

Индивидуальный подбор дезагрегантной терапии в кардиологии – наступило ли его время? Клиническое наблюдение

А.Б. Сумароков, Л.И. Бурячковская,
О.С. Покровская, Ю.В. Доценко, И.А. Учитель,
С.И. Провоторов

ФГУ РКНПК «Росмедтехнологий» и ГУ ГНЦ
РАМН, Москва

Применение дезагрегантной терапии (ДАТ) стало неотъемлемой частью лечения больных сосудистой патологией, обусловленной атеросклерозом, а применение так называемой двойной дезагрегантной терапии (ДДАТ) – необходимое на сегодняшний день условие успеха при проведении коронарной ангиопластики с имплантацией стента. ДАТ считается относительно безопасной, не требующей регулярного лабораторного контроля, что выгодно отличает её от терапии непрямыми антикоагулянтами, при которых частота побочных эффектов существенно выше, а лабораторный контроль строго необходим. Кажущаяся относительная простота применения ДАТ связана с отсутствием рекомендаций её лабораторного контроля, который «отдан на откуп» системе саморегуляции гемостаза. Об эффективности ДАТ в настоящее время судят по осложнениям заболевания или возникновению побочных эффектов.

Мы приводим собственное клиническое наблюдение больной, страдающей двумя конкурирующими заболеваниями – ИБС, атеросклерозом коронарных артерий и миеломной болезнью, при которых в обоих случаях заинтересована система первичного гемостаза, иллюстрирующее необходимость, пользу и реальность динамического мониторинга наблюдения за медикаментозным эффектом препарата при лечении дезагрегантами.

Больная А., 56 лет, наблюдается в Институте кардиологии на протяжении 11 лет. Летом 1997 года впервые стала отмечать сжимающие боли за грудиной при физических нагрузках. В декабре 1997 года при коронарографии выявлен субтотальный стеноз передней нисходящей артерии (ПНА), устранённый с помощью ангиопластики ПНА и имплантации стента Palmaz-Shatz Crown. После стационара в соответствии с принятой в тот период тактикой была назначена ДАТ: тиклопидин (по 500 мг/сутки в течение месяца), а также аспирин 100 мг/сут (постоянно); кроме того, больная получала статины, ингибиторы АПФ, соблюдала диету с низким содержанием жиров. После выполненного чрескожного вмешательства (ЧКВ) больная чувствовала себя хорошо, приступов стенокардии не

возникало. Эпизодические подъёмы АД не превышали 150/100 мм рт. ст. Общий анализ крови в тот период не имел отклонений, за исключением эпизодов ускорения СОЭ до 25 мм/час, однако объяснения этому явлению в тот период найдено не было. Спустя год после ангиопластики жалоб больная не предъявляла, проба с нагрузкой была отрицательной.

Весной 2003 года у больной появились жалобы на боли в спине и шее. При рентгенографии были выявлены изменения, характерные для миеломной болезни: деструкция тела и дужек С4, С5, деструкция поясничных позвонков, очаги литической деструкции на рентгенограммах черепа, в лопатках, костях таза, в области проксимального конца ключицы справа, патологический межвертельный поперечный перелом правого бедра. В области правого грудино-ключичного сочленения появилось образование до 1 см в диаметре, а в области правого крестцово-подвздошного сочленения – образование до 5 см в диаметре. Анализ крови выявил анемию, снижение гемоглобина до 103 г/л, повышение СОЭ до 51 мм/час. В биохимическом анализе: уровень общего белка и азотемия – в норме, ЛДГ повышена до 489 ед/л. Диагноз множественной миеломы (ММ) Бенс-Джонс-к-типа, ПА стадии, диффузно-очаговой формы, установлен на основании: 1) данных гистологического исследования биоптата опухоли правой ключицы: разрастание атипичных клеток с признаками плазмноклеточной дифференцировки, выраженным клеточным и ядерным полиморфизмом, наличием двух- и многоядерных клеточных форм; 2) исследования пунктата костного мозга (12 % плазматических клеток); 3) иммунохимического определения белков сыворотки и мочи: следовая секреция белка Бенс-Джонс-к-типа, повышение уровня β_2 -микроглобулина в сыворотке; 4) рентгенологического исследования костей скелета, выявившего диффузный остеопороз, множественные очаги остеодеструкции и переломы.

