

Klopidogrel – co nowego w medycynie?

Clopidogrel – what is new in medicine?

Filip M. Szymański

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Klopidogrel jest jednym z najczęściej stosowanych leków przeciwplatekcyjnych wskazanym do stosowania w bardzo wielu jednostkach chorobowych. Jego różnorodne, udowodnione w badaniach klinicznych, korzystne działania zaowocowały wpisaniem klopidogrelu do wytycznych dotyczących leczenia wielu chorób, na czele z chorobą wieńcową i chorobami tętnic obwodowych. Jednak nawet najbardziej aktualne wytyczne nie obejmują wszystkich nowych pozycji piśmiennictwa, w których jest mowa o znaczeniu klopidogrelu w leczeniu. Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie najnowszych doniesień naukowych dotyczących klopidogrelu.

Słowa kluczowe: klopidogrel, leki przeciwplatekowe, wytyczne

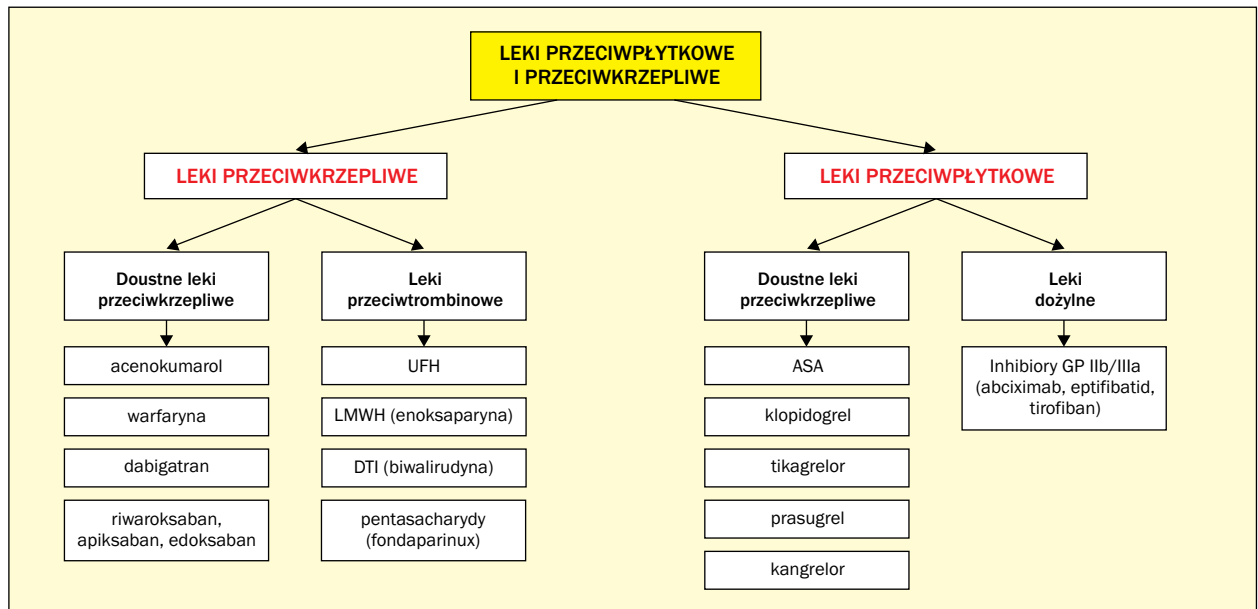
Przedrukowano za zgodą z: Choroby Serca i Naczyń 2017; 14 (5): 315–320

