

# Nastal čas nahradit monoterapii kyselinou acetylsalicylovou v sekundární prevenci účinnější léčbou?

(Is it time to replace acetylsalicylic acid monotherapy in secondary prevention with a more effective treatment?)

**Petr Widimský, Zuzana Moťovská**

Kardiologická klinika, Kardiocentrum, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

## INFORMACE O ČLÁNKU

### Historie článku:

Vložen do systému: 10. 12. 2021

Přijat: 13. 12. 2021

Dostupný online: 24. 5. 2022

### Klíčová slova:

Antitrombotická léčba

Ateroskleróza

Clopidogrel

Ischemická choroba srdeční

Kyselina acetylsalicylová

Rivaroxaban

Sekundární prevence

Ticagrelor

## SOUHRN

Již déle než 20 let jsou známy farmakologické postupy, které v sekundární prevenci komplikací aterosklerózy (koronární či periferní) mohou být účinnější než stále ještě nejvíce používaná monoterapie samotnou kyselinou acetylsalicylovou (ASA). K těmto dávno známým postupům se řadí jednak kombinace ASA s warfarinem, jednak monoterapie clopidogrelem (bez ASA). V prvním případě se tato kombinace do praxe neprosadila pro zvýšený výskyt závažných krvácení, který neutralizoval pozitivní efekt na snížení ischemických příhod, a výsledkem byla absence jakéhokoli rozdílu v mortalitě. Ve druhém případě se clopidogrel v monoterapii ukázal jako mírně účinnější i bezpečnější než ASA, ale rozdíl byl tak malý, že se tato změna do rutinní praxe neprosadila nejspíše proto, že v té době byl clopidogrel o mnoho dražší než ASA.

Kombinace antiagregační a antikoagulační léčby (která neuspěla v případě warfarinu s ASA) se znovu vyzkoušela po objevení nových perorálních antikoagulancií, která mají nižší výskyt krvácivých komplikací oproti warfarinu. Jedna z největších studií v kardiovaskulární farmakoterapii – studie COMPASS – srovnávala tři léčebné postupy: monoterapii ASA, kombinaci ASA s malou dávkou rivaroxabanu a samotný rivaroxaban. Kombinace se ukázala jako neefektivnější léčba a snížila nejen primární kombinovaný cílový ukazatel, ale i celkovou mortalitu (za cenu vyššího rizika nefatálních krvácení).

Tento přehledový článek shrnuje výsledky celé řady studií zabývajících se farmakologickou sekundární prevencí komplikací koronární a periferní aterosklerózy a dokládá, že monoterapie samotnou ASA by snad ještě mohla mít místo u nejméně rizikových osob, ale u pacientů se středním či s vysokým rizikem má moderní kardiologie k dispozici podstatně účinnější postupy – a mezi nimi na předním místě kombinaci ASA s nízkou dávkou rivaroxabanu.

© 2022, ČKS.

## ABSTRACT

For more than 20 years, pharmacological treatments have been known to be more effective than the still most widely used monotherapy with acetylsalicylic acid (ASA) alone in the secondary prevention of atherosclerosis complications (coronary or peripheral). These long-established treatments include the combination of ASA with warfarin and clopidogrel monotherapy (without ASA). In the first case, this combination did not make it into practice because of the increased incidence of major bleeding, which counteracted the positive effect on reducing ischaemic events and resulted in the absence of any difference in mortality. In the second case, clopidogrel monotherapy proved to be both slightly more effective and safer than ASA, but the difference was so small that this change did not make it into routine practice, probably because clopidogrel was much more expensive than ASA at the time. The combination of antiplatelet and anticoagulant therapy (which failed in the case of warfarin with ASA) was tried again after the discovery of new oral anticoagulants, which have a lower incidence of bleeding complications compared with warfarin. One of the largest studies in cardiovascular pharmacotherapy, the COMPASS trial, compared 3 treatments: monotherapy with ASA, combination of ASA with low-dose rivaroxaban, and rivaroxaban alone. The combination proved to be the most effective treatment and reduced not only the primary combined end-point but also overall mortality (at the cost of a higher risk of non-fatal bleeding).