С конца июня по начало сентября 2004 года в МГОКБ № 62 было проведено 3 курса полихимиотерапии по программе VAD (винкристин + адриабластин + дексаметазон) с хорошим эффектом в виде уменьшения болей. Дальнейшее лечение проводилось в отделении трансплантации костного мозга Гематологического Научного Центра РАМН, где в начале октября 2004 года был проведен курс химиотерапии по программе EDAP (этопозид + дексаметазон + citarabin + цисплатин). При проведении терапии развился миелотоксический агранулоцитоз, а затем левосторонняя верхнедолевая пневмония. На фоне массивной антибактериальной терапии инфекционные осложнения регрессировали. После проведённой терапии была достигнута частичная ремиссия ММ. Под частичной ремиссией миеломной болезни (критерии European Group for Blood and Marrow Transplantation – EBMT) понимают: 1) уменьшение значения сывороточного моноклонального компонента более чем на 50 % в двух исследованиях, выполненных с интервалом не менее 6 недель; 2) уменьшение потери белков лёгких цепей в суточной моче более чем на 90 % или менее 200 мг/сут в двух исследованиях с интервалом не менее 6 недель; 3) уменьшение размеров мягкотканых плазмацитом (физикальное или рентгенологическое исследование) более чем на 50 % при сроке наблюдения не менее 6 недель; 4) стабилизацию остеодеструктивного процесса (если доступно рентгенологическое исследование костей скелета). Наличие компрессионных переломов не исключает возможность установить частичную ремиссию.

В ноябре 2004 года с целью мобилизации гемопоэтического ростка стволовых клеток было введено

9400 мг циклофосфана (6 г/м^2). Затем на протяжении 2,5 недель подкожно вводился гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (нейпоген) в дозе 5 мг/кг, однако мобилизация оказалась неэффективной. В начале января 2005 г. проведена повторная мобилизация гемопоэтических стволовых клеток на фоне стабильного состояния кроветворения. После предтрансплантационного кондиционирования мелфаланом в дозе 200 мг/м^2 28.01.05 была выполнена трансплантация аутологичных гемопоэтических клеток, было перелито $2,0 \times 10^6/\text{кг}$ CD34+ клеток (минимально необходимое для успешного восстановления кроветворения после аутотрансплантации количество CD34+ клеток). Период миелотоксического агранулоцитоза после трансплантации продолжался 5 дней и осложнился тяжёлым стоматитом, фарингитом, эзофагитом, некротической энтеропатией, высокой лихорадкой, потребовавший массивной антибактериальной терапии. После выписки в анализе крови сохранялись: лейкопения $2,6 \times 10^9/\text{л}$, анемия (гемоглобин 75 г/л , эритроциты $2,58 \times 10^{12}/\text{л}$, гематокрит 22,8 %), тромбоцитопения $25 \times 10^9/\text{л}$ (без геморагий). При обследовании через 3 месяца после трансплантации у больной констатирована полная ремиссия ММ. Полной ремиссией ММ считается: 1) полное отсутствие М-компонента в сыворотке и белка Бенс-Джонса в моче, выявленное в двух или более анализах и подтверждённое методом иммунофиксации с интервалом не менее 6 недель; 2) наличие менее 5 % плазматических клеток в костном мозге, подтверждённое в 2 исследованиях с интервалом не менее 6 недель; 3) отсутствие увеличения размера или количества очагов литического поражения костей; наличие компрессионных переломов не исключает возможность установить полную ремиссию; 4) исчезновение мягкотканых плазмацитом при сроке наблюдения не менее 6 недель.

После трансплантации при регулярных контрольных обследованиях сохранялась полная ремиссия ММ, подтверждённая методом иммунофиксации. Учитывая отсутствие полного восстановления гемопоэза, тяжёлые инфекционные осложнения в период миелотоксического агранулоцитоза после первой трансплантации, решено было отказаться от проведения второй аутотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Состояние больной постепенно улучшалось, показатели крови восстановились. С декабря 2005 г. специфическая терапия ММ не проводилась. Состояние оставалось стабильным, беспокоила слабость. Со стороны сердечно-сосудистой системы жалоб не предъявляла. Продолжала находиться под амбулаторным наблюдением гематолога и кардиолога.

