

Terapia Antiplaquetária Dupla Combinada em Pacientes com Doença Arterial Coronariana em uma População na Turquia: DAPT-TR

Fixed-Dose Antiplatelet Dual Combination in Patients with Coronary Artery Disease in Turkish Population: DAPT-TR

Ahmet Öz,¹ Kenan Toprak,² Ertan Aydin,³ İbrahim Saraç,⁴ Mustafa Doğduş,⁵ Selçuk Opan,⁶ Mustafa Yenerçay,⁷ Mustafa Begenc Tascanov,² Ömer Kümet,⁸ Miraç Karaağaç,⁹ Murat Özmen,⁴ Bektaş Murat,¹⁰ Ömer Kertmen,¹¹ Özkan Bekler,¹² Sinan İnci,¹³ Mustafa Ahmet Huyut,¹⁴ Ahmet Özderya,¹⁵ Fahri Er,¹⁶ Mustafa Duran,¹⁷ İsa Ardahanlı,¹⁸ Mehmet Memduh Baş,¹⁹ Tuncay Güzel,²⁰ Gökhan Ceyhan,²¹ İbrahim Halil Özdemir,²² Mehmet Burak Özen,²² Ramazan Gündüz,²² Aslan Erdoğan,²³ İlyas Çetin,²³ Veysel Özgür Barış,²⁴ Çağrı Yayla,²⁵ Medeni Karaduman,²⁶ Lütfü Aşkın,²⁷ Lütfü Bekar,²⁸ Okan Tanrıverdi,²⁹ Eyüp Özkan,²³ Emrah Yeşil,³⁰ Serhat Çalışkan,³¹ Zülfiye Kuzu,³² Berat Uğuz,³³ Ferit Büyük,³⁴ Ayşegül Ülgen Kunak,³⁵ Selda Murat,³⁶ Serkan Asil,³⁷ Özkan Kayhan,³⁸ Emrah Erdoğan,³⁹ Ramazan Duz,³⁹ Fahrettin Katkat,⁴⁰ Tuba Ekin,⁴¹ Ersin İbişoğlu,²³ Bilge Nazar Ateş,⁴² Burak Ayça,⁴⁰ Asım Oktay Ergene,⁴³ Mehdi Zoghi⁴⁴

Department of Cardiology, Health Science University, Istanbul Training and Research Hospital,¹ Istanbul - Turquia
 Harran University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology,² Sanliurfa - Turquia
 Giresun Training and Research Hospital, Department of Cardiology,³ Giresun - Turquia
 Erzurum City Hospital, Department of Cardiology,⁴ Erzurum - Turkey
 Uşak University Training and Research Hospital, Department of Cardiology,⁵ Usak - Turquia
 Sanliurfa Training and Research Hospital, Department of Cardiology,⁶ Şanlıurfa - Turquia
 Samsun University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology,⁷ Samsun - Turquia
 Van Training and Research Hospital, Department of Cardiology,⁸ Van - Turquia
 İnönü University Turgut Özal Tıp Merkezi Training and Research Hospital, Department of Cardiology,⁹ Malatya - Turquia
 Eskişehir City Hospital, Department of Cardiology,¹⁰ Eskişehir - Turquia
 Amasya University Sabuncuoğlu Şerefeddin Training and Research Hospital, Department of Cardiology,¹¹ Amasya - Turquia
 Mustafa Kemal University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology,¹² Hatay - Turquia
 Aksaray University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology,¹³ Aksaray - Turquia
 İstanbul Prof.Dr.Cemil Taşcıoğlu City Hospital, Department of Cardiology,¹⁴ İstanbul - Turquia
 Trabzon Kanuni Training and Research Hospital, Department of Cardiology,¹⁵ Trabzon - Turquia
 Ağrı Training and Research Hospital, Department of Cardiology,¹⁶ Ağrı - Turquia
 Konya City Hospital, Department of Cardiology,¹⁷ Konya - Turquia
 Bilcecik Şeyh Edeballi University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology,¹⁸ Bilecik - Turquia
 Private Meydan Hospital, Department of Cardiology,¹⁹ Şanlıurfa - Turquia
 Gazi Yaşargil Training and Research Hospital, Department of Cardiology,²⁰ Diyarbakır - Turquia
 Atatürk University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology,²¹ Erzurum - Turquia
 Manisa City Hospital, Department of Cardiology,²² Manisa - Turquia
 Başakşehir Çam ve Sakura City Hospital, Department of Cardiology,²³ İstanbul - Turquia
 Gaziantep Dr. Ersin Arslan Training and Research Hospital, Department of Cardiology,²⁴ Gaziantep - Turquia
 Ankara Bilkent City Hospital, Department of Cardiology,²⁵ Ankara - Turquia
 Van Yüzüncü Yıl University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology,²⁶ Van - Turquia
 Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology,²⁷ Gaziantep - Turquia
 Hitit University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology,²⁸ Çorum - Turquia
 Adıyaman University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology,²⁹ Adıyaman - Turquia
 Mersin University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology,³⁰ Mersin - Turquia
 Bahçelievler State Hospital, Department of Cardiology,³¹ İstanbul - Turquia
 Kayseri City Hospital, Department of Cardiology,³² Kayseri - Turquia
 Bursa City Hospital, Department of Cardiology,³³ Bursa - Turquia
 Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Department of Cardiology,³⁴ İstanbul - Turquia
 Bandırma Training and Research Hospital, Department of Cardiology,³⁵ Balıkesir - Turquia
 Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology,³⁶ Eskişehir - Turquia

