Обзорные статьи

УДК 616-092:612-092

Острый коронарный синдром. Ведение больного на этапе блока интенсивной терапии

К.Г. Адамян, А.В. Аствацатрян

НИИ кардиологии им. Л.А.Оганесяна МЗ РА

375044 Ереван, ул.П.Севака, 5

Ключевые слова: острый коронарный синдром, блок интенсивной терапии, реперфузия, инфаркт миокарда, инвазия

Острый коронарный синдром (ОКС) является одной из основных проблем современного здравоохранения. Несмотря на современные методы лечения частота смертности, инфаркта миокарда (ИМ) и повторных госпитализаций по поводу ОКС в течение 6 месяцев остается высокой [1,7,8].

После клинического обследования больного, поступившего в блок интенсивной терапии (БИТ), необходимо провести многоканальную ЭКГ с последующим мониторированием. Замеряется уровень сердечных тропонинов Т или I, а также МВ-КФК.

Больным с элевацией сегмента ST необходимо проведение коронарной реканализации при помощи фибринолитиков или чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА).

Больным без (или с временной) элевации сегмента ST необходимо проведение базовой терапии, включающей аспирин, низкомолекулярный гепарин (НМГ), клопидогрель, бета-адреноблокаторы (БАБ) (при отсутствии противопоказаний) и нитраты. Стратификация риска основывается на клинических и ЭКГ данных, а также на основании результатов тропонинового теста.

Выделяются две категории больных. Больным высокого риска (длительная или рецидивирующая ишемия, депрессия сегмента ST, сахарный диабет в анамнезе, положительный тропонин, гемодинамическая или аритмическая нестабильность) требуется проведение следующих мероприятий: инфузия блокаторами гликопротеиновых (ГП) IIb/IIIa рецепторов, коронароангиографии (КАГ), которая проводится ургентно при гемодинамической или аритмической нестабильности. Рекомендовано больным, которым будет проведена инвазивная реваскуляризация, начать терапию клопидогрелем. При планировании проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ) терапия клопидогрелем приостанавливается за 5 дней до операции. Также терапия клопидогрелем приостанавливается, если КАГ не выявила стенотического поражения.

Больным малого риска (без рецидивов стенокардии, инверсия или уплощение зубца Т, нормальная ЭКГ, отрицательный тропониновый тест) следует провести повторный тропониновый тест в течение 6–12 часов. При дважды отрицательном тропониновом тесте прекращается введение гепарина. Продолжается терапия аспирином, клопидогрелем, БАБ и нитратами. Перед выпиской или в ближайшие дни после выписки проводится стресс-тест (СТ) с целью подтверждения диагноза ишемической болезни сердца (ИБС) и определения степени ее тяжести, затем можно провести КАГ.

При всех степенях риска требуется «агрессивная» коррекция факторов риска, регулярная физическая активность и прием препаратов: аспирин, клопидогрель (по крайней мере, 9 месяцев), БАБ (при отсутствии противопоказаний) и статины.

Тромболитическая терапия (ТЛТ) уменьшает интракоронарный тромбоз и значительно улучшает выживаемость больных с ОКС с элевацией сегмента ST [41], однако в нескольких исследованиях, проведенных со стрептокиназой (СК), тканевым активатором плазминогена (ТАП) и урокиназой, у больных с ОКС наблюдались скорее отрицательные результаты [23,34–36]. Риск смерти и ИМ у 2859 больных составил 9,8% в группе ТЛТ по сравнению с 6,9% в группе плацебо [39,40]. В обзорном анализе, проведенном у 3563 больных с подозрением на острый ИМ с депрессией сегмента ST, смертность составила 15,2% в группе ТЛТ по сравнению с 13,8% в группе контроля [20]. Таким образом, ТЛТ терапия не рекомендована при ОКС без элевации сегмента ST.

Коронарная реваскуляризация (ЧТКА или АКШ) при ИБС проводится с целью лечения рецидивирующих или прогрессирующих ангинозных болей, а также с целью задержать развитие ИМ и его осложнений. Показания к реваскуляризации зависят от ангиографи-

ческих характеристик повреждения, выявляемых КАГ.

