



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



## Les anti-agrégants plaquettaires dans les syndromes coronaires aigus : rapport bénéfice/risque

### Antiplatelet agents in acute coronary syndromes: benefit/risk ratio

N. Danchin\*, G. Védrenne, M.-P. Donataggio, E. Puymirat

*Hôpital européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France ;  
Université Paris-Descartes*

*Abréviations* : AVC : Accident vasculaire cérébral ; CV : Cardiovasculaire ;  
SCA : Syndrome coronaire aigu ; TiMi : *Thrombolysis In Myocardial Infarction*.

#### MOTS CLÉS

Syndrome coronaire aigu ;  
Anti-agrégant plaquettaire ;  
Hémorragie ;  
Bénéfice/risque

#### Résumé

Les traitements antithrombotiques, et particulièrement les anti-agrégants plaquettaires, sont au cœur de la prise en charge des syndromes coronaires aigus. Leur risque hémorragique potentiel constitue malheureusement le revers de la médaille de leur efficacité sur les événements ischémiques. Dans les choix thérapeutiques, il est donc essentiel d'évaluer la balance bénéfice/risque de ces différents traitements.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### KEYWORDS

Acute coronary syndromes;  
Antiplatelet agents;  
Bleeding;  
Benefit/risk ratio

#### Summary

Antithrombotic medications, particularly antiplatelet agents, are crucial in the management of patients with acute coronary syndromes. Their potential to increase the risk of bleeding, however, represents the downside of their remarkable efficacy in terms of prevention of ischaemic events. Careful assessment of the benefit/risk ratio of the medications that are currently available is therefore essential.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

\*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nicolas.danchin@egp.aphp.fr

Depuis plus de trente ans, il est admis de façon unanime que la thrombose est responsable des accidents coronaires aigus, se développant sur la rupture ou l'érosion d'une plaque athéromateuse qui survient pour des raisons mal élucidées [1,2]. Au stade initial, la thrombose résulte d'une agrégation plaquettaire sur la paroi artérielle détériorée, se complétant ensuite par le piégeage d'hématies et par l'accumulation de fibrine. C'est donc tout naturellement que le traitement des syndromes coronaires aigus (SCA) fait une place primordiale aux antithrombotiques et singulièrement aux anti-agrégants plaquettaires. Ces différents médicaments ont facilement documenté leur efficacité, là où les anti-angineux avaient peine à démontrer une action favorable [3]. Rapidement, cependant, il est apparu que les médicaments antithrombotiques n'avaient pas que des effets favorables et qu'ils pouvaient entraîner des accidents hémorragiques potentiellement graves, susceptibles d'influer sur le pronostic à court et long termes des patients. De cette double propriété, favorable pour ce qui est de la prévention des accidents ischémiques, et délétère pour ce qui est de l'induction d'accidents hémorragiques, résulte la notion de rapport bénéfice/risque qui doit être soigneusement évalué pour chaque médicament antithrombotique. Dans cette brève revue, nous nous limiterons à l'évaluation comparée des effets protecteurs des traitements anti-agrégants sur les événements ischémiques et de leurs effets potentiels sur les événements hémorragiques, sans prendre en considération les autres effets secondaires potentiels de ces médicaments.

## Considérations théoriques générales

Si la notion de rapport bénéfice/risque semble de bon sens et simple à première vue, elle est en réalité plus complexe qu'il n'y paraît : il faut, en effet, décider des événements qui seront pris en compte et, le cas échéant, du poids respectif qu'il convient de donner aux différents événements cliniques considérés. De ce choix va directement dépendre le rapport bénéfice/risque (Tableau 1). Ainsi, s'il l'on peut volontiers accepter qu'un décès ischémique évité ait le même poids qu'un décès hémorragique induit, il est beaucoup plus difficile de savoir si la valeur d'un infarctus évité est la même que celle d'une hémorragie grave induite, ou si celle d'une récurrence ischémique évitée est équivalente à celle d'une hémorragie mineure induite ou du recours à une transfusion sanguine. Des échelles de gradation des différents types d'événements ont été proposées, mais force est de reconnaître qu'elles reposent toutes sur une bonne part d'appréciation subjective. On sent bien ainsi toute la difficulté de l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Le seul rapport bénéfice/risque « incontestable », dans des situations comme le syndrome coronaire aigu, est sans doute la mortalité globale. Mais dans certains cas (par exemple, l'accident vasculaire cérébral), même l'effet sur la mortalité globale peut poser question (un médicament qui sauverait des vies, mais au prix de séquelles neurologiques majeures, aurait-il un rapport bénéfice/risque réellement favorable ?).