Wprowadzenie

W leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego bardzo wiele jednostek wymaga stosowania leczenia przeciwkrzepegowego. Obecnie wśród dostępnych leków przeciwkrzepegowych występuje bardzo wiele substancji istotnie się różniących nie tylko wskazaniami do stosowania, ale także właściwościami farmakologicznymi i wpływem na rokowanie leczonych pacjentów (ryc. 1). Jedną z głównych grup leków stanowią leki przeciwplatekowe na czele z inhibitorami P2Y₁₂. Wśród nich można odnaleźć wiele nowo wprowadzonych substancji, takich jak kangrelor czy tikagrelor, ale także substancje wprowadzone do stosowania nieco wcześniej, ale wciąż powszechnie stosowane, takie jak klopidogrel. Co więcej, w ostatnim czasie coraz więcej uwagi jest poświęcane klopidogrelowi i wydaje się, że, mimo wprowadzenia do leczenia nowych molekuł, dobrze znany klopidogrel zyskuje coraz większe znaczenie ugruntowane w nowych wytycznych towarzystw naukowych [1].

Klopidogrel – właściwości farmakologiczne i kliniczne

Klopidogrel zalicza się do leków przeciwplatekcyjnych, które są pochodnymi tienopiryny. Mechanizm działania klopidogrelu polega na tym, że hamuje on agregację płytek krwi zależną od platekowego receptora adenylo-5'-difosforanu. Działanie leku pojawia się niedługo po jego podaniu, ale jego siła narasta stopniowo i osiąga stan równowagi między 3. i 7. dniem stosowania leku; w tym stanie czynność płytek jest zahamowana w 40–60%. Klopidogrel jest przeznaczony do podawania doustnego, dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego i ulega metabolizmowi w wątrobie. Aktywny metabolit klopidogrelu powstaje w procesie utleniania i hydrolizy leku. Procesy te zależą od izoenzymów 2B6 i 3A4 (oraz, w mniejszym stopniu, od 1A1, 1A2 i 2C19), dlatego w przypadku jego podawania z innymi lekami wpływającymi na cytochrom P450 należy uwzględnić ryzyko potencjalnego wystąpienia interakcji. Klopidogrel



Rycina 1. Podział stosowanych obecnie leków przeciwzakrzepowych; UFH (*unfractionated heparin*) – heparyna niefrakcjonowana; LMWH (*low-molecular weight heparin*) – heparyna drobnocząsteczkowa; DTI (*direct thrombin inhibitor*) – bezpośredni inhibitor trombiny; ASA (*acetylsalicylic acid*) – kwas acetylosalicylowy; GP – glikoproteina

jest wydalany z moczem (w ok. 50%) i kałem (w ok. 50%); okres jego półtrwania w surowicy wynosi około 8 godzin.

Wskazania do stosowania kłopidogrelu obejmują profilaktykę przeciwzakrzepową u osób dorosłych z objawową miażdżycą manifestującą się jako: zawał serca, udar niedokrwienny mózgu, choroba tętnic obwodowych, choroba wieńcowa wymagająca rewaskularyzacji i tym podobne. Tym niemniej, w ostatnich latach pozycja tego leku została nieco zachwiana przez inne leki, takie jak tikagrelor czy prasugrel, co skutkowało przejściowym osłabieniem pozycji kłopidogrelu w wytycznych dotyczących niektórych schorzeń, takich jak ostre zespoły wieńcowe (ACS, *acute coronary syndrome*). Wydaje się jednak, że zarówno najnowsze wytyczne z ostatnich kilkunastu miesięcy, jak i nowe badania kliniczne wskazują, że miejsce kłopidogrelu w farmakoterapii jeszcze przez długie lata będzie bardzo silne, a sam lek przynosi bardzo duże korzyści kliniczne w wielu grupach pacjentów.

Miejsce kłopidogrelu w najnowszych wytycznych towarzystw naukowych

Z danych dotyczących sprzedaży poszczególnych leków przeciwplatek w Polsce wynika, że liczba sprzedawanych opakowań kłopidogrelu wielokrotnie przewyższa liczbę sprzedawanych opakowań tikagreloru czy prasugrelu. Częściowo jest to efekt bardzo mocnej pozycji wspomnianej molekuly w wytycznych towarzystw naukowych.