КАГ является на сегодняшний день единственным методом исследования, позволяющим выявить наличие и выраженность коронарного стеноза. Частота применения КАГ сильно варьирует в разных странах мира. Исследование EuroHeartSurvey показало, что среди 5367 больных, принятых в БИТ с подозрением на ОКС без элевации сегмента ST, КАГ была проведена только в 52% случаев с сильной вариацией по регионам [3].

Решение о реваскуляризации принимается, основываясь на данных КАГ. Нет, каких-либо особых противопоказаний проведения КАГ за исключением гемодинамически очень нестабильных случаев: отек легких, выраженная гипотония и тяжелая, «угрожающая» аритмия. В таких случаях рекомендовано проводить КАГ параллельно с внутриаортальной балонной контрпульсацией (ВАБК), рекомендуется также ограничить количество интракоронарных инъекций и не проводить вентрикулографию – факторов, могущих дестабилизировать хрупкое гемодинамическое равновесие. Необходима также быстрая и качественная оценка левого желудочка (ЛЖ) функции при помощи эхокардиографии (ЭхоКГ).

Исследования TIMI IIB и FRISC II показало, что в 30–38% случаев больных с ОКС обнаруживается однососудистое поражение коронарного русла и в 44–59% – многососудистое поражение. Ствол левой коронарной артерии поражается в 4–8% случаев [19,42]. Исследование ЭКГ помогает локализовать участок поиска коронарного повреждения. Выявление КАГ тромба в участке повреждения чрезвычайно важно. Эксцентричность тромба, его неравные края, изъязвление, нечеткость и нарушение наполнения коронарного русла говорят о высоком риске развития осложнений. КАГ имеет хорошую специфичность, но слабую чувствительность в выявлении тромба по сравнению с ангиоскопией [43].

Правильное описание коронарного повреждения имеет первостепенное значение для определения методики последующей реваскуляризации. Так, выраженная извилистость коронарного русла, его кальцификация, «неудобная» локализация стенотического поражения исключают возможность проведения ЧТКА со стентированием. Такие проблемы наиболее часто встречаются у пожилых. Безопасность и эффективность ЧТКА при ОКС была доказана при проведении последующего стентирования и параллельного применения блокаторов ГП IIb/IIIa рецепторов. В исследовании EuroHeart Survey 25% больным проводилась ЧТКА, стентирование у них проводилось в 74% случаев, а блокаторы ГП IIb/IIIa рецепторов применялись в 27% случаев [3].

Имплантация стента механически стабилизирует разорванную бляшку в месте повреждения. Стентирование особенно показано при бляшках «высокого риска». Исследование BENESTENT II показало, что у больных с ОКС стентирование сочеталось с меньшей частотой рестеноза (повторное появление стеноза >50% от диаметра просвета сосуда на месте предыдущего) в течение 6 месяцев, чем у больных, которым была проведена только ЧТКА [38]. Покрытие стента, различными, медикаментозными средствами дает обнадеживающие результаты. Так, в исследовании RAVEL применение стента, покрытого рапамицином, у 220 больных с ОКС не привело ни к одному случаю рестеноза.

Все больные, которым проводится стентирование, должны получать аспирин и гепарин. Анализ исследований EPIC, EPILOG и CAPTURE, проводимых у больных с ОКС, показал, что применение абсиксимаба значительно уменьшает частоту серьезных осложнений при проведении ЧТКА. Положительный эффект наблюдался в течение более 6 месяцев [11,14–16,26,27]. Аналогичный, но более «скромный» результат наблюдался при применении эптифибатида и тирофибана, но их положительное действие нивелировалось к 30-му дню наблюдения [22,31].

Анализ результатов CAPTURE и PURSUIT показал, что положительный эффект терапии блокаторами ГП IIb/IIIa рецепторов наблюдался уже за 6–12 часов до ЧТКА и во время самой процедуры [11,30]. Было рекомендовано начать терапию блокаторами ГП IIb/IIIa рецепторов до ЧТКА и продолжать ее в течение 12 часов (для абсикимаба) или 24 часов (для других блокаторов ГП IIb/IIIa рецепторов) [11,30].

Исследование EPISTENT показало, что комбинация стент+абсиксимаб сочетается с меньшей частотой серьезных осложнений, чем стент+плацебо и ангиопластика+абсиксимаб [17].

