

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С КРОВОТЕЧЕНИЕМ ИЗ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, РАЗВИВШИМСЯ НА ФОНЕ ДВУХКОМПОНЕНТНОЙ ТЕРАПИИ АНТИАГРЕГАНТАМИ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ

И.М. Кузьмина, П.А. Ярцев, Л.Ф. Тверитнева

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

ДКАТ — двухкомпонентная антиагрегантная терапия
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИМ — инфаркт миокарда
ОИМ — острый инфаркт миокарда

ОКС — острый коронарный синдром
СЛП — стенты с лекарственным покрытием
ФР — фактор риска
ЧВКА — чрескожное вмешательство на коронарных артериях

Сочетанное применение клопидогрела и аспирина по сравнению с изолированным приемом аспирина приводит к улучшению прогноза (снижению риска развития повторного инфаркта миокарда — ИМ, инсульта и смерти) у больных с острым ИМ (ОИМ) как с подъемом сегмента *ST* [2, 3], так и без подъема сегмента *ST* [1]. Использование сочетанной (двухкомпонентной) антиагрегантной терапии показано также с целью уменьшения риска развития тромбоза стента после выполнения чрескожных вмешательств на коронарных артериях (ЧВКА) со стентированием [4, 5]. Имплантация стентов с лекарственным покрытием (СЛП) приводит к снижению частоты развития рестеноза в стенте, но сопровождается медленной эпителизацией, что обуславливает необходимость длительного применения двухкомпонентной антиагрегантной терапии (ДКАТ) [6].

В соответствии с последним вариантом клинических рекомендаций по реваскуляризации миокарда, ДКАТ показана в следующих случаях [5]:

- в течение 1 мес после имплантации голометаллического стента больным со стабильной стенокардией;
- в течение 6–12 мес после имплантации СЛП всем больным;
- в течение 1 года после острого коронарного синдрома (ОКС) у всех больных независимо от метода реваскуляризации.

Известно, что кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) относят к тяжелым осложнениям ДКАТ, которое сопровождается высокой частотой развития осложнений и смертностью. Распространенность такого осложнения будет возрастать с увеличением числа больных, которым выполняют коронарное стентирование, а также пациентов, которые длительно принимают ДКАТ.

ПОВРЕЖДЕНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ЗА СЧЕТ ПРИМЕНЕНИЯ ДВУХКОМПОНЕНТНОЙ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ

Установлено, что в течение 30 суток после начала сочетанного приема аспирина и клопидогрела риск развития клинически значимого кровотечения может достигать 1,3% [7]. Применение аспирина приводит к подавлению синтеза простагландина в слизистой оболочке желудка и 12-перстной кишки, что способствует развитию эрозий слизистой. В ходе выполнения исследования *UK-TIA* (United Kingdom Transient Ischaemic

Attack) [8] частота развития клинических проявлений, обусловленных поражением ЖКТ, на фоне длительного (в течение 4 лет) приема аспирина варьировала от 31% для диспепсии до 3% для угрожающих жизни кровотечений или перфорации полых органов. До сих пор остается неясным, приводит ли прием клопидогрела к повреждению слизистой оболочки, или лишь способствует развитию кровотечений из ранее развившихся эрозий. Результаты по крайней мере одного ретроспективного анализа свидетельствовали о том, что частота развития желудочно-кишечных кровотечений достигала 13% при использовании клопидогрела у больных с пептической язвой в анамнезе [9].

Данные, полученные в ходе выполнения рандомизированных контролируемых испытаний у больных с ОКС, свидетельствовали о том, что добавление клопидогрела к аспирину на 50% увеличивает относительный риск развития геморрагических осложнений [10]. Следует, однако, отметить, что у больных, включенных в эти исследования, применяли также и другие антиромботические препараты, включая ингибиторы тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов *P2b/IIIa* и гепарин. Кроме того, критерии тяжелого кровотечения существенно различались между исследованиями, что затрудняло выполнение анализа и трактовку его результатов. Как бы там ни было, имеющиеся данные позволяют считать, что добавление клопидогрела к аспирину приводит к увеличению абсолютного риска развития тяжелого кровотечения примерно на 1% [10]. Следует отметить, что увеличение риска развития кровотечения при использовании ДКАТ имеет место в относительно ранние сроки после начала такой терапии. Так, результаты исследования *CHARISMA* (*Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization Management and Avoidance*) свидетельствовали об исчезновении различий между группой ДКАТ и группой монотерапии аспирином по частоте развития умеренно выраженных или тяжелых кровотечений через 270 суток после начала лечения [11].

