

Akuter Myokardinfarkt und Stenttherapie

Der Patient mit Atherosklerose (3)

In einer Serie diskutieren Schweizer Experten praxisnah die Probleme um das Management von Risikopatienten mit atherothrombotischen Ereignissen anhand von typischen Fallbeispielen.

FRANZ ROBERT EBERLI

Fallbericht

Anamnese

Ein 45-jähriger, verheirateter kaufmännischer Angestellter, Vater von zwei gesunden Kindern, verspürte erstmals während der Skiferien in den Bergen von dorsal her ausstrahlende Thorax- und Schulterschmerzen, die in beide Arme ausstrahlten. Morgens um 2 Uhr erwachte der Patient mit stärksten Schmerzen, verbunden mit Übelkeit und Kaltschweissigkeit. Von dem herbeigerufenen Notarzt erhielt der Patient 500 mg Acetylsalicylsäure (Aspégic®) i.v., Morphium und Paspertin i.v. und wurde mit der Ambulanz ins Regionalspital gebracht. Beim Eintreffen im Regionalspital betrug der Blutdruck 197/95 mmHg. Der Patient war bisher nie ernsthaft krank gewesen. Er war Nichtraucher. Sein Vater war mit 53 Jahren an einem Myokardinfarkt verstorben. Er war leicht übergewichtig (Grösse 183 cm, Gewicht 90 kg, BMI 27 kg/m²). Das Gesamtcholesterin war mit 9,7 mmol/l deutlich erhöht. In der Eintrittsuntersuchung fanden sich keine Zeichen der Herzinsuffizienz und keine Hinweise auf ein Perikardreiben oder ein Herzvitium. Das Ruhe-EKG war normal. Die Herzenzyme waren erhöht (CK 487 U/l, CK-MB 5,8%).

Therapie

Die Diagnose eines Nicht-ST-Hebungsinfarkts wurde gestellt. Die initiale Behandlung im Regionalspital bestand aus der zusätzlichen Gabe von 300 mg Clopidogrel peroral (Plavix®) und Metoprolol (Beloc®) 3 x 5 mg i.v. in zehnjährigen Abständen. Zusätzlich erhielt er Dalteparin (Fragmin®) 9000 IE s.c. und eine Dosis Atorvastatin (Sortis®) 40 mg peroral. Dann wurde der Patient ans Universitätsspital Zürich zur invasiven Untersu-

Merksätze

- Bei Patienten mit genetischer Prädisposition (= positiver Familienanamnese) und/oder Vorliegen mehrerer kardiovaskulärer Risikofaktoren muss bei Thoraxschmerzen auch bei normalem EKG an ein akutes Koronarsyndrom gedacht werden. Bei einem Drittel der Patienten mit akutem Koronarsyndrom ist das EKG normal oder nicht aussagekräftig.
- Die Atherothrombose nach Plaqueruptur ist die pathophysiologische Grundlage des akuten Koronarsyndroms. Eine optimale Thrombozytenaggregationshemmung ist daher in der Frühbehandlung und in der Nachbehandlung des akuten Koronarsyndroms enorm wichtig.
- Nach Behandlung der Koronarstenose mittels Stenteinlage muss eine doppelte Plättchenaggregationshemmung zur Verhinderung der Stentthrombose für mehrere (6–12) Monate zwingend beibehalten werden.
- Zur Verhinderung eines erneuten koronaren Ereignisses soll die doppelte Plättchenhemmung (Aspirin und Clopidogrel) für ein Jahr nach akutem Koronarsyndrom verabreicht werden.

chung überwiesen. In der Koronarangiografie fanden sich ein subtotaler Verschluss des ersten grossen Marginalastes der A. circumflexa (LCX) (verantwortlich für das akute Koronarsyndrom) und eine zweite signifikante Läsion im mittleren Abschnitt des Ramus interventricularis anterior (RIVA) (Abbildung 1). Daneben fand sich eine diffuse Sklerose des ganzen Koronarbaums ohne signifikante Stenosen. Die Läsion im Marginalast der LCX und im RIVA wurden mittels Ballondilatation und Einlage je eines Sirolimus-eluting-Stents (Cypher®) revaskularisiert (Abbildung 2). Die linksventrikuläre Funktion war erhalten.

