<http://www.medicus.ru/cardiology/specialist/rol-antitromboticheskoj-terapii-u-bolnyh-mercatelnoj-aritmiej-k-vyhodu-mezhdunarodnyh-rekomendacij-22305.phtml>

МА ассоциируется с возрастанием риска тромбоэмболических осложнений, среди которых наиболее грозным является ишемический инсульт (ИИ). По данным четырех крупных эпидемиологических исследований, проведенных на различных популяциях, относительный риск ИИ при наличии МА без поражения клапанного аппарата сердца возрастает в среднем в 6 раз (табл. 1). По данным Фрамингемского исследования, у больных с МА, возникшей на фоне митрального стеноза, риск ИИ возрастает в 17 раз. Вышеприведенные цифры свидетельствуют об актуальности проблемы профилактики ИИ у больных с МА.

<http://www.medee.ru/post/view/6707>

По данным четырех эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах (Фрамингемское в США, исследование Shibata в Японии, Reykjavik в Исландии и Whitehall в Англии), наличие у больного мерцательной аритмии в 6 раз повышает риск развития инсульта.

Роль антитромботической терапии в профилактике ишемического инсульта

Медицинские направления > Неврология

Д.м.н. Е.П. Панченко

Институт кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК МЗ РФ, Москва

Частота инсульта, являющегося второй по частоте причиной смертности в мире, по данным Muray и Lopez, 1997 [1], составляет 150 случаев на 100 000 населения в год. Инсульт является частой причиной потери трудоспособности, развития слабоумия и депрессий. Согласно медицинской статистике США [2] инсульт занимает третье место по смертности (ежегодно он уносит более 700 000 жизней) и оставляет свои следы у 4,4 миллионов жителей этой страны.

В основе клинических проявлений инсульта лежит повреждение мозга сосудистого генеза. Установлено, что около 80% инсультов имеют ишемическую природу вследствие окклюзий артерий, кровоснабжающих головной мозг. Остальные 20% инсультов связаны с субарахноидальными или внутримозговыми геморрагиями, причинами которых являются разрывы артерий. Очевидно, что использование антитромботических препаратов может рассматриваться только в отношении профилактики ишемического инсульта, при этом всегда следует помнить о возможности геморрагической трансформации инсульта и о том, что чем интенсивнее антикоагуляция, тем больше риск интракраниальных геморрагий.

В первичной и вторичной профилактике ишемического инсульта (ИИ) существует два направления: борьба с установленными факторами риска развития ИИ: артериальной гипертонией, курением сахарным диабетом, нарушениями в липидтранспортной системе крови и антитромботическая терапия. Считается, что первое направление более эффективно в отношении первичной профилактики, в то время как антитромботическая терапия должна рассматриваться при вторичной профилактике ИИ. Эффективность антитромботической терапии в отношении профилактики ИИ с точки зрения доказательной медицины изучалась для инсультов, связанных с атеротромбозом и кардиогенными эмболиями, частота которых составляет по 20% в структуре этиологических причин ишемических инсультов.

Антитромботическая терапия в профилактике ишемического инсульта атеротромботической природы

Первичная профилактика. Ацетилсалициловая кислота является единственным препаратом, эффективность которого изучалась при первичной профилактике ИИ. К настоящему времени нет убедительных данных, указывающих, что ацетилсалициловая кислота снижает риск ИИ атеротромботической природы. Метаанализ рандомизированных исследований, проведенный He и соавт., в 1998 году [3] выявил небольшое увеличение риска геморрагических инсультов на ацетилсалициловой кислоте. Результаты последнего итальянского исследования PPP [4], одной из целей которого было изучение эффективности ацетилсалициловой кислоты в суточной дозе 100 мг в отношении профилактики сердечнососудистых эпизодов у больных с наличием, по крайней мере, одного фактора риска, также не обнаружили достоверного снижения числа инсультов на терапии ацетилсалициловой кислотой.

Вторичная профилактика. Хорошо известно, что больные, перенесшие ИИ или преходящее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК) по ишемическому типу, имеют высокий риск развития повторного ишемического сердечнососудистого эпизода, как правило, повторного инсульта или инфаркта миокарда (ИМ).

За прошедшие тридцать лет проведено множество исследований, результаты которых объединены в метаанализах, показавших безусловную эффективность ацетилсалициловой кислоты и других антитромбоцитарных препаратов во вторичной профилактике ИИ.