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Ранее считалось, что кровотечение и переливание крови у больных ишемической болезнью сердца, хотя и опасны, но в целом в большинстве случаев не угрожают жизни [12]. Однако в последние годы в ходе выполнения крупных рандомизированных кли-

нических испытаний была установлена статистически значимая связь между тяжестью кровотечения и риском развития неблагоприятных клинических исходов у больных с ОКС и пациентов у которых выполняли ЧВКА [13, 14]. Несмотря на то, что такая связь, по крайней мере отчасти, может быть обусловлена тем, что геморрагические осложнения становятся не только причиной, но и маркером развития неблагоприятного исхода, данные осложнения чаще развиваются у больных более пожилого возраста, а также при наличии сопутствующих заболеваний, в частности при нарушении функции почек.

Однако следует учитывать, что кровотечения могут и непосредственно влиять на риск развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у больных, перенесших ЧВКА. Во-первых, тяжелое кровотечение может приводить к уменьшению внутрисосудистого объема, развитию тахикардии и снижению перфузии, что обуславливает развитие рецидива ишемии миокарда. Во-вторых, лечение больных с тяжелым кровотечением нередко включает прекращение применения антитромботических препаратов и переливание крови. Принятие таких мер может быть необходимым, но сопровождаются существенным увеличением риска развития повторной ишемии и тромбоза стента. Это особенно важно в тех случаях, когда больному был имплантирован СЛП. Наконец, переливание крови может способствовать выделению медиаторов воспаления, что теоретически, возможно, будет сопровождаться увеличением риска развития тромбоза стента [15]. Более того, результаты анализа данных об участниках обследования *ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy)* свидетельствовали о том, что у больных с ОКС даже развитие желудочно-кишечного кровотечения, которое не соответствовало критериям тяжелого, сопровождалось высокой смертностью и частотой развития несмертельного ИМ и тромбоза стента, а также увеличением продолжительности госпитализации.

В ходе выполнения обсервационного обследования, включавшего более 4000 больных, госпитализированных по поводу остро развившегося кровотечения из верхних отделов ЖКТ, были установлены независи-

мые прогностические факторы риска (ФР) смерти при таком осложнении [16]. К таким факторам относили возраст, наличие шока и сопутствующих заболеваний, а также такие данные, полученные при эндоскопическом исследовании, как определенный диагноз заболевания, которое стало причиной развития кровотечения, и наличие признаков активного или недавно состоявшегося кровотечения. На основании результатов исследования авторы разработали специальную шкалу для оценки риска смерти и развития повторных геморрагических осложнений у больных с кровотечением из верхних отделов ЖКТ, которую используют в том числе и для принятия решения о тактике ведения пациентов с остро развившимся кровотечением такой локализации на фоне применения ДКАТ. Шкала *Rockall*, основанная на оценке пяти показателей, представлена в таблице [16]. Следует отметить, что наиболее высокий риск смерти в соответствии с такой шкалой имеют больные с сердечной и почечной недостаточностью. Риск развития неблагоприятного исхода был также высоким при наличии варикозного расширения сосудов или пептической язвы, особенно в случае активного кровотечения, а также видимого сосуда без признаков кровотечения и прилегающего к язве тромба. Напротив, у больных с эрозиями слизистой или эзофагитом прогноз был относительно благоприятным. Таким образом, результаты эндоскопического исследования существенно влияют на стратификацию риска при кровотечении из верхних отделов ЖКТ. Следует отметить, что ФР повторного или продолжающегося кровотечения сходны с ФР смерти в целом, а повторное кровотечение само по себе становится важным прогностическим фактором развития смертельного исхода во всех группах больных. К сожалению, в ходе выполнения данного исследования не указывалось о дополнительном риске развития неблагоприятных исходов у больных с ОКС, а также о влиянии на такой риск применения определенной антитромботической терапии. В то же время следует отметить, что прием варфарина в ходе этого исследования сопровождался увеличением смертности.