Kłopidogrel oceniano w kilku dużych, randomizowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby,

kontrolowanych placebo, wieloośrodkowych badaniach klinicznych. Leczenie tym lekiem przez 1–3 lata w badaniu CAPRIE (*A randomised, blinded trial of clopidogrel vs. aspirin in patients at risk of ischaemic events*) wiązało się ze skromną, lecz statystycznie istotną przewagą nad kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*) w zmniejszaniu częstości niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z niedawno przeżytym zawałem serca, niedawnym udarem mózgu lub rozpoznaną chorobą tętnic obwodowych (PAD, *peripheral artery diseases*) [2]. W badaniu CURE (*Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events*) wczesne i długotrwałe stosowanie kłopidogrelu i ASA przez okres do 1 roku wiązało się ze znacznym obniżeniem ryzyka występowania niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych (np. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru mózgu) w porównaniu z monoterapią ASA u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST [3]. W badaniu COMMIT (*National Cancer Institute's Community Intervention Trial for Smoking Cessation*) pacjenci zgłaszający się w ciągu 24 godzin od pojawienia się objawów zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*), których poddano randomizacji do krótkotrwałego leczenia (np. 4 tygodnie) kłopidogrelem i ASA, cechował znacznie niższy współczynnik ryzyka zgonu oraz złożonego punktu końcowego – zgonu, zawału serca lub udaru mózgu – niż tych, których poddano randomizacji do leczenia samym ASA [4]. W badaniu CLARITY-TIMI 28 (*Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 28*) przeprowadzonym u pacjentów,

którzy przybyli do szpitala w ciągu 12 godzin od wystąpienia STEMI i zostali uznani za kandydatów do koronarografii, wykazano wyraźne zmniejszenie częstości występowania zamknięcia tętnicy dozwolowej, ponownego zawału serca lub zgonu u pacjentów objętych randomizacją do krótkotrwałego leczenia kłopidogrelem (np. ≤ 8 dni, w tym dawka nasycająca) oprócz standardowej terapii (w tym ASA, trombolitycznego i w razie potrzeby heparyny) w porównaniu z tymi, których poddano wyłącznie standardowej terapii [5]. Zasadniczo wszyscy pacjenci (99,7%) w badaniu CLARITY-TIMI 28 otrzymywali terapię trombolityczną, natomiast tromboliza nie była wymagana w badaniu COMMIT i tylko około połowę chorych objęto taką terapią. Przeprowadzono również prospektywne analizy pacjentów poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) w ramach badań CURE i CLARITY-TIMI 28. Wyniki PCI-CURE u osób z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST wykazały, że stosowanie kłopidogrelu i ASA wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego – zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub pilnej rewaskularyzacji naczynia dozwolowego w ciągu 30 dni od PCI – w porównaniu z monoterapią ASA. Długoterminowe ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (średni okres obserwacji 8 miesięcy) również uległo znacznemu obniżeniu w przypadku stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej (DAPT, *dual antiplatelet therapy*). Wyniki PCI-CLARITY u pacjentów ze STEMI dowiodły, że randomizacja do leczenia kłopidogrelem (oprócz standardowej terapii) wiązała się ze znacznym zmniejszeniem częstości występowania pierwotnego złożonego punktu końcowego – zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, nawracającego zawału serca lub udaru mózgu od czasu PCI do 30 dni po randomizacji.

Oprócz tych analiz, przeprowadzonych wśród pacjentów poddawanych PCI, w badaniu CREDO (*Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation*) [6] porównywano wcześnie i długotrwałe stosowanie kłopidogrelu i ASA przez 1 rok z krócej stosowaną DAPT (28 dni, począwszy od PCI), a następnie tylko ASA do końca badania. Pacjentów z pierwszej grupy charakteryzowała znacznie mniejsza częstość występowania zdarzeń obejmujących złożony punkt końcowy pod postacią zgonu, zawału serca lub udaru mózgu. Badanie CREDO było jedynym dużym prospektywnym badaniem z zastosowaniem kłopidogrelu w planowej PCI. Niestety, mniej korzystne okazały się wyniki badania MATCH (*Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients*) [7], z udziałem pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z niedawnym udarem niedokrwinnym lub przemijającym napadem niedokrwinnym, oraz badania CHARISMA (*Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance*) [8], którym objęto pacjentów z klinicznie objawową chorobą układu sercowo-naczyniowego lub obciążonych wieloma