24 Stunden nach der Intervention waren die kardialen Enzyme wieder abgesunken, und der Patient wurde nach Hause entlassen. Die Nachbehandlung bestand aus Acetylsalicylsäure (Aspirin Cardio®) 100 mg pro Tag, Clopidogrel (Plavix®) 75 mg pro Tag (für ein Jahr), Lisinopril 20 mg pro Tag, Metoprolol (Beloc ZOK®) 200 mg pro Tag und Atorvastatin (Sortis®) 40 mg pro Tag.

Verlauf

Vorerst blieb der Patient beschwerdefrei, auch während grosser körperlicher Anstrengungen (z.B. Velo fahren). Das Totalcholesterin sank auf 4 mmol/l. Bereits nach sechs Wochen aber traten erneut thorakale Beschwerden auf. Anfänglich waren die Beschwerden streng belastungsabhängig. Die Schmerzen strahlten vom rechten Unterarm zur rechten Schulter und in die Schulterblätter aus. Nach einer Woche verstärkten sich diese Schmerzen, traten auch bei kleinsten Belastungen auf und waren mit Übelkeit verbunden. Der konsultierte Hausarzt wies den Patienten zur erneuten Beurteilung ins Spital. Bei Verdacht auf eine Restenose wurde eine Koronarangiografie durchgeführt. Es fand sich ein schönes Resultat im Bereich der LCX und des RIVA (Abbildung 3). Neu war es zu einer Plaqueruptur im mittleren Abschnitt der grossen rechten Kranzarterie (RCA) und im Bereich des Ramus interventricularis posterior (RIVPO) der RCA gekommen (Abbildung 4). Beide Stenosen wurden dilatiert und mittels eines Sirolimus-eluting-Stents versorgt (Abbildung 4). Die linksventrikuläre Funktion war global noch erhalten, es fand sich allerdings neu eine inferiore Hypokinesie (EF = 58%).

Die medikamentöse Nachbehandlung wurde beibehalten, jedoch das Atorvastatin von 40 auf 80 mg erhöht.

Diskussion

Pathophysiologie und therapeutische Implikationen

Dieser Fall illustriert sehr schön zwei wichtige Aspekte des akuten Koronarsyndroms, zu welchem sowohl der ST-Hebungsinfarkt als auch der Nicht-ST-Hebungsinfarkt gezählt werden. Es handelt sich um eine generalisierte Koronarerkrankung, bei der bei vorbestehender Koronarsklerose und nach einem Trigger Plaques rupturieren und es infolge der Plaqueruptur zu einer Koronarthrombose und damit zum Gefässverschluss und zur Ischämie kommt (1). Die zweite wichtige Erkenntnis, die dieser Fall illustriert, ist, dass eine solche Plaqueruptur häufig nicht isoliert, sondern an mehreren verschiedenen Orten vorkommt (2). Die Ursache für die Plaqueruptur ist häufig eine unspezifische Entzündung, welche mit einer Infiltration von Mastozyten und T-Zellen in die Plaque einhergeht. Enzyme, insbesondere Proteasen, welche von diesen Zellen ausgeschieden werden, zerstören das Endothel, welches über dem Lipidkern der Plaque liegt (3, 4). Der unmittelbare Trigger für eine Plaqueruptur bildet häufig ein adrenerger Stress oder eine Vaso-konstriktion (z.B. durch Kälte, wie in unserem Fall). Zum Zustandekommen eines akuten Koronarsyndroms braucht es zusätzlich eine Hyperkoagulabilität, welche zum Beispiel vorliegt

Tabelle 1: Akutes Koronarsyndrom: initiale medikamentöse Therapie

Antiischämische Therapie:

- Nitroglycerinkapsel s.l. 2 ×
- Morphin i.v. bei persistierenden Schmerzen

Antithrombotische Therapie:

1. Acetylsalicylsäure 500 mg i.v. oder peroral
2. Clopidogrel (Plavix®) 4 × 75 mg p.o.
3. Heparin 5000 E im Bolus i.v. oder niedermolekulare Heparine
 Enoxaparine (Clexane®) 1 mg/kg 2 ×/Tag s.c. oder Nadroparin (Fraxiparine®) 86 IU/kg s.c. 2 ×/Tag oder Dalteparine (Fragmin®) 120 IE/kg s.c. 2 ×/Tag

nach Rauchen oder nach einer grossen sportlichen Anstrengung (z.B. Skifahren, Marathonlauf). Der Entzündungsprozess und die Hyperkoagulabilität sind eine systemische Erkrankung beziehungsweise Reaktion und klingen erst über Monate ab (5). Dementsprechend ist eine antithrombotische Therapie in den ersten Monaten am wirkungsvollsten und für mehrere Monate nötig. Wichtig ist auch zu erwähnen, dass dieser Patient trotz stärksten Thoraxschmerzen mit Übelkeit und Kaltschweisigkeit ein normales EKG hatte. Das ist leider nicht ungewöhnlich. In zirka einem Viertel der Patienten ist das EKG beim akuten Koronarsyndrom normal (6). Typischerweise sind Ischämien im Bereich der A. circumflexa elektrisch häufig stumm.

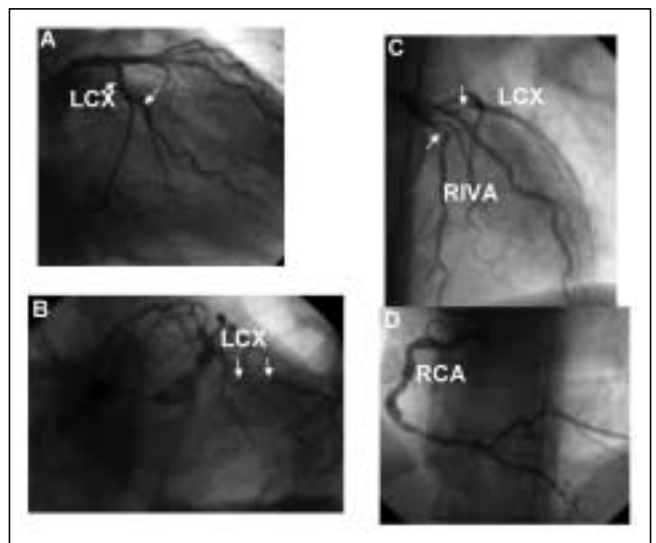


Abbildung 1: Koronarangiografie bei akutem Koronarsyndrom: Plaqueruptur und Stenose des Marginalastes der A. circumflexa sinistra (LCX) (Culprit lesion) (A + B). Stenose des Ramus interventricularis anterior (RIVA) (C). Diffuse Koronarsklerose ohne signifikante Stenosen der übrigen Äste und der rechten Kranzarterie (RCA) (D).

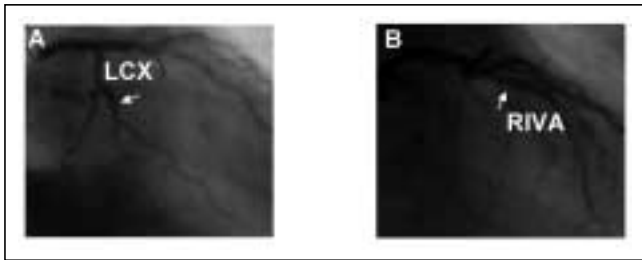


Abbildung 2: Resultat nach Revaskularisation von A. circumflexa (A) und RIVA (B) mittels Sirolimus-eluting-Stents

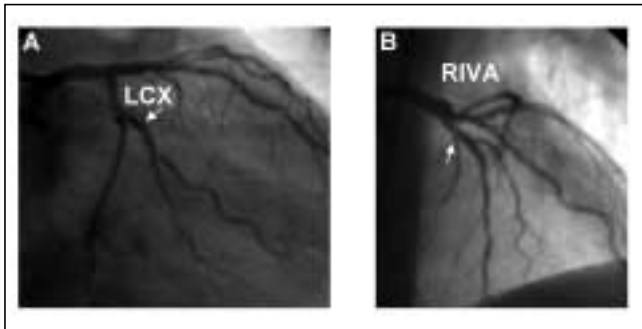


Abbildung 3: Resultat sechs Wochen nach Intervention in der A. circumflexa (A) und RIVA (B) ohne Hinweise auf Restenose oder Stentthrombose