Par ailleurs, en théorie, la balance bénéfique/risque ne devrait être étudiée que si les effets du traitement (positifs ou négatifs) sont statistiquement significatifs. Toutefois, s'agissant d'une évaluation de la sécurité d'un traitement, il est intéressant de considérer les effets délétères potentiels du traitement, même si ceux-ci ne sont pas significativement plus fréquents.

## Considérations théoriques spécifiques à la situation des syndromes coronaires aigus

Dans les études sur les syndromes coronaires aigus, le critère d'efficacité généralement retenu est une combinaison des décès cardiovasculaires, des infarctus (ou récurrences d'infarctus) et des accidents vasculaires cérébraux. La mortalité cardiovasculaire est un critère peu contestable, si du moins l'origine des décès a été attribuée par un comité indépendant n'ayant pas connaissance des groupes de traitement. Il en va de même de l'accident vasculaire cérébral, à condition d'être défini comme un accident laissant des séquelles permanentes. En revanche, l'infarctus du myocarde a une signification plus discutable, en particulier à la phase aiguë : dans le contexte d'un syndrome coronaire aigu souvent accompagné d'une intervention par angioplastie ou même chirurgie coronaire, on sait mal quelle valeur pronostique attribuer à une élévation des troponines, si celle-ci ne s'accompagne pas de séquelles électrocardiographiques ou d'une détérioration de la fonction ventriculaire gauche.

De la même façon, si tout le monde s'accorde à reconnaître le rôle pronostique défavorable des accidents hémorragiques, on ne peut que constater à quel point leur survenue est variable d'une étude à l'autre, notamment en fonction de l'utilisation de techniques interventionnelles et de leur type (notamment, l'abord radial comparé à l'abord fémoral). Si l'on retient le critère d'hémorragie majeure TIMI (*thrombolysis in myocardial infarction*), le pourcentage est de 1,1 % dans CURE, de 1,3 % et 1,7 % selon les groupes dans CURRENT-OASIS 7, de 1,8 % dans TRITON, et de 7,7 % dans PLATO [4-7]. Dans l'essai EXTRACT-TIMI 25, l'incidence des saignements TIMI majeurs est de 1,5 %, dans ACUITY, de 1,8 % ; dans HORIZONS, elle est de 3,1 % dans le groupe bivalirudine et 5 % dans le groupe ayant reçu une association héparine et anti-GPIIb/IIIa [8-10]. Dans OASIS 5, qui utilise une définition plus large, elle est de 5,8 % [11]. Les données rapportées par les registres sont également variables : 1,5 % dans l'enquête Euro Heart Survey Snapshot 2009 (données personnelles), 0,5 % dans la dernière enquête FAST-MI 2010 (données personnelles) ; dans le registre GRACE, 2,8 % de saignements majeurs sont rapportés, avec une définition proche de celle de TIMI [12]. Enfin, dans le registre danois analysant une grande population de patients en post-infarctus, le risque d'hospitalisation s'accompagnant d'un diagnostic de complication hémorragique dans les 16 mois suivant l'épisode aigu est de 2,6 % pour les patients recevant seulement de l'aspirine, de 4,6 % chez ceux traités par clopidogrel

**Tableau 1.** Événements ischémiques évités et événements hémorragiques induits par le traitement étudié dans les essais CURE, TRITON et PLATO.

Par convention, les effets favorables aux traitements étudiés sont présentés en valeur positive et les effets défavorables en valeur négative. La balance bénéfice/risque varie de façon importante d'une étude à l'autre en fonction des critères retenus pour définir les différents événements pertinents. Par ailleurs, l'estimation du bénéfice net paraît plus appropriée que le calcul du rapport bénéfice/risque *stricto sensu*.

