioactivación | Sí | Sí | No | No |
| Dosis pretratamiento | 600 mg carga/ 75 mg mantenimiento | 60 mg carga/ 10 mg mantenimiento | 180 mg carga/ 90 mg mantenimiento | 30 µg/kg bolo 4 µg/kg/min infusión PCI |
| Retraso para cirugía | 5 días | 7 días | 5 días | No significativo |
| Insuficiencia renal | No necesita ajuste | No necesita ajuste | No necesita ajuste | No necesita ajuste |
| Diálisis o CrCl 15 mL/ min | Datos limitados | Datos limitados | Datos limitados | Datos limitados |

debido a que no todos los servicios de urgencias u hospitales cuentan con hemodinamia las 24 horas. Por tanto, el pretratamiento con P2Y12 en este último escenario puede considerarse en pacientes que no tendrán una estrategia invasiva temprana.⁷

El mantenimiento de la terapia antiplaquetaria dual en pacientes con síndrome coronario agudo debe mantenerse en la mayor parte de los escenarios durante 12 meses,⁷ independientemente del tipo de stent que se use, a menos que existan contraindicaciones para dicho abordaje. Sin embargo, es de resaltar la evidencia del estudio STOP-DAPT 2 que mostró que la terapia antiplaquetaria dual de un mes fue superior a la de 12 meses para prevenir los eventos isquémicos adversos netos: 2.4 vs 3.7%, respectivamente, bajo las limitaciones en dicho estudio como la única utilización de stent de liberación de everolimus.¹³

Por el contrario, en pacientes con alto riesgo de sangrado, en los que es indispensable calcular el PRECISE-DAPT,^{14,15} si es mayor o igual de 25 puntos podría interrumpirse el inhibidor de P2Y12, incluso después de tres a seis meses posintervención coronaria percutánea (recomendación clase IIa); para tales casos en los que el

riesgo de sangrado inicial es muy alto deberá considerarse la terapia antiplaquetaria dual con aspirina y clopidogrel con duración de un mes.^{7,15,16} **Figura 1**

SÍNDROME CORONARIO CRÓNICO

Rutinariamente la terapia antiplaquetaria dual actualmente no está recomendada para pacientes con síndrome coronario crónico sin antecedente de síndrome coronario agudo, intervención coronaria percutánea o derivación aortocoronaria *bypass* dentro de los 12 meses; sin embargo, los resultados de algunos estudios como CHARISMA¹⁷ sugieren un beneficio potencial de la terapia antiplaquetaria dual con aspirina y clopidogrel en un subgrupo de pacientes con síndrome coronario crónico (anteriormente conocido como enfermedad coronaria estable) y alto riesgo de nuevos eventos cardiovasculares.

Terapia extendida

Antiguamente se consideraba a la aspirina paradigma de la terapia antitrombótica en la prevención secundaria a largo plazo, debido a que era el único medicamento que tenía un efecto relevante en la mortalidad de los pacientes con enfermedad cardiovascular, debido a lo an-

