ОСОБЕННОСТИ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ С МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ, ПРИНИМАЮЩИХ АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К

И.С. Явелов

ФГУ НИИ физико-химической медицины ФМБА России, г. Москва

Мерцательная аритмия – наиболее распространенное устойчивое нарушение ритма сердца [1]. Многие больные с мерцательной аритмией имеют факторы риска ишемического инсульта и других артериальных тромбозов и по современным представлениям для предотвращения этих осложнений нуждаются в пожизненном использовании антагонистов витамина К (АВК) [1, 2]. При этом нередки случаи, когда у больных с мерцательной аритмией, принимающих АВК, возникает потребность в стентировании коронарных артерий, после которого показано достаточно длительное использование сочетания двух антиагрегантов – ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела [3-11]. В настоящее время представляется, что тройная анти тромботическая терапия (сочетание ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела и АВК) – наиболее эффективный режим предупреждения тромбоза стента с одной стороны и артериальных тромбозов при мерцательной аритмии с другой.

10 клинических исследований анти тромботического лечения после ЧКВ у больных, получающих АВК, полные результаты которых были опубликованы, выполнены на небольшом количестве больных, ретроспективно, в одном лечебном учреждении [12-21]. Проведен также ретроспективный анализ двух крупных многоцентровых регистров GRACE и CRUSADE, включавших больных с недавним обострением коронарной болезни сердца [22,23]. Частота крупных кровотечений при использовании тройной анти тромботической терапии в них варьировала от 1,1% до 15% за 30 дней, от 6,6 до 21% при лечении не менее года. По совокупным данным, полученным на 3413 больных, частота крупных кровотечений на сочетании АВК, аспи-

рина и клопидогрела составляет 4,6% за 30 дней и 10,3% за 6-12 месяцев [24]. При этом возникновение кровотечений было не обязательно связано с высокими значениями МНО и большинство из них оказались желудочно-кишечными. Факторами риска возникновения кровотечений являлись пожилой возраст, имевшееся ранее заболевание желудочно-кишечного тракта, а также применение блокаторов гликопротеинов П2/П1а по время коронарного стентирования. При тройной анти тромботической терапии по сравнению с сочетанием ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела риск кровотечений был достоверно выше примерно в 5 раз через 1, 6 и 9 месяцев. Очевидно, эти факты свидетельствуют не только о существенном риске серьезных кровотечений при тройной анти тромботической терапии, но и указывают на целесообразность обратить особое внимание на защиту желудочно-кишечного тракта. Вместе с тем, по некоторым данным тройная анти тромботическая терапия может быть сравнительно безопасной, по крайней мере, при ее краткосрочном применении и в случаях, когда МНО не превышает 2,5 [17, 20, 22, 25, 26]. При этом единственный доступный способ ограничить длительность тройной анти тромботической терапии после коронарного стентирования – не имплантировать стент, выделяющий антипролиферативные лекарства. Это данной ситуации по современным представлениям допустимо ограничить длительность добавления клопидогрела к АСК до 4-х и даже до 2-х недель [10, 11]. Однако для более определенного суждения о необходимости и безопасности тройной анти тромботической терапии необходимы дальнейшие рандомизированные исследования.

Накопленных фактов недостаточно, чтобы сопоставить безопасность тройной терапии с сочетанием АВК только с аспирином или только с клопидогрелом.

В настоящее время известны результаты трех контролируемых клинических исследований, продемонстрировавших безопасность возобновления терапии низкими (минимальными эффективными) дозами ацетилсалициловой кислоты (80-100 мг в сутки) в сочетании с ингибиторами протонного насоса после желудочно-кишечного кровотечения, возникшего на фоне приема ацетилсалициловой кислоты в дозе до 325 мг в сутки. При этом прием ацетилсалициловой кислоты в сочетании с эзомепразолом в дозе 20 мг 1 или 2 раза в сутки или лансопразолом в дозе 30 мг 1 раз в сутки возобновляли не ранее, чем через 6-8 недель активного противоязвенного лечения, после документированного заживления язвы и эрадикации *Helicobacter Pylori* [27-29]. Согласительный документ, подготовленный экспертами Американских Коллегии кардиологов, Ассоциации сердца и Коллегии гастроэнтерологов, опубликованный в 2008 году, предписывает применение ингибиторов протонного насоса для предотвращения желудочно-кишечных кровотечений при применении двойной антитромбоцитарной терапии, а также сочетании антиагрегантов с антикоагулянтами, даже в случаях, когда нет других факторов риска желудочно-кишечных осложнений [30].

