

Ацетилсалициловая кислота в профилактике сердечно-сосудистых осложнений

М.Л. Максимов

Антиагрегантные (антитромбоцитарные) препараты являются обязательными средствами лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений. По заключению Европейского общества кардиологов и других научных обществ по сердечно-сосудистой профилактике, помимо нормализации образа жизни огромное и всё возрастающее значение имеет фармакотерапия. Препаратами первой линии являются современные гипотензивные и антиангинальные препараты, гиполипидемические препараты, препараты, подавляющие активность ренин-ангиотензиновой системы, и антиагреганты. Обязательным элементом лечения больных с острыми и хроническими проявлениями атеросклероза являются эффективные антиагрегантные препараты, из которых наиболее часто используют ацетилсалициловую кислоту (АСК). Ацетилсалициловая кислота – одно из наиболее широко применяемых лекарственных средств в мире, производство АСК относительно простое и недорогое, этот препарат легко дозируется, побочные эффекты в результате длительного клинического применения хорошо известны и предсказуемы. По своим характеристикам АСК соответствует основным требованиям, предъявляемым к антитромбоцитарным препаратам, используемым для лечения и предотвращения острых проявлений атеротромбоза, отдаленных ишемических последствий атеросклероза и связанных с ними смертельных исходов.

Лечение АСК признано бесспорным эталоном в предотвращении осложнений атеросклероза с помощью средств, влияющих на тромбоцитарное звено гемостаза. Поскольку эффективность АСК была многократно доказана, средства, предлагаемые в качестве антитромбоцитарных препаратов, в исследованиях по выяснению целесообразности их применения сравниваются с “золотым стандартом” антиагрегантной терапии – с АСК. С позиций доказательной медицины установлена польза назначения АСК в различных дозировках для самых разных категорий больных, в то же время не прекращаются попытки созда-

ния лекарственных форм, которые могли бы улучшить переносимость АСК. Длительное применение антиагрегантов оправданно у всех больных, не имеющих очевидных противопоказаний к препаратам данного ряда – язвенной болезни желудка, болезней системы крови, гиперчувствительности и др. Побочные действия (ульцерогенное и геморрагическое) меньше выражены у лиц, получающих АСК в низких дозах. Дополнительную безопасность обеспечивают препараты АСК, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, кроме того, разработана новая группа препаратов АСК с антацидами (гидроксид магния).

Объединенный анализ исследований (1994 г.), посвященных оценке эффектов антиагрегантов при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, и прежде всего при разных клинических проявлениях атеросклероза, показал возможность влияния на риск развития ишемических событий, таких как смерть от сердечных причин, инфаркт миокарда (ИМ) и ишемический инсульт. Относительный риск суммы этих событий под влиянием антиагрегантов снижался на 25–30%. При наличии более чем убедительных доказательств целесообразности антитромбоцитарной терапии, полученных при оценке многих антиагрегантов, в итоге объединенного анализа к применению при изучавшихся состояниях была рекомендована именно АСК [1].

В 2002 г. был опубликован крупнейший метаанализ рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых изучались преимущества антиагрегантов у пациентов с высоким риском развития сосудистых осложнений (Antithrombotic Trialists Collaboration). В метаанализ включены результаты 287 исследований, в которых принимали участие 135 тыс. пациентов с высоким риском развития осложнений. Результаты этого метаанализа свидетельствуют о том, что назначение АСК указанной категории больных позволяет снизить риск развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний) примерно на 1/4 [2, 3]. Ацетилсалициловая кислота осталась основным препаратом при большинстве клинических состояний, требующих применения антитромбоцитарных препаратов [2]. Получены основания для ее использования при острых состояниях, вызванных атеротромбозом, таких как ИМ, нестабильная стенокардия, ишемический инсульт, и для длительного применения в ка-

Максим Леонидович Максимов – профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

честве средства вторичной профилактики: после перенесенного ИМ, ишемического инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения.