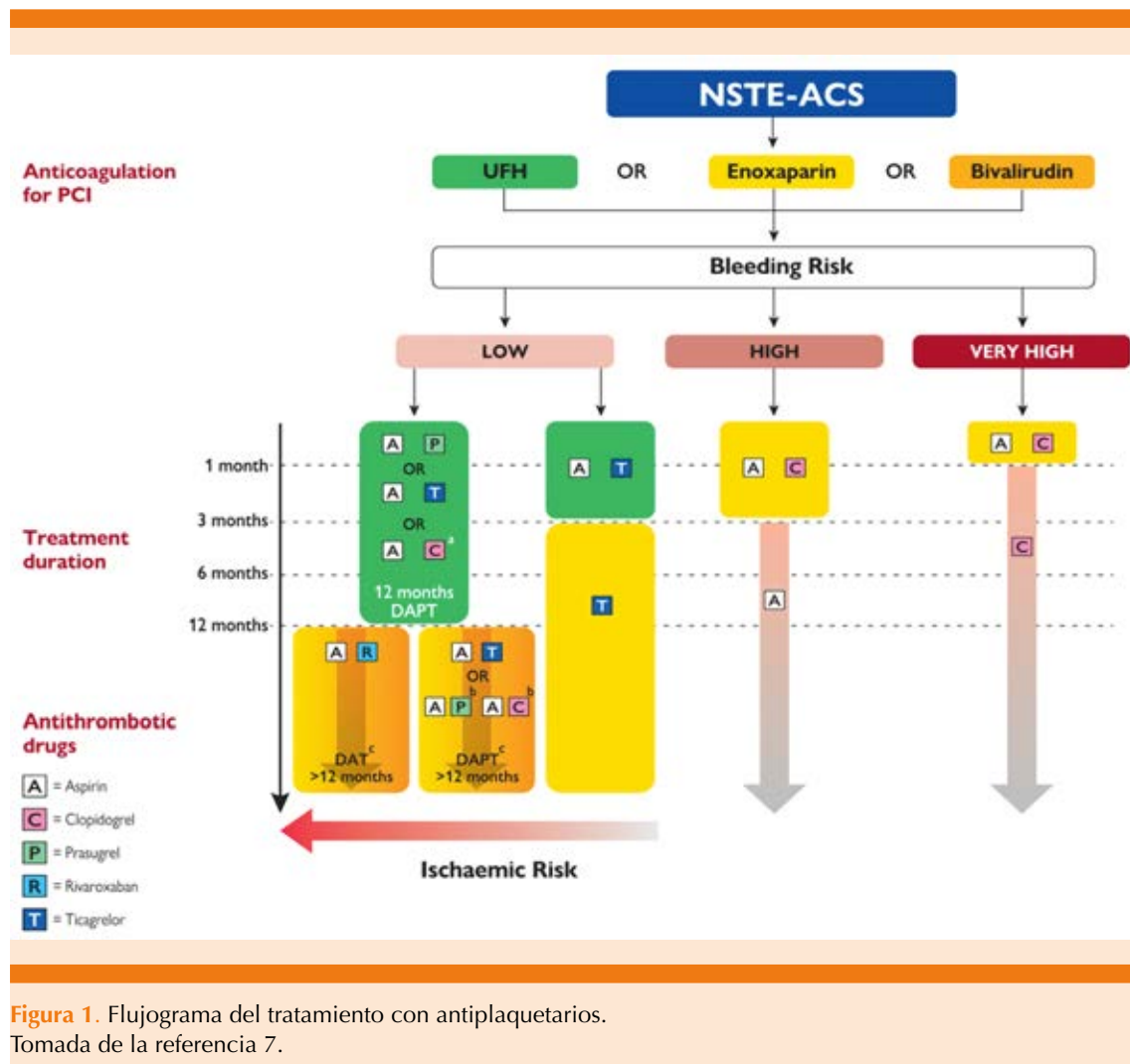


Figura 1. Flujograma del tratamiento con antiplaquetarios. Tomada de la referencia 7.

terior existe la tendencia a pensar que la terapia antitrombótica es la terapia antiagregante y esto actualmente ya no se considera de esta manera.

Durante mucho tiempo se han intentado diferentes estrategias de terapia antiplaquetaria dual como parte de la terapia extendida; sin embargo, ninguna de ellas ha sido superior a la aspirina y mucho menos ha mostrado un efecto significativo en la mortalidad, entre ellas está el estudio PEGASUS-TIMI 54^{18,19} con resultados favorables; sin embargo, con algunos problemas como son:

1. Los beneficios de esta combinación se vieron en los primeros tres años, pero después se disiparon.
2. No reduce significativamente la mortalidad; sin embargo, sí genera mayor riesgo de sangrado.

En 2012 Mega y su grupo, en el ensayo ATLAS con una cohorte de 15,526 pacientes, demostró el beneficio sustancial del rivaroxabán; a dosis bajas 2.5 mg dos veces al día en prevención secundaria frente al placebo demostró una

reducción de muerte de causa cardiovascular del 2.7% vs 4.1%²⁰ para una media de 13 a 31 meses; tal beneficio fue la base principal para el desarrollo de un estudio más reciente, el estudio COMPASS²¹ con seguimiento de los pacientes con media más allá de los 4 años, donde la mayoría de los pacientes tuvieron enfermedad coronaria multivazo o infarto agudo de miocardio en los últimos 20 años.