Correspondência: Ahmet Öz •

Istanbul Training and Research Hospital - İstanbul İstanbul 34100 - Turquia

E-mail: drozahmet@gmail.com

Artigo recebido em 24/03/2024, revisado em 04/06/2024, aceito em 31/07/2024

Editor responsável pela revisão: Gláucia Maria Moraes de Oliveira

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20240202>

Gülhane Training and Research Hospital, Department of Cardiology,³⁷ Ankara - Turquia
Kepez State Hospital, Department of Cardiology,³⁸ Antalya - Turquia
Van Yüzüncü Yıl University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology,³⁹ Van - Turquia
İstanbul Training and Research Hospital, Department of Cardiology,⁴⁰ İstanbul - Turquia
Kırşehir Ahi Evran University Training and Research Hospital, Department of Cardiology,⁴¹ Kırşehir - Turquia
Ankara University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology,⁴² Ankara - Turquia
Dokuz Eylül University, Department of Cardiology,⁴³ İzmir - Turquia
Ege University, Department of Cardiology,⁴⁴ İzmir - Turquia

Resumo

Fundamento: A Terapia Antiplaquetária Dupla (DAPT, do inglês *dual antiplatelet therapy*) é o tratamento de escolha para pacientes com síndromes coronarianas agudas e crônicas, uma vez que ela reduz mortalidade e previne complicações trombóticas recorrentes. A avaliação da carga isquêmica e do risco de sangramento é crucial na escolha da DAPT e de sua duração.

Objetivos: O objetivo de nosso estudo foi conduzir um acompanhamento clínico prospectivo de pacientes recebendo terapia combinada (AAS 75mg + clopidogrel 75 mg). Nosso estudo é um estudo multicêntrico, transversal, observacional, do tipo coorte.

Métodos: Foram incluídos 1500 pacientes que iniciaram DAPT combinada para o tratamento de síndrome coronariana aguda ou síndrome coronariana crônica. Os desfechos primários foram internação hospitalar por qualquer motivo, internação por causa cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, trombose de *stent*, revascularização de vaso alvo e sangramento; os desfechos secundários foram morte por qualquer razão ou por causa cardiovascular e acidente vascular cerebral. O nível de significância adotado na análise estatística foi 5%.

Resultados: A idade mediana foi 63 anos; 78,5% dos pacientes estavam recebendo DAPT por síndrome coronariana aguda. As taxas de internação por causas cardiovasculares, de infarto agudo do miocárdio, de trombose de *stent* e de revascularização de vaso alvo foram 7,9%, 2,3%, 1,3% e 4,2%, respectivamente. Enquanto a taxa de sangramento segundo a escala BARC tipo 1 foi de 3,3%, a taxa de sangramento BARC tipo 5, 3, ou 2 foi 0,6%. As taxas dos desfechos secundários foram por qualquer razão, morte por causa cardiovascular e acidente vascular cerebral foram 0,5%, 0,3% e 0,3%, respectivamente.

Conclusão: Nosso estudo mostrou que a DAPT em regime combinado de doses fixas de AAS e clopidogrel é eficaz e seguro em pacientes com síndrome coronariana aguda ou crônica adequadamente selecionados.

Palavras-chave: Terapia Antiplaquetária Dupla; Hemorragia, Trombose.

Abstract

Background: Dual antiplatelet therapy (DAPT) is the treatment of choice for patients with acute and chronic coronary syndromes as it reduces mortality and prevents recurrent thrombotic complications. The assessment of both ischaemic burden and bleeding risk is crucial in deciding which DAPT to choose and how long it should be continued.

Objectives: The aim of our study was to perform prospective clinical follow-up of patients receiving fixed-dose combination therapy (ASA 75 mg + clopidogrel 75 mg). Our study is a multicentric, cross-sectional, observational, cohort study.

Methods: A total of 1500 patients who were started on fixed-dose combination DAPT for acute or chronic coronary syndrome were included in the study. Primary endpoints were hospitalization for any reason, hospitalization for cardiovascular cause, acute myocardial infarction, *stent* thrombosis, target vessel revascularization and bleeding; the secondary endpoints were death for any reason or cardiovascular cause and stroke. The significance level adopted in the statistical analysis was 5%.

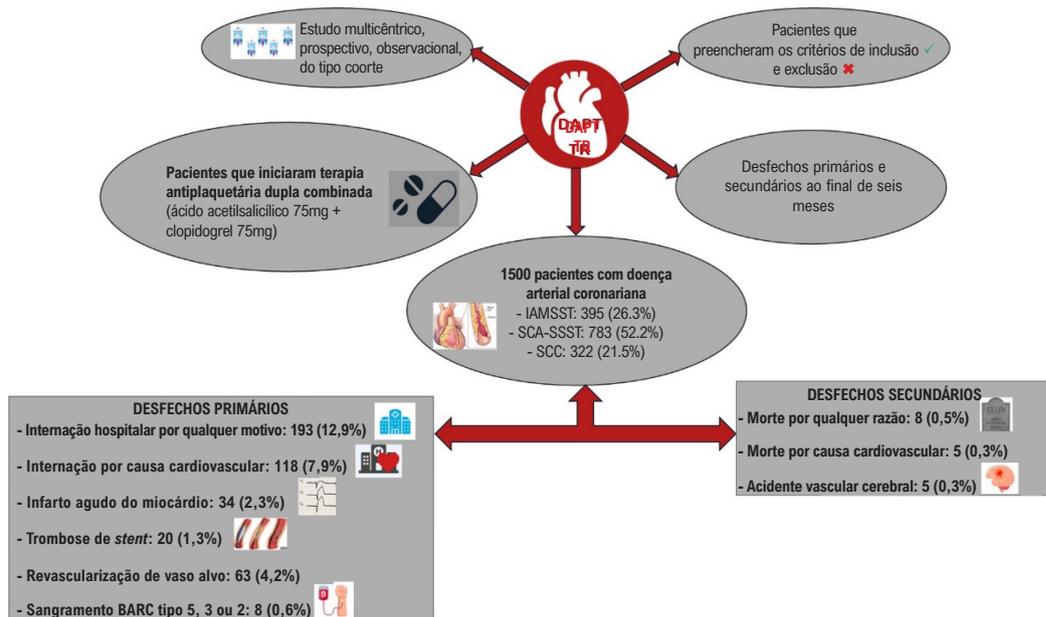
Results: Median age was 63 years; 78.5% of the patients were receiving DAPT treatment for acute coronary syndrome. The rates of hospitalization for cardiovascular reasons, acute myocardial infarction, *stent* thrombosis and target-vessel revascularization were 7.9%, 2.3%, 1.3% and 4.2%, respectively. While the rate of BARC type 1 bleeding was 3.3%, the rate of BARC type 5, 3, or 2 bleeding was 0.6%. The secondary endpoints which were death from any cause, cardiovascular death and stroke were 0.5%, 0.3% and 0.3%, respectively.