czynnikami ryzyka. W badaniu MATCH łączne stosowanie kłopidogrelu i ASA przez 18 miesięcy wiązało się z nieistotnym ograniczeniem występowania złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego, tj.: niedokrwinnego udaru mózgu, zawału serca, zgonu lub ponownej hospitalizacji z powodu ostrego niedokrwienia, w porównaniu z terapią samym kłopidogrelem, ale reżim DAPT wiązał się również ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zagrażającego życiu lub poważnego krwawienia. Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 28 miesięcy w badaniu CHARISMA pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej kłopidogrel i ASA wykazywali nieistotne obniżenie ryzyka wystąpienia pierwotnego złożonego punktu końcowego – zawału serca, udaru mózgu lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych – w porównaniu z osobami otrzymującymi tylko ASA. Wystąpił jednak również nieistotny wzrost ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych i znaczny wzrost śmiertelności w przypadku stosowania DAPT w podgrupie pacjentów bez udokumentowanej choroby układu sercowo-naczyniowego, co sugeruje, że kłopidogrel i ASA nie powinny być stosowane w pierwotnej profilaktyce chorób układu sercowo-naczyniowego.

Podsumowane wyżej badania przełożyły się na wpisanie kłopidogrelu do wytycznych. W odniesieniu do leczenia choroby wieńcowej połączenie kłopidogrelu z ASA jest zalecane w przypadku niedostępności tikagreloru lub prasugrelu [9]. Dodano następujący zapis: „DAPT w postaci ASA i tikagreloru lub prasugrelu (lub kłopidogrelu, jeśli tikagrelor lub prasugrel nie są dostępne lub są przeciwwskazane) zalecana jest przez 12 miesięcy po PCI, chyba że istnieją przeciwwskazania, takie jak nadmierne ryzyko krwawienia” [9].

W wytycznych dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego podtrzymano zaprezentowane wyżej zalecenia dotyczące leczenia przeciwplatekowego oraz stosowania kłopidogrelu we wskazaniach dotyczących choroby wieńcowej – zarówno stabilnej, jak i ACS. Dodano jednocześnie zalecenie stosowania kłopidogrelu w prewencji wtórnej u pacjentów po udarze mózgu, zgodnie z którym leczenie ASA lub ASA i kłopidogrelem zaleca się w prewencji u pacjentów z niekardiogenym udarem mózgu [10].

Istotnie umocniono pozycję kłopidogrelu w wytycznych dotyczących PAD [11]. U pacjentów z rozpoznaną chorobą tętnic szyjnych (zwężenie $> 50\%$), niezależnie od tego, czy jest ona objawowa, należy rozważyć dożywnie leczenie jednym lekiem przeciwplatekowym. Preferuje się ASA, natomiast kłopidogrel (75 mg) stanowi alternatywę u pacjentów nietolerujących ASA. Po stentowaniu tętnic szyjnych zaleca się DAPT z zastosowaniem kłopidogrelu w połączeniu z ASA przez miesiąc, a następnie jeden lek przeciwplatekowy (ASA lub kłopidogrel) dożywnie. U pacjentów poddawanych chirurgicznemu udrażnianiu tętnic szyjnych stosuje się jeden lek przeciwplatekowy (ASA lub kłopidogrel) do końca życia.