El estudio tuvo alta distribución en distintos países, con una contribución de aproximadamente 6148 pacientes sudamericanos (aproximadamente 943 pacientes de Colombia), el cual demostró que la combinación de rivaroxabán a dosis bajas de 2.5 mg cada 12 horas asociado con aspirina 100 mg al día causó una reducción significativa del riesgo relativo del 24% de eventos cardiovasculares mayores y una reducción de riesgo del 18% por muerte de cualquier causa (**Cuadro 2**); sin embargo a un costo de mayor sangrado no fatal a expensas de un beneficio neto al paso de los meses de eventos cardiovasculares, como pudieron demostrarlo recientemente Steffel y su grupo, en quienes los sangrados mayores no fueron significativamente mayores después del primer año.²²

Por lo anterior las guías actuales proponen que en paciente con síndrome coronario agudo

sin ictus previo/ataque isquémico transitorio con alto riesgo isquémico y bajo riesgo de hemorragia en tratamiento con aspirina o clopidogrel, puede considerarse la administración de rivaroxabán en dosis bajas (2.5 mg cada 12 horas durante aproximadamente un año) tras la interrupción de la anticoagulación parenteral bajo una recomendación IIB.⁷

FIBRILACIÓN AURICULAR

El escenario de paciente con síndromes coronarios agudos y fibrilación auricular es concomitantemente frecuente entre un 6 y un 21%, se asocian con peores resultados clínicos.²⁹

En los pacientes con síndrome coronario agudo el tratamiento estándar, según el riesgo de hemorragia, es de 12 meses, y ha mostrado superioridad con respecto a los anticoagulantes orales en los sometidos a intervención coronaria percutánea.^{7,8}

Algunos estudios como el PIONEER, REDUAL PCI y recientemente el AUGUSTUS ponen en evidencia la superioridad de la terapia dual en paciente con fibrilación auricular que son llevados a intervención coronaria percutánea en el contexto de un síndrome coronario agudo, quedando algo limitada a periodos cortos

Cuadro 2. Reducción de riesgo relativo de diferentes terapias significativas en eventos cardiovasculares

| | Nuevos enfoques probados además de terapias de rutina | | | Terapias de rutina en prevención secundaria | | |
|---|---|---------------------------------|-----------------|---|--------------------------------|------|
| | Rivaroxabán/ aspirina | Inhibidor SGLT2 (empaglifozina) | Inhibidor PCSK9 | Terapia hipolipemiente | Control de la presión arterial | IECA |
| Eventos cardiovasculares adversos mayores | -24% | -24% | -14% | -21% | -20% | -18% |
| Muerte | -18% | -32% | -15% | -9% | -13% | -14% |
| Accidente cerebrovascular | -42% | -18% | -27% | -15% | -27% | -23% |
| Infarto de miocardio | -14% | -13% | -12% | -24% | -17% | -18% |

Tomado de las referencias 21-28.

la terapia triple en la mayoría de los casos; sin embargo, debe tener en cuenta la condición de la evaluación clínica contrastando el riesgo isquémico vs el riesgo de sangrado.^{30,31,32}

La guía de la ESC 2020¹³ recomienda para la terapia antitrombótica dual en pacientes con fibrilación auricular la terapia triple estándar por solo una semana, con reducción significativa del tiempo de esta terapia triple, para hacerla posteriormente dual con un anticoagulante directo y un antiplaquetario (de elección clopidogrel) bajo una recomendación clase I.³³

TERAPIA ANTITROMBÓTICA EN EL ATAQUE CEREBROVASCULAR

Los antiagregantes plaquetarios en la prevención secundaria del ataque cerebrovascular isquémico han cambiado de manera contundente en la última década; la administración de la terapia antiplaquetaria dual se está volviendo cada vez más rutinaria, debido a la evidencia de estudios recientes que respaldan su prescripción.^{34,35}