Рецидив коронарной болезни возник осенью 2006 г., когда был отмечен непродолжительный эпизод дискомфорта в грудной клетке при физическом напряжении. В Институте кардиологии им. А.Л. Мясникова был проведён нагрузочный тест и выявлены признаки безболевого ишемии миокарда. В стационаре при физикальном осмотре существенных отклонений не выявлено. Стенокардии напряжения в условиях ограничения режима не было отмечено. Тредмилл тест: регистрировалась безболевая ишемия миокарда, депрессия сегмента ST до 1,5 мм. При дуплексной сонографии брахиоцефальных и бедренных артерий был выявлен начальный атеросклероз этих сосудов. В общем анализе крови: Нв – $11,1 \text{ г/дл}$, Эр – $3,79 \text{ млн.}$, тромбоциты – 131 тыс. , лейкоциты – $4,75 \text{ тыс.}$, СОЭ – 43 мм/час . Все показатели коагулограммы были в пределах нормы. Клинически возможных источников кровотечения не установлено. Дополнительно, с целью оценки состояния гемопоэза исследовали уровень растворимого гликокалицина, который со-

ставлял $1,1 \text{ мкг/мл}$ (норма $1\text{--}4 \text{ мкг/мл}$), а уровень тромбоцит-ассоциированных антител – $0,1 \text{ нг/106}$ (исследования выполнены С.Г. Хаспекковой).

Было принято решение о проведении повторной ангиографии коронарных сосудов, при которой был выявлен рестеноз стента в передней нисходящей артерии на 60–70 %; ствол не был изменен, в устье 3-й диагональной артерии (мелкая ветвь) стеноз на 90 %, огибающая артерия не имеет стенозов. Правая коронарная артерия имеет неровности контура.

Наличие дискомфорта в грудной клетке при физическом усилии, изменения ЭКГ при физической нагрузке, изменения ангиограммы в области стента, угроза развития инфаркта миокарда, что при осложнённом гематологическом анамнезе крайне опасно, явились основанием для проведения повторной ангиопластики с имплантацией стента с последующим проведением двойной ДАТ, под контролем функционального состояния тромбоцитов. Настоятельная необходимость контроля агрегации тромбоцитов в нашем случае была вызвана, с одной стороны, необходимостью ДДАТ после имплантации стента, а с другой стороны, наличием миеломной болезни в состоянии ремиссии. Помимо оценки агрегации тромбоцитов для оценки определения исходного состояния тромбоцитопоза и его интенсивности, мы использовали исследование концентрации плазменного гликокалицина. Его уровень у нашей больной был в пределах нормы; отсутствовали тромбоцит-ассоциированные антитела.

Исследование агрегации тромбоцитов осуществляли на двухканальном лазерном анализаторе агрегации НПФ БИОЛА (Россия). Метод позволяет регистрировать агрегацию клеток как традиционным турбометрическим методом (по Борну), основанном на светопропускании образца, так и с помощью анализа флуктуаций светопропускания, вызванных случайным изменением числа частиц в оптическом канале. Данный метод даёт возможность оценить сдвиги в функциональном состоянии тромбоцитов как в сторону повышения вероятности кровотечения (низкие значения агрегации), так и в отношении риска тромбоза (повышенные показатели). В качестве индуктора использовали АДФ в концентрации 0,1; 1,0 и 5,0 мкмоль. Показатели агрегации тромбоцитов перед проведением ангиопластики ещё до начала приёма ДДАТ свидетельствовали о снижении их агрегационной активности. Агрегационный ответ находился на нижней границе нормальных значений. Спонтанная агрегация, индуцированная 0,1 мкмоль АДФ, отсутствовала. АДФ-индуцированная агрегация по Борну была обратимая.

27.03.2007 года больной была выполнена ангиопластика ПНА со стентированием in-stent restenosis с применением стента Cypher (доктор С.И. Провоторов). В этой ситуации возможно также применение непокрытого стента, однако было решено имплантировать стент Cypher, характеризующегося несколько более низким риском рестеноза.

После выполнения ангиопластики, на фоне назначения ДДАТ (клопидогрел 300 мг, затем 75 мг/сут и ацетилсалициловой кислоты 100 мг/сут) отмечалось снижение ниже нормы агрегации, индуцированной 1,0 и 5,0 мкмоль АДФ.

Больная выписана домой в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжения ДДАТ в амбулаторных условиях.