Conclusion: Our study shows that fixed-dose combination therapy is effective and safe in appropriately selected patients with acute or chronic coronary syndromes.

Keywords: Dual Anti-Platelet Therapy; Hemorrhage; Thrombosis.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Figura Central: Terapia Antiplaquetária Dupla Combinada em Pacientes com Doença Arterial Coronariana em uma População na Turquia: DAPT-TR



Arq Bras Cardiol. 2024; 121(11):e20240202

Introdução

A doença isquêmica cardíaca é reconhecida como a causa mais comum de mortalidade em todo o mundo, e seu tratamento vem se tornando mais e mais importante dada à crescente incidência da doença. A Terapia Antiplaquetária Dupla (DAPT, do inglês *dual antiplatelet therapy*), que consiste em inibidores de P2Y12 (ticagrelor, prasugrel ou clopidogrel), combinados com ácido acetilsalicílico (AAS) é recomendada para reduzir mortalidade e mesmo prevenir complicações trombóticas recorrentes após eventos índices em pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP) para síndromes coronarianas crônicas (SCC), em pacientes submetidos à ICP por infarto do miocárdio (IM) com Elevação do Segmento ST (IAMSST) e por Síndrome Coronariana Aguda (SCA) sem supradesnivelamento do segmento ST (SCA-SSST), ou em pacientes tratados clinicamente.^{1,2} Nas diretrizes da ESC de 2017 para o manejo de pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST,³ DAPT com ticagrelor ou prasugrel (ou clopidogrel 75 mg/dia de dose de manutenção se o ticagrelor ou o prasugrel não estiver disponível ou for contraindicado) por 12 meses após a ICP em pacientes com baixo risco de sangramento em combinação com AAS 75-100mg/dia é uma recomendação classe 1, e DAPT por seis meses é recomendada com uma recomendação classe 2a em pacientes com um alto risco de sangramento.³ Nas diretrizes de ESC de 2020 para o manejo de SCA sem elevação persistente

do segmento ST,⁴ DAPT com ticagrelor ou prasugrel (ou clopidogrel 75 mg/dia de dose de manutenção se o ticagrelor ou o prasugrel não estiver disponível ou for contraindicado) mais AAS 75-100mg por 12 meses em pacientes submetidos à ICP e sem risco elevado de sangramento é recomendada com uma indicação classe 1. DAPT com ticagrelor ou clopidogrel 75 mg/dia de dose de manutenção é recomendada a pacientes acompanhados por tratamento clínico por qualquer razão e que não estejam em risco de sangramento excessivo.⁴ Nas diretrizes da ESC de 2019 para o manejo de SCC, AAS 75-100 mg/dia com clopidogrel 75 mg/day por seis meses com indicação classe 1 é recomendado para pacientes submetidos à ICP após estratégia invasiva, independentemente do tipo de *stent*, em pacientes com alto risco de sangramento.⁵

A decisão sobre qual estratégia escolher na DAPT e a duração do tratamento baseia-se na avaliação da carga isquêmica e o risco de sangramento.² Em pacientes tratados com AAS e clopidogrel em uma dose de 75 mg separadamente ou em dose fixa combinada, a combinação de doses fixas mostrou aumentar significativamente a adesão à medicação, embora nenhuma informação sobre eficácia ou segurança no seguimento foi apresentada.⁶ Assim, nosso objetivo é avaliar a segurança e a eficácia de uma terapia combinada de AAS (75 mg/dia) e clopidogrel (75 mg/dia) para doença arterial coronariana em um estudo prospectivo, observacional, multicêntrico.

Métodos

O DAPT-TR é um estudo nacional, multicêntrico, prospectivo, observacional, do tipo coorte, conduzido em 37 universidades e dois hospitais privados em 27 cidades na Turquia. O protocolo do estudo foi revisado pelo comitê de ética do Hospital Istanbul de treinamento e pesquisa, e aprovado em 10 de dezembro de 2021. De acordo com diretrizes locais e resultados de ensaios clínicos, 1500 pacientes que preencheram os critérios de inclusão e exclusão, que iniciaram o tratamento com DAPT combinada para doença arterial coronariana entre janeiro e dezembro de 2022, prescrito por um cardiologista, e estavam em tratamento por pelo menos um mês foram incluídos no estudo. Todos os pacientes com SCA receberam uma carga de 300mg de AAS combinado a 600mg de clopidogrel e pacientes com SCC receberam 300mg de clopidogrel e nenhum outro agente antiplaquetário. Todos os pacientes receberam uma combinação de DAPT em doses fixas como terapia de manutenção.

Critérios de inclusão:

- 18-90 anos de idade, de ambos os gêneros
- Indicação para DAPT por SCA e/ou doença arterial coronariana submetidos a tratamento intervencionista
- Pacientes em DAPT com dose fixa combinada há pelo menos um mês.