U pacjentów z chorobą tętnic kończyn dolnych niewymagających leczenia przeciwkrzepliwego leczenie przeciwplatekowe powinno być stosowane tylko u tych osób, u których występują objawy choroby lub tych, których poddano rewaskularyzacji. U pacjentów z objawami, bez rewaskularyzacji zaleca się dożywotnie stosowanie jednego leku przeciwplatekowego. W tegorocznych wytycznych po raz pierwszy dodano zapis o preferowaniu kłopidogrelu przed ASA w tym wskazaniu. Z kolei u pacjentów poddawanych przezskórnej rewaskularyzacji z implantacją stentu zaleca się DAPT (ASA + kłopidogrel) przez miesiąc, a następnie stosowanie jednego leku przeciwplatekowego dożywotnio. Z kolei u pacjentów leczonych chirurgicznie zaleca się rozważenie stosowania jednego leku przeciwplatekowego lub (w przypadku autologicznego pomostowania żylnego poniżej poziomu pachwiny) doustnego antykoagulantu (OAC, *oral anticoagulant*) dożywotnio.

Z kolei u pacjentów wymagających doustnej antykoagulacji podstawą leczenia jest zawsze OAC, natomiast lek przeciwplatekowy powinno się dołączyć do leczenia wyłącznie u pacjentów poddawanych rewaskularyzacji przezskórnej. Należy rozważyć dodanie ASA lub kłopidogrelu do OAC przez co najmniej 1 miesiąc od rewaskularyzacji wewnątrznaczyniowej, jeśli ryzyko krwawienia jest niskie w porównaniu z ryzykiem zakrzepnięcia stentu/graftu. Można rozważyć łączenie OAC i jednego leku przeciwplatekowego na czas ponad 1 miesiąca u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem niedokrwienia lub w przypadku wskazań do długotrwałego stosowania pojedynczej terapii przeciwplatekowej (SAPT, *single antiplatelet therapy*).

Kłopidogrel — co nowego? (I czego jeszcze nie ma w wytycznych?)

We wspomnianych wytycznych nie wymieniono jednak wszystkich badań naukowych, zwłaszcza najnowszych, w których udokumentowano jeszcze korzystniejsze rokowanie związane ze stosowaniem kłopidogrelu.

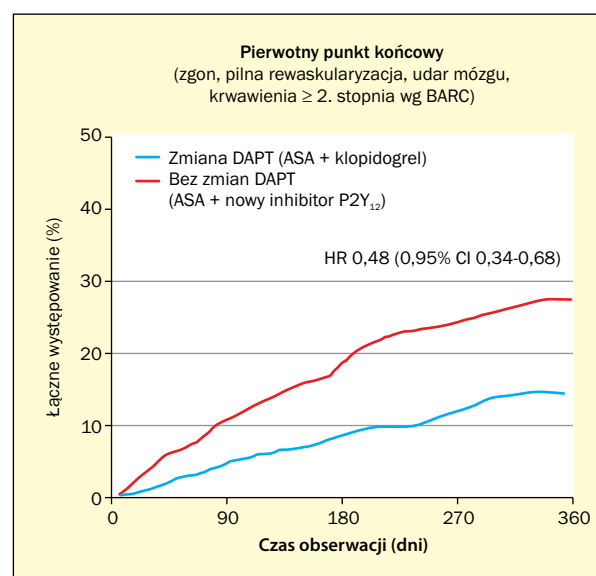
Kłopidogrel w badaniu TOPIC

Celem badania TOPIC (*Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary Syndrome*) była ocena korzyści z zamiany DAPT z połączenia ASA z nowszym inhibitorem P2Y₁₂ na ASA i kłopidogrel 1 miesiąc po ACS. W tym celu przeprowadzono otwarte, randomizowane badanie [12]. U pacjentów przyjętych z ACS wymagającym interwencji wieńcowej wyjściowo zastosowano ASA oraz nowszy inhibitor P2Y₁₂ i jeśli po 1 miesiącu leczenia nie doznali zdarzeń niepożądanych, to przypisywano ich do przejścia na jeden z dwóch schematów leczenia — ASA i kłopidogrel (grupa zamiany DAPT) lub kontynuacji schematu leczenia (bez zmian DAPT). Pierwszorzędnym punktem końcowym było połączenie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, pilnej rewaskularyzacji, udaru mózgu i poważnego krwawienia w czasie 1 roku po ACS.