В сроки 3 и 6 месяцев больная чувствовала себя хорошо, жалобы отсутствовали. В этот период риски рестеноза начинают постепенно снижаться, риск позднего тромбоза стента сохраняется. Через полгода (минимальный рекомендуемый срок проведения ДДАТ) при очередном исследовании агре-

гация тромбоцитов оставалась подавленной. На коже имелись небольшие синячки. С учётом пониженного функционального состояния тромбоцитов было решено отказаться от ДДАТ, уменьшить приём дезагрегантов за счёт отмены ацетилсалициловой кислоты как препарата с более высокой вероятностью осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Через неделю после отмены аспирина отмечено некоторое повышение показателей агрегации, индуцированной 1,0 и 5,0 мкмоль АДФ. В целом показатели агрегации сохранялись пониженными. Самочувствие оставалось удовлетворительным, слабость уменьшилась, АД – 125/80 мм рт. ст., тредмилл-тест был отрицателен, каких-либо жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы не отмечалось.

Через год после ангиопластики состояние было стабильное, приступов стенокардии не было. Показатели агрегации тромбоцитов сохранялись пониженными. Проведена отмена клопидогреля. После этого агрегация выросла до значений, превышавших исходные. Это можно рассматривать не только как результат отмены ДАТ, но и как результат восстановления первичного гемопоэза. Количество тромбоцитов на этот период превысило 170 тыс./мкл (рисунок). Учитывая обнаруженное некоторое повышение значений агрегации на дозы индукторов 1,0 и 5,0 мкмоль АДФ, присутствие атеросклеротического поражения сосудов у нашей больной, сохраняющийся риск позднего тромбоза стента, для дальнейшего лечения было рекомендовано возобновить терапию ацетилсалициловой кислотой (100 мг/сут).

Через некоторое время, в сентябре 2008 г. (через 3,5 года после выполнения трансплантации аутологичных стволовых кроветворных клеток) больная вновь стала отмечать общую слабость, появились боли в рёбрах. При обследовании в ГУ ГНЦ РАМН в общем анализе крови отмечена анемия (гемоглобин 110 г/л, эритроциты $3,68 \times 10^{12}/л$). При иммунохимическом исследовании мочи вновь был выявлен белок Бенс-Джонса-к в количестве 0,29 г/сут, при рентгенографии костей – новые остеолитические очаги в рёбрах, плечевых костях. Констатирован рецидив множественной миеломы. В настоящее время (ноябрь 2008 г.) больной проводится лечение новыми противоопухолевыми препаратами, ранее ей не назначавшимися.

Обсуждение

Данный случай демонстрирует возможности использования современных методов лечения больных тяжёлой сочетанной патологией, протекающей с рецидивами.

Выбор тактики лечения, избранный при лечении больной в представленном клиническом наблюдении, был нелёгким. Больная имела, помимо явной коронарной болезни, тяжёлое заболевание кроветворной системы. При обоих заболеваниях в их глубоких истоках патологическим процессом затрагивается костный мозг и гемопоэз. В норме тромбоциты осуществляют первичный (клеточный) гемопоэз, участвуют в формировании тромба, активируют иммунокомпетентные клетки. Тромбоциты содержат большое количество ростовых факторов, медиаторов, факторов каскада свёртывания крови, серотонин. В силу своего физиологического профиля тромбоциты участвуют и в тромбообразовании, и во всех стадиях формирования атеромы. Согласно современной концепции лечения больных ИБС, ДАТ показана всем больным атеросклерозом любой локализации, если нет непосредственной угрозы кровотечения. Такие положения закреплены в выводах исследования Trialist Collaboration Study (2002 г.). В настоящее время назначение ДАТ осу-

ществляется по принципу «назначать всем при отсутствии противопоказаний».

Помимо ИБС, наша пациентка имела также второе заболевание (ММ), в котором задействована система кроветворения. ММ (миеломная болезнь, болезнь Рустицкого-Калера) – это парапротеинемический гемобластоз, относящийся к группе Ig-секретирующих В-клеточных лимфом. ММ – вторая по распространённости гематологическая опухоль, её частота составляет 1 % от всех злокачественных опухолей и 10 % от всех гемобластозов. Субстратом опухоли при ММ являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Плазмоклеточная инфильтрация выявляется при исследовании костного мозга, биопсии костей и мягких тканей. Поражение костного мозга может носить как очаговый, так и диффузный характер. В последние годы современная комплексная терапия ММ, включающая химиотерапевтические препараты, локальную лучевую терапию, ортопедические приёмы и восстановительные хирургические операции, комплекс мер по устранению метаболических нарушений, позволила увеличить общую выживаемость больных.