Critérios de exclusão

- Pacientes que não assinaram o termo de consentimento
- Pacientes sem indicação para DAPT por mais de um mês ou que não conseguiriam continuar o tratamento
- Cirurgia cardiovascular ou não-cardíaca planejada
- Doença hepática grave ou doença renal terminal
- Gestantes e lactantes
- Pacientes com uma expectativa de vida de menos de um ano
- Pacientes em tratamento para câncer
- Trombocitopenia persistente
- Pacientes em tratamento para anemia
- Pacientes com úlcera gastrointestinal
- Pacientes sabidamente resistentes à terapia antiplaquetária

Características basais, comorbidades, indicações para DAPT, medicamentos atuais, fração de ejeção ventricular esquerda no ecocardiograma, escores DAPT e PRECISE-DAPT foram registrados no momento da inclusão. Ao final do seguimento de cinco meses, os desfechos primários combinados – internação por qualquer motivo, internação por causa cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, trombose de *stent*, revascularização do vaso alvo (RVA) e sangramento – e desfechos secundários – morte por qualquer razão, morte por causa cardiovascular e acidente vascular cerebral – foram registrados. Internações por causas cardiovasculares são definidas como insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, trombose de *stent* e arritmias como fibrilação atrial ou taquicardia ventricular. Os critérios da Quarta Definição Universal do IM incluem um biomarcador cardíaco positivo e evidência clínica positiva, tais como sintomas de isquemia, alterações isquêmicas no eletrocardiograma, desenvolvimento

de ondas Q patológicas e visualização de uma nova perda de miocárdio viável ou de anormalidade da motilidade da parede em uma região do miocárdio.⁷ Trombose de *stent* foi incluída nas diretrizes da *Academic Research Consortium* (ARC) sobre classificações de trombose de *stent* como eventos definitivos ou confirmados (sintomas sugestivos de SCA e confirmação angiográfica ou patológica de trombose de *stent*).⁸ A RVA foi definida como uma intervenção em qualquer artéria coronária tratada ou não tratada durante a ICP índice. Sangramento foi definido segundo os critérios do *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC).⁹

Análise estatística

As análises estatísticas foram conduzidas com o SPSS versão 21. As variáveis contínuas foram apresentadas em mediana e intervalo interquartil por não apresentarem distribuição normal. As variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas (n) e relativas (%). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para analisar normalidade da distribuição dos dados. O teste do qui-quadrado foi usado para comparar as variáveis categóricas entre os grupos. As variáveis contínuas sem distribuição normal foram comparadas pelo teste de Kruskal-Wallis. O teste post-hoc não foi utilizado por não exercer efeito sobre os desfechos clínicos, que foram o objetivo deste estudo. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo, com um intervalo de confiança de 95%.

Resultados

Foram incluídos 1500 pacientes que iniciaram DAPT combinada com doses fixas de medicamentos entre janeiro de 2022 e dezembro de 2022. Características demográficas, comorbidades e indicações para DAPT da população do estudo são descritas na Tabela 1. A idade mediana foi 63 (56-71) anos e 1006 (67,1%) pacientes eram do sexo masculino; 78,5% dos pacientes recebiam DAPT para SCA (26,3% IAMSST e 52,2% SCA-SSST). Idade, hipertensão, hiperlipidemia, história de tabagismo, CABG prévia e história de COVID foram estatisticamente diferentes entre os grupos. Valores medianos do escore PRECISE-DAPT foi 15 (8 – 23) e do escore DAPT foi 2 (1 – 3). Embora não tenha sido observada diferença significativa no escore PRECISE-DAPT entre os grupos, observou-se uma diferença significativa no escore DAPT. Os tratamentos medicamentosos concomitantes são listados na Tabela 2. A ocorrência de fração de ejeção ventricular esquerda inferior a 40% foi significativamente maior nos pacientes com IAMSST, assim como foi a utilização de ivabradina e antagonistas de mineralocorticoide nesse grupo. Os desfechos primários e secundários após seis meses de tratamento são apresentados na Tabela 3. Apesar das diferenças nas porcentagens nos desfechos primários e secundários, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Os desfechos primários internação hospitalar por causas cardiovasculares, infarto agudo do miocárdio, trombose de *stent*, e RVA ocorreram em 7,9%, 2,3%, 1,3% e 4,2% dos pacientes, respectivamente. Sangramento tipo 5, 3, ou 2 (BARC) ocorreu em 3,3% dos pacientes, e BARC tipo 5, 3 ou 2 ocorreu em 0,6% dos pacientes. Os desfechos mortalidade por qualquer

Tabela 1 – Características demográficas, comorbidades e indicações de Terapia Antiplaquetária Dupla (DAPT) na população estudada