This review article summarizes the results of a number of studies looking at pharmacological secondary prevention of complications of coronary and peripheral atherosclerosis, and demonstrates that monotherapy with ASA alone might perhaps still have a place in the lowest-risk individuals, but in intermediate- or high-risk patients, modern cardiology has considerably more effective treatments available – and prominent among these is the combination of ASA with low-dose rivaroxaban.

### Keywords:

Acetylsalicylic acid

Antithrombotic therapy

Atherosclerosis

Clopidogrel

Coronary artery disease

Rivaroxaban

Secondary prevention

Ticagrelor

**Adresa pro korespondenci:** Prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc., FESC, FACC, Kardiocentrum, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: petr.widimsky@lf3.cuni.cz

DOI: 10.33678/cor.2021.139

## Úvod

Pod pojmem aterotrombóza se rozumí trombotické komplikace aterosklerózy. Ateroskleróza sama o sobě by byla mnohem benignějším onemocněním, pokud by její průběh dramaticky nezhoršovaly akutní ischemické komplikace, způsobené buď trombózou přímo nasedající na exulcerovaný, či erodovaný aterosklerotický plát anebo tromboembolií vzniklou v souvislosti s aterosklerózou a přidruženými onemocněními.<sup>1,2</sup>

Již déle než 20 let jsou známy farmakologické postupy, které v sekundární prevenci komplikací aterosklerózy (koronární či periferní) mohou být účinnější než stále ještě nejvíce používaná monoterapie samotnou kyselinou acetylsalicylovou (ASA). K těmto dříve známým postupům se řadí jednak kombinace ASA s warfarinem<sup>3</sup> a jednak monoterapie clopidogrelem bez ASA.<sup>4</sup>

V posledních letech se intenzivně zkoumá role inhibitorů destičkového receptoru P2Y<sub>12</sub> ať již v kombinaci s ASA ve formě tzv. duální protideštičkové léčby (DAPT),<sup>5,6</sup> anebo ve formě monoterapie samotným inhibitorem receptoru P2Y<sub>12</sub>.<sup>7,8</sup> Ucelený přehled současných informací k této komplexní problematice podali Fox a spol. v přehledovém článku v roce 2019.<sup>9</sup> Cílem tohoto přehledu je zaměřit se na to, proč se dosud monoterapie ASA udržuje jako dominantní způsob léčby v sekundární prevenci aterotrombotických příhod v situaci, kdy jsou k dispozici přesvědčivé důkazy o účinnějších postupech.

## Role warfarinu v sekundární prevenci aterotrombotických příhod

Studie WARIS II<sup>3</sup> srovnávala po dobu čtyřleté léčby tři skupiny: monoterapii ASA, monoterapii warfarinem a kombinaci ASA + warfarin. Warfarin (jak v monoterapii, tak i v kombinaci s ASA) byl účinnější než ASA v sekundární prevenci ischemických kardiovaskulárních příhod (reinfarktu a ischemického iktu) po akutním infarktu myokardu (IM), ale byl spojen s významně vyšším rizikem krvácení. O něco účinnější byla kombinace warfarinu s ASA oproti samotnému warfarinu. Mezi všemi třemi skupinami však nebyl vůbec žádný rozdíl v celkové mortalitě (7,6 % vs. 7,9 % vs. 7,8 %).

Studie WAVE<sup>10</sup> srovnávala kombinovanou léčbu warfarinem + ASA oproti samotné ASA u nemocných s chronickou stabilní periferní aterosklerózou a nezjistila významný rozdíl ve výskytu ischemických kardiovaskulárních příhod, ale ukázala nárůst život ohrožujících a intrakraniálních krvácení.

Metaanalýza deseti studií s téměř 6 000 pacienty srovnala kombinaci warfarinu s ASA oproti monoterapii ASA u nemocných s nedávným infarktem myokardu a také neprokázala rozdíl v celkové mortalitě a potvrdila benefit, který představuje nižší výskyt cévních mozkových příhod i recidiv infarktu myokardu – ovšem za cenu zvýšeného rizika krvácení včetně intrakraniálních.<sup>11</sup>

Kombinace warfarinu s ASA se tedy do praxe neprosadila pro zvýšený výskyt závažných krvácení (včetně intrakraniálních), který neutralizoval pozitivní efekt na snížení ischemických příhod, a výsledkem byla absence

jakéhokoli rozdílu v mortalitě. Praktickou limitací léčby warfarinem je samozřejmě nutnost monitorace jeho účinku opakovanými krevními odběry a riziko kolísání účinku v závislosti na řadě vnějších vlivů (současná medikace, určité typy jídel či nápojů apod.).