Внутривенное введение высоких доз мелфалана способно преодолеть лекарственную резистентность и индуцировать полную ремиссию у ранее леченных больных ММ. Значительная по продолжительности и степени миелосупрессия, сопровождавшая высокодозную терапию мелфаланом, диктовала необходимость трансплантации гемопоэтических клеток. Внедрение в клиническую практику колониестимулирующих факторов, использование в качестве аутотрансплантата мобилизованных гемопоэтических клеток периферической крови, применение современных антибиотиков, противогрибковых и противовирусных препаратов позволило значительно обезопасить этот метод терапии (снизить связанную с трансплантацией летальность), расширить возрастные границы для пациентов, применять в качестве консолидации ремиссии в ранние сроки после установления диагноза. Тем не менее, рецидивы ММ неизбежно наступают у подавляющего большинства больных.

Плазматические клетки больных ММ обладают способностью к синтезу с секрецией парапротеинов – белков из группы иммуноглобулинов. Циркулируя в кровеносном русле, как правило, в количествах, значительно превышающих уровень нормальных иммуноглобулинов, они создают предпосылки для развития у больных синдрома повышенной вязкости. Клинически гипервискозный синдром проявляется кровоточивостью слизистых оболочек (в первую очередь, носовые и десневые кровотечения), геморрагической ретинопатией, расширением вен сетчатки, нарушениями периферического кровотока, синдромом Рейно, симптомами со стороны цен-

Рисунок. Данные о количестве тромбоцитов в периферической крови на протяжении периода наблюдения (1997–2008 гг.)

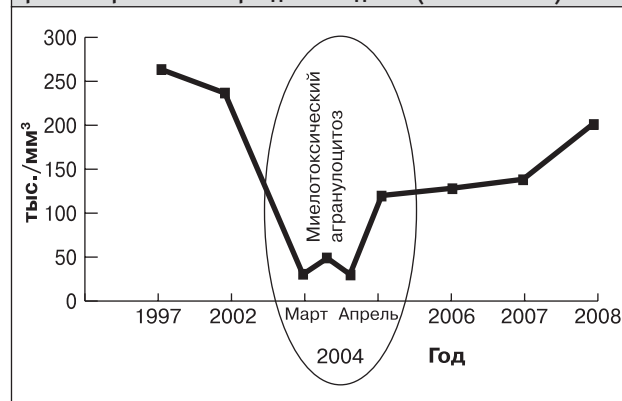


Таблица. Факторы риска тромбоза стента [1]

Преимущественно клинические факторы	Преимущественно ангиологические факторы
Раннее прекращение курса дезагрегантной терапии	Субоптимальный результат ангиопластики (диссекция, мальпозиция стента)
Острый коронарный синдром	Бифуркационный/устьевой стеноз
Почечная недостаточность	Большие (> 18 мм) стенты/множественные стенозы
Диабет	Перекрывающиеся стенты
Низкая фракция выброса	Малый диаметр сосуда (< 3,0 мм)
Возраст	

тральной нервной системы. В генезе кровоточивости при гипервискозном синдроме у больных ММ существенную роль играет дисфункция тромбоцитов, которая обусловлена в основном «окутыванием» их парапротеином, вследствие чего нарушается как агрегация тромбоцитов, так и участие в свёртывании крови фактора 3 тромбоцитов. Степень выраженности дисфункции тромбоцитов зависит от концентрации иммуноглобулинов, их класса, изменений вязкости плазмы, наличия нарушений гемокоагуляции. Рецидив после достигнутой полной ремиссии признаётся при наличии хотя бы одного признака:

1. Повторное обнаружение парапротеина в сыворотке крови или в моче методом иммунофиссации или электрофореза, подтверждённого хотя бы в одном исследовании, при исключении олигоклональной секреции при реконституции иммунной системы.
2. Присутствие $\geq 5\%$ плазматических клеток в пунктате или материале трепанобиоптата костного мозга.
3. Новые очаги остеолитического или мягкотканых плазматом или доказанное увеличение размеров имеющихся очагов остеолитического (компрессионные переломы не учитываются).
4. Уровень корригированного кальция сыворотки более 11,5 мг/дл или 2,8 ммоль/л, не связанный с другими причинами.