Ацетилсалициловая кислота. По данным международного комитета по анализу исследований, посвященных антитромбоцитарным препаратам [5], назначение ацетилсалициловой кислоты с целью вторичной профилактики сердечнососудистых эпизодов снижает риск развития ИИ, ИМ и сердечнососудистой смерти на 25%. При анализе эффективности антитромбоцитарных препаратов в отношении отдельных конечных точек оказалось, что снижение риска развития нефатального инсульта при назначении антиагрегантов составляет 31%, нефатального ИМ 35%, а сосудистой смерти 18%. Было обнаружено также, что у больных перенесших ИИ или ПНМК, по сравнению со всей группой больных высокого риска, эффективность антитромбоцитарных препаратов меньше снижение относительного риска (ОР) сердечнососудистых эпизодов составляет 22%. О меньшей эффективности ацетилсалициловой кислоты у больных, перенесших ИИ или ПНМК, указывают и результаты метаанализа, объединившего 10 исследований, по результатам которого снижение ОР развития сердечнососудистых эпизодов на ацетилсалициловой кислоте у больных с перенесенным ИИ или ПНМК составило всего 13% [6].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению роли антитромбоцитарной терапии во вторичной профилактике сердечнососудистых осложнений, имеется ряд вопросов, требующих своего уточнения.

Прежде всего, не выяснена оптимально эффективная доза ацетилсалициловой кислоты для профилактики ИИ. На сегодняшний день эффективность ацетилсалициловой кислоты по сравнению с плацебо во вторичной профилактике сердечнососудистых осложнений установлена для широкого диапазона доз от 50 до 1300 мг в сутки. Однако принимая во внимание зависимость ульцерогенного эффекта от используемой дозы, а также угнетающее действие больших доз ацетилсалициловой кислоты на образование простациклина сосудистой стенкой, в настоящее время оптимальными считаются дозы, не превышающие 325 мг в сутки. В исследовании ACE [7], результаты которого были опубликованы в 1999 году, у 2800 больных, подвергнутых операции эндартериоэктомии сонных артерий, сравнивалась эффективность четырех доз ацетилсалициловой кислоты (81, 325, 650 и 1300 мг в сутки) в отношении профилактики сердечнососудистых эпизодов. За три месяца наблюдения за больными, включенными в исследование, наименьшая частота сердечнососудистых осложнений отмечалась в двух группах, принимающих меньшие дозы. Однако пока остается не ясным, являются ли эти дозировки оптимальными для длительной профилактики ИИ.

Второй недостаточно изученный вопрос сравнение эффективности различных классов антитромбоцитарных препаратов и целесообразность их комбинаций.

Производные тиенопиридина (тиклопидин, клопидогрель). Помимо ацетилсалициловой кислоты с целью профилактики ИИ у больных с клиническими проявлениями атеротромбоза изучены и производные тиенопиридина препараты тиклопидин и клопидогрель. В отличие от ацетилсалициловой кислоты, механизм действия которой связан с блокадой циклооксигеназы и угнетением образования тромбоксана А2 мощнейшего вазоконстриктора и проагреганта антитромбоцитарный эффект производных тиенопиридина связан с блокадой АДФиндуцированной активации IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов.

Сравнение эффективности тиклопидина (500 мг/сутки) и ацетилсалициловой кислоты (1300 мг/сутки) у 3069 больных, перенесших ИИ или ПНМК, было проведено в исследовании TASS [8]. За три года наблюдения в группе тиклопидина снижение ОР инсульта составило 21% по сравнению с группой ацетилсалициловой кислоты, частота нейтропении в группе тиклопидина составила 1% [18].

В исследовании CAPRIE [9] сравнивали эффективность клопидогреля (75 мг/сутки) и ацетилсалициловой кислоты (325 мг/сутки) у больных с высоким риском сердечнососудистых осложнений (недавно перенесших ИМ, ИИ и страдающих атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей и перемежающейся хромотой). Наблюдение за 19185 больными на протяжении 36 месяцев обнаружило преимущества клопидгреля, снижение ОР развития ИМ, ИИ и сердечнососудистой смерти составило 8,6%, р=0,043. Принимая во внимание, что эффективность клопидогреля в исследовании CAPRIE в отношении профилактики повторного ИИ была близка к эффективности тиклопидина в исследовании TASS, а также учитывая его более высокую безопасность по сравнению с тиклопидином (частота нейтропении в исследовании CAPRIE 0,1%), сегодня большинство врачей чаще назначают клопидогрель с целью вторичной профилактики ИИ [10,11].