Вместе с тем, появились сообщения о возможном снижении антитромбоцитарного действия и клинической эффективности клопидогрела при его сочетании с ингибиторами протонного насоса. Однако по некоторым данным это нежелательное лекарственное взаимодействие, возникающее за счет угнетения изофермента цитохрома P450 2C19, участвующего в метаболизме клопидогрела, может касаться только сочетания клопидогрела с омепразолом [31-37]. Основываясь на накопленных фактах, Американская администрация по пищевым продуктам и лекарствам внесла в инструкцию по применению клопидогрела указание на нежелательность его сочетания с ингибиторами протонного насоса без крайней необходимости [38,39]. Аналогичное заявле-

ние было сделано и Европейским медицинским агентством [40]. Вместе с тем ряд экспертов подчеркивает, что указанные представления основаны на результатах анализа популяционных исследований (регистров) [41]. Известно, что это может стать источником серьезных заблуждений, поскольку при любом, самом изощренном статистическом анализе не удастся устранить многочисленные различия между больными, получавшими и не получавшими клопидогрел в не рандомизированном исследовании, которые сами по себе могут влиять на исход заболевания. Кроме того, при изучении баз данных крупных исследований CREDO и TRITON-TIMI 38 наличие подобной закономерности не подтвердилось. Очевидно, для окончательного суждения о наличии клинически значимого взаимодействия между клопидогрелом и ингибиторами протонного насоса необходимо дальнейшее изучение (новые сведения ожидаются в исследованиях OASIS 7/CURRENT и PLATO, а также при ретроспективном анализе крупного клинического исследования CAPRIE).

Чтобы максимально уменьшить риск кровотечений, современные рекомендации предписывают использовать минимальные эффективные дозы ацетилсалициловой кислоты (75-80 мг 1 раз в сутки), поддерживать МНО на нижней границе терапевтического диапазона (2-2,5 у больных без механических протезов клапанов сердца) и ограничиться минимально возможными сроками применения клопидогрела [6,9,24,42]. При этом советуют обратить особое внимание на строгий контроль МНО (у отдельных больных вплоть до еженедельного) [24].

Если риск кровотечения представляется неприемлемо высоким, можно думать о целесообразности отмены одного из компонентов тройной антитромботической терапии (АВК или одного из антиагрегантов). При этом следует учитывать, что отмена АВК приведет к заметной потере эффективности профилактики кардиоэмболического инсульта, в то время как отмена одного из антиагрегантов сильно отразится на способности предупредить тромбоз стента. Так, по данным крупного плацебо-контролируемого исследования ACTIVE W у больных с мерцатель-

ной аритмией и как минимум одним фактором риска инсульта сочетание ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела заметно уступало АВК в способности предупреждать ишемический инсульт и другие артериальные тромбоэмболии (2,15 против 1% и 0,43 против 0,1% указанных событий в год соответственно; $p < 0,01$) и не имело преимуществ в безопасности (частота крупных кровотечений заметно не различалась) [43]. Причем указанные факты имеют отношение в первую очередь к больным, принимавшим ранее АВК, у части из которых для целей исследования он был заменен на сочетание ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела.

