

Клопидогрел в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: современные клинические рекомендации.

И.С. Явелов

Городская клиническая больница №29. Москва, Россия

Clopidogrel in cardiovascular disease treatment: modern clinical recommendations

I.S. Yavelov

City Clinical Hospital No. 29. Moscow, Russia

Статья посвящена определению места антиагреганта клопидогрела в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В ней изложены современные представления и рекомендации по этому актуальному вопросу различных групп экспертов из наиболее авторитетных международных медицинских организаций

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, лечение, антиагреганты, Клопидогрел

The article is devoted to antiaggregant clopidogrel place in cardiovascular disease treatment. It contains modern views and recommendations by various experts from most reputable international medical organizations

Key words: Cardiovascular disease, treatment, antiaggregants, Clopidogrel

Свидетельства эффективности и безопасности различных способов лечения анализируются, обобщаются и становятся основой для создания официальных документов — клинических рекомендаций и практических руководств по ведению больных.

В этом сообщении будет рассмотрено место антиагреганта клопидогрела (Плавикс®, Группа Санофи-Авентис, Франция) в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, как его представляют группы экспертов наиболее авторитетных медицинских сообществ: Европейского кардиологического общества (ЕКО), Американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца (АКК/ААС), а также 7-й Соглашительной конференции Американской коллегии торакальных врачей (АКТВ) по антитромботическому лечению (АТЛ) и тромболитической терапии (ТЛТ) [1-17]. Будут представлены только выводы специалистов без подробного обсуждения фактов и соображений, положенных в основу тех или иных умозаключений.

В документах ЕКО и АКК/ААС показания к использованию различных вмешательств формулируются следующим образом.

Класс I — факты и/или общее соглашение свидетельствуют, что вмешательство полезно и эффективно, т.е. показано.

Класс II — существуют противоречивые доказательства и/или различные мнения о пользе/эффективности вмешательства.

Класс IIa — больше данных или мнений в пользу вмешательства, т.е. оно скорее всего показано.

Класс IIb — польза/эффективность менее очевидна, т.е. вмешательство возможно, но польза от него малоочевидна.

Класс III — существуют факты и/или общее соглашение, что вмешательство бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть опасно, т.е. противопоказано.

Весомость доказательств, лежащих в основе предложенных подходов, характеризуется тремя градациями. При этом в разных документах правила выбора той или иной категории доказанности зачастую не совпадают.

Уровень А (наивысший) — обычно речь идет о данных, полученных во многих, рандомизированных, клинических исследованиях или при мета-анализах; иногда говорят о многочисленных, рандомизированных, клинических исследованиях, включающих большое количество больных.

Уровень В (промежуточный) — учитываются факты, полученные в единственном, рандомизиро-

© Явелов И.С., 2006

Тел.: (495) 263-64-53

e-mail: yavelov@yahoo.com

ванном, клиническом исследовании или крупных, но не рандомизированных испытаниях; иногда говорят об ограниченном числе рандомизированных исследований с небольшим количеством больных, а также тщательном анализе не рандомизированных исследований и регистров. Очевидно, что практическое значение доказательств, отнесенных к этой категории, может сильно отличаться. Результаты одного крупного, контролируемого, клинического испытания, способные существенно повлиять на представления об оптимальном лечении больных, не сопоставимы по значимости с данными не рандомизированных исследований или регистров.

Уровень С (низкий) – рекомендация основана на соглашении экспертов и/или результатах небольших исследований.

В материалах 7-й Согласительной конференции АКТВ используется разделение предложенных подходов на категории (классы), показывающие на основании каких фактов была сформулирована та или иная практическая рекомендация и насколько строго следует ей следовать при выборе тактики лечения конкретного больного (таблица 1) [18].

Следует учитывать, что часть из цитируемых документов была опубликована достаточно давно и не отражает данных, появившихся в последнее время. Кроме того, наряду с достаточно хорошо установленными фактами, в отношении которых существует сложившаяся точка зрения, многие практически важные аспекты ведения больных остаются недостаточно изученными, или имеющиеся свидетельства противоречивы. Соответственно, по ряду

Таблица 1

Оценка практического значения рекомендаций в материалах 7-й Согласительной конференции Американской коллегии торакальных врачей по АТЛ и ТЛТ [18]*