Дипиридамол также угнетает функцию тромбоцитов, механизм его действия связан с повышением содержания в тромбоцитах цАМФ и цГМФ, что обусловливает антиагрегационное действие препарата. Известны три исследования [5,12,13], проведенные в середине 80х годов, в которых не было обнаружено преимуществ от комбинации малых доз дипиридамола (225 мг/сутки) и ацетилсалициловой кислоты (1000 мг/сутки). Однако второе Европейское исследование по вторичной профилактике ИИ (ESPS2), проведенное на 6602 больных с ИИ или ПНМК в анамнезе в середине 90х годов и в котором с плацебо сравнивались три варианта терапии: ацетилсалициловая кислота (50 мг/сутки), дипиридамол в виде ретардированной формы (400 мг в сутки) и комбинация ацетилсалициловой кислоты (50 мг/сутки) и дипиридамола (400 мг в сутки), обнаружило преимущество комбинации ацетилсалициловой кислоты с дипиридамолом по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой. Снижение ОР инсульта в группе ацетилсалициловой кислоты составило 21%, а в группе ацетилсалициловая кислота+дипиридамол 41% [14]. Вместе с тем, дизайн и методика выполнения исследования ESPS2 были подвергнуты серьезной критике со стороны специалистов [15]. Кроме того, у больных, получавших дипиридамол, было больше жалоб на головную боль и желудочнокишечные расстройства, послужившие причинами отказа от продолжения лечения. В настоящее время результаты этого исследования продолжают обсуждаться и в настоящее время достаточных оснований рекомендовать комбинацию ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола с целью вторичной профилактики ИИ нет.

Ингибиторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Большие надежды были связаны с появлением пероральных представителей нового класса антитромбоцитарных препаратов ингибиторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Ингибиторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов являются универсальными антитромбоцитарными агентами, так как блокируют конечный этап агрегации тромбоцитов, вызванной практически любыми агентами. Конечный этап агрегации тромбоцитов связан с образованием мостиков между активированными IIb/IIIa рецепторами и адгезивными белками (фибриноген, фибронектин, фактор Виллебранда). К сожалению, практически все исследования, посвященные изучению пероральных представителей этого класса препаратов, были досрочно завершены изза большого числа серьезных геморрагических осложнений и увеличения смертности (16).

Таким образом, эффективность большинства антитромбоцитарных препаратов в профилактике ИИ у больных с атеротромбозом доказана на основании результатов крупных международных исследований, что нашло отражение в рекомендациях, принятых в США и Европе. Принимая во внимание такие параметры, как соотношение польза от приема/риск осложнений, а также стоимость лечения, большинство экспертов придерживается мнения, что на сегодняшний день препаратом выбора для вторичной профилактики ишемического инсульта атеротромботической природы является ацетилсалициловая кислота в суточной дозе 75325 мг в день.

Непрямые антикоагулянты. Механизм действия непрямых антикоагулянтов (НАКГ) связан с уменьшением образования печенью четырех витамин Кзависимых факторов свертывания крови: II, VII, IX и X. На сегодняшний день убедительных доказательств эффективности НАКГ во вторичной профилактике ИИ атеротромботической природы нет. Сделать такой вывод позволяют результаты единственного исследования SPIRIT, в котором сравнивались интенсивная антикоагуляция варфарином (МНО от 3,0 до 4,5) и 30 мг ацетилсалициловой кислоты в день у 1316 больных, перенесших ИИ или ПНМК [17]. Исследование было остановлено досрочно изза большого числа геморрагических осложнений в группе варфарина. Справедливости ради следует заметить, что от столь высокого уровня антикоагуляции, какой применялся в исследовании SPIRIT, в настоящее время отказались по соображениям безопасности и при использовании НАКГ для других целей.

В настоящее время продолжаются два исследования WARSS в США иESPRIT в Европе и Австралии, целью которых является сравнение эффективности умеренной антикоагуляции варфарином (МНОН3,0) и ацетилсалициловой кислоты в отношении вторичной профилактики ИИ. Результаты этих исследований, вероятно, помогут определиться в отношении эффективности умеренных доз варфарина у больных, перенесших эпизод дисциркуляции в головном мозге атеротромботической природы. Несмотря на отсутствие убедительных доказательств преимуществ варфарина, в странах западной Европы и США варфарин используется врачами при лечении больных с выраженными стенозами внутримозговых артерий или при недостаточной эффективности ацетилсалициловой кислоты [18].

Антитромботическая терапия в профилактике инсультов кардиоэмболического происхождения

Наиболее частыми причинами инсультов эмболического происхождения являются митральный стеноз, механические протезы клапанов сердца, тромбоз полости левого желудочка у больных, недавно перенесших ИМ, и мерцательная аритмия. Известно, что 45% инсультов кардиоэмболической природы связано с наличием мерцательной аритмии, а 15% приходится на долю инфаркта миокарда с тромбозом полости левого желудочка.