При принятии решения об отмене АВК разумно учитывать риск возникновения ишемического инсульта, для оценки которого рекомендуется использовать шкалу CHADS₂ [1,2,44]. Опасность этого осложнения особенно высока при наличии инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, искусственном протезе клапана сердца, митральном стенозе, а также наличии тромба в ушке левого предсердия [1]. Очевидно, в этих случаях надо сделать все возможное, чтобы продолжить использование АВК. Кроме того, следует иметь в виду, что кардиоэмболический инсульт обычно достаточно обширный, причем его тяжесть меньше, а смертность за 30 суток ниже в случаях, когда он произошел на фоне адекватного лечения АВК (при значениях МНО выше 2) [45]. Кроме того, отдаленные последствия инсульта (выраженный неврологический дефицит, мнестические и эмоциональные расстройства, инвалидизация) обычно заметно хуже и менее обратимы, чем при кровотечении (если только в него не оказались вовлечены жизненно важные органы).

При принятии решения об отмене ацетилсалициловой кислоты или клопидогрела следует учитывать, что АВК не обеспечивают надлежащей защиты от тромбоза стента и риск этого осложнения существенно возрастает при прекращении использования ацетилсалициловой кислоты и/или преждевременном прекращении приема клопидогрела [46]. Тромбоз стента наиболее часто возникает вскоре после его имплантации, однако для стентов, выделяющих антиро-

лиферативные лекарства, опасность тромбоза может сохраняться на протяжении нескольких лет. В целом частота позднего тромбоза стента представляется не слишком высокой (менее 1% в год), однако его последствия крайне неблагоприятны (заметно возрастает риск смерти и инфаркта миокарда) [46-50]. К факторам риска тромбоза стента относятся пожилой возраст, сахарный диабет, почечную недостаточность, низкую фракцию выброса левого желудочка, установку стента при остром коронарном синдроме, неоптимальные результаты стентирования (недораскрытие, дефекты наложения стентов, диссекция сосуда), стентирование протяженных, множественных стенозов, стенозов на бифуркации и в устье сосуда, стентирование мелких артерий, наложение стентов [46,48,51-54].

Очевидно, здесь может быть оправдан индивидуальный подход с учетом не только факторов риска тромбоза стента, но и возможных последствий этого осложнения у конкретного больного с учетом места установки стентов, тяжести поражения коронарного русла, наличия коллатерального кровотока, состояния миокарда и объема жизнеспособного миокарда, который может некротизироваться при остром закрытии сосуда в месте имплантации стента. Однако следует также учитывать, что вне зависимости от последствий тромбоза стента для миокарда при развивающемся инфаркте до половины больных погибает внезапно от остро возникших аритмий (в основном фибрилляции желудочков) до того, как станет возможным оказание им медицинской помощи.

Какой из двух антиагрегантов предпочтительнее оставить для предотвращения тромбоза стента, в настоящее время не ясно. Отдельные группы экспертов рекомендуют предпочесть монотерапию клопидогрелом и отменить ацетилсалициловую кислоту [1]. Эти представления основываются на данных большей профилактической эффективности клопидогрела у больных с высоким риском осложнений атеросклероза, полученных при ретроспективном анализе крупного контролируемого клинического исследования CAPRIE, и мнении о более существенной роли клопидогрела в поддержании проходимос-

ти коронарной артерии. Кроме того, есть сведения о меньшей частоте осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (включая кровотечения) при длительном приеме клопидогрела [55,56]. Вместе с тем, существуют свидетельства отсутствия преимущества у клопидогрела перед низкой дозой ацетилсалициловой кислоты (до 100 мг в сутки) по способности спровоцировать крупное кровотечение [57]. Кроме того, клопидогрел уступал сочетанию низкой дозы ацетилсалициловой кислоты и эзопреззола по способности предотвратить повторное желудочно-кишечное кровотечение, возникшее на фоне приема ацетилсалициловой кислоты [28]. Поэтому можно предполагать, что альтернативой монотерапии клопидогрелом у больных с высоким риском кровотечений может служить сочетание минимальной эффективной дозы ацетилсалициловой кислоты с ингибитором протонного насоса.