## Proč clopidogrel stále ještě nevytláčil kyselinu acetylsalicylovou v monoterapii?

Studie CAPRIE<sup>4</sup> již před 25 lety srovnala monoterapii clopidogrelem s monoterapií ASA u více než 19 000 pacientů se stabilními symptomatickými formami aterosklerotických onemocnění (po infarktu myokardu, po cévní mozkové příhodě, se symptomatickou aterosklerózou dolních končetin). Dlouhodobá léčba (jeden až tři roky) clopidogrelem snížila o 9 % riziko kombinovaného cílového ukazatele (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda). Snížení bylo na hranici významnosti (5,8 % vs. 5,3 %,  $p = 0,043$ ). Celková mortalita nebyla významně snížena. Největší benefit z clopidogrelu byl zaznamenán v podskupině osob s periferní aterosklerózou. Krvácení (intrakraniální 0,3 % vs. 0,5 % i do zažívacího traktu 0,5 % vs. 0,7 %) bylo méně časté po clopidogrelu, ale vzhledem k celkově nízkému výskytu rozdíly nebyly statisticky významné.

Studie CHARISMA<sup>12</sup> srovnávala DAPT (clopidogrel + ASA) oproti monoterapii ASA u více než 15 000 pacientů s klinicky manifestními formami aterosklerotických kardiovaskulárních chorob nebo s přítomností výrazných rizikových faktorů takových chorob u osob, které dosud klinickou manifestaci neměly. Studie tedy kombinovala dvě odlišné indikace: primární prevenci a sekundární prevenci. Právě v tom byla její největší slabina. Klinicky dosud zdraví pacienti (byť mají rizikové faktory aterosklerózy) jsou totiž z pohledu klinické studie nízkorizikoví, a tak „ředili“ celkové riziko kardiovaskulárních příhod v této studii, proto studie jako celek nedosáhla signifikantního rozdílu mezi oběma strategiemi protideštičkové léčby. Pokud se skupina dosud zdravých osob z analýzy odstranila, pak sekundární analýza zaměřená jen na osoby s klinicky prokázanou symptomatickou aterosklerózou<sup>13</sup> ukázala hraničně signifikantní benefit z DAPT (kombinovaný cílový ukazatel se vyskytl v 6,9 % po DAPT vs. 7,9 % po ASA,  $p = 0,046$ ). Ve skupině DAPT bylo o něco více krvácivých komplikací, rozdíl nebyl příliš velký, ale byl signifikantní. Z kombinované protideštičkové léčby nejvíce profitovali pacienti po IM a CMP (u obou skupin snížení relativního rizika opakované příhody o 22 %,  $p = 0,03$ ). Neprokázal se význam kombinace dvou protideštičkových léků v prevenci příhod u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin. Clopidogrel (jak v monoterapii, tak i v kombinaci s ASA) se tedy ukázal jako mírně účinnější, a v monoterapii dokonce i bezpečnější než ASA. Rozdíly byly tak malé, že se tato změna do rutinní praxe neprosadila mimo jiné i proto, že v době realizace těchto studií (před 15–25 lety) byl clopidogrel o mnoho dražší než ASA, takže to z pohledu nákladové efektivity nedávalo moc velký smysl. Tento problém však v současné době již neexistuje, generický clopidogrel je dnes levný lék.

## Dlouhodobá duální protidestičková léčba

Duální protidestičková léčba (DAPT), tj. kombinace ASA s jedním z inhibitorů destičkového receptoru P2Y<sub>12</sub>, je základem v léčbě nemocných s akutním koronárním syndromem (AKS, bez ohledu na to, zda byli léčeni pomocí perkutánní koronární intervence [PCI]) a nemocných s chronickými formami ICHS s nedávnou implantací stentu. Délka podávání DAPT se pohybuje od jednoho měsíce (u nemocných se zvýšeným rizikem krvácení a s minimálním ischemickým rizikem, kteří měli implantován určitý typ stentu) do 12 měsíců (většina nemocných s AKS). V této části se zaměříme výhradně na data ze studií primárně zaměřených na delší (než jeden rok) podávání DAPT v rámci sekundární prevence.