Антитромботическая терапия в профилактике инсультов при мерцательной аритмии

По данным четырех эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах (Фрамингемское в США, исследование Shibata в Японии, Reykjavik в Исландии и Whitehall в Англии), наличие у больного мерцательной аритмии в 6 раз повышает риск развития инсульта.

НАКГ (варфарин) являются препаратами выбора для профилактики инсульта при мерцательной аритмии (МА). Это убедительно продемонстрировано в исследованиях, приведенных в таблице 1, пять из которых были запланированы с целью первичной профилактики инсульта. Исключение представляет исследование CAFA, в котором не было достигнуто статистической достоверности, но это исследование было досрочно прекращено по причине получения результатов других исследований, указывающих на безусловные преимущества варфарина при МА. Метаанализ этих 6 исследований, включивший 2900 больных МА, выявил снижение ОР инсульта на 62% при использовании варфарина [19]. Частота геморрагий в группе варфарина составляла 0,3% в год против 0,1% за год в группе плацебо.

Эффективность ацетилсалициловой кислоты в профилактике инсульта у больных МА изучена в трех исследованиях, результаты которых представлены в таблице 2. Объединенный анализ трех исследований с ацетилсалициловой кислотой [20] указывает на возможность снизить ОР инсульта на терапии аспирином на 21%.

Эффективность ацетилсалициловой кислоты и варфарина с целью профилактики инсульта у больных с МА сравнивалась в четырех, специально организованных исследованиях, [21,22,23,24] продемонстрировавших безусловные преимущества НАКГ. Снижение ОР инсульта на варфарине по сравнению с ацетилсалициловой кислотой составило в среднем 49% (от 26 до 65%), что соответствует снижению абсолютного риска развития инсульта на 0,6% (с целью первичной профилактики) и на 7% (для вторичной профилактики).

Таким образом, у больных с постоянной формой МА и ацетилсалициловая кислота, и НАКГ эффективны в отношении первичной и вторичной профилактики инсульта, при несомненных преимуществах варфарина. Тем не менее, следует помнить, что частота геморрагических осложнений на варфарине выше и терапия НАКГ требует регулярного контроля протромбина с расчетом МНО. Расчет МНО повышает безопасность терапии, так как позволяет учесть особенности препаратов тромбопластина, используемых в конкретных лабораториях [25]. Величина МНО прямо пропорциональна степени достигнутой антикоагуляции. Установлено, что терапевтический уровень антикоагуляции, при котором достигается оптимальное соотношение эффективности лечения и риска кровотечений, достигается при МНО = 2,03,0.

При выборе тактики антитромботической терапии у больных с постоянной формой МА определяющим является возраст и наличие факторов риска системных тромбоэмболий. По современным представлениям выделяют факторы риска высоких и средних градаций. К первым относят наличие у больного в анамнезе ИИ или ПНМК, артериальной гипертонии, хронической сердечной недостаточности, митрального стеноза и протезов клапанов сердца. К факторам риска средних градаций относят наличие у пациента клиники ИБС и сахарного диабета. Пример рекомендаций по антитромботической терапии больных с постоянной формой МА, основанных на вышеперечисленных принципах, представлен в таблице 3.

Антитромботическая терапия в профилактике кардиоэмболических инсультов у больных после замены клапанов сердца

У больных, перенесших операцию протезирования клапанов сердца механическими протезами, НАКГ обязательны и не могут быть заменены ацетилсалициловой кислотой [26,27]. По данным метаанализа Cannegieter, 1994, включившем более 13000 больных после пересадки механических клапанов, назначение ацетилсалициловой кислоты снижает риск системных тромбоэмболий на 40%, а НАКГ на 75%. В соответствии с рекомендациями американских Колледжа кардиологов и Ассоциации Сердца (ACC/AHA) от 1998 года терапевтический уровень МНО для больных с любыми протезами митрального клапана, при одновременном протезировании двух и более клапанов, при наличии эпизодов тромбоэмболий (ТЭ) в анамнезе и при наличии факторов риска (МА, хронической сердечной недостаточности и дисфункции левого желудочка) должен быть на уровне от 2,5 до 3,5. Несколько меньший уровень антикоагуляции (МНО от 2,0 до 3,0) можно поддерживать после пересадки аортального клапана модели ｫSaintJudeｻ, но при условии отсутствия у них факторов риска системных ТЭ. Единственным исключением необходимости длительной антикоагулянтной терапии является установка биологических протезов клапанов при отсутствии у больных факторов риска системных ТЭ. В этом случае ограничиваются 3х месячным курсом терапии НАКГ, поддерживая МНО в диапазоне от 2,5 до 3,0.