Таблица

Шкала *Rockall* для оценки риска развития повторного кровотечения и смерти после госпитализации по поводу острого кровотечения из ЖКТ [16]

Характеристики	Оценка по шкале, баллы			
	0	1	2	3
Возраст, годы	Менее 60	От 60 до 79	Старше 80	
Наличие признаков шока	Отсутствуют САД более 100 мм рт.ст. ЧСС менее 100 уд/мин	Тахикардия ЧСС более 100 уд/мин САД более 100 мм рт.ст.	Артериальная гипотония САД менее 100 мм рт.ст. ЧСС более 100 уд/мин	
Наличие сопутствующего заболевания	Отсутствие тяжелого заболевания		Сердечная недостаточность, ИБС	Почечная недостаточность, печеночная недостаточность, диссеминированная злокачественная опухоль
Результаты эндоскопического исследования				
Диагноз	Отсутствие патологических изменений, разрывы Маллори-Вейсса в отсутствие признаков недавно состоявшегося кровотечения		Все другие диагнозы	
Основные признаки недавно состоявшегося кровотечения	Отсутствие или темное пятно		Злокачественные опухоли верхнего отдела ЖКТ	
			Кровь в ЖКТ, плотно прилегающий к язве тромб, видимый сосуд без признаков кровотечения или кровоточащий сосуд	

Примечание: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ИБС – ишемическая болезнь сердца; САД – систолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С КРОВОТЕЧЕНИЕМ, КОТОРЫЕ ПРИНИМАЮТ ДВУХКОМПОНЕНТНУЮ АНТИАГРЕГАНТНУЮ ТЕРАПИЮ

В отсутствие специальных рекомендаций по тактике лечения больных с кровотечением из верхних отделов ЖКТ, которые принимают ДКАТ, ввиду ограниченного числа опубликованных данных о такой тактике в целом ориентируются на общепринятую практику лечения кровотечений.

При развитии у больных с ОКС кровотечений на фоне поражения ЖКТ, характеризующегося низким риском развития неблагоприятного исхода, прекращение приема антиагрегантов, вероятно, должно быть кратковременным, а лечение может быть консервативным; при этом учитывают возможность переливания крови. Наиболее обосновано переливание крови у больных с гемодинамически значимой кровопотерей. После или одновременно с коррекцией анемии выполняют вмешательства с целью поиска источника кровотечения и лечения. В большинстве случаев источником желудочно-кишечного кровотечения становятся верхние отделы ЖКТ, а кровотечение бывает артериальным [7, 17]. У всех больных рекомендуется раннее выполнение эндоскопического исследования с целью стратификации риска и лечения [18, 19]. При решении вопроса о прекращении приема антиагрегантов следует оценивать соотношение между риском развития тромбоза стента и риском продолжения кровотечения (рисунок).

ПОКАЗАНИЯ К ПЕРЕЛИВАНИЮ КРОВИ

В рекомендациях Американской коллегии врачей по переливанию крови [20] указывалось, что решение вопроса о переливании крови не должно основываться исключительно на уровне гемоглобина, а скорее на клинических проявлениях кровотечения и риске развития ишемических осложнений, обусловленных остро развившейся анемией. В случае развития острой анемии, вызванной кровопотерей, в первую очередь следует учитывать обоснованность введения кристаллоидных растворов. Решение вопроса о переливании крови должно основываться на наличии таких клинических проявлений, как обморочное состояние, боли в грудной клетке и тахикардия, а также результатах оценки риска развития ишемических осложнений, обусловленных острой кровопотерей. Риск возникновения неблагоприятного исхода, связанного с остро развившимся кровотечением у кардиологического больного, зависит от степени реваскуляризации миокарда, наличия клапанных пороков сердца и застойной сердечной недостаточности. Считается, что в отсутствие таких ФР или симптомов независимо от уровня гемоглобина, по-видимому, в большинстве случаев не следует переливать кровь [12].