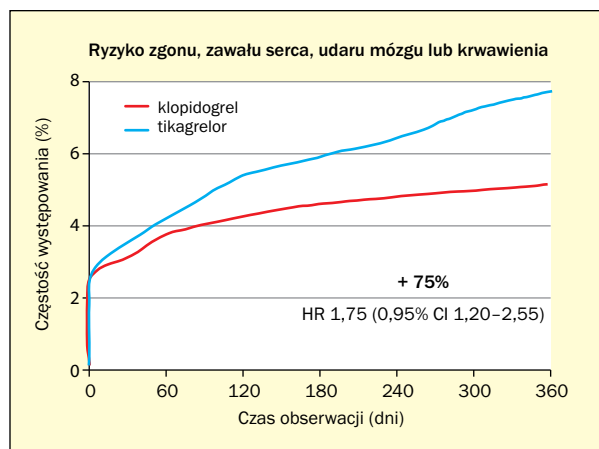
Randomizacji i analizie poddano 645 pacjentów (322 pacjentów ze zmienioną DAPT i 323 z grupy niezmienionej DAPT). Pierwotny punkt końcowy wystąpił u 43 (13,4%) pacjentów w grupie ze zmienioną DAPT i u 85 (26,3%) pacjentów w grupie, w której DAPT nie zmieniono (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,48, 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] [0,34–0,68]; $p < 0,01$). Nie odnotowano istotnych różnic w zakresie punktów końcowych związanych z niedokrwieniem, natomiast krwawienie wystąpiło u 13 (4,0%) pacjentów w grupie ze zmienioną DAPT i u 48 (14,9%) w grupie z niezmienioną DAPT (HR 0,30, 95% CI [0,18–0,50]; $p < 0,01$). Podsumowując, zmiana DAPT na kłopidogrel z ASA jest korzystniejsza od niezmienionej strategii DAPT w zapobieganiu powikłaniom krwotocznym bez zwiększenia ryzyka zdarzeń niedokrwienych u pacjentów po ACS (ryc. 2).

Kłopidogrel w badaniu CHANGE DAPT

Celem badania CHANGE DAPT (*Clopidogrel or ticagrelor in acute coronary syndrome patients treated with newer-generation drug-eluting stents*) była ocena bezpieczeństwa i skuteczności stosowania schematu DAPT opartego na tikagrelorze zamiast kłopidogrelu u pacjentów z ACS leczonych za pomocą PCI z implantacją stentu uwalniającego leki (DES, *drug-eluting stent*) nowej generacji [13]. Badanie to obejmowało 2062 kolejnych pacjentów i oceniano w nim pierwotny złożony punkt końcowy obejmujący niepożądane zdarzenia kliniczne i mózgowie (zgon, zawał serca, udar mózgu lub poważne krwawienie). Kłopidogrelem i tikagrelorlem leczono odpowiednio 1009 i 1053 pacjentów. Pacjenci



Rycina 2. Wyniki badania TOPIC; BARC — *Bleeding Academic Research Consortium*; DAPT (*dual antiplatelet therapy*) — podwójne leczenie przeciwplatekowe; ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; CI (*confidence interval*) — przedział ufności (opracowano na podstawie [12])



Rycina 3. Wyniki badania CHANGE DAPT; HR (*hazard ratio*) – współczynnik ryzyka; CI (*confidence interval*) – przedział ufności (opracowano na podstawie [13])

z grupy przyjmującej tikagrelor byli nieco starsi, przeszli mniej zabiegów z dostępu udowego i rzadziej otrzymywali inhibitor glikoproteiny IIb/IIIa. W grupie tej roczna częstość występowania niekorzystnych incydentów była wyższa