Несмотря на определенный прогресс в профилактике ишемического инсульта, многие вопросы пока далеки от своего разрешения. Прежде всего, не определены оптимальные сроки для начала терапии НАКГ у больных, перенесших ИИ эмболической природы. С точки зрения профилактики повторных ИИ это нужно делать как можно быстрее, тем не менее, опасность геморрагической трансформации инсульта, а также отсутствие убедительных данных об эффективности гепаринотерапии в остром периоде ишемических инсультов, заставляют врачей откладывать начало терапии. Вероятно, решение о назначении НАКГ должно приниматься индивидуально с учетом размеров инсульта, его локализации, факторов риска ТЭ и геморрагических осложнений.

Итак, роль антитромботической терапии в профилактике ИИ несомненна, препаратом выбора при профилактике ИИ атеротромботической природы является ацетилсалициловая кислота, перспективным представляется клопидогрель. Для профилактики ИИ эмболической природы оптимальным является назначение НАКГ, эффективность которых доказана для больных с МА и после пересадки клапанов сердца. Пероральные ингибиторы IIb/IIIa не оправдали возлагавшихся надежд, перспективным представляется синтетический пероральный прямой ингибитор тромбинаксимелагатран, изучение эффективности которого в отношении вторичной профилактики ИИ у больных с МА проводится в настоящее время.

Литература:

1. Murray Cjl, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. Lancet 1997; 349: 1269–76.

2. L.Goldstein et al. Primary prevention of ischemic stroke. Stroke 2001;32:280289

3. He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a metaanalysis of randomised controlled trials. JAMA 1998; 280: 19305.

4. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Lancet 2001; 357: 8995.

5. Antiplatelet TrialistsCollaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. In: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Br Med J 1994; 308: 81106.

6. Algra A, van Gijn J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischemia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 60: 1979.

7. Taylor DW, Barnett JHM, Haynes RB, Ferguson GG, Sackett DL, Thorpe KE for the ASA and carotid endarterectomy (ACE) trial collaborators. Lowdose and highdose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. Lancet 1999; 353: 217983.

8. Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, PrysePhillips W, Molony BA, Anderson S. A randomised trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in highrisk patients. N Engl J Med 1989; 321: 5017.

9. CAPRIE steering committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348: 132939.

10. Albers GW, Easton JD, Sacco RI, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. Chest 1998; 114: 683S98S.

11. Devuyst G, Paciaroni M, Bogousslavsky J. Secondary stroke prevention: A European perspective. Cerebrovasc Dis 1999; 9 (suppl 3): 2936.

12. Bousser MG, Eschwege E, Haguenau M, Lefauconnier JM, Thibult N, Touboul D et al. ｫAICLAｻ controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral ischemia. Stroke 1983; 14: 514.

13. American Canadian Cooperative Study Group. Persantineaspirin trial in cerebral ischemia: endpoint results. Stroke 1985; 16: 40615.

14. Diener HC, Cunha I, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European stroke prevention study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci 1996; 143: 113.

15. PJ Koudstaal. Stroke prevention: which drugs to use and when? J Neurol 1999; 246: 7537.

16. Heeschen Ch, Hamm Ch W. Difficulties with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists. Lancet 2000; 355: 3301.

17. Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. Ann Neurol 1997; 42: 85765.

18. Bousser MG Antithrombotic strategy of stroke. Thromb Haemost 2001;86:17.

19. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a metaanalysis. Ann Intern Med 1999; 131: 492501.

20. Atrial fibrillation investigators. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation. Analysis of pooled data from 3 randomised trials. Arch Intern Med 1997; 157: 123740.

21. Petersen P, Boysen G, Godtfersen J, Andersen ED, Andersen B. Placebocontrolled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK Study. Lancet 1989; 1: 1759.

22. European atrial fibrillation trial study group. Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. Lancet 1993; 342: 125562.

23. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CG, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. N Engl J Med 1992; 327: 140612.

24. Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: .Stroke prevention in atrial fibrillation II study (SPAF II). Lancet 1994; 343: 86791.

1. Е.П.Панченко, А.Б.Добровольский Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. Москва 1999, стр. 217243.

26. Salem DN, Levine HJ, Pauker SG, Eckman MH, Hartnett Daudelin D. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. Chest 1998; 114: 590S601S.

27. Stein PD, Alpert JS, Dalen JE, Horstkotte D, Turpie AGG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. Chest 1998; 114: 602S 10S.

Опубликовано с разрешения администрации Русского Медицинского Журнала