Приведенные метаанализы, а также результаты крупных контролируемых клинических исследований послужили основой для создания ряда рекомендательных документов, разработанных группами экспертов и призванных регламентировать деятельность практических врачей, в том числе в области антитромбоцитарной терапии. Так, группой экспертов Европейского общества кардиологов в 2004 г. было указано, что основу антитромбоцитарной терапии при всех известных показаниях к подобному лечению с высоким уровнем доказательности по-прежнему составляет АСК [4].

Основной механизм действия АСК связан с необратимой блокадой циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1). Ацетилсалициловая кислота выраженно угнетает агрегацию тромбоцитов, уменьшает их адгезию путем ингибирования ЦОГ-1 в тромбоцитах. Ацетилирование остатка серина в положении 530 в молекуле ЦОГ в тромбоцитах приводит к ингибированию взаимодействия между этим ферментом и его субстратом арахидоновой кислотой. На продолжительность жизни тромбоцитов АСК практически не влияет. Ацетилсалициловая кислота стойко ингибирует ЦОГ за счет ацетилирования ее активного центра, приводя к подавлению синтеза тромбоксана A_2 , эндогенного соединения, способствующего агрегации тромбоцитов и образованию тромбов. Этот эффект необратим в течение всего периода жизни тромбоцита, которая составляет 7–10 дней. Другие антиагрегантные препараты не имеют такого продолжительного эффекта. Несмотря на то что ежедневно обновляется около 10% всего пула тромбоцитов, после однократного приема АСК необходимо 5–7 дней для того, чтобы хотя бы половина тромбоцитов восстановила свою нормальную функцию. Ацетилсалициловая кислота кратковременно угнетает в сосудистой стенке синтез простациклина – вещества, обладающего антиагрегантной активностью. По мере увеличения концентрации препарата в плазме крови сначала развивается антиагрегантный эффект, затем жаропонижающий и анальгетический, а далее урикозурический и противовоспалительный [5–7].

Исходя из результатов большого количества исследований и данных международных и национальных рекомендаций разных лет [2, 3, 5, 6, 8–12] основными группами пациентов, у которых назначение АСК позволяет снизить смертность и частоту серьезных, в том числе фатальных, сердечно-сосудистых осложнений, являются:

- пациенты с острым ИМ (ОИМ) (назначение АСК позволяет предотвратить 13 повторных нефатальных ИМ, 23 смерти от сердечно-сосудистых причин, 2 инсульта на каждые 1000 пациентов; эффективность АСК в острой стадии ИМ возрастает при комбинации с тромболитиками до 42%; если комбинированная терапия начата в первые 6 ч после развития инфаркта, смертность уменьшается на 53%; АСК считается препаратом выбора при перикардите);
- пациенты с нестабильной стенокардией (АСК является препаратом первой линии в лечении больных с нестабильной стенокардией, так как она снижает частоту развития сердечно-сосудистых смертей и ИМ; назначение АСК этой категории пациентов с ишемической болезнью сердца сопровождается высокодостоверным снижением риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений на 46%; АСК в дозе 75 мг/сут снижает риск развития ИМ и смерти на 64–48%);
- пациенты с ИМ в анамнезе (назначение АСК пациентам со стабильной стенокардией сопровождается высокодостоверным (на 33%) снижением риска серьезных сердечно-сосудистых событий);
- пациенты с “немой” ишемией миокарда (АСК по крайней мере столь же эффективна при “немой” ишемии миокарда, как и при симптоматическом варианте ишемической болезни сердца);
- пациенты после операции на коронарных артериях (у больных после коронарной ангиопластики назначение АСК сопровождается 53% снижением риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений);
- пациенты с инсультом и/или транзиторными ишемическими атаками в анамнезе (пациенты, которые на момент развития у них инсульта уже в течение некоторого времени принимали АСК, имеют в 2 раза больше шансов на выживание);
- пациенты с острым инсультом (назначение АСК позволяет предотвратить 9 серьезных сердечно-сосудистых осложнений на каждые 1000 леченых пациентов, в том числе 4 нефатальных инсульта и 5 смертей от сердечно-сосудистых причин);
- пациенты с мерцательной аритмией (назначение АСК приводит к снижению риска серьезных сердечно-сосудистых событий на 24%; снижение риска у больных после операций на клапанах сердца на фоне применения АСК составило 45%);
- пациенты с заболеваниями периферических артерий (снижение риска серьезных сердечно-сосудистых событий на фоне приема АСК составило 23%; АСК способствует профилактике венозных тромбозов и легочных эмболий, уменьшению частоты развития легочных эмболий на 43%, а частоты развития симптоматических тромбозов глубоких вен – на 29%; АСК предотвращает 4 ± 1 фатальную эмболию легочных артерий на 1000 пациентов);
- пациенты с сахарным диабетом (для первичной и вторичной профилактики заболеваний крупных сосудов у больных диабетом рекомендуется прием АСК; назначение АСК больным сахарным диабетом способствует профилактике осложнений самого диабета, риск ампутаций уменьшается примерно на 20%; при терапии АСК наблюдается значительно меньшее количество микроаневризм в сетчатке, чем при использовании плацебо);
- пациенты с артериальной гипертензией (дополнительное применение АСК снижало частоту возникновения