Studie PEGASUS<sup>5</sup> zařadila přes 21 000 pacientů za jeden až tři roky po proběhlém IM s vysokým rizikem recidivy ischemické příhody. Nemocní byli randomizováni mezi DAPT (ticagrelor + ASA) a monoterapii ASA. Kombinace ASA jednou denně + 60 mg ticagreloru dvakrát denně snížila riziko kombinovaného cílového ukazatele úmrtí z kardiovaskulárních příčin, IM, CMP o 16 % proti monoterapii ASA za cenu tři- až pětikrát vyššího rizika významného krvácení, které vedlo k přerušení léčby nebo k nutnosti podání transfuzí (výskyt takového krvácení byl 6,5 % při dávce ticagreloru 2× 90 mg, 5,1 % při dávce 2× 60 mg a 1,2 % při monoterapii ASA). Nebyl zaznamenán významný rozdíl v intrakraniálním či fatálním krvácení. Subanalýza studie PEGASUS<sup>14</sup> ukázala, že přínos ticagreloru byl pozorován pouze u pacientů, kteří užívali DAPT bez přerušení či s přerušením na méně než na jeden měsíc. Jinak řečeno: z dlouhodobé DAPT (ASA + ticagrelor) mají přínos jen vysoce riziková pacienta, kteří nemají žádnou krvácivou komplikaci nebo jiný důvod k přerušení DAPT. To je samozřejmě již selektovaná skupina.

Studie PRODIGY<sup>15</sup> srovnávala DAPT (ASA + clopidogrel 75 mg denně) v trvání šesti měsíců proti DAPT v délce 24 měsíců po implantaci čtyř různých druhů stentů. Kombinovaný cílový ukazatel byl v obou skupinách totožný (10,1 % versus 10,0 %). Ve skupině s dvouletým podáváním DAPT však byl vyšší výskyt krvácení.

Studie DAPT<sup>16</sup> randomizovala téměř 10 000 pacientů po PCI mezi standardní délku DAPT 12 měsíců a prolongovanou DAPT (clopidogrel + ASA či u jedné třetiny nemocných prasugrel + ASA) po dobu celkem 30 měsíců (12 + 18). DAPT trvající 2,5 roku snížila riziko trombózy stentu z 1,4 % na 0,4 % a závažné ischemické příhody z 5,9 % na 4,3 %. Ve skupině s prolongovanou DAPT však byla hraničně vyšší celková mortalita (2,0 % vs. 1,5 %,  $p = 0,05$ ) a samozřejmě i vyšší výskyt středně těžkého a těžkého krvácení (2,5 % vs. 1,6 %). V obou skupinách bylo mírně zvýšené riziko trombózy stentu během tří měsíců po skončení DAPT.

Následná analýza této studie ukázala, že celkové riziko závažných kardiovaskulárních příhod snižovala prolongovaná DAPT významně pouze u pacientů, u kterých byl indikací k PCI akutní infarkt myokardu. V případě elektivní PCI u stabilních pacientů byl přínos nevýznamný.<sup>17</sup>

Jak bylo uvedeno výše, přínos DAPT u pacientů se symptomatickou aterosklerózou periferních tepen

(PAD) je nejednoznačný. V analýze podskupin pacientů s PAD ve studii CHARISMA nevedla DAPT ke statisticky významnému snížení rizika ischemických kardiovaskulárních příhod.<sup>13</sup> Ve studii PEGASUS byl přínos kombinace ticagreloru a ASA u pacientů déle než 12 měsíců po infarktu myokardu se současným postižením periferních tepen rovněž nevýznamný.<sup>18</sup>