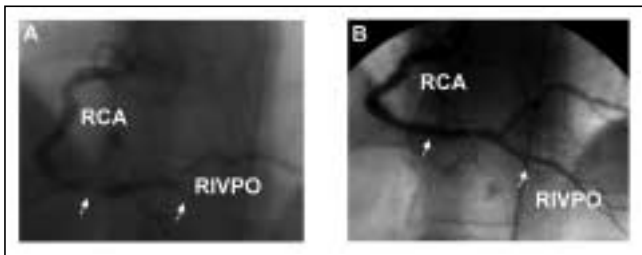


Abbildung 4: Neu aufgetretene Plaqueruptur in der rechten Kranzarterie und im Ramus interventricularis posterior (RIVPO) sechs Wochen nach PCI der linken Kranzarterie (A). Beide Läsionen wurden mittels Sirolimus-eluting-Stents mit gutem Erfolg behandelt (B).

Aufgabe des Hausarztes bei Verdacht auf akutes Koronarsyndrom

Der Hausarzt muss eine Triage aufgrund der Anamnese vornehmen. Als Erstes muss er das Risiko und die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit abschätzen. Dies geschieht anhand der bekannten Risikofaktoren: familiäre Belastung, Geschlecht, Alter, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie, Hypertonie. Zweitens muss er aufgrund der Schmerzanamnese (akutes Auftreten, Dauer der Schmerzen, Charakter der Schmerzen) abschätzen, ob es sich um ein akutes Koronarsyndrom handelt. Bei Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom soll entsprechend den Richtlinien der ESC und der AHA eine initiale Therapie eingeleitet und der Patient an ein Zentrum gewiesen werden (Tabelle 1) (7–9). Patienten mit weiter bestehenden Schmerzen sollten mittels Nitroglycerin oder Morphium in entsprechenden Dosen möglichst schmerzfrei gemacht werden. Die initiale antithrombotische Therapie soll

Tabelle 2: **Medikamentöse Nachbehandlung nach akutem Koronarsyndrom und Stenteinlage**

1. Antithrombotische Therapie

- Acetylsalicylsäure (75–100 mg/Tag): lebenslang
- Clopidogrel 75 mg/Tag: in Kombination mit Acetylsalicylsäure für 1 Jahr

2. Lipidsenkende Therapie

- Lebensstiländerung
- Statin (± Ezetimib) entsprechend Zielwert: lebenslang
- Niacin oder Fibrate bei niedrigem HDL-Cholesterin

3. ACE-Hemmer-Therapie, AT-1-Rezeptorenblocker

- Nach Myokardinfarkt: für 1–3 Jahre
- Bei Herzinsuffizienz, Hypertonie, Diabetes, Niereninsuffizienz: lebenslang

4. Betablockertherapie

- Nach Myokardinfarkt: für 1 Jahr
- Bei Herzinsuffizienz, Hypertonie: lebenslang

aus einem Plättchenaggregationshemmer und einem Antithrombin (niedermolekulares Heparin oder unfraktioniertes Heparin) bestehen. Die Initialdosis der Acetylsalicylsäure ist 500 mg, entweder i.v. oder peroral. Bei hohem Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom soll auch Clopidogrel 300 mg peroral verabreicht werden. Dies gilt sowohl für den Nicht-ST-Hebungs- als auch für den ST-Hebungsinfarkt. Neuere Studien haben gezeigt, dass Clopidogrel auch zusammen mit fibrinolytischer Therapie sicher ist und eine häufigere und schnellere Eröffnung des Infarktgefäßes garantiert (10). Vier Tabletten Clopidogrel (à 75 mg) sind in allen Studien mit gutem Erfolg verwendet worden. Neuerdings ist mittels Erhöhung der Ladedosis auf 600 mg, das heißt 8 x 75 mg Clopidogrel, eine schnellere und bessere Plättchenaggregationshemmung im Rahmen von perkutanen Interventionen gezeigt worden (11, 12). Sicherheits- und Langzeitstudien für diese erhöhte Dosis gibt es zurzeit nicht, und daher wird vorläufig empfohlen, 300 mg Clopidogrel zu verabreichen.