	CURE	TRITON	PLATO
Événements évités ou induits pour 100 patients traités			
Décès cardiovasculaire	0,4	0,3	1,1
Infarctus	1,5	2,2	1,1
Accident vasculaire cérébral	0,2	0	-0,2
Décès CV, infarctus, AVC	2,1	2,2	1,9
Récidive ischémique	0,6	-	0,4
Hémorragie majeure (critère de l'étude)	-1,0	-0,6	-0,4
Hémorragie majeure (TIMI)	+ 0,05	-0,8	-0,2
Hémorragie fatale	0	0,3	0
Hémorragie mineure	-2,7	-0,6	-0,3
Transfusion	-0,6 ( $\geq 2$ unités)	-1,0	0
Hémorragie mettant en jeu le pronostic vital	-0,4	-0,5	0
Bénéfice net : décès CV, infarctus ou AVC <i>versus</i> critère principal hémorragique de chaque étude	1,1	1,6	1,5
Bénéfice net : décès CV, infarctus ou AVC <i>versus</i> hémorragie majeure TIMI	2,15	1,4	1,7
Bénéfice net : mortalité CV <i>versus</i> hémorragie fatale	0,4	0	1,1
Rapport bénéfice/risque			
Rapport (décès CV, infarctus, AVC)/ hémorragie majeure (critère de l'étude)	2,1	3,7	4,75
Rapport (décès CV, infarctus, AVC)/ hémorragie majeure TIMI	Non calculable ( <i>moins d'hémorragies majeures TIMI dans le groupe traité</i> )	2,75	9,5
Rapport (décès CV, infarctus, AVC)/ hémorragie majeure TIMI ou mineure	0,78	1,83	3,8
Rapport (décès CV, infarctus, AVC)/ hémorragie mettant en jeu le pronostic vital	5,25	4,4	Non calculable (infini)

AVC : Accident vasculaire cérébral ; CV : Cardiovasculaire ; TIMI : *Thrombolysis In Myocardial Infarction*

seul, et de 3,7 % en cas d'association de clopidogrel et d'aspirine [13]. Ces variations de la façon dont sont recensés les événements hémorragiques ont conduit à une tentative de systématisation de leur recueil et de leur définition par le *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC) [14]. Ainsi, on peut espérer que l'évaluation du risque hémorragique sera plus claire dans le futur.

## Rapport bénéfice/risque des anti-agrégants plaquettaires

### Aspirine

Le rapport bénéfice/risque de l'aspirine a fait l'objet d'études poussées dans le contexte de son utilisation en

prévention primaire ou secondaire [15]. Schématiquement, l'aspirine utilisée en prévention primaire réduit, en valeur relative, les événements ischémiques de 12 % par an, avec une action particulièrement nette sur la diminution du risque d'infarctus ; mais elle accroît le risque de saignement et notamment celui d'hémorragie digestive. En prévention primaire, l'aspirine a un effet d'autant plus favorable que le niveau de risque cardiovasculaire est plus élevé, mais les facteurs de risque d'événements ischémiques se recoupent largement avec les facteurs associés au risque hémorragique, si bien que le rapport bénéfice/risque ne s'améliore que modérément avec l'augmentation du niveau de risque vasculaire. En prévention secondaire, le risque d'accidents hémorragiques est comparable à celui observé en prévention primaire, mais le pourcentage d'événements ischémiques évités est beaucoup plus élevé, rendant le rapport bénéfice/risque beaucoup plus favorable (Tableau 2). Le rapport bénéfice/risque de l'aspirine, modeste en prévention primaire et beaucoup plus net en prévention secondaire, explique ainsi nos pratiques cliniques quotidiennes.

Pour ce qui est des syndromes coronaires aigus, la méta-analyse de 2002 sur les effets cardiovasculaires de l'aspirine distingue les essais faits dans le cadre de l'infarctus aigu [16]. La réduction absolue des événements vasculaires est de 3,8 %. L'excès d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques est de 0,05 %, et celui d'accidents hémorragiques graves extra-crâniens de 0,06 %, représentant une majoration de 0,11 % de l'ensemble des accidents hémorragiques. Le rapport bénéfice/risque de l'aspirine apparaît donc comme particulièrement favorable dans cette situation, et l'utilisation de l'aspirine dans les différentes formes de syndrome coronaire aigu n'est pas contestable.

## Anti-GPIIb/IIIa

La place des anti-GPIIb/IIIa dans les syndromes coronaires aigus est débattue. Chez les patients sans sus-décalage de ST et traités par angioplastie précédée d'une dose de charge de 600 mg de clopidogrel, l'étude ISAR-REACT 2 a montré une réduction de 25 % du risque de décès ou infarctus avec l'abciximab [17]. Dans cet essai, il n'y a pas de majoration du risque d'hémorragie majeure, et seule une tendance (+ 27 %, non significative) à plus d'hémorragies mineures est observée. Les hémorragies intracrâniennes ne sont pas plus fréquentes. Une méta-analyse récente de l'effet des