Исследование ESPRIT выявило преимущество комбинации стент+эптифибатид в течение 48 часов после рандомизации у больных с ОКС. Частота случаев композитной конечной точки (смертность, ИМ и ургентная реваскуляризация) снизилась с 15,0% (плацебо) до 7,9% ($p = 0,0015$) [18].

В исследовании PCI-CURE (подгруппа исследования CURE) изучалась эффективность предлечения клопидогрелем [28]. На 30-й день наблюдалось снижение сердечно-сосудистой смертности (с 4,4 до 2,9%; $p = 0,04$). Длительное назначение клопидогреля снизило частоту сердечно-сосудистой смертности, ИМ, повторных госпитализаций и реваскуляризаций в течение (как минимум) 8 месяцев (25,3 против 28,9%) [28].

Во всех исследованиях, посвященных применению ЧТКА при ОКС была выявлена очень низкая смертность, связанная с процедурой. После имплантации стента больные быстрее выписывались с поддерживающей терапией, включавшей комбинацию клопидогрель+аспирин в течение 1 месяца [4].

Применение в некоторых случаях специальных

инвазивных средств (тромбэктомы, дистальные протекторы и др.) может быть рекомендовано только после проведения специализированных стандартных исследований, которые выявят показания к их применению.

Исследование EuroHeart Survey показало, что частота проводимых в настоящее время АКШ довольно низкая – 5,4% [3] с широкой вариацией по странам. В исследованиях FRISC II и TACTICS 35,2 и 20,0% больным инвазивной группы проводилось АКШ [10,19]. Современная кардиохирургическая техника и опытность кардиохирургической бригады позволяют значительно снизить операционную смертность [6]. Так, в исследованиях FRISC II и TACTICS смертность составила 2,0 и 1,7% соответственно. Наихудшие показатели наблюдались при АКШ по поводу ОКС: постоперационная смертность (<30 дней) составила 6,8%, а периоперационный ИМ – 5,9%. У больных с "дестабилизированной" ИБС АКШ имеет различный профиль риска развития осложнений. Периоперационная смертность и инвалидность наиболее высоки при тяжелых формах ОКС и у больных с постинфарктной стенокардией (давность ИМ менее 7 дней).

Следует помнить о возможном, но далеко не обязательном риске развития кровотечений при АКШ на фоне предшествующей терапии "агрессивными" антиагрегантами. В исследовании PURSUIT было проведено АКШ по "острым" показаниям у 78 больных, которым всего за 2 часа была приостановлена терапия эптифибатидом. Количество больших кровотечений оказалось практически идентичным в группе плацебо и в группе эптифибатида (64 против 63%; p = NS) [13]. Не было различий и по количеству переливаний крови (57 против 59%; p = NS). Схожие результаты были получены по тирофибану [5].

В исследовании CURE 1822 больных, перенесших АКШ, принимали клопидогрель. Не наблюдалось существенной разницы по количеству больших кровотечений (1,3 против 1,1%; p = NS). Интересно отметить, что у 912 больных, которые прекратили прием клопидогреля за 5 дней до операции, количество больших кровотечений было больше, чем у больных, не прекращавших прием препарата, хотя качественно эта разница не перешла границу достоверности (9,6 против 6,3%; p = 0,06) [44].

Предлечение "агрессивными" антиагрегантами рассматривается только как относительное противопоказание к раннему АКШ и требует наличия специальных хирургических средств, минимизирующих кровопотерю, а в некоторых случаях может понадобиться трансфузия тромбоцитами. Тем не менее, если нет необходимости экстренного АКШ, рекомендуется приостановить лечение за 5 дней до оперативного вмешательства. Рекомендуется также прекратить терапию дальтепарином за 12 часов до АКШ [12].

Больным с однососудистым поражением и показаниями к реваскуляризации обычно рекомендуется ЧТКА со стентированием, а также сопутствующая терапия блокаторами ГП IIb/IIIa рецепторов. АКШ проводится только при технической невозможности проведения ЧТКА: выраженная извилистость коронарного русла, его кальцификация, «неудобная» локализация стенотического поражения.

Больным с поражением ствола левой коронарной артерии или трех-сосудистым поражением, особенно при дисфункции ЛЖ, обычно рекомендуется АКШ. В таких случаях АКШ документированно продлевает выживаемость и уменьшает количество повторных госпитализаций [45,46]. Более того, по мнению некоторых авторов, АКШ экономически выгоднее для больного, чем ЧТКА ввиду лучшего подавления ангинозной симптоматики и меньшей частоты повторных инвазивных вмешательств [2,9,24,32].