сердечно-сосудистых событий на 15%, а частоту развития ИМ – на 36%).

В национальных рекомендациях последних пересмотров также отмечена первостепенная роль назначения АСК в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений. Так, в Российских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии 4-го пересмотра (2010) применение АСК в низких дозах (75–150 мг/сут) рекомендуется при наличии перенесенного ИМ, инсульта или транзиторной ишемической атаки, если нет угрозы кровотечения. Низкая доза АСК также показана пациентам старше 50 лет с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина или с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений даже при отсутствии других сердечно-сосудистых заболеваний. Доказано, что польза от снижения риска сердечно-сосудистых осложнений при использовании АСК превышает риск развития кровотечения. Для минимизации риска геморрагического инсульта лечение АСК может быть начато только после достижения величины артериального давления <140/90 мм рт. ст. [2, 13].

Согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (третий пересмотр, 2009 г.), использование АСК в качестве средства вторичной профилактики у пациентов с давним (более 3 мес) ОИМ позволяет снизить риск повторного ОИМ, но не смерти (уровень доказательности А) [1, 2]. К тому же блокада фермента ЦОГ, определяющая механизм действия АСК и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), чревато одновременным ослаблением эффекта ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков, альдактона и даже β -адреноблокатора с вазодилатирующими свойствами карведилола (уровень доказательности В) [15–18]. Особенно опасно применение НПВП в период декомпенсации и гипергидратации, что чревато ухудшением клинического состояния и задержкой жидкости (вплоть до развития отека легких) [1, 2, 14].

В Национальных рекомендациях по диагностике и лечению стабильной стенокардии (2008) отмечена однозначная целесообразность применения АСК 75 мг/сут у всех больных при отсутствии противопоказаний (активное желудочно-кишечное кровотечение, аллергия на АСК или ее непереносимость) (класс рекомендаций I, уровень доказательности А). Ацетилсалициловая кислота остается основой профилактики артериального тромбоза. Доза АСК должна быть минимально эффективной, чтобы обеспечить баланс между терапевтическим действием и возможными желудочно-кишечными побочными эффектами. Оптимальная доза АСК составляет 75–150 мг/сут. У больных стенокардией, особенно перенесших ИМ, регулярный прием АСК снижает риск развития повторного ИМ в среднем на 23%. Длительное применение антиагрегантов оправданно у всех больных, не имеющих очевидных противопоказаний к использованию препаратов данного ряда: язвенной болезни

желудка, болезней системы крови, гиперчувствительности и др. Побочные действия (ульцерогенное и геморрагическое) меньше выражены у лиц, получающих АСК в низких дозах. Дополнительную безопасность могут обеспечивать препараты АСК, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, и препараты АСК с антацидами (гидроксид магния). При невозможности по каким-либо причинам назначения АСК может использоваться клопидогрел как средство с доказанной эффективностью и безопасностью. Профилактическое назначение ингибиторов протонного насоса или цитопротекторов, используемых обычно для лечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, больным, принимающим АСК в дозах 75–150 мг/сут, не рекомендуется. При необходимости приема НПВП отменять АСК не следует.