В целом, в ситуации неопределенности, когда любой из указанных выше компромиссов сопряжен с повышенным риском осложнений (серьезное кровотечение, кардиоэмболический инсульт или тромбоз стента), представляется оправданным привлечение больного к участию в принятии решения, которое должно учитывать его индивидуальные ценности и предпочтения. При этом врач должен предварительно изучить накопленные факты и быть готовым к обсуждению с больными доказательной базы, возможных подходов в конкретной ситуации, аргументов «за» и «против» для каждого из них. Факт этого обсуждения и основания для принятия решения желательно отразить в медицинской документации [58].

В 2008 году опубликовано соглашение экспертов по антитромботической терапии у больных с мерцательной аритмией, получающих АВК и подвергшихся коронарному стентированию [24]. В этом документе при выборе подхода у конкретного больного предложено учитывать клинические обстоятельства, в которых был установлен стент (плановая процедура или острый коронарный синдром), тип коронарного стента (обычный металлический или выделяющий антипролиферативные лекарства), а также риск кровотечений (таблица 3). Очевидно, стоит также учитывать

возможную локализацию кровотечения и его последствия у конкретного больного (если это позволяет сделать анализ имеющихся факторов риска). Существует несколько подходов к оценке риска кровотечений при применении длительном применении АВК. В указанном документе предложено использовать индекс, представленный в таблице 2 [59].

Вместе с тем, некоторые позиции, изложенные в данном документе, представляются спорными (в частности, предложение отменять один из антиагрегантов через 3-6 месяцев после установки стентов, выделяющих сиролimus или паклитаксел, в случаях, когда нет высокого риска кровотечений). По-видимому, для устранения имеющейся неопределенности необходимо появление новых фактов, в частности, индивидуализированной системы стратификации риска позднего тромбоза стентов. Не очевидно и предложение во всех случаях через 1 год перейти на монотерапию АВК с целевым МНО 2-3, в особенности у больных после обострения коронарной болезни сердца, когда нет высокого риска кровотечений. Остаются неясности и в отношении целесообразности широкого применения сочетания клопидогрела с ингибиторами протонного насоса (в особенности с омепразолом).

Ожидается, что важная дополнительная информация об использовании антикоагулянтов при коронарном стентировании у больных с мерцательной аритмией, получающих АВК, будет получена в продолжающемся многоцентровом проспективном регистре AFCAS [60]. В нем помимо оценки особенностей проводимого лечения во время процедуры будет проведено сопоставление эффективности и безопасности различных антитромботических режимов во время и после стентирования, различных типов стентов, а также бедренного и лучевого доступов при введении катетеров.

Кроме того, проводится открытое рандомизированное исследование WOEST, в котором у 496 больных, по разным показаниям получающих АВК, после коронарного стентирования сопоставляется применение сочетания АВК с ацетилсалициловой кислотой в дозе 75 мг 1 раз/сут и клопидогрелом в дозе 75 мг 1 раз/сут с со-

четанием АКВ и клопидогрела. При этом при использовании стентов, выделяющих лекарства, длительность использования клопидогрела должна составлять 1 год, в то время как для голуметаллических – 1 месяц. Первичной конечной точкой этого клинического испытания является частота кровотечений, вторичной – ишемические события [61]. Наконец, в открытом рандомизированном исследовании ISAR TRIPLE изучается

возможность уменьшить длительность тройной антитромботической терапии после установки стентов, выделяющих лекарства. В него планируется включить около 600 больных, нуждающихся в АВК, часть из которых будет получать тройную антитромботическую терапию на протяжении 6 недель, в то время как другие – на протяжении 6 месяцев [62].