Имеются данные о том, что наличие ранее имевшейся анемии сопровождается ухудшением прогноза больных ОИМ, которым выполняют ЧВКА [21]. Однако остается неизвестным, приводит ли коррекция анемии с помощью переливания крови к улучшению прогноза, а также насколько безопасно такое вмешательство у больных с ОКС. В ходе выполнения обсервационного исследования *CRUSADE National Quality Improvement* была отмечена тенденция к ухудшению прогноза больных с ОКС без подъема сегмента *ST*, которым переливали кровь [22]. Результаты проспективного рандомизированного клинического испытания, в ходе

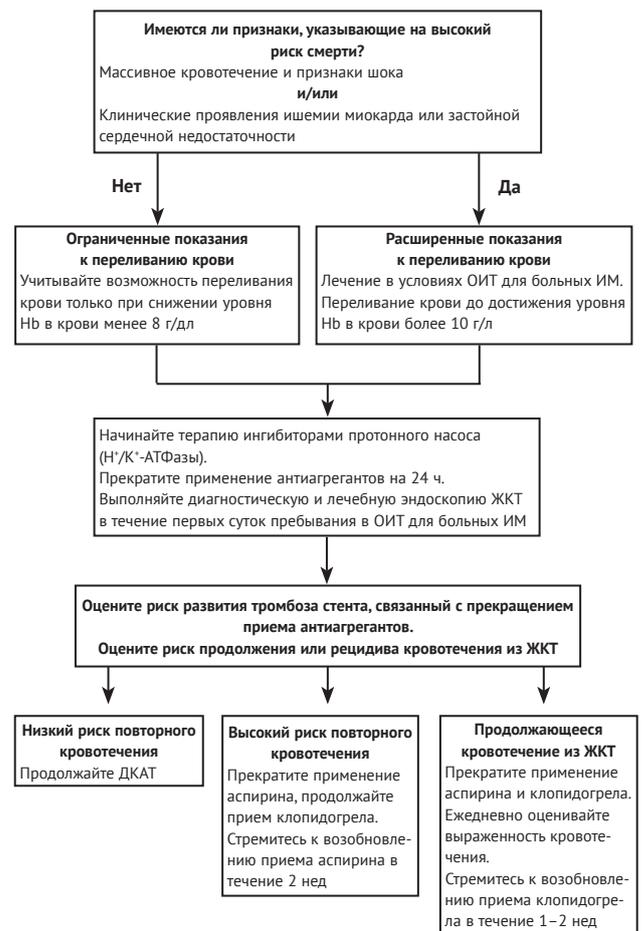


Рисунок. Алгоритм обследования и лечения больных, у которых на фоне двухкомпонентной антиагрегантной терапии развивается кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (за исключением кровотечения из варикозно расширенных вен)

Примечание: ДКАТ — двухкомпонентная антиагрегантная терапия; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ИМ — инфаркт миокарда; ОИТ — отделение интенсивной терапии; Hb — гемоглобин.

которого сравнивали менее и более ограниченные критерии для переливания крови (т.е. при уровне гемоглобина в крови менее 7 г/дл — с повышением до 7–9 г/дл или при уровне менее 10 г/дл — с повышением до 10–12 г/дл), свидетельствовали о менее высокой смертности во время пребывания в стационаре в группе более высокого порогового уровня гемоглобина, который считался показанием к переливанию крови (22,3% и 28,1% соотв.) [23], а также о статистически значимом увеличении частоты развития ИМ и отека легких при таких показаниях к переливанию крови. Следует, однако, отметить, что у больных с хронической анемией потребность в переливании крови может отличаться от пациентов с ОКС, у которых развилась острая кровопотеря. В такой сложной ситуации оценка потребности в переливании крови должна быть индивидуальной [12]. В любом случае маловероятно, что приемлемо использование единых для всех больных с ОКС пороговых концентраций гемоглобина в крови, при которых показано переливание крови. Считается приемлемой тактика переливания крови с достижением уровня гемоглобина хотя бы выше 8 г/дл. В случаях, когда несмотря на переливание крови сохраняются признаки ишемии миокарда или сердечной недоста-