Die antithrombotische Therapie soll nicht begonnen werden, solange der Verdacht auf eine Aortendissektion oder auf eine Perikarditis besteht. Die initiale Therapie soll jedoch bei Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom gestartet werden, auch wenn das EKG (wie in unserem Fall) nicht konklusiv ist. Ebenso soll nicht das Ansteigen von kardialen Enzymen abgewartet werden. Die kardialen Enzyme steigen frühestens nach vier bis sechs Stunden an. Zu diesem Zeitpunkt sollte eine Reperfusion- oder Revaskularisationstherapie bereits durchgeführt

sein. Ein Messen der kardialen Enzyme in der Praxis ist daher nur bei länger bestehenden Thoraxschmerzen zum Ausschluss einer kardialen Genese sinnvoll.

Rolle des Spitals/Spezialisten

Das akute Koronarsyndrom ist eine Indikation für die sofortige Hospitalisation. Beim ST-Hebungsinfarkt ist eine schnelle Reperfusion das Ziel der Therapie. Diese Reperfusion ist am besten gewährleistet durch eine perkutane Intervention (PCI), welche von allen Fachgesellschaften heute als bevorzugte Reperfusionstherapie empfohlen wird (8, 9, 13). Beim Nicht-ST-Hebungsinfarkt wird eine invasive Abklärung nach einer Risikostratifizierung durchgeführt. Fortbestehende Schmerzen, dynamische EKG-Veränderungen, Zeichen der Linksherzinsuffizienz, Arrhythmien und ein Diabetes mellitus haben ein hohes Risiko für das Auftreten eines ausgedehnten Myokardschadens und eine hohe Mortalität. Diese Patienten sollen daher schnell invasiv abgeklärt werden und bei Vorliegen einer relevanten Koronarstenose revaskularisiert werden (7, 14). Wenn bei Spitaleintritt keine Schmerzen mehr vorhanden sind, das EKG normal ist und die Enzyme im Verlauf nicht ansteigen, kann der Patient nichtinvasiv weiter evaluiert werden.

Nachbehandlung nach akutem Koronarsyndrom und Stent

Die Revaskularisation erfolgt heutzutage bei einem grossen Prozentsatz der Patienten mittels perkutaner Intervention. Diese wird in der Regel unterstützt durch Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren. In zirka 90 Prozent der Fälle wird zudem die Dilatation mit einem Stent abgeschlossen. In der Schweiz werden in zirka 80 Prozent der Fälle sogenannte Drug-eluting-Stents verwendet. Diese Stents sind mit einem Medikament beschichtet, das eine Restenose im Verlauf verhindert (15). Diese medikamentös beschichteten Stents verhindern in einigen Fällen eine schnelle Endothelialisierung. Dies führt zu einer erhöhten Gefahr der subakuten Stentthrombose (Stentthrombose innerhalb der ersten 30 Tage). Ebenso tritt bei den medikamentös beschichteten Stents häufiger als bei den normalen Metallstents eine sogenannte späte Stentthrombose (nach > 30 Tagen) auf. Diese Tendenz zur vermehrten Stentthrombose ist zudem bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom verstärkt. Die Aktivierung des Gerinnungssystems und der Plättchen führt zu einer zwei- bis dreifachen Erhöhung der Stentthrombose rate, verglichen mit der Stentthrombose rate nach einer perkutanen Intervention bei chronisch stabiler koronarer Herzkrankheit. Die subakute Stentthrombose ist eine sehr ernsthafte Komplikation der PCI. Etwa 50 Prozent der Patienten mit subakuter Stentthrombose erleiden einen ausgedehnten Myokardinfarkt, und 10 Prozent versterben (16). Das Auftreten einer subakuten Stentthrombose kann medikamentös mit einer doppelten Plättchenaggregationshemmung stark vermindert werden. (Die orale Antikoagulation ist nicht hilfreich; sie führt im Gegenteil zu einer Erhöhung der subakuten Stentthrombose rate). Deshalb ist in der Nachbehandlung nach PCI mit Stentimplantation die doppelte Plättchenaggregationshemmung in den ersten Monaten zur

Verhinderung einer subakuten Stentthrombose absolut zwingend (Tabelle 2).