	Total n=1500	IAMSST n=395	SCA-SSST n=783	SCA n=322	Valor p
Indicação de DAPT, n (%)					
	IAMSST	395 (26,3%)			
	SCA-SSST	783 (52,2%)			
	SCA	322 (21,5%)			
Idade, anos	63 (56 – 71)	62 (54 – 71)	64 (56 – 72)	62 (56 – 69)	0,013
Sexo masculino, n (%)	1006 (67,1%)	277 (70,1%)	527 (67,3%)	202 (62,7%)	0,109
Diabetes mellitus, n (%)	543 (36,2%)	136 (34,4%)	277 (35,4%)	130 (40,4%)	0,203
Hipertensão, n (%)	948 (63,2%)	226 (57,2%)	492 (62,8%)	230 (71,4%)	<0,001
História familiar de DAC, n (%)	568 (37,9%)	151 (38,2%)	273 (34,9%)	144 (44,7%)	0,009
Hiperlipidemia, n (%)	831 (55,4%)	208 (52,7%)	423 (54%)	200 (62,1%)	0,022
CABG prévio, n (%)	130 (8,7%)	19 (4,8%)	85 (10,9%)	26 (8,1%)	0,002
Doença arterial periférica, n (%)	114 (7,6%)	26 (6,6%)	58 (7,4%)	30 (9,3%)	0,383
História de sangramento, n (%)	66 (4,4%)	12 (3%)	37 (4,7%)	17 (5,3%)	0,260
DPOC, n (%)	165 (11,0%)	54 (13,7%)	80 (10,2%)	31 (9,6%)	0,136
História de AVC/TIA, n (%)	60 (4,0%)	18 (4,6%)	35 (4,5%)	7 (2,2%)	0,130
IMC ≥ 30kg/m ² , n (%)	301 (20,1%)	75 (19%)	165 (21,1%)	61 (18,9%)	0,596
História de tabagismo, n (%)					
	Não tabagista	619 (41,3%)	135 (34,2%)	331 (42,3%)	153 (47,5%)
	Ex-tabagista	568 (37,9%)	152 (38,5%)	309 (39,5%)	107 (33,2%)
	Tabagista atual	313 (20,9%)	108 (27,3%)	143 (18,3%)	62 (19,3%)
Consumo de álcool, n (%)	167 (11,1%)	46 (11,6%)	97 (12,4%)	24 (7,4%)	0,056
História de COVID-19, n (%)	608 (40,5%)	160 (40,5%)	343 (43,8%)	105 (32,6%)	0,003

Variáveis categóricas (%) e variáveis contínuas apresentadas como mediana e intervalo interquartil; DAPT: terapia antiplaquetária dupla; DAC: doença arterial coronariana; CABG: bypass da artéria coronária; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; AIT: acidente isquêmico transitório; COVID-19: coronavirus disease 2019; IMC: índice de massa corporal; IAMSST: infarto do miocárdio (IM) com elevação do segmento ST; SCA: síndrome coronariana aguda; SCA-SSST: síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do Segmento ST; AVC: acidente vascular cerebral.

causa, mortalidade cardiovascular e acidente vascular cerebral ocorreram 0,5%, 0,3% e 0,3%, respectivamente (Figura Central).

Discussão

Em pacientes submetidos a tratamento clínico ou ICP por IAMSST, SCA-SSST ou SCC, as diretrizes atuais mostraram que a adição de inibidores de P2Y12 (ticagrelor, prasugrel ou clopidogrel) ao AAS durante períodos apropriados tem efeitos favoráveis sobre a mortalidade.³⁻⁵ A combinação da carga isquêmica com o risco de sangramento é crucial na escolha do tipo e da duração da DAPT. Idade avançada, presença de SCA, diabetes mellitus, doença renal crônica, características angiográficas e escore de risco isquêmico elevado (SYNTAX 2, GRACE, TIMI, DAPT) devem ser considerados na avaliação da carga isquêmica. Na avaliação de risco de sangramento, devem ser considerados história de sangramento maior, história de acidente vascular cerebral, anemia, diminuição na contagem de plaquetas, doenças malignas, idade avançada, doença hepática grave em uso de anticoagulantes, e elevado escore de risco de sangramento (ARC-HBR, PRECISE-DAPT). A DAPT é prescrita considerando as recomendações das

diretrizes atuais, de modo a equilibrar a carga isquêmica, a qual é um indicador de eficácia, e o risco de sangramento, que é um indicador de segurança. A terapia combinada com doses fixas de AAS (75mg) e clopidogrel (75mg) foi efetiva e segura em pacientes elegíveis com SCC ou aguda. No estudo CURE, que observou os efeitos da dose de AAS quando usado sozinho ou em combinação com clopidogrel em pacientes com SCA, doses mais altas de AAS (>100mg) levaram a taxas mais altas de sangramento e ausência de eficácia adicional.¹⁰ Na doença cardiovascular aterosclerótica, dados atuais recomendam uma dose diária de AAS entre 75 e 100mg. Na França, em um estudo com 380 pacientes, AAS 75mg e clopidogrel, administrados separadamente ou de maneira combinada, melhoraram a adesão medicamentosa do paciente, mas não foram avaliados em termos de eficácia e segurança.⁶ Nosso estudo é o primeiro estudo prospectivo, multicêntrico, observacional a investigar a segurança e a eficácia da combinação de doses fixas de AAS (75mg) e clopidogrel (75mg) nesses pacientes.

Em relação aos desfechos primários, a taxa de internação por causas cardiovasculares incluindo insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, trombose de stent e arritmias

Tabela 2 – Características clínicas e tratamentos medicamentosos concomitantes dos pacientes estudados