При совместном использовании кардиопротективных доз АСК и НПВП рекомендуется назначение АСК по крайней мере за 2 ч до НПВП во избежание конкурентного взаимодействия и использование НПВП короткого действия [19]. В этих случаях предпочтительнее не применять селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, целекоксиб и др.). Эти лекарственные средства снижают образование простаглицлина, который оказывает сосудорасширяющее действие и ингибирует агрегацию тромбоцитов. Имеются указания, что некоторые ингибиторы ЦОГ-2 повышают риск коронарных осложнений у больных с различным сердечно-сосудистым риском. Кроме того, препараты этой группы повышают риск инсульта, сердечной недостаточности и артериальной гипертензии. При необходимости использовать селективные НПВП вместе с низкими дозами АСК рекомендуется назначение НПВП с низким индексом селективности (например, лорноксикам). Неселективные ингибиторы ЦОГ (НПВП), если их применение у больных стабильной стенокардией необходимо по другим показаниям, следует сочетать с АСК в низкой дозе, чтобы обеспечить эффективное подавление агрегации тромбоцитов. В таких случаях целесообразно избегать назначения ибупрофена, так как он блокирует действие АСК на ЦОГ-1 тромбоцитов. Диклофенак – это относительно селективный ингибитор ЦОГ-2, который слабо влияет на функцию тромбоцитов, однако он не ухудшает эффекты АСК и может использоваться в комбинации с ней. Эрадикация (уничтожение) *Helicobacter pylori* также снижает риск желудочно-кишечных кровотечений, связанных с приемом АСК. Совместное применение эзомепразола и АСК (75 мг/сут) в профилактике повторных язвенных кровотечений у пациентов с язвенной и сосудистыми болезнями более эффективно, чем перевод их на клопидогрел [20].

Эффективность антиагрегантного действия АСК отмечена и в Рекомендациях по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза (2009). Применение АСК позволяет на 10–15% снизить частоту сердечно-сосудистой смерти и как минимум на 20% частоту нефатальных сердечно-сосудистых эпизодов у больных с высоким риском атеротромботических осложнений. Ацетилсалициловая кислота позволяет уменьшить

частоту неблагоприятных исходов у больных со стабильной и нестабильной стенокардией, ИМ с наличием и без наличия зубца Q на ЭКГ, после чрескожных коронарных вмешательств, после операции коронарного шунтирования, у пациентов с цереброваскулярной болезнью, а также у больных с перемежающейся хромотой атеросклеротического происхождения. Доказана польза комбинации АСК с другими антитромботическими антиагрегантными средствами. Эффективность АСК в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний показана для широкого диапазона доз – от 30–40 до 1000–1500 мг, и нет оснований полагать, что антитромботический эффект малых доз (50–100 мг/сут) уступает эффекту больших доз (650–1500 мг/сут). При использовании малых доз действие АСК на тромбоциты оптимально: при достаточной блокаде синтеза тромбоксана в наименьшей степени угнетается синтез простаглицлина. Кроме этого, при использовании малых доз АСК в меньшей степени ингибируется образование простаглицлина и простаглицдина Е₂ слизистой оболочкой желудка, что может ослаблять ее местный ульцерогенный эффект. В случае повышенного риска осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта для длительного лечения вне периода обострения следует использовать минимально эффективную дозу АСК 75 мг/сут [21].