При двухсосудистом поражении (или трехсосудистом с "удобным" для ЧТКА расположением стенотического поражения) выбор между ЧТКА и АКШ проводится индивидуально. Анализ подгрупп с ОКС в исследованиях BARI и CABRI не выявил статистически достоверной разницы ни по частоте случаев комбинированной конечной точки, ни по частоте случаев внутрибольничной смертности и ИМ между больными, которым была проведена ЧТКА и АКШ [2,9,21,24,32,33]. Однако существенной была разница по частоте повторных реваскуляризаций 40–60% в группе больных с ЧТКА и 5–10% в группе больных с АКШ. В исследовании BARI в течение 7 лет преимущества АКШ перед ЧТКА по частоте смертности были только в подгруппе больных с сахарным диабетом [2].

Интервенционная кардиология переживает бурный подъем роста. Современное искусство инвазивной кардиологии блестяще представлено в исследовании ARTS [37]. В этом рандомизированном исследовании, в которое было вовлечено 1200 больных с многососудистым поражением, изучалась и сравнивалась эффективность и экономическая выгодность стентирования и АКШ. 36% больных в обеих группах были больные с ОКС. Стентирование прошло успешно в 97% случаев, а АКШ – в 96%. Частота побочных осложнений по композитной точке (смерть, ИМ, инсульт, реваскуляризация) к 30-му дню составила 8,7% в группе стентирования и 6,8% – в группе АКШ (p = NS). Через 2 года эта разница стала достоверной (20,5 против 15,2%; p<0,05) ввиду необходимости повторной реваскуляризации в группе стентирования. Другие исследования дали противоречивые результаты: в исследовании SOS была выявлена высокая смертность в группе с ЧТКА, по сравнению с группой с АКШ в течение 1 года наблюдения (1,6 против 0,6%; p<0,05), тогда как в исследовании ERACI II были получены противоположные результаты (5,7% в группе АКШ и 0,9% в группе с ЧТКА; p<0,05) [33].

Приведенные данные говорят о том, что больные с многососудистым поражением и определенным видом стенотического поражения все-таки не могут полноценно "вестись" ЧТКА и в таких случаях АКШ является методом выбора первой категории.

У небольшого контингента лиц с многососудистым поражением, которым необходима тотальная реваскуляризация и которым не может быть проведена ЧТКА всех сосудов, а проведение АКШ связано с большим риском осложнений, рекомендуется вначале провести ЧТКА только одной, наиболее "ответственной" коронарной артерии и лишь после стабилизации определиться с дальнейшей тактикой ведения конкретного больного. Такая же тактика рекомендуется для ведения больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, у которых проведение АКШ связано с большим риском осложнений. Таким больным со стволовым поражением левой коронарной артерии вполне может проводиться стентирование.

Следует помнить, что инвазивная реваскуляризация (ЧТКА и АКШ) сопровождается относительно высокой частотой периманипуляционного ИМ. В исследованиях FRISC-II и TACTICS наблюдалось увеличение энзимов не только после инвазии, но и после консервативной терапии [10,19]. В этой связи априорно были предложены различные пороговые, "допустимые" колебания энзимов. Так, увеличение энзимов не более чем в 3 раза "допустимо" для ЧТКА, не более чем в 2 раза – для медикаментозной терапии и не более чем в 5 раз для АКШ, однако данный подход не имеет физиопатологического обоснования [29].