Таблица 1

Шкала оценки риска инсульта у больных с мерцательной аритмией без поражения митрального клапана, протезов клапанов сердца или митральной вальвулопластики в анамнезе, не получающих антагонистов витамина К* (CHADS₂) [37, 38]

Фактор риска	Балл
Инсульт или ПНМК в анамнезе	2
Возраст старше 75 лет	1
Артериальная гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Недавние симптомы сердечной недостаточности	1
Средняя частота госпитализаций с ишемическим инсультом за 1 год (в скобках указан 95% доверительный интервал)	Сумма баллов
1,9 (1,2-3,0)	0
2,8 (2,0-3,8)	1
4,0 (3,1-5,1)	2
5,9 (4,6-7,3)	3
8,5 (6,3-11,1)	4
12,5 (8,2-17,5)	5
18,2 (10,5-27,4)	6

Примечание: ПНМК – преходящее нарушение мозгового кровообращения;

* некоторые больные получали ацетилсалициловую кислоту.

Таблица 2

Риск кровотечений при использовании антагонистов витамина К [52]

Фактор риска	Балл
Возраст старше ≥65 лет	1
Инсульт в анамнезе	1
Желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе	1
Недавний инфаркт миокарда или гематокрит <30% или креатинин >1,5 мг/дл или сахарный диабет	1
Частота крупных кровотечений за 1 год	Сумма баллов
Низкий риск – 3%	0
Средний риск – 8-12%	1-2
Высокий риск – 30-48%	3-4

Таблица 3

Рекомендуемые антитромботические стратегии после коронарного стентирования у больных с мерцательной аритмией, нуждающихся в использовании антагонистов витамина К* [8]

Риск кровотечения	Клинические обстоятельства выполнения процедуры	Тип стента	Рекомендация
Низкий или средний	Плановая	Голометаллический	1 месяц: АВК с МНО 2-3 + АСК ≤100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут + ИПН Пожизненно: монотерапия АВК с МНО 2-3
	Плановая	Выделяющий лекарства	3 месяца (для сиролимуса) – 6 месяцев (для паклитаксела): АВК с МНО 2-3 + АСК ≤100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут + ИПН До 12 месяцев: АВК с МНО 2-3 + клопидогрел 75 мг/сут** Пожизненно: монотерапия АВК с МНО 2-3
	ОКС	Голометаллический или выделяющий лекарства	6 месяцев: АВК с МНО 2-3 + АСК ≤100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут + ИПН До 12 месяцев: АВК с МНО 2-3 + клопидогрел 75 мг/сут** Пожизненно: монотерапия АВК с МНО 2-3
Высокий	Плановая	Голометаллический# §	2-4 недели: АВК с МНО 2-3 + АСК ≤100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут + ИПН Пожизненно: монотерапия АВК с МНО 2-3
	ОКС	Голометаллический#&	2-4 недели: АВК с МНО 2-3 + АСК ≤100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут + ИПН До 12 месяцев: АВК с МНО 2-3 + клопидогрел 75 мг/сут** Пожизненно: монотерапия АВК с МНО 2-3

Примечания: АСК – ацетилсалициловая кислота, ИПН – ингибитор протонного насоса, ОКС – острый коронарный синдром, МНО – международное нормализованное отношение, АВК – антагонисты витамина К;

* количество баллов по шкале CHADS₂ ≥2 (риск кардиоэмболического инсульта >4% в год);

** в качестве альтернативы можно рассматривать сочетание АВК с МНО 2-3 + АСК ≤100 мг/сут + ИПН;

не следует имплантировать стент, выделяющий антипролиферативные лекарства;

§ после имплантации стента, покрытого углеродом, следует рассмотреть сочетание АВК с МНО 2-3 + АСК ≤100 мг/сут в течение 1 месяца с переходом на пожизненную монотерапию АВК с МНО 2-3;

& после имплантации стента, покрытого углеродом, следует рассмотреть сочетание АСК с МНО 2-3 + АСК ≤100 мг/сут в течение 6 месяцев с переходом на пожизненную монотерапию АВК с МНО 2-3.

Литература

1. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). JACC 2006; 48: 854-906.