В Рекомендациях ВНОК “Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний” (2011) отмечено, что, учитывая соотношение пользы и риска от назначения АСК, на сегодняшний день нет оснований рекомендовать широкое рутинное назначение АСК лицам без явных признаков сердечно-сосудистых заболеваний в качестве первичной профилактики [22]. В то же время для лиц с высоким сердечно-сосудистым риском применение АСК можно считать оправданным (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). В шведском исследовании SAPAT добавление к терапии сotalолом АСК в дозе 75 мг/сут у пациентов со стабильной стенокардией напряжения снижало на 34% вероятность достижения первичной конечной точки (ОИМ или внезапная смерть) [23]. Таким образом, по данным этого исследования и других крупных РКИ, антиагреганты, в первую очередь АСК (75–150 мг), следует назначать всем больным со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца, не имеющим противопоказаний к их назначению (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Отчетливое влияние АСК на показатели сердечно-сосудистой смертности в острую стадию ИМ было впервые доказано в исследовании ISIS-2 [24]. Хотя контролируемая терапия АСК продолжалась в этом исследовании в течение всего 1 мес, различия в смертности от сердечно-сосудистых причин сохранялись через 1 и 2 года. Риск побочных действий АСК со стороны желудочно-кишечного тракта находится в прямой зависимости от дозы препарата, поэтому его надо назначать в минимальных дозах, обладающих доказанным влиянием на агрегацию тромбоцитов. На сегодняшний день нет подтверждений тому, что на-

значение других антиагрегантов вместо АСК при развившемся язвенном кровотечении позволит уменьшить риск повторного кровотечения [22–24].

Авторы Национальных рекомендаций по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема ST на ЭКГ и рекомендаций по диагностике и лечению больных ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ однозначно настаивают на том, что все больные, перенесшие острый коронарный синдром (нестабильную стенокардию или ИМ без подъема ST), должны обязательно получать двойную антиагрегантную терапию (класс рекомендаций I, уровень доказательности A), одним из компонентов которой является АСК, а другим – один из тииенопиридинов. Прекращение двойной антиагрегантной терапии вскоре после установки стента значительно увеличивает риск тромбоза в области стента, особенно если использовался стент с лекарственным покрытием. Ацетилсалициловая кислота назначается в дозе 75–100 мг/сут. Необходимая продолжительность двойной антиагрегантной терапии в настоящее время неизвестна, однако она не должна быть меньше 1 года. По-видимому, у больных с высоким риском тромбоза она должна продолжаться значительно дольше, то же относится и к больным, которым были имплантированы стенты с лекарственным покрытием, однако никаких сведений о том, сколько конкретно должна продолжаться двойная антиагрегантная терапия у таких больных, в настоящее время нет. Терапия АСК должна продолжаться неограниченно долго [22, 25, 26].

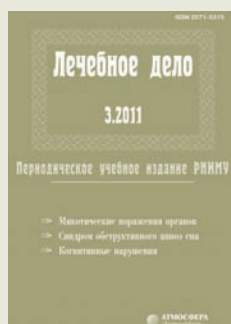
Использование более безопасных форм АСК является основным путем улучшения субъективной переносимости и значительного снижения риска желудочно-кишечных осложнений. Созданы новые лекарственные формы АСК, предлагающие другие способы защиты желудочно-кишечного тракта. Одно из наиболее оптимальных направлений – использование препарата Кардиомагнил, который представляет собой соединение АСК (в наиболее эффективных и безопасных дозах – 75 и 150 мг) с невсасывающимся антацидом – гидроксидом магния. Эффективность препарата обеспечивается дополнительным эффектом: адсорбцией соляной кислоты и созданием с ней буферных соединений, таким образом устраняется ульцерогенное действие АСК на слизистую оболочку желудка. Кроме того, гидроксид магния имеет ряд других положительных свойств: снижает активность пепсина, связывает лизолецитин и желчные кислоты, оказывающие неблагоприятное влияние на слизистую желудка. Было установлено, что цитопротективный эффект антацидов обусловлен повышением уровня простаглицлинов в стенке желудка (снижение уровня простаглицлинов в стенке желудка – основной механизм язвообразования при применении АСК), усилением секреции бикарбонатов и увеличением гликопротеинов желудочной слизи [3, 5–8].