В двух больших исследованиях сравнивалась эффективность современной хирургии и современной ЧТКА на базе текущей терапии. В исследование FRISC-II было вовлечено 2457 больных с ОКС высокого риска, поступивших в БИТ через 48 часов после возникновения ангинозного приступа, у которых выявлялись депрессия сегмента ST, инверсия зубца или биохимические маркеры повреждения миокарда [19]. Больным проводилась ЧТКА в среднем через 4 дня, АКШ – через 8 дней, а больным с консервативной терапией инвазия проводилась только по поводу тяжелокупируемых болей. В течение 1 года наблюдения ЧТКА проводилась в 44% случаев у больных с инвазивной и в 21% – у больных с консервативной тактикой. Двум третям больных поводилось стентирование, и только 10% из них получали абсиксимаб. АКШ проводилось в 38% случаев у больных с инвазивной и в 23% – у больных с консервативной тактикой. Через 1 год наблюдалось значительное уменьшение общей смертности в группе с инвазивной тактикой по сравнению с консервативной (2,2 против 3,9%; снижение относительного риска = 0,57; 95% доверительный интервал 0,36–0,90), а также значительное уменьшение по частоте ИМ (8,6% против 11,6%; снижение относительного риска = 0,74; 95% доверительный интервал 0,59–0,94). Также наблюдалось значительное уменьшение частоты случаев по композитной конечной точке (смерть или ИМ) в инвазивной группе по сравнению с консервативной (10,4% против 14,1%; относительный риск = 0,74; 95% доверительный интервал 0,60–0,92). Следует заметить, что данный эффект наблюдался только у мужчин [25]. Фактически частота симптомов стенокардии и повторных госпитализаций была "отполовинена" с использованием инвазивной тактики.

В исследование TACTICS было вовлечено 2220 больных с ОКС без элевации сегмента ST, которые были рандомизированы в течение 2–48 часов по группам с инвазивной (ЧТКА или АКШ) и консервативной тактиками ведения. В группе с консервативной тактикой инвазия проводилась только после строгих показаний (36% больных): рецидивы стенокардии или положительный стресс-тест [10]. В течение 6 месяцев в группе с инвазивной тактикой частота случаев по композитной конечной точке (смерть, нефатальный ИМ, повторная госпитализации по поводу ОКС) была значительно ниже (19,4% против 15,4%; снижение относительного риска – 0,78; 95% доверительный интервал 0,62–0,97; p=0,025). Также была снижена частота случаев смерти и нефатального ИМ (7,3% против 9,5%; снижение относительного риска – 0,74; 95% доверительный интервал 0,54–1,00; p<0,05). Наибольшая эффективность инвазивной тактики наблюдалась у больных с высоким уровнем тропонина Т, и никакого положительного эффекта не наблюдалось у больных с отрицательным тестом тропонина Т.

Таким образом, современная инвазивная тактика на фоне мощной антиишемической и антитрботической терапии у больных с ОКС высокого риска более предпочтительна, чем консервативная, так как данная тактика более эффективно снижает частоту смертности, ИМ и повторных госпитализаций.

Поступила 15.03.04

Սուր պսակային համախտանիշ: Հիվանդի բուժումն ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունքում

Կ.Գ. Ադամյան, Ա.Վ. Աստվածատրյան

ST սեգմենտի բարձրացման պարագայում անհրաժեշտ է հնարավորինս արագ անցկացնել լիարժեք պսակային անոթի անցանելիության վերականգնումը ֆիբրոլիտիկների կամ անգիոպլաստիկայի միջոցով: ST սեգմենտի չբարձրացման պարագայում անհրաժեշտ է նվազեցնել իշեմիայի երևույթները, անցկացնել մի շարք ԷՍԳ հետազոտումներ, սրտամկանի նեկրոզի ցուցանիշների ստուգում և, ախտորոշումը պարզ լինելու դեպքում, սկսել բուժումը:

Acute coronary syndrome. Management of patient in intensive cardiac care unit

K.G.Adamian, A.V. Astvatsatrian

In patients with ST-segment elevation the therapeutic objective is rapid, complete, and sustained recanalization by fibrinolytic treatment or primary angioplasty. The strategy in patients without ST-segment elevation is to alleviate ischaemia symptoms, to observe the patient using serial electrocardiograms, repeat measurements of markers of myocardial necrosis, and to initiate appropriate therapy, if the diagnosis is confirmed.