точности, может быть обосновано использование других желаемых уровней гемоглобина.

ТАКТИКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИАГРЕГАНТОВ ПРИ РАЗВИТИИ КРОВОТЕЧЕНИЯ

Риск, связанный с прекращением приема антиагрегантов, зависит от выраженности ФР развития тромбоза стента, локализации стента и объема жизнеспособного миокарда, который кровоснабжается коронарной артерией, в которую был имплантирован стент. Окклюзия стента в случае его расположения в проксимальном участке коронарной артерии, которая кровоснабжает большой объем жизнеспособного миокарда, может стать смертельной, в то время как окклюзия стента, имплантированного в небольшую ветвь коронарной артерии, которая кровоснабжает область инфарктированного миокарда, может не привести к каким-либо последствиям.

Следует отметить, что результаты недавно выполненного крупного гнездового (вложенного) исследования случай–контроль [24] свидетельствовали о том, что недавнее прекращение приема аспирина, назначенного с целью вторичной профилактики, привело к статистически значимому увеличению комбинированного показателя частоты развития несмертельного ИМ или смерти от ишемической болезни сердца на 43%, а также к увеличению риска развития несмертельного ИМ на 63%. Причем у больных с ОКС риск может быть намного выше. Преждевременное прекращение приема аспирина считается одним из важных ФР развития раннего тромбоза стента. Результаты достаточно крупного наблюдательного исследования указывали на то, что после прекращения приема аспирина риск развития тромбоза стента после имплантации СЛП увеличивается почти в 90 раз (отношение риска 89,78 при 95% ДИ от 29,9 до 269,6; $p < 0,001$), причем такое прекращение становилось самым сильным прогностическим фактором развития тромбоза стента [25, 26]. В ходе выполнения крупного ретроспективного когортного исследования было отмечено, что преждевременное прекращение приема клопидогрела у больных, перенесших ОКС, в течение 90 суток сопровождалось статистически значимым увеличением риска развития неблагоприятных клинических исходов на 82% [27].

ЛИТЕРАТУРА

1. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J., et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527–533.
2. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M., et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179–1189.
3. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P., et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607–1621.
4. Silber S., Albertsson P., Aviles F.F., et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The task force for percutaneous coronary interventions of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804–847.
5. Wijns W., Kolh P., Danchin N., et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31: 2501–2555.
6. Gershlick A.H., Richardson G. Drug eluting stents. *Br Med J* 2006; 333: 1233–1234.
7. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
8. Farrell B., Godwin J., Richards S., Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 1044–1054.

После прекращения приема клопидогрела восстановление функции тромбоцитов отмечается в среднем в течение 7 суток [28]. Продолжительность периода, в течение которого сохраняется антитромботический эффект антиагрегантов, остается неизвестной, но предполагается, что у больных с активным кровотечением она может быть меньшей [12]. В любом случае считается, что у больных с выраженным кровотечением из верхних отделов ЖКТ можно безопасно прекратить прием аспирина и клопидогрела на 24 ч. В течение этого периода можно оценить риск продолжения кровотечения, который во многом зависит от результатов диагностической эндоскопии. В конце концов, решение о возобновлении антиагрегантной терапии принимается с учетом результатов сопоставления вероятности развития тромбоза стента и риска продолжения или возобновления кровотечения (см. рисунок). Таким образом, до принятия такого решения необходимо тщательно проанализировать подробности выполненного ЧВКА. Следует отметить, что применение в виде монотерапии клопидогрела по сравнению с аспирином у больных, недавно перенесших ИМ, сопровождалось тенденцией к снижению риска развития неблагоприятных исходов, а также тяжелого желудочно-кишечного кровотечения в целом [29]. Кроме того, применение аспирина, по-видимому, оказывает более выраженное повреждающее действие на слизистую оболочку ЖКТ, а прекращение его приема может способствовать ее заживлению. В связи с этим, по мнению экспертов [12, 30], **возобновление приема клопидогрела обычно рекомендуется в течение 1–2 суток после развития клинически значимого кровотечения из ЖКТ, а аспирина (в зависимости от тяжести повреждения ЖКТ) – в течение 1–2 недель после такого кровотечения.**