		Total n=1500	IAMSST n=395	SCA-SSST n=783	SCA n=322	Valor p
Pressão arterial sistólica, mm Hg		130 (120 – 142)	130 (119 – 140)	130 (120 – 145)	130 (119 – 140)	0,003
Pressão arterial diastólica, mm Hg		80 (70 – 85)	78 (70 – 85)	80 (71 – 88)	78 (70 – 85)	<0,001
Frequência cardíaca, pulso/min		75 (68 – 84)	75 (68 – 85)	77 (69 – 85)	74 (66 – 81)	0,001
Escore PRECISE-DAPT		15 (8 – 23)	13 (7 – 22)	15 (8 – 24)	15 (8 – 24)	0,128
Escore DAPT		2 (1 – 3)	2 (1 – 3)	2 (1 – 3)	2 (1 – 3)	<0,001
Hemoglobina, g/dL		13,7 (12,2 – 14,9)	14,0 (12,6 – 15,0)	13,6 (12,1 – 14,8)	13,6 (12,0 – 14,6)	0,005
LDL-colesterol, mg/dL		110 (85 – 137)	113 (89 – 138)	111 (86 – 138)	106 (77 – 135)	0,030
Fração de ejeção ventricular esquerda, n (%)	<%40	152 (10,1%)	53 (13,4%)	82 (10,5%)	17 (5,3%)	<0,001
	%40-49	340 (22,7%)	120 (30,4%)	162 (20,7%)	58 (18%)	
	≥%50	1008 (67,2%)	222 (56,2%)	539 (68,8%)	247 (76,7%)	
DCEI, n (%)		24 (1,6%)	3 (0,8%)	19 (2,4%)	2 (0,6%)	0,021
Tratamentos medicamentosos concomitantes						
Beta-bloqueador, n (%)		1310 (87,3%)	337 (85,3%)	688 (87,9%)	285 (88,5%)	0,358
IECA ou BRA, n (%)		1155 (77,0%)	316 (80%)	607 (77,5%)	232 (72%)	0,037
ARNI, n (%)		14 (0,9%)	2 (0,5%)	11 (1,4%)	1 (0,3%)	0,135
Inibidores de SGLT-2, n (%)		138 (9,2%)	42 (10,6%)	62 (7,9%)	34 (10,6%)	0,200
Estatinas de intensidade alta/moderada, n (%)		1244 (82,9%)	326 (82,5%)	650 (83,0%)	268 (83,2%)	0,966
Bloqueadores de canais de cálcio, n (%)		169 (11,3%)	39 (9,9%)	101 (18,3%)	29 (9%)	0,105
Nitratos, n (%)		245 (16,3%)	59 (14,9%)	143 (18,3%)	43 (13,4%)	0,091
Ranolazina, n (%)		225 (15,0%)	51 (12,9%)	132 (16,9%)	42 (13%)	0,109
Trimetazidina, n (%)		265 (17,7%)	60 (15,2%)	145 (18,5%)	60 (18,6%)	0,322
Ivabradina, n (%)		40 (2,7%)	19 (4,8%)	15 (1,9%)	6 (1,9%)	0,015
ARMs, n (%)		163 (10,9%)	61 (15,4%)	84 (10,7%)	18 (5,6%)	<0,001
IBP: n (%)		1174 (78,3%)	303 (76,7%)	607 (77,5%)	264 (82%)	0,179

Variáveis categóricas (%) e variáveis contínuas apresentadas principalmente em mediana e intervalos interquartis; LDL: lipoproteína de baixa densidade; DCEI: dispositivo cardíaco eletrônico implantável; DAPT: terapia antiplaquetária dupla; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores do receptor da angiotensina; ARNI: inibidor da neprilísina e do receptor de angiotensina; SGLT-2: cotransportador sódio-glicose 2; ARMs: antagonistas dos receptores de mineralocorticoides; IBP: inibidores de bomba de prótons.

como fibrilação atrial ou taquicardia ventricular foi de 7,9%. Cronologicamente, o uso de AAS isolado, seguido de DAPT com AAS e clopidogrel, e finalmente AAS com ticagrelor e/ou prasugrel, inibidores mais potentes do receptor para adenosina difosfato P2Y12, mostrou reduzir o risco de eventos isquêmicos no miocárdio em pacientes com SCA.² Estudos prospectivos envolvendo pacientes com SCA ou pacientes submetidos à ICP em que a terapia com clopidogrel foi usada mostrou diferenças em termos de desfechos primários. Quando olhamos para os estudos conduzidos com pacientes com SCA, no estudo TRITON-TIMI 38,¹¹ IM foi observado em 9,7% dos pacientes no grupo recebendo clopidogrel.¹¹ No estudo CLARITY-TIMI 28,¹² a taxa de IM recorrente no braço clopidogrel foi 2,5%,¹² e no estudo CURE,¹³ a taxa de IM foi de 5,2% em 6,259 pacientes usando clopidogrel.¹³ No estudo CURRENT-OASIS 7,¹⁴ a taxa de IM foi de 2% no

grupo recebendo dose dupla e 2,6% no grupo recebendo dose padrão,¹⁴ e no estudo PLATO, a taxa de IM foi 6,9% no braço clopidogrel.¹⁵ Assim, como se pode observar, apesar da taxa de IM variar entre os estudos de SCA usando clopidogrel, em nosso estudo, essa taxa foi baixa – 2,3% na população total, 2,3% no grupo IAMSST e 2,6% no grupo SCA-SSST. Quanto aos estudos conduzidos com paciente com SCC, no estudo EXCELLENT,¹⁶ IM foi observado em 1,8% dos 722 pacientes no grupo de tratamento de seis meses de duração.¹⁶ No estudo PRODIGY,¹⁷ a taxa de IM foi 4,2% no grupo submetido à DAPT de curta duração (seis meses), e no grupo CREDO,¹⁸ IM ocorreu em 6,6% dos pacientes no braço clopidogrel de 1053 pacientes.¹⁸ Em uma meta-análise de 10 ensaios controlados randomizados sobre a duração ótima da DAPT após ICP com stents farmacológicos, a taxa de IM foi de 1,6% no tratamento de curta duração.¹⁹ Portanto, embora a taxa de IM varie em