Entre los principales estudios está el ensayo CHANCE, publicado en 2013, que evaluó la terapia antiplaquetaria dual: 75 mg de aspirina y clopidogrel con dosis de carga de 300 seguida de 75 mg al día, frente a la monoterapia con aspirina durante 21 días en pacientes solo en población asiática, en un ensayo doble ciego controlado con placebo, donde se evaluó a pacientes con ataques cerebrovasculares leves (NIHSS 3 puntos) o ataque isquémico transitorio de alto riesgo (puntuación ABCD mayor a 4) que no recibieron trombolíticos. Los resultados mostraron que el inicio temprano de la terapia antiplaquetaria dual dentro de las primeras 24 horas al evento isquémico disminuyó el riesgo del resultado combinado de ataque cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio o muerte por causas vasculares isquémicas (5 vs 6.5%, $p = 0.02$), con mayor de riesgo de sangrado; sin embargo, no fue estadísticamente significativo

(1.6 vs 2.3%, $p = 0.09$).^{36,37} Esto propuso un beneficio significativo neto, con un número necesario a tratar (NNT) de 29 en comparación con un número necesario para dañar (NND) de 124; todo esto implicó que las pautas de la AHA/ASA 2018 afirmaran que la administración de la terapia antiplaquetaria dual podría ser de beneficio en pacientes con ataques cerebrovasculares menores o ataque isquémico transitorio de alto riesgo para la prevención temprana en las primeras 24 horas.³⁷

Sin embargo, una de las principales controversias de esta conducta fue que los resultados no podían extrapolarse a una población general debido a que el estudio solo incluía pacientes chinos.^{34,36,38}

Ante la persistencia de la incógnita surgió el ensayo POINT que incluyó una población más heterogénea abarcando múltiples centros en Estados Unidos, Australia, Nueva Zelanda y Europa; este estudio también incluyó solo pacientes con ataques cerebrovasculares leves o AIT de alto riesgo, tuvo distribución al azar, fue doble ciego, controlado con placebo; los pacientes recibieron terapia antiplaquetaria dual en las primeras 24 horas posteriores al evento isquémico de la siguiente manera: terapia antiplaquetaria dual con 50 a 325 mg de aspirina más una dosis de carga de 600 mg seguida de la dosis de mantenimiento estándar, comparado con la monoterapia con aspirina más placebo. Sin embargo, el tiempo de terapia antiplaquetaria dual fue de 90 días a diferencia del estudio asiático en el que se comparó durante 21 días; los resultados fueron similares con reducción de riesgo combinado de accidente cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio o muerte por causas vasculares isquémicas en comparación con la monoterapia: 5 vs 6.5% con riesgo de sangrado estadísticamente significativo de 0.9 vs 0.4%.^{38,39}

Por tanto, la mayor parte de las recomendaciones, en general, incluye considerar el inicio de

terapia antiplaquetaria dual en pacientes con AIT de alto riesgo y en pacientes con ataque cerebrovascular isquémico con NIHSS menor a 3 durante 10 a 21 días que no recibieron alteplasa intravenosa (clase I, nivel A).^{35,37,40}

CONCLUSIONES

Cada vez existe mayor cantidad de evidencia con distribución al azar del régimen y duración óptimos de terapia antiplaquetaria dual, con tendencia a la duración en prevención secundaria cada vez más corta; sin embargo, ésta continúa siendo tema de discusión. A su vez, el ingreso de los NOAC como parte del arsenal a disposición en la prevención secundaria a largo plazo con resultados sorprendentes arrojados por la evidencia más reciente.

Se necesitan nuevos estudios que ayuden a identificar de mejor manera los regímenes de terapia antiplaquetaria dual/terapia antitrombótica y su duración para obtener resultados cada vez mejores, minimizando el riesgo de hemorragia.