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ДКАТ сопровождается увеличением риска развития кровотечения из верхних отделов ЖКТ. Оптимальная тактика ведения больных с таким осложнением включает тщательное сопоставление риска развития тромботических осложнений (в первую очередь тромбоза стента) и вероятности продолжения или возобновления кровотечения.

9. Ng F.H., Wong S.Y., Chang C.M., et al. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 443–449.
10. Eikelboom J.W., Hirsh J. Bleeding and management of bleeding. *Eur Heart J* 2006; 8 (Suppl. G): G38–45.
11. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W., et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–1717.
12. Tan V.P., Yan B.P., Kiernan T.J., Ajani A.E. Risk and management of upper gastrointestinal bleeding associated with prolonged dual-antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med* 2009; 10: 36–44.
13. Rao S.V., O'Grady K., Pieper K.S., et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1200–1206.
14. Eikelboom J.W., Mehta S.R., Anand S.S., et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 774–782.
15. Twomey K.M., Rao S.V., Becker R.C. Proinflammatory, immunomodulating, and prothrombotic properties of anemia and red blood cell transfusions. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21: 167–174.
16. Rockall T.A., Logan R.F., Devlin H.B., Northfield T.C. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996; 38: 316–321.

17. Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M., et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331–337.
18. Adang R.P., Vismans J.F., Talmon J.L., et al. Appropriateness of indications for diagnostic upper gastrointestinal endoscopy: association with relevant endoscopic disease. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 390–397.
19. Zuccaro G. Management of the adult patient with acute lower gastrointestinal bleeding. American College of Gastroenterology. Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1202–1208.
20. Faust R.J., Ellison N. American College of Physicians: practice strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med* 1992; 116: 403–406.
21. Nikolsky E., Aymong E.D., Halkin A., et al. Impact of anemia in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: analysis from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 547–553.
22. Yang X., Alexander K.P., Chen A.Y., et al. The implications of blood transfusions for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1490–1495.
23. Hébert P.C., Wells G., Blajchman M.A., et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion requirements in critical care investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 409–417.
24. Rodríguez L.A., Cea-Soriano L., Martín-Merino E., Johansson S. Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care. *BMJ* 2011. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3139911/pdf/bmj.d4094.pdf
25. Iakovou I., Schmidt T., Bonizzi E., et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126–2130.
26. Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E., et al. Clopidogrel withdrawal is associated with proinflammatory and prothrombotic effects in patients with diabetes and coronary artery disease. *Diabetes* 2006; 55: 780–784.
27. Ho P.M., Peterson E.D., Wang L., et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 2008; 299: 532–539.
28. Weber A.A., Braun M., Hohlfeld T., et al. Recovery of platelet function after discontinuation of clopidogrel treatment in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 333–336.
29. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.
30. Henriksen P.A., Palmer K., Boon N.A. Management of upper gastrointestinal haemorrhage complicating dual anti-platelet therapy. *QJM* 2008; 101: 261–267.

Поступила 14.03.2012

Контактная информация:
Кузьмина Ирина Михайловна, к.м.н., ведущий научный
 сотрудник отделения неотложной кардиологии для
 больных инфарктом миокарда
 НИИ СП им. Н.В. Склифосовского
 e-mail: ikuzmina@gmail.com