2. *Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E., et al.* Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 546S-592S.
3. *Harrington R.A., Becker R.C., Cannon C.P., et al.* Antithrombotic Therapy for Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 670S-707S.
4. *Goodman S.G., Menon V., Cannon C.P., et al.* Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 708S-775S.
5. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28, 1598-1660.
6. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *JACC* 2007; 7: e1-157.
7. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). Доступно в Интернет на сайте www.acc.org.
8. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-2345.
9. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2008; 51: 210-247.
10. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2008; 51: 172-209.
11. The Task Force for Percutaneous Coronary Intervention of the European Society of Cardiology. Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-847.
12. *Karjalainen P.P., Porela P., Ylitalo A., et al.* Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007; 28: 726-732.
13. *Orford J.L., Fasseas P., Melby S., et al.* Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel, and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. *Am Heart J* 2004; 147: 463-467.
14. *Mattichak S.J., Reed P.S., Gallagher M.J., et al.* Evaluation of safety of warfarin in combination with antiplatelet therapy for patients treated with coronary stents for acute myocardial infarction. *J Intervent Cardiol.* 2005; 18: 163-166.
15. *Porter A., Konstantino Y., Iakobishvili Z., et al.* Short-term triple therapy with aspirin, warfarin, and a thienopyridine among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68: 56-61.
16. *Lip G.Y.H., Karpha M.* Anticoagulant and antiplatelet therapy use in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: the need for consensus and a management guideline. *Chest* 2006; 130: 1823-1827.
17. *Karjalainen P.P., Porela P., Ylitalo A., et al.* Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy

- after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007; 28: 726-732.
18. *DeEugenio D., Kolman L., DeCaro M., et al.* Risk of major bleeding with concomitant dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients receiving long-term warfarin therapy. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 691-696.
 19. *Rubboli A., Colletta M., Herzfeld J., et al.* Periprocedural and medium-term antithrombotic strategies in patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary angiography and intervention. *Coron Artery Dis* 2007; 18: 193-199.
 20. *Ruiz-Nodar J.M., Marin F., Hurtado J.A., et al.* Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation. *JACC* 2008; 51: 818-825.
 21. *Rogacka R., Chieffo A., Michev I., et al.* Dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients taking chronic oral anticoagulation. *JACC* 2008; 1: 56-61.
 22. *Nguyen M.C., Lim Y.L., Walton A., et al.* Combining warfarin and antiplatelet therapy after coronary stenting in the Global Registry of Acute Coronary Events: is it safe and effective to use just one antiplatelet agent? *Eur Heart J* 2007; 28: 1717-1722.
 23. *Wang T.Y., Robinson L.A., Ou F-S., et al.* Discharge antithrombotic strategies among patients with acute coronary syndrome previously on warfarin anticoagulation: physician practice in the CRUSADE registry. *Am Heart J.* 2008; 155: 361-368.
 24. *Rubboli A., Halperin J.L., Airaksinen K.E.J., et al.* Antithrombotic therapy in patients treated with oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation. *Annals of Medicine.* 2008; 40: 428-436.
 25. *Rossini R., Musumeci G., Lettieri C., et al.* Long-term outcomes in patients undergoing coronary stenting on dual oral antiplatelet treatment requiring oral anticoagulant therapy. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1618-1623.
 26. *Karthikeyan G., Yuan F., Pogue J., et al.* Addition of dual anti-platelet therapy to oral anticoagulation, in patients with atrial fibrillation, does not increase risk of major hemorrhage: analysis from the ACTIVE W study. *Eur Heart J* 2008; 29 (abstr. suppl.): 745
 27. *Chuen K., Lam H.K., Chu R.M., et al.* Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002; 346: 2033-2038.
 28. *Chan F.K., Ching J.Y., Hung L.C., et al.* Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238-244.
 29. *Lai K.C., Chu K.M., Hui W.M., et al.* Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 860-865.
 30. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008; 118: 1894-1909.
 31. *Gilard M., Arnaud B., Cornily J.C., et al.* Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidigrel Aspirin) study. *JACC* 2007; 51: 256-260.
 32. *Gurbel P.A., Lau W.C., Tantry U.S.* Omeprazole: a possible new candidate influencing the antiplatelet effect of clopidogrel. *JACC* 2007; 51: 261-263.
 33. *Sibbing D., Morath T., Stegherr J., et al.* Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009; 101: 714-719.
 34. *Sibbing D., Braun S., Morath T., et al.* Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *JACC* 2009; 53: 849-856.
 35. *Serebruany V., Goto S.* Clopidogrel and proton pump inhibitors: Gastric protection at expense of vascular benefit? *Thromb Haemost* 2009; 101:607-609.