## Rivaroxaban s kyselinou acetylsalicylovou

Kombinace antiagregační a antikoagulační léčby (která neuspěla v případě warfarinu s ASA) se znovu vyzkoušela po objevení nových perorálních antikoagulancií, která mají nižší výskyt krvácivých komplikací oproti warfarinu. Jedna z největších studií v kardiovaskulární farmakoterapii – studie COMPASS – srovnávala tři léčebné postupy: (a) monoterapii ASA 100 mg denně, (b) kombinaci ASA 100 mg + rivaroxaban 2× 2,5 mg denně a (c) monoterapii rivaroxabanem 2× 5 mg denně.<sup>19,20</sup> Do studie bylo zařazeno 27 395 pacientů s ischemickou chorobou srdeční (90 % nemocných) a/nebo s klinicky manifestní periferní aterosklerózou (27 % nemocných – z nich 10 % tedy nemělo současnou ICHS). Primárním cílovým ukazatelem (endpointem) studie byla kombinace úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, nejdůležitějším sekundárním cílovým ukazatelem byla celková mortalita. Studie byla předčasně ukončena na základě doporučení výboru pro bezpečnost a monitoraci dat (data safety monitoring board, DSMB), který při pravidelné plánované průběžné analýze dat zjistil, že ve všech sledovaných parametrech (včetně celkové mortality!) je signifikantní benefit z kombinované léčby ASA + rivaroxaban oproti monoterapii ASA. Monoterapie rivaroxabanem byla uprostřed – mírně lepší než samotná ASA a mírně horší než kombinovaná léčba. Konkrétní data jsou uvedena v tabulce 1.

V návaznosti na publikaci hlavních výsledků studie COMPASS vyšlo mnoho dalších publikací, jež detailně analyzují různé aspekty této studie z mnoha úhlů pohledu. Několik nejdůležitějších zde přiblížíme.

Analýza 7 470 pacientů s periferní aterosklerózou<sup>21</sup> potvrdila výsledky celé studie i pro tuto podskupinu nemocných, a navíc prokázala snížení rizika kritických končetinových příhod včetně amputací o 46 % ( $p = 0,0037$ ).

Ve studii COMPASS bylo zařazeno celkem 9 862 nemocných, kteří měli v anamnéze PCI před více než 12 měsíci (nedávná PCI byla kontraindikací k zařazení do studie s ohledem na podávanou DAPT). V průměru byli nemocní pět let po PCI a byli sledováni další dva roky v rámci studie. Výsledky u nemocných po PCI byly shodné s hlavními výsledky celé studie – tedy i tito nemocní profitovali z kombinované léčby.<sup>22</sup>

Pokud jde o kardiochirurgické pacienty, těch bylo ve studii zařazeno 1 448 a byli randomizováni mezi 4.–14. dnem po operaci koronárního bypassu. Benefit z kombinované léčby pro klinické ukazatele byl shodný s celou studií, avšak koronarografická substudie neprokázala, že by v některé z léčebných větví došlo k poklesu výskytu uzávěru štěpů (k uzávěru některého z bypassů došlo ve všech třech skupinách v 8–9 %).<sup>23</sup>

Tabulka 1 – Konečné výsledky studie COMPASS

Parametr	Rivaroxaban + ASA	Rivaroxaban	ASA	Rivaroxaban + ASA versus ASA HR	p
Primární cílový ukazatel	4,10 %	4,90 %	5,40 %	0,76 (0,66–0,86)	0,001
Celková mortalita	3,40 %	4 %	4,10 %	0,82 (0,71–0,96)	0,01
Cévní mozková příhoda	0,90 %	1,30 %	1,60 %	0,58 (0,44–0,76)	0,001
Infarkt myokardu	1,90 %	2 %	2,20 %	0,86 (0,70–1,05)	0,14
Fatální nebo intrakraniální krvácení	0,40 %	0,50 %	0,30 %	1,23 (0,76–2,01)	0,4
Jiné krvácení do kritických orgánů	0,5 %	0,5 %	0,3 %	1,43 (0,89–2,29)	0,14
Ostatní velká krvácení	2,3 %	1,8 %	1,2 %	1,88 (1,49–2,36)	0,001

ASA – kyselina acetylsalicylová; HR – poměr rizik.