Основными причинами рецидива коронарной недостаточности после ангиопластики считаются развитие рестеноза и позднего тромбоза стента (ПТС). Развитие рестеноза после имплантации стента связывается преимущественно с клеточно-пролиферативными компонентами сосудистой стенки, а ПТС – с проблемами тромбообразования, с недостаточностью ДАТ. После выполнения коронарной ангиопластики ДДАТ у «стандартного больного» при непокрытом стенте должна проводиться не менее месяца, а при покрытом – не менее полугода–года. После этого при обоих видах имплантированных стентов рекомендуется продолжать терапию аспирином. ДДАТ позволяет снизить частоту ПТС ниже 1 % [2]. Ограничиться 6-месячным курсом ДДАТ можно в отсутствии факторов риска тромбоза стента (таблица) [1].

В нашем случае, учитывая повторность вмешательства, мы выбрали для имплантации стент Cypher, покрытый сиролимусом. Выбор покрытого стента в нашем случае основан на более благоприятных отдалённых результатах их применения. Последние исследования подтверждают преимущества стентов с антипролиферативным покрытием [3]. Риск ПТС при непокрытом стенте несколько выше, особенно при наличии нескольких факторов риска.

Представленное здесь наблюдение позволяет осветить важную клиническую проблему – необходимость контролируемого проведения ДАТ. В на-

шем наблюдении имелся риск как кровотечения, так и тромбоза. Поздний тромбоз стента – весьма неблагоприятный в прогностическом отношении вариант острого коронарного синдрома. Он может быть ятрогенным, когда в поздние сроки после пластики (1 год) проводят отмену ДАТ. Отмена аспирина у больных нестабильной стенокардией может спровоцировать «синдром отмены»; новые случаи тромбоза из-за недостаточного эффекта дезагреганта могут расцениваться как «осложнение естественного течения заболевания». При лечении больных ИБС в ряде клинических ситуаций (ангиопластика с имплантацией коронарного стента) ДДАТ аспирином и клопидогрелем строго диктуется существующими рекомендациями и является обязательной к назначению. Однако в тех же рекомендациях оговаривается как «неизбежность» и повышение частоты желудочно-кишечных кровотечений. В настоящее время регистрируется повышение частоты желудочно-кишечных кровотечений, отмечаемое гастроэнтерологами, хирургами, ревматологами. Это частично связано с широко распространённым среди населения самолечением с применением нестероидных противовоспалительных средств и ацетилсалициловой кислоты. Новая проблема ДАТ заключается в том, что значительная часть больных ИБС слабо реагирует на назначенную терапию аспирином. Об этом свидетельствуют сохраняющиеся достаточно высокие цифры атеротромботических осложнений на фоне продолжающейся длительной терапии, а также отсутствие ожидаемых сдвигов по данным различных лабораторных тестов. Это явление получило название «резистентность к дезагрегантам». Оно характерно как для аспирина, так и для тиаенопиридинов, и отмечается у 25–33 % больных. Причины резистентности лежат в сфере фармакогенетики, в особенностях межклеточных взаимодействий, в области лекарственных взаимодействий на фоне полипрагмазии, в неправильном режиме приёма лекарств. Значительная часть больных, среди резистентных к ДАТ, в отсутствие фармакодинамического контроля вслепую получает малоэффективное лечение, которое потенциально связано с опасностью осложнений. Факт наличия или отсутствия эффекта препарата остаётся скрытым как для больного, так и врача.

Парадокс ДАТ на сегодняшний день заключается в отрицании необходимости лабораторного контроля лечения, содержащийся в действующих международных рекомендациях. Наше наблюдение свидетельствует о реальной возможности, необходимости и пользе мониторингирования эффектов дезагрегантов, особенно у больных с осложнённым анамнезом. Такой подход к проведению ДАТ позволит выявить резистентность больного к препарату, уменьшить риски нежелательных побочных явлений, а также даст возможность шире использовать современные методы лечения ИБС, в том числе среди больных с различными отклонениями в системе гемостаза.

Литература

1. May A., Geisler T., Gawaz M. Individualized antithrombotic therapy in high risk patients after coronary stenting. A double edged sword between thrombosis and bleeding // *Thromb Haemost.* 2008; 99: 3: 487–493.
2. Schomig A., Neumann F., Kastrati A. et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary – artery stents // *N Engl J Med.* 1996; 334: 11: 1084–1089.
3. Mauri L., Silbough T., Gard P. et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Acute Myocardial Infarction // *N Engl J Med.* 2008; 359: 13: 1330–1342.
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. // *BMJ.* 2002; 12 (324): 71–86.