Класс рекомендаций	Ясность соотношения риска и пользы	Доказательства	Практическое значение
1A	Ясно	Рандомизированные, контролируемые исследования без серьезных ограничений	Сильная рекомендация; подходит для большинства больных в большинстве ситуаций без оговорок
1C+	Ясно	Нет нескольких рандомизированных, контролируемых исследований, но результаты одного такого исследования можно однозначно экстраполировать, или убедительные результаты исследований, предназначенных для наблюдения	Сильная рекомендация; может быть справедлива для большинства больных в большинстве ситуаций
1B	Ясно	Рандомизированные исследования с серьезными ограничениями - противоречивые результаты, методологические дефекты**	Сильная рекомендация; скорее всего, подходит для большинства больных
1C	Ясно	Исследования, предназначенные для наблюдения	Рекомендация промежуточной силы; при появлении более убедительных фактов может измениться
2A	Не ясно	Рандомизированные, контролируемые исследования без существенных ограничений	Рекомендация промежуточной силы; наилучший способ действия может зависеть от обстоятельств, больного или социальных факторов
2C+	Не ясно	Нет нескольких рандомизированных, контролируемых исследований, но результаты одного такого исследования можно однозначно экстраполировать, или убедительные результаты исследований, предназначенных для наблюдения	Слабая рекомендация; наилучший способ действия может зависеть от обстоятельств, больного или социальных факторов
2B	Не ясно	Рандомизированные исследования с существенными ограничениями - противоречивые результаты, методологические дефекты**	Слабая рекомендация; вероятно, у некоторых больных при определенных обстоятельствах лучше альтернативный подход
2C	Не ясно	Исследования, предназначенные для наблюдения	Очень слабая рекомендация; могут быть столь же приемлемы другие подходы

Примечания: * поскольку исследования в категориях В и С содержат методологические дефекты, вероятно, что большинство рекомендаций в этих классах имеют уровень 2; на отнесение рекомендации к классу 1 или 2 влияли следующие соображения: величина и доказанность лечебного эффекта; риск неблагоприятного события, которое стремятся предотвратить; природа положительного эффекта и величина риска, связанного с лечением; изменчивость предпочтений больных; различия в доступности ресурсов и практических подходах; соображения стоимости, при оценке значимости этих факторов влияние субъективных суждений неизбежно; ** рандомизированные, контролируемые исследования без использования слепого метода или с субъективными конечными точками, в которых высок риск ошибки в оценке исходов, а также исследования с большим количеством больных, потерянных при наблюдении.

позиций мнение различных групп экспертов может не совпадать.

Основываясь на результатах проведенного изучения, в настоящее время в клинических рекомендациях под нагрузочной (ударной) дозой клопидогрела понимают однократный прием per os 300–600 мг препарата. Для длительного применения используется доза 75 мг 1 раз/сут. per os ежедневно. Так же, как и при применении ацетилсалициловой кислоты (АСК), определения влияния клопидогрела на агрегацию тромбоцитов и индивидуального подбора дозы препарата не предполагаются [19,20].

Обострения коронарной болезни сердца (КБС)

Острый коронарный синдром (ОКС) без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ

В рекомендациях ЕКО 2002г [1] немедленное назначение и длительное применение клопидогрела в качестве монотерапии рекомендуется при невозможности использовать АСК из-за гиперчувствительности или выраженных желудочно-кишечных расстройств. Аналогичный подход считают оправданным и при коронарном стентировании у подобных больных (класс не указан, уровень доказанности В).

Добавление клопидогрела (первая доза 300 мг) к АСК, по крайней мере на 9 и, возможно, на 12 месяцев показано, начиная с ранних сроков лечения данной формы обострения заболевания (класс I, уровень доказанности В). Основываясь на результатах исследования CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events), от такого подхода можно ожидать раннего благоприятного влияния на ишемию миокарда, сумму случаев смерти и инфаркта миокарда (ИМ), а также длительного сохранения первоначального эффекта с дополнительным снижением суммы случаев смерти и ИМ в отдаленные сроки после начала заболевания. При этом решение об усилении АТЛ предлагается принимать индивидуально, с учетом оценки риска у конкретного больного. Клопидогрел рекомендуется использовать и у больных, направляемых на коронарную ангиографию (КАГ), кроме случаев, когда в ближайшие 5 суток может быть выполнена операция коронарного шунтирования (КШ). При длительном лечении для уменьшения риска геморрагических осложнений рекомендуется применять АСК в дозе 75–100 мг/сут. В документе указано, что после имплантации металлических стентов без покрытия обычная длительность добавления клопидогрела к АСК составляет 1 месяц. Однако результаты исследования PCI-CURE (Percutaneous Coronary Intervention-CURE) свидетельствуют о пользе более длительного сочетания этих препаратов - в среднем 8 месяцев после вмешательства.