Studie COMPASS byla zajímavá také tím, že měla tzv. faktoriální uspořádání, tzn. kromě hlavní randomizace do tří větví byli pacienti ještě randomizováni do dvou větví ohledně léčby pantoprazolem či placebem v prevenci vředové choroby a krvácení do zažívacího traktu. Výsledek byl jednoznačný: žádný ze tří způsobů antitrombotické léčby nevyžaduje rutinní podávání pantoprazolu pro prevenci gastrointestinálních příhod. Pro pantoprazol při ICHS tedy musí být jiná (klinická, gastroenterologická) indikace (sekundární prevence), rutinní podávání není indikováno.<sup>24</sup>

Studie VOYAGER PAD<sup>25</sup> podpořila závěry studie COMPASS v prokázání významného přínosu kombinace nízké dávky rivaroxabanu s ASA pro snížení rizika kardiovaskulárních a končetinových ischemických příhod u pacientů po končetinové revaskularizaci. Výsledky těchto dvou studií pravděpodobně ukončí podávání DAPT v sekundární prevenci symptomatické aterosklerózy periferních tepen. Rozbor patologických nálezů arteriálních lézí při kritické končetinové ischemii navíc verifikoval u většiny jako příčinu stavu trombózu bez významné aterosklerózy, co vysvětluje pozorovaný přínos kombinace protidestičkové a antikoagulační léčby v sekundární prevenci symptomatické končetinové aterosklerózy.<sup>26</sup>

## Závěr

Existuje dostatek důkazů o tom, že moderní medicína má pro dlouhodobou sekundární prevenci atherotrombotických příhod účinnější možnosti než monoterapie samotnou ASA. Ta by snad ještě mohla mít místo u nejméně rizikových osob, ale u pacientů se středním či s vysokým rizikem je lépe používat účinnější postupy. Kombinovaná antitrombotická (tj. antiagregační + antikoagulační) léčba pomocí ASA a nízké dávky rivaroxabanu snižuje riziko recidiv ischemických příhod ve všech arteriálních povodích a bez ohledu na typ primární příhody. V praxi bychom ji proto měli zvážit u každého pacienta se zvýšeným ischemickým rizikem, který nemá současně zvýšené krvácivé riziko.

## Literatura

1. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al., REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and

treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2006;295:180–189.

2. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al; REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2007;297:1197–1206.
3. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. N Engl J Med 2002;347:969–974.
4. CAPRI Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRI). Lancet 1996;348:1329–1339.
5. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al.; for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med 2015;372:1791–1800.
6. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al.; THALES Investigators. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. N Engl J Med 2020;383:207–217.
7. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al., for the EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. N Engl J Med 2017;376:32–40.
8. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, et al.; SOCRATES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. N Engl J Med 2016;375:35–43.
9. Fox KAA, Eikelboom JW, Anand SS, et al. Anti-thrombotic options for secondary prevention in patients with chronic atherosclerotic vascular disease: what does COMPASS add? Eur Heart J 2019;40:1466–1471.
10. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators, Anand S, Yusuf S, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. N Engl J Med 2007; 357: 217–227.
11. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. Ann Intern Med 2005;143:241–250.
12. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006;354:1706–1717.
13. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al.; CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. J Am Coll Cardiol 2007;49:1982–1988.
14. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. Eur Heart J 2016;37:1133–1142.
15. Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al; Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal

- Hyperplasia Study (PRODIGY) Investigators. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012;125:2015–2026.
16. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al.; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155–2166.
17. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, et al.; DAPT Study Investigators. Benefits and Risks of Extended Duration Dual Antiplatelet Therapy After PCI in Patients With and Without Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2211–2221.
18. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2719–2728.
19. Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, et al. Rationale, design and baseline characteristics of participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) trial. *Can J Cardiol* 2017;33:1027–1035.
20. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al.; for the COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319–1330.
21. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:219–229.
22. Bainey KR, Welsh RC, Connolly SJ, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin Alone in Patients With Prior Percutaneous Coronary Intervention (COMPASS-PCI). *Circulation* 2020;141:1141–1151.
23. Lamy A, Eikelboom J, Sheth T, et al. Rivaroxaban, Aspirin, or Both to Prevent Early Coronary Bypass Graft Occlusion: The COMPASS-CABG Study. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:121–130.
24. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al.; COMPASS Investigators. Pantoprazole to Prevent Gastrointestinal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2019;157:403–412.
25. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med* 2020;382:1994–2004.
26. Narula N, Dannenberg AJ, Olin JW, et al. Pathology of peripheral artery disease in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2152–2163.