petites molécules (eptifibatide et tirofiban), incluant plus de 40 000 patients, montre une réduction significative de 11 % du risque de décès ou infarctus, sans baisse significative de la mortalité ; le risque de saignement majeur est significativement accru, de 23 % [18]. Les études comparant une stratégie d'administration systématique des anti-GPIIb/IIIa en amont de l'angioplastie à une utilisation sélective, à la demande, lors de l'intervention, ne montrent aucun bénéfice de la stratégie systématique en termes de réduction de mortalité, tandis qu'elle augmente significativement, de 34 %, le risque de saignement majeur. Il apparaît donc que le rapport bénéfice/risque de l'administration systématique de petites molécules en amont du cathétérisme n'est pas favorable. Ces données, confirmées par une autre méta-analyse, expliquent que l'administration systématique d'anti-GPIIb/IIIa en amont du cathétérisme ne figure pas dans les dernières recommandations de la société européenne de cardiologie [19,20].

Dans l'infarctus avec sus-décalage, les méta-analyses montrent une réduction de la mortalité et du risque de décès ou récurrence d'infarctus, dont la significativité statistique varie selon les études retenues, pour les anti-GPIIb/IIIa [21,22]. Les différentes méta-analyses retrouvent cependant une augmentation significative du risque hémorragique.

Au total, l'utilisation *systématique* d'anti-GPIIb/IIIa ne paraît pas avoir un rapport bénéfice/risque suffisant pour être justifiée. Cela n'ôte rien, cependant, à l'intérêt potentiel d'une utilisation sélective de ces médicaments. Enfin, la place des anti-GPIIb/IIIa en sus des nouveaux inhibiteurs du P2Y<sub>12</sub> est encore mal connue et méritera d'être étudiée dans des études spécifiques.

## Inhibiteurs oraux du P2Y<sub>12</sub>

Parmi les trois grands essais ayant évalué l'apport des inhibiteurs du P2Y<sub>12</sub> oraux, seule l'étude CURE<sup>4</sup> a été réalisée contre placebo. TRITON et PLATO sont des essais de la nouvelle molécule contre un médicament actif, le clopidogrel. Les trois études sont positives sur leur critère d'efficacité principal. Elles divergent cependant sur leurs effets sur les critères de sécurité [6,7].

Dans l'étude CURE, qui n'a inclus que des patients ayant un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage de ST, le clopidogrel réduit significativement de 20 % le critère combiné décès cardiovasculaire, infarctus ou accident

**Tableau 2.** Évaluation du rapport bénéfice/risque de l'aspirine en prévention primaire et secondaire, en fonction du sexe [15].

	Femmes 50-59 ans	Femmes 65-74 ans	Hommes 50-59 ans	Hommes 60-74 ans
Événements ischémiques évités (prévention primaire)	0,2 %	0,6 %	0,5 %	1,2 %
Événements hémorragiques induits	0,1 %	0,4 %	0,2 %	0,5 %
Événements ischémiques évités (prévention secondaire)	4,9 %	9,0 %	7,0 %	10,6 %
Bénéfice net en prévention primaire	0,1 %	0,2 %	0,3 %	0,7 %
Bénéfice net en prévention secondaire	4,8 %	8,6 %	6,8 %	10,1 %

vasculaire cérébral (AVC) à neuf mois, avec une réduction du risque absolu de 2,1 % [4]. Le second critère principal de l'étude (premier critère + ischémie réfractaire) est également réduit, de 16 % en valeur relative et de 2,3 % en valeur absolue. Concomitamment, le risque d'hémorragie majeure augmente également de façon significative, de 38 % en valeur relative et de 1 % en valeur absolue. Le bénéfice clinique net (si l'on admet qu'un événement du critère principal est équivalent à un accident hémorragique grave) est donc de 1,1 % si l'on considère le premier critère d'efficacité, et de 2,3 % si l'on considère le second. Il faut signaler enfin que la proportion de patients ayant eu une stratégie invasive dans l'étude CURE est faible par rapport aux études plus récentes ; dans le sous-groupe ayant eu une angioplastie coronaire, l'excès d'hémorragies majeures est de 0,4 %, tandis que le bénéfice sur les événements ischémiques est de 1,9 % [23].

L'étude TRITON a comparé le prasugrel au clopidogrel chez des patients devant subir un geste de dilatation coronaire dans le cadre d'un syndrome coronaire aigu. La réduction du risque de décès cardiovasculaire, infarctus ou AVC est de 19 %, avec une baisse du risque absolu de 2,2 % [6]. Le risque d'hémorragie majeure est également statistiquement différent, avec une majoration de 32 % en risque relatif et de 0,6 % en risque absolu. Le bénéfice clinique net, en retenant toujours la même hypothèse d'équivalence entre un événement du critère principal et un événement hémorragique grave, est de 1,6 %.