Tabela 3 – Desfechos primários e secundários

	Total n=1500	IAMSST n=395	SCA-SSST n=783	SCA n=322	Valor p
Desfechos primários					
Internação hospitalar por qualquer motivo, n (%)	193 (12,9%)	53 (13,4%)	108 (13,8%)	32 (9,9%)	0,205
Internação por causa cardiovascular, n (%)	118 (7,9%)	31 (7,8%)	63 (8%)	24 (7,5%)	0,946
Infarto agudo do miocárdio, n (%)	34 (2,3%)	9 (2,3%)	20 (2,6%)	5 (1,6%)	0,573
Trombose de <i>stent</i> , n (%)	20 (1,3%)	9 (2,3%)	9 (1,2%)	2 (0,6%)	0,127
Revascularização de vaso alvo, n (%)	63 (4,2%)	21 (5,3%)	34 (4,3%)	8 (2,5%)	0,141
Sangramento BARC tipo 1, n (%)	50 (3,3%)	13 (3,3%)	25 (3,2%)	12 (3,7%)	0,905
Sangramento BARC tipo 5, 3 ou 2, n (%)	8 (0,6%)	1 (0,3%)	5 (0,6%)	2 (0,6%)	0,672
Desfechos secundários					
Morte por qualquer razão, n (%)	8 (0,5%)	3 (0,8%)	3 (0,4%)	2 (0,6%)	0,684
Morte por causa cardiovascular, n (%)	5 (0,3%)	2 (0,5%)	2 (0,3%)	1 (0,3%)	0,777
Acidente vascular cerebral, n (%)	5 (0,3%)	2 (0,5%)	3 (0,4%)	0	0,474

BARC: Bleeding Academic Research Consortium; IAMSST: infarto do miocárdio com elevação do segmento ST; SCA: síndrome coronariana aguda; SCA-SSST: síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST.

vários estudos usando clopidogrel, essa taxa foi baixa (como 1,6%) no subgrupo de pacientes com SCC.

Em um estudo multicêntrico, prospectivo, Oh et al.²⁰ investigaram o potencial de inibição plaquetária de uma dose fixa de AAS com clopidogrel combinados e compararam com doses separadas em pacientes submetidos à ICP com *stent* farmacológico. Os autores demonstraram que a eficácia da inibição plaquetária terapia combinada com doses fixas das medicações não foi diferente que a da terapia com doses separadas de AAS e clopidogrel, sem ocorrência de eventos cardiovasculares sérios.²⁰ Ainda, em um estudo randomizado, Choi et al.²¹ mostraram que as características farmacocinéticas da combinação de AAS e clopidogrel foram bioequivalentes a dos medicamentos administrados separadamente. Essas características farmacocinéticas podem explicar a eficácia da terapia combinada nos desfechos clínicos em comparação à administração das medicações de maneira isolada.²¹

Quando olhamos para trombose de *stent*, o qual é avaliado como outro indicador de eficácia, diferentes taxas têm sido relatadas entre os estudos, principalmente devido a variações na definição de trombose de *stent* e seleção dos pacientes. No estudo PLATO,¹⁵ a trombose de *stent* ocorreu em 1,9% no braço clopidogrel. No estudo TRITON-TIMI 38,¹¹ a taxa de trombose definitiva ou provável no grupo clopidogrel foi 2,4%. No ensaio CIRRENT-OASIS 7,¹⁴ observou-se uma taxa de trombose de *stent* definitiva de 0,7% no grupo recebendo dose dupla que 1,3% no grupo recebendo dose padrão.¹⁴ Embora a taxa de trombose de *stent* varie entre estudos com pacientes com SCA, em nosso estudo, ela ocorreu em 1,3% dos pacientes – 2,3% no subgrupo IAMSST e 1,3% no subgrupo SCA-SSST. Nos estudos EXCELLENT¹⁶ e PRODIGY,¹⁷ trombose de *stent* definitiva e provável nos pacientes em DAPT por seis meses foram de 0,9% e 1,5%, respectivamente. Em uma meta-análise de 10 estudos usando clopidogrel após *stents* farmacológicos em pacientes com SCC, a taxa de

trombose de *stent* foi de 0,52%.¹⁹ Em nosso estudo, a taxa de trombose de *stent* definitiva foi de 0,6% no subgrupo com SCC. Enquanto a taxa de RVA de emergência foi de 3,7% no estudo TRITON-TIMI,¹¹ a taxa de revascularização após randomização foi de 11,5% no estudo CURE,¹³ a taxa de RVA foi 13,1% no estudo CREDO.¹⁸ Em nosso estudo, a taxa de RVA foi de 4,2%. Tais diferenças significativas entre os estudos devem-se provavelmente a vários fatores, incluindo estrutura do *stent*, comorbidades, e período de seguimento.

Quanto ao desfecho secundário, a taxa de acidente vascular cerebral foi de 0,3% em nosso estudo. Nos estudos CHARISMA,²² PLATO,¹⁵ CURE¹³ e CREDO,¹⁸ as taxas de acidente vascular cerebral foram 1,9%, 1,3%, 1,2% e 0,9%, respectivamente. Acreditamos que tais variações devem-se às diferentes características das populações dos estudos.

Sangramento é usado para avaliação de desfecho de segurança das terapias antiplaquetária, antiagregante e anticoagulante. Várias classificações de sangramento foram estudadas, incluindo o TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*), BARC, REPLACE-2 e GUSTO.⁹ No estudo CLARITY-TIMI,¹² a taxa de sangramento maior segundo o escore TIMI foi de 1,9% e a de sangramento menor de 1,3% no grupo submetido à ICP.¹² No estudo TRITON-TIMI 38, sangramento maior (TIMI) não relacionado à CABG ocorreu em 1,8% dos pacientes tratados com clopidogrel.¹¹ No estudo CURRENT-OASIS 7,¹⁴ a taxa de sangramento maior e grave segundo definição CURRENT foi de 2,7% no grupo que recebeu dose dupla e 1,9% no grupo que recebeu dose padrão. No estudo EXCELLENT,¹⁷ a taxa de sangramento maior (escore TIMI) foi de 0,3% no grupo em DAPT de curta duração.¹⁶ No estudo PRODIGY,¹⁷ a taxa de BARC tipo 5, 3, ou 2 foi de 3,5% e a de sangramento maior (escore TIMI) foi 0,6% no grupo em DAPT por seis meses. No estudo CREDO,¹⁸ a taxa e sangramento maior (escore TIMI) não relacionado ao procedimento foi de 1,2% no grupo