(5,1% v. 7,8%, HR 1,53 [95% CI: 1,08–2,17]; $p = 0,02$). U pacjentów leczonych tikagrelorem wystąpiło także więcej poważnych krwawień (1,2% v. 2,7% w grupie leczonej klopidogrelem; $p = 0,02$), nie obserwowano natomiast korzyści pod względem występowaniu niedokrwiennych punktów końcowych. Badanie CHANGE DAPT obejmowało niewyselekcjonowaną, rzeczywistą grupę pacjentów i udowodniono w nim, że zalecany pierwotny schemat dawkowania DAPT oparty na tikagrelorze wiązał się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych u kolejnych pacjentów z ACS leczonych DES nowej generacji (ryc. 3).

Podsumowanie

Podsumowując, klopidogrel jest jednym z najlepiej przebadanych i najszerzej stosowanych leków przeciwplateletowych. Jego skuteczność i bezpieczeństwo przebadano w wielu analizach klinicznych, co pozwala być pewnym jego ugruntowanej pozycji w leczeniu różnorodnych grup pacjentów. Co więcej, w coraz nowszych wytycznych i badaniach naukowych potwierdza się, że pozycja klopidogrelu w lecznictwie nie tylko w najbliższych latach nie osłabnie, ale też liczba pacjentów, u których występują wskazania do jego stosowania, może się istotnie zwiększyć.

Abstract

Clopidogrel is one of the most commonly used antiplatelet drugs, with indications for use in a large number of disease entities. Its various, proven in clinical trials beneficial effects resulted in the inclusion of clopidogrel into guidelines for the treatment of many diseases, including coronary heart disease and peripheral artery diseases. Nevertheless, even the most current guidelines do not cover all new references to the importance of clopidogrel in medicine. This paper aims to present the latest scientific reports on clopidogrel.

Key words: clopidogrel, antiplatelet agents, guidelines

Piśmiennictwo

1. Plosker GL, Lyseng-Williamson KA. Clopidogrel: a review of its use in the prevention of thrombosis. *Drugs*. 2007; 67(4): 613–646, indexed in Pubmed: [17352522](#).
2. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996; 348(9038): 1329–1339, indexed in Pubmed: [8918275](#).
3. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. 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(7): 494–502, doi: [10.1056/NEJMoa010746](#), indexed in Pubmed: [11519503](#).
4. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. 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(9497): 1607–1621, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)67660-X](#), indexed in Pubmed: [16271642](#).
5. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005; 352(12): 1179–1189, doi: [10.1056/NEJMoa050522](#), indexed in Pubmed: [15758000](#).
6. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288(19): 2411–2420, indexed in Pubmed: [12435254](#).
7. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. MATCH Investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients

- (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364(9431): 331–337, doi: [10.1016/S0140-6736\(04\)16721-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16721-4), indexed in Pubmed: [15276392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15276392/).
8. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006; 354(16): 1706–1717, doi: [10.1056/NEJMoa060989](https://doi.org/10.1056/NEJMoa060989), indexed in Pubmed: [16531616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16531616/).
 9. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. ESC Scientific Document Group, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1093/eurheartj/ehx419](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419), indexed in Pubmed: [28886622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886622/).
 10. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016; 37(29): 2315–2381, doi: [10.1093/eurheartj/ehw106](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106), indexed in Pubmed: [27222591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27222591/).
 11. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO), the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1093/eurheartj/ehx095](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095), indexed in Pubmed: [28886620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886620/).
 12. Deharo P, Quilici J, Camoin-Jau L, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J*. 2017; 38(41): 3070–3078, doi: [10.1093/eurheartj/ehx175](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx175), indexed in Pubmed: [28510646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28510646/).
 13. Zocca P, van der Heijden LC, Kok MM, et al. Clopidogrel or ticagrelor in acute coronary syndrome patients treated with newer-generation drug-eluting stents: CHANGE DAPT. *EuroIntervention*. 2017; 13(10): 1168–1176, doi: [10.4244/EIJ-D-17-00634](https://doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00634), indexed in Pubmed: [29151439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29151439/).