REFERENCIAS

- Jakubowski JA, Winters KJ, Naganuma H, Wallentin L. Prasugrel: A Novel thienopyridine antiplatelet agent. A review of preclinical and clinical studies and the mechanistic basis for its distinct antiplatelet profile. *Cardiovasc Drug Rev* 2007; 25 (4): 357-74. doi: 10.1111/j.1527-3466.2007.00027.x.
- Mega JL, Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *Lancet* 2015; 386 (9990): 281-91. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60243-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60243-4).
- Comin J, Kallmes D. Clopidogrel (plavix). *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32 (11): 2002-4.
- Brilinta™ (ticagrelor) Tablets. *Pharm Ther*. abril de 2012;37(4 section 2):4-18.
- Cattaneo M, Faioni EM. Why does ticagrelor induce dyspnea? *Thromb Haemost* 2012; 108 (6): 1031-6. doi: 10.1160/TH12-08-0547.
- Feng KY, Mahaffey KW. Cangrelor in clinical use. *Future Cardiol* 2020; 16 (2): 89-102. doi: 10.2217/fca-2019-0095.
- Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2020; 42 (14): 1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2018; 39 (3): 213-60. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361 (11): 1045-57. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357 (20): 2001-15. DOI: 10.1056/NEJMoa0706482.
- Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2019; 381 (16): 1524-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1908973.
- Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013; 369 (11): 999-1010. DOI: 10.1056/NEJMoa1308075.
- Bavry A, Bhatt D. Short and optimal duration of dual antiplatelet therapy after everolimus-eluting cobalt-chromium stent-2 STOPDAPT-2. *American College of Cardiology*.
- Tanik VO, Cinar T, Arugaslan E, Karabag Y, Hayiroglu MI, Cagdas M, et al. The predictive value of PRECISE-DAPT score for in-hospital mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Angiology* 2019; 70 (5): 440-7. doi: 10.1177/0003319718807057.
- Costa F, Klavereen D van, James S, Heg D, Räber L, Feres F, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017; 389 (10073): 1025-34. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30397-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30397-5).
- Bi S, Zhao Y, Peng Q, Liu W, Zhang G, Zhang C. Contradictions between DAPT and PRECISE-DAPT scores with the severity of coronary lesion in acute coronary syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99 (16): e19699. doi: 10.1097/MD.00000000000019699.
- Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and Aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354 (16): 1706-17. DOI: 10.1056/NEJMoa060989.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372 (19): 1791-800. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020446>.
- Blin P, Dureau-Pournin C, Lassalle R, Jové J, Thomas-Delecourt F, Droz-Perroteau C, et al. Outcomes in patients after myocardial infarction similar to those of the PEGASUS-TIMI 54 trial: A cohort study in the French national claims

- database. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83 (9): 2056-65. doi: 10.1111/bcp.13291.
20. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366 (1): 9-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1112277.
 21. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377 (14): 1319-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118.
 22. Steffel J, Eikelboom JW, Anand SS, Shestakovska O, Yusuf S, Fox KAA. The COMPASS Trial: Net clinical benefit of low-dose rivaroxaban plus aspirin as compared with aspirin in patients with chronic vascular disease. *Circulation* 2020; 142 (1): 40-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046048.
 23. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385 (9976): 1397-405. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4.
 24. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388 (10059): 2532-61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5).
 25. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387 (10022): 957-67. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
 26. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006; 368 (9535): 581-8. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69201-5.
 27. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373 (22): 2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
 28. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379 (22): 2097-107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174.
 29. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64 (21): e1-76. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000041>.
 30. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375 (25): 2423-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1611594.
 31. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377 (16): 1513-24. DOI: 10.1056/NEJMoa1708454.
 32. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380 (16): 1509-24. DOI: 10.1056/NEJMoa1817083.
 33. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
 34. Ringler J, Steck M, Shah SP, Chester KW. Indications and evidence for dual antiplatelet therapy after acute ischemic stroke. *Crit Care Nurs Q* 2020; 43 (2): 122-37. DOI: 10.1097/CNQ.0000000000000298.
 35. Prasad K, Siemieniuk R, Hao Q, Guyatt G, O'Donnell M, Lytvyn L, et al. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel for acute high risk transient ischaemic attack and minor ischaemic stroke: a clinical practice guideline. *BMJ* 2018; 363: k5130. doi: 10.1136/bmj.k5130.
 36. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013; 369 (1): 11-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1215340.
 37. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49 (3). doi: 10.1161/STR.0000000000000158.
 38. Pan Y, Elm JJ, Li H, Easton JD, Wang Y, Farrant M, et al. Outcomes associated with clopidogrel-aspirin use in minor stroke or transient ischemic attack: A Pooled analysis of Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Non-Disabling Cerebrovascular Events (CHANCE) and Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) Trials. *JAMA Neurol* 2019; 76: 1466-1473. doi: 10.1001/jamaneuro.2019.2531.
 39. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med* 2018; 379 (3): 215-25. DOI: 10.1056/NEJMoa1800410.
 40. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50 (12). <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>.