de pacientes tratados com clopidogrel. Em nosso estudo, utilizamos a classificação de BARC, e a taxa de BARC tipo 1 foi de 3,3%, de BARC tipo 5, 3 ou 2 foi de 0,6%; no subgrupo IAMST, a taxa de BARC tipo 1 foi de 3,3%, de BARC tipo 5, 3 ou 2 foi de 0,3%; no subgrupo SCA-SSST, a taxa de BARC tipo 1 foi de 3,2%, de BARC tipo 5, 3 ou 2 foi de 0,6%; e no subgrupo SCC, a taxa de BARC tipo 1 foi de 3,7%, de BARC tipo 5, 3 ou 2 foi de 0,6%. Isso sugere que as diferenças entre os estudos podem ser atribuídas aos critérios de inclusão e de exclusão. Jung et al.²³ avaliaram o perfil de segurança da terapia combinada com doses fixas de medicamentos em um ensaio randomizado. Não foram observados eventos adversos ou morte na população do estudo.

Limitações do estudo

A primeira limitação do nosso estudo é a ausência de estudos comparando outras DAPTs ou tratamentos com uso separado de AAS e clopidogrel. A segunda é a inclusão de doenças que impõem um alto risco de sangramento nos critérios de exclusão do paciente.

Conclusões

Nosso estudo demonstra que o uso combinado de doses fixas de medicamentos na DAPT é eficaz e seguro em pacientes com SCA ou SCC, selecionados conforme a carga isquêmica e o risco de sangramento.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Öz A, Ayça B, Ergene AO, Zoghi M; Obtenção de dados: Öz A, Toprak K, Aydin E,

Saraç I, Doğduş M, Opan S, Yenerçağ M, Tascanov MB, Kümet O, Karaağaç M, Özmen M, Murat B, Kertmen O, Bekler O, İnci S, Huyut MA, Özderya A, Er F, Duran M, Ardahanlı I, Baş MM, Güzel T, Ceyhun G, Özdemir IH, Özen MB, Gündüz R, Erdoğan A, Çetin I, Barış VO, Yayla C, Karaduman M, Aşkın L, Bekar L, Tanrıverdi O, Özkan E, Yeşil E, Çalıskan S, Kuzu Z, Uğuz B, Büyük F, Kunak AU, Murat S, Asil A, Kayhan O, Erdoğan E, Duz R, Katkat F, Ekin T, İbişoğlu E, Ateş BN; Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Öz A; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Ayça B, Ergene AO, Zoghi M.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Istanbul Training and Research Hospital sob o número de protocolo 2990. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

- Murray CJ, Lopez AD. Global Mortality, Disability, and the Contribution of Risk Factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9063):1436-42. doi: 10.1016/S0140-6736(96)07495-8.
- 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: 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*. 2018;39(3):213-60. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-segment Elevation: The Task Force for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- Collet JP, 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*. 2021;42(14):1289-367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- Deharo P, Quilici J, Bonnet G, Pankert M, Verdier V, Morange P, et al. Fixed-dose Aspirin-clopidogrel Combination Enhances Compliance to Aspirin after Acute Coronary Syndrome. *Int J Cardiol*. 2014;172(1):e1-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.194.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-69. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Clinical end Points in Coronary Stent Trials: A Case for Standardized Definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344-51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313.
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials: A Consensus Report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.
- Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al. Effects of Aspirin Dose when Used Alone or in Combination with Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes: Observations from the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) Study. *Circulation*. 2003;108(14):1682-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000091201.39590.CB.
- 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.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-segment Elevation. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1179-89. doi: 10.1056/NEJMoa050522.

13. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. 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.
14. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus Standard-dose Clopidogrel and High-dose versus Low-dose Aspirin in Individuals Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndromes (CURRENT-OASIS 7): A Randomised Factorial Trial. *Lancet*. 2010;376(9748):1233-43. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61088-4.
15. 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.
16. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, 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*. 2012;125(3):505-13. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059022.
17. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, et al. Short- versus Long-term Duration of Dual-antiplatelet Therapy after Coronary Stenting: A Randomized Multicenter Trial. *Circulation*. 2012;125(16):2015-26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071589.
18. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2002;288(19):2411-20. doi: 10.1001/jama.288.19.2411.
19. Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, Kołodziejczak M, Buffon A, Brouwer M, et al. Optimal Duration of Dual Antiplatelet Therapy after Percutaneous Coronary Intervention with Drug Eluting Stents: Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *BMJ*. 2015;350:h1618. doi: 10.1136/bmj.h1618.
20. Oh PC, Ahn T, Kim DW, Hong BK, Kim DS, Kwan J, et al. Comparative effect on Platelet Function of a Fixed-dose Aspirin and Clopidogrel Combination versus Separate Formulations in Patients with Coronary Artery Disease: A Phase IV, Multicenter, Prospective, 4-week Non-inferiority Trial. *Int J Cardiol*. 2016;202:331-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.09.024.
21. Choi HK, Ghim JL, Shon J, Choi YK, Jung JA. Pharmacokinetics and Relative Bioavailability of Fixed-dose Combination of Clopidogrel and Aspirin versus Coadministration of Individual Formulations in Healthy Korean Men. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:3493-9. doi: 10.2147/DDDT.S109080.
22. Bhatt DL, Fox KA, 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.
23. Jung JA, Kim TE, Kim JR, Kim MJ, Huh W, Park KM, et al. The Pharmacokinetics and Safety of a Fixed-dose Combination of Acetylsalicylic Acid and Clopidogrel Compared with the Concurrent Administration of Acetylsalicylic Acid and Clopidogrel in Healthy Subjects: A Randomized, Open-label, 2-sequence, 2-period, Single-dose Crossover Study. *Clin Ther*. 2013;35(7):985-94. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.05.015.