Обычная форма АСК, входящая в состав Кардиомагнила, позволяет делить, измельчать, жевать таблетку, что может быть чрезвычайно важно для пациентов с нарушением

глотания, тяжелых больных, пациентов с острым коронарным синдромом. Гидроксид магния, входящий в состав Кардиомагния, кроме того, является наиболее быстродействующим антацидом в отличие от гидроксида алюминия. Это очень важный момент, поскольку АСК быстро всасывается из желудка: значимые концентрации в плазме достигаются всего через 15–20 мин, антитромботическое действие АСК наблюдается в интервале от 24 до 48 ч после приема, отражая необратимость инактивации тромбоцитарной ЦОГ-1 и продолжительность подавления продукции тромбоксана A_2 в течение этого времени. Препарат, обладающий к тому же отличным соотношением стоимости/эффективности, применяется 1 раз в сутки, что обеспечивает комплаентность пациентов. Таким образом, возможность широкого применения Кардиомагния в клинической практике улучшает переносимость АСК, что крайне важно при длительной терапии [3, 5–8].

Список литературы

1. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration // Br. Med. J. 1994. V. 308. P. 81.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration // Br. Med. J. 2002. V. 324. P. 71.
3. Остроумова О.Д. // Рус. мед. журн. 2004. Т. 11. № 5. С. 275.
4. Patrono C. et al. // Eur. Heart J. 2004. V. 25. P. 166.
5. Карпов Ю.А. // Рус. мед. журн. 2008. Т. 16. № 11. С. 1554.
6. Теплова Н.В. // Рус. мед. журн. 2006. Т. 14. № 5. С. 400.
7. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. М., 2012.
8. Остроумова О.Д. // Рус. мед. журн. 2004. Т. 12. № 5. С. 34.
9. European Stroke Initiative Executive Committee; EUSI Writing Committee; Olsen T.S. et al. // Cerebrovasc. Dis. 2003. V. 16. P. 311.
10. Ischemic Cerebrovascular Disease / Ed. by H. Adams et al. Oxford, 2001.
11. Stroke Prevention by the Practitioner / Ed. by J. Bogousslavsky. Cerebrovascular Diseases. 2003. V. 15. Suppl. 2.
12. Ryan T.J. et al. // Circulation. 1999. V. 100. P. 1016.
13. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 20.
14. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (третий пересмотр) // Сердечн. недостат. 2010. Т. 11. № 1(57). С. 24.
15. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М., 2000.
16. Guazzi M. et al. // Am. Heart J. 1999. V. 138. № 2. Pt. 1. P. 254.
17. Jhunds P.S. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2001. V. 37. № 5. P. 1234.
18. Lindfeld J.A. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2001. V. 38. № 7. P. 1950.
19. Ломакин Н.В., Груздев А.К. // Кардиология. 2011. № 7. С. 47.
20. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваск. тер. и профилактик. 2008. № 7(6). Прилож. 4. С. 23.
21. Анти тромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации // Кардиоваск. тер. и профилактик. 2009. № 8(6). Прилож. 6. С. 165.
22. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК, 2011 // <http://www.kardioforum.ru/files/articles/files/1111-2410-1.pdf>
23. Juul-Moller S. et al. // Lancet. 1992. V. 340. № 8833. P. 1421.
24. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group // Lancet. 1988. V. 2. № 8607. P. 349.
25. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ // Кардиоваск. тер. и профилактик. 2007. № 6(8). Прилож. 1.
26. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ // Кардиоваск. тер. и профилактик. 2006. № 8(5). Прилож. 7. ●



Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” – периодическое учебное издание РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 220 руб., на один номер – 110 руб.

Подписной индекс 20832