Die Nachbehandlung nach akutem Koronarsyndrom und Stentimplantation bezweckt zum einen die Verhinderung einer subakuten Stentthrombose in den ersten Monaten, zum anderen ein erneutes Auftreten von atherothrombotischen Ereignissen im weiteren Verlauf. In der CURE-Study (5) konnte gezeigt werden, dass eine doppelte Plättchenaggregationshemmung das Auftreten von erneuten kardiovaskulären Ereignissen gegenüber Aspirin alleine deutlich senkt. Der Vorteil der doppelten Plättchenhemmung ist in allen Risikogruppen (niedriges Risiko bis Hochrisikogruppen) in gleichem Masse gegeben (17). Die besten Resultate wurden dabei mit 100 mg Aspirin in Kombination mit 75 mg Clopidogrel erzielt. Bei höheren Aspirin-Dosen stieg der Nutzen nicht an, es kam jedoch zu mehr Blutungen (18, 19). Die Dauer der antithrombotischen Therapie nach einem akuten Koronarsyndrom und perkutaner Intervention soll ein Jahr betragen. Eine weitergehende doppelte antithrombotische Therapie ist im Normalfall nicht nötig (20). Bei Hochrisikopatienten mit wiederholten atherothrombotischen Ereignissen und insbesondere bei Patienten, bei denen eine subakute Stentthrombose unter Aspirin alleine aufgetreten ist, soll eine langjährige, eventuell lebenslängliche doppelte Plättchenaggregation jedoch in Betracht gezogen werden.

Weitere medikamentöse Nachbehandlung

In der *Tabelle 2* sind die Medikamente, die zur Nachbehandlung nach ST- und Nicht-ST-Hebungsinfarkt nötig sind, aufgeführt. Die wichtigsten Medikamente zur Verhinderung einer Progression der Atherosklerose sind die Statine. Nach einem akuten Koronarsyndrom ist eine hoch dosierte Statintherapie für einige Monate hilfreich. Die Langzeittherapie mit hoch dosierten Statinen über mehr als ein Jahr ist jedoch noch in keiner Langzeitstudie untersucht worden. Daher soll nach einem akuten Koronarsyndrom, wenn initial eine hoch dosierte Statintherapie eingeleitet wurde, nach einigen Monaten eine Statindosis gegeben werden, welche das Cholesterin auf die von den verschiedenen Fachgesellschaften empfohlenen Zielwerte senkt. Die Wahl des lipidsenkenden Medikamentes soll entsprechend den Nebenwirkungen und der Verträglichkeit getroffen werden. Eine Interaktion der Statine mit Clopidogrel ist klinisch nicht relevant und soll keinen Einfluss auf die Wahl des Statins haben. ■

*PD Dr. med. Franz Robert Eberli
Leiter Invasive Kardiologie
Klinik für Kardiologie
Departement Innere Medizin
UniversitätsSpital
8091 Zürich*

Interessenlage: Diese Serie entsteht auf Anregung und mit freundlicher Unterstützung von Sanofi-Aventis.

Literatur:

1. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003; 108: 1664-1772.
2. Rioufol G, Finet G, Ginon I, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002; 106: 804-808.
3. Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice. *Circulation* 1999; 100: 1148-1150.
4. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868-74.
5. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. 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.
6. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I [see comments]. *N Engl J Med* 1997; 337: 1648-1653.
7. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1366-1374.
8. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110: 282-292.
9. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
10. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179-1189.
11. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2005; 111: 2099-2106.
12. Gurbel PA, Bliden KP, Zaman KA, Yoho JA, Hayes KM, Tantry US. Clopidogrel loading with Eptifibatide to arrest the reactivity of platelets: results of the Clopidogrel Loading With Eptifibatide to Arrest the Reactivity of Platelets (CLEAR PLATELETS) study. *Circulation* 2005; 111: 1153-1159.
13. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-847.
14. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-1840.
15. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2005; 353: 653-662.
16. Wenaweser P, Rey C, Eberli FR, et al. Stent thrombosis following bare-metal stent implantation: success of emergency percutaneous coronary intervention and predictors of adverse outcome. *Eur Heart J* 2005; 26: 1180-1187.
17. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, et al. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation* 2002; 106: 1622-1626.
18. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, 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: 1682-1687.
19. 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.
20. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-1717.