36. Ho P.M., Maddox T.M., Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301: 937-944.
37. Juurlink D.N., Gomes T., Ko D.T., et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; DOI: 10.1503/cmaj.082001. Доступно на: <http://www.cmaj.ca>.
38. Food and Drug Administration. Early communication about an ongoing safety review of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix). January 26, 2009. Доступно на: http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/clopidogrel_bisulfate.htm.
39. http://packageinserts.bms.com/pi/pi_plavix.pdf.
40. European Medicines Agency. Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors. May 29, 2009. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/32895609en.pdf>
41. Sue Hughes. EMEA issues warning on possible clopidogrel-PPI interaction, but is there really a problem? <http://www.theheart.org/article/980779.do>.
42. Holmes D.R., Kereiakes D.J., Kleiman N.S., et al. Combining Antiplatelet and Anticoagulant Therapies. *JACC* 2009; 54; 95-109.
43. The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-1912.
44. Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W., et al. Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke. Results From the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-2870.
45. Hylek E.M., Go A.S., Chang Y., et al. Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349: 1019-1026.
46. Prevention of Premature Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Stents. A Science Advisory From the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, With Representation From the American College of Physicians. *Circulation* 2007; 115: 813-818.
47. Stone G.W., Moses J.W., Ellis S.G., et al. Safety and Efficacy of Sirolimus and Paclitaxel-Eluting Coronary Stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 998-1008.
48. Doyle B., Rihal C.S., O'Sullivan C.J., et al. Outcomes of Stent Thrombosis and Restenosis During Extended Follow-Up of Patients Treated With Bare-Metal Coronary Stents. *Circulation* 2007; 116: 000-000.
49. Stone G.W., Ellis S.G., Colombo A., et al. Offsetting Impact of Thrombosis and Restenosis on the Occurrence of Death and Myocardial Infarction After Paclitaxel-Eluting and Bare Metal Stent Implantation. *Circulation* 2007; 115: 2842-2847.
50. Stettler C., Wandel S., Allemann S., et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 937-948.
51. Kuchulakanti P.K., Chu W.W., Torguson R., et al. Correlates and Long-Term Outcomes of Angiographically Proven Stent Thrombosis With Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents. *Circulation* 2006; 113: 1108-1113.
52. Iakovou I., Schmidt T., Bonizzoni E., et al. Incidence, Predictors, and Outcome of Thrombosis After Successful Implantation of Drug-Eluting Stents. *JAMA* 2005; 293: 2126-2130.
53. Daemen J., Wenaweser P., Tsuchida K., et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007; 369: 667-678.

54. *van Werkum J.W., Heestermans A.A., Zomer A.C., et al.* Predictors of Coronary Stent Thrombosis: The Dutch Stent Thrombosis Registry JACC 2009; 53: 1399-1409.
55. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348: 1329-1339.
56. *Hirsh J., Bhatt D.L.* Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies. Arch Intern Med 2004; 164: 2106-2110.
57. *Lanas A., Garcia-Rodriguez L.A., Arroyo M.T., et al.* Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. Gut 2006; 55: 1731-1738.
58. *Guyatt G.H., Cook D.J., Jaeschke R., et al.* Grades of Recommendation for Antithrombotic Agents. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 123S-131S.
59. *Beyth R.J., Quinn L.M., Landefeld S., et al.* Prospective Evaluation of an Index for Predicting the Risk of Major Bleeding in Outpatients Treated with Warfarin. Am J Med 1998; 105: 91-99.
60. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00596570?term=AFCAS&rank=1>.
61. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00769938?term=WOEST&rank=1>.
62. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00776633?term=ISAR+TRIPLE&rank=1>.