Dans l'étude PLATO, le ticagrélor a été comparé au clopidogrel dans une population de patients ayant un syndrome coronaire aigu dont la grande majorité a été coronarographiée, et la plupart traitée par angioplastie [7]. Le risque de décès cardiovasculaire, infarctus ou AVC est diminué de 16 %, avec une réduction absolue des événements ischémiques de 1,9 %. Il n'y a pas d'augmentation significative du risque hémorragique, ce qui rend l'évaluation du rapport bénéfice/risque un peu plus hasardeuse. Il y a cependant une augmentation de 4 %, en valeur relative, du risque d'hémorragie grave selon les critères de l'essai, avec une augmentation du risque absolu de 0,4 %. Le bénéfice clinique net, s'il devait être calculé, est alors de 1,5 %.

Enfin, la mortalité cardiovasculaire est réduite dans chacune des études, mais cette diminution n'est statistiquement significative que dans l'étude PLATO. Le risque d'hémorragie fatale est légèrement (et non significativement) plus élevé avec le traitement étudié dans CURE et TRITON, et il est comparable dans les deux groupes de PLATO. L'évaluation, elle aussi un peu hasardeuse, du rapport bénéfice/risque comparant mortalité cardiovasculaire et hémorragies fatales fait apparaître un bénéfice net de 1,1 % pour le ticagrélor, de 0,4 % pour le clopidogrel, et nul pour le prasugrel (0,3 % de décès cardiovasculaire évité, 0,3 % de décès par hémorragie induit).

## Conclusion

En résumé, l'évaluation du rapport bénéfice/risque est essentielle avec tout nouveau traitement, mais elle reste

un exercice difficile en raison de la difficulté réelle d'évaluer le poids respectif, en termes de santé, des divers événements évités par rapport à ceux induits. Les différentes études des traitements anti-agrégants plaquettaires au cours des syndromes coronaires aigus permettent de rappeler l'importance de prendre en considération les accidents hémorragiques qui peuvent en compliquer l'évolution, et dont l'importance pronostique est certaine.

## Déclarations d'intérêts

N. Danchin : bourses de recherche (AstraZeneca, Daiichi-Sankyo/Eli Lilly, GSK, Merck, Sanofi-Aventis, The Medicines Company) ; orateur lors de réunions/symposiums et/ou activité de consultant épisodique (AstraZeneca, Daiichi-Sankyo/Eli Lilly, Sanofi-Aventis, The Medicines Company). G. Védrenne, M.-P. Donataggio et E. Puymirat ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêts pour cette article.

## Références

- [1] DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897-902.
- [2] Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365-72.
- [3] Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981;1:1225-8.
- [4] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without st-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
- [5] Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930-42.
- [6] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-5.
- [7] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
- [8] Giugliano RP, Giraldez RR, Morrow DA, et al. Relations between bleeding and outcomes in patients with st-elevation myocardial infarction in the extract-timi 25 trial. *Eur Heart J* 2010;31:2103-10.
- [9] Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355:2203-6.
- [10] Stone GW, Witzentichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary pci in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218-30.
- [11] Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464-6.
- [12] Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, et al. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation* 2007;116:2793-801.
- [13] Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and

- vitamin k antagonists in denmark: A retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009;374:1967-74.
- [14] Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: A consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation* 2011;123:2736-47.
- [15] Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: Collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
- [16] Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
- [17] Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: The isar-react 2 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1531-8.
- [18] Tricoci P, Newby LK, Hasselblad V, et al. Upstream use of small-molecule glycoprotein iib/iiia inhibitors in patients with non-st-segment elevation acute coronary syndromes: A systematic overview of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:448-58.
- [19] De Luca G, Navarese EP, Casetti E, et al. Meta-analysis of randomized trials of glycoprotein iib/iiia inhibitors in high-risk acute coronary syndromes patients undergoing invasive strategy. *Am J Cardiol* 2011;107:198-203.
- [20] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. Esc guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation: The task force for the management of acute coronary syndromes (acs) in patients presenting without persistent st-segment elevation of the european society of cardiology (esc). *Eur Heart J* 2011 [Epub ahead of print].
- [21] Geeganage C, Wilcox R, Bath PM. Triple antiplatelet therapy for preventing vascular events: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2010;8:36.
- [22] De Luca G, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits from gp iib-iiia inhibitors among patients with st-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: A meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2009;30:2705-13.
- [23] Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The pci-cure study. *Lancet* 2001;358:527-33.