Литература

1. *Сыркин А.Л., Добровольский А.В.* 2003. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST на ЭКГ. На сайте www.medlinks.ru
2. BARI investigators. JAMA, 1997, 277: 715. 21. Eur. Heart J., 2002; 23: 1190.
3. *Bertrand M.E., Rupprecht H.J., Urban P., Gershlick A.H., Investigators F.T.* Circulation, 2000; 102: 624.
4. *Bizzarri F., Scolletta S., Tucci E. et al.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2001; 122: 1181.
5. *Bjessmo S., Ivert T., Flink H., Hammar N.* Am. Heart. J., 2001; 141: 9.
6. *Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W. et al.* J. Am. Coll. Cardiol., 2000; 36: 970.
7. *Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W. et al.* Circulation, 2000; 102: 1193.
8. CABRI Investigators. Circulation, 1996; 93: 847.
9. *Cannon C.P., Weintraub W.S., Demopoulos L.A. et al.* N. Engl. J. Med., 2001; 344: 1879.
10. CAPTURE I. Lancet, 1997; 349: 1429.
11. *Clark S.C., Vitale N., Zacharias J., Forty J.* Ann. Thorac. Surg., 2000; 69: 762. (discussion 764–5).
12. *Dyke C.M., Bhatia D., Lorenz T.J. et al.* Ann. Thorac. Surg., 2000; 70: 866. (discussion 871–2).
13. EPIC Investigators. N. Engl. J. Med., 1994; 330: 956.
14. EPILOG investigators. N. Engl. J. Med., 1997, 336: 1689.
15. EPISTENT Investigators. Lancet, 1998; 352: 87.
16. ESPRIT Investigators. Lancet, 2000; 356: 2037.
17. FRISCII investigators. Lancet, 1999; 354: 708.
18. FTT Trialists. Lancet, 1994; 343: 311.
19. *Hamm C.W., Reimers J., Ischinger T., Rupprecht H.J., Berger J., Bleifeld W. A.* N. Engl. J. Med., 1994; 331: 1037.
20. IMPACT-II Investigators. Lancet, 1997; 349: 1422.
21. *Karlsson J.E., Berglund U., Bjorkholm A., Ohlsson J., Swahn E., Wallentin L.* Am. Heart. J., 1992; 124: 1419.
22. *King S.B. 3rd, Lembo N.J., Weintraub W.S. et al.* N. Engl. J. Med., 1994; 331: 1044.
23. *Lagerqvist B., Safstrom K., Stahle E., Wallentin L., Swahn E.* J. Am. Coll. Cardiol., 2001; 38: 41.
24. *Linco. A.M., Cali. R.M., Anderson K.M. et al.* J. Am. Coll. Cardiol., 1997; 30: 149.
25. *Linco. A.M.* Am. J. Cardiol., 1998; 82: 36P.
26. *Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J. et al..* Lancet, 2001; 358: 527.
27. Myocardial infarction redefined–a concensus document of The Joint European Society of Cardiology. J. Am. Coll. Cardiol., 2000; 36: 959.
28. PURSUIT Investigators. N. Engl. J. Med., 1998; 339: 436.
29. RESTORE Investigators. Circulation, 1997; 96: 1445.
30. RITA investigators. Lancet, 1993; 341: 573.
31. *Rodriguez A., Boullon F., Perez-Balino N., Paviotti C., Liprandi M.I., Palacios I.F.* J. Am. Coll. Cardiol., 1993, 22: 1060.
32. *Schreiber T.L., Macina G., Bunnell P. et al.* Am. Heart. J., 1990, 120: 248.
33. *Schreiber T.L., Macina G., McNulty A. et al.* Am. J., Cardiol., 1989; 64: 840.
34. *Schreiber T.L., Rizik D., White C. et al.* Circulation, 1992, 86: 1407.
35. *Serruys P.W., Unger F., Sousa J.E. et al.* N. Engl. J. Med., 2001, 344: 1117.
36. *Serruys P.W., van Hout B., Bonnier H. et al.* Lancet,

1998, 352: 673.
37. Task force on management of acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Eur. Heart. J., 2002; 23, 1809.
38. Task force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology, Eur. Heart. J., 2003; 24, 28.
39. TIMI IIIA investigators. Trial. Circulation, 1993;87: 38.
40. TIMI IIIB investigators. Circulation, 1994; 89: 1545.
41. *Van Belle E., Lablanche J.M., Bauters C., Renaud N., McFadden E.P., Bertrand M.E.* Circulation, 1998, 97: 26.
42. *Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., Chrolavicius S., Tognoni G., Fox K.K.* N. Engl. J. Med., 2001; 345: 494.
43. *Yusuf S., Zucker D., Chalmers T.C.* J. Curr. Clin. Trials, 1994; Doc. No. 145.
44. *Yusuf S., Zucker D., Chalmers T.C.* J. Curr. Clin. Trials, 1994; Doc. No. 144.