В рекомендациях АКК/ААС 2002г [2,3] целесообразность применения клопидогрела у госпитализированных больных отнесена к классу I. В качестве

монотерапии препарат предлагают использовать у больных, не способных принимать АСК из-за гиперчувствительности или выраженных желудочно-кишечных расстройств (уровень доказанности А). При медикаментозном (неинвазивном) ведении больных в ранние сроки заболевания, а также при планирующемся чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) у больных с низким риском кровотечений клопидогрел рекомендуют добавить к АСК как можно быстрее и продолжать использовать как минимум 1 месяц (уровень доказанности А) и вплоть до 9 месяцев (уровень доказанности В). Если ожидается плановое КШ, для уменьшения риска геморрагических осложнений клопидогрел рекомендуют отменить за 5, а лучше за 7 суток до операции (уровень доказанности В). При этом отмечено, что при выполнении КАГ в первые 24–36 ч после госпитализации во многих клиниках первую дозу клопидогрела назначают после нее, когда станет очевидно, что больной в ближайшие несколько дней не будет подвергнут КШ.

В рекомендациях АКТВ 2004г [11] у больных с аллергией к АСК с ранних сроков заболевания рекомендуется использовать монотерапию клопидогрелом, начиная с нагрузочной дозы 300 мг (класс 1А).

В случаях, когда КАГ откладывается или в ближайшие 5 суток КШ выполняться не будет, рекомендуется немедленно добавить к АСК клопидогрел; при этом первая доза должна составлять 300 мг и затем 75 мг/сут. на протяжении 9–12 месяцев (класс 1А). Если КАГ выполняется рано, в первые 24 часа после госпитализации, предлагают отсрочить назначение клопидогрела, пока не станет ясно, что больной не нуждается в неотложном КШ (класс 2А). За 5 суток до КШ клопидогрел рекомендуется отменить (класс 2А). После операции КШ считают показанным возобновить использование клопидогрела на период 9–12 месяцев (класс 1А) [14].

В рекомендациях ЕКО по ЧКВ 2005г [6] указывается на необходимость раннего добавления клопидогрела к АСК, если это клинически оправдано (класс I, уровень доказанности В). Отмечено, что в современных условиях, когда широко используются стенты и блокаторы гликопротеинов IIb/IIIa, потребность в неотложном КШ заметно уменьшилась. Поэтому откладывать назначение нагрузочной дозы препарата до КАГ не советуют. Рекомендуемая длительность применения клопидогрела составляет 9–12 месяцев (класс I, уровень доказанности В). При неотложном ЧКВ в ранние сроки заболевания предлагают как можно быстрее использовать нагрузочную дозу 600 мг (класс I, уровень доказанности С).

ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ

В рекомендациях ЕКО 2003г [4] клопидогрел в качестве монотерапии предлагают использовать для вторичной профилактики в случаях, когда переносимость АСК нарушена. И хотя при этом отмечено, что клопидогрел является «хорошим альтернатив-

ным АТЛ», такой подход отнесен к классу IIb с уровнем доказанности С.

В рекомендациях АКК/ААС 2004г [5] подчеркивается, что монотерапия клопидогрелом в ранние сроки заболевания может быть показана в случаях, когда нельзя использовать АСК из-за гиперчувствительности или серьезных симптомов непереносимости со стороны желудочно-кишечного тракта (класс IIa, уровень доказанности С). Аналогичная рекомендация при назначении препарата для вторичной профилактики отнесена к классу I при уровне доказанности С.

Добавление клопидогрела к АСК считают оправданным только перед КАГ с планирующимся ЧКВ, если в ближайшие 5-7 суток не ожидается КШ. Клопидогрел целесообразно использовать как минимум 1 месяц после имплантации металлического стента без покрытия, 3 месяца после установки стента, покрытого сиролимусом, 6 месяцев после установки стента, покрытого паклитакселем, а также вплоть до 12 месяцев у больных без высокого риска кровотечений (класс I, уровень доказанности В). Когда планируется КШ, клопидогрел следует отменить как минимум за 5 (предпочтительнее за 7) суток, если только неотложная необходимость в реваскуляризации миокарда не перевесит повышенный риск кровотечений (класс I, уровень доказанности В).

В рекомендациях АКТВ 2004г [12] при проведении ТЛТ у больных с аллергией к АСК или доказанной устойчивостью к ней с ранних сроков заболевания предлагается использовать клопидогрел, начиная с нагрузочной дозы 300 мг (класс 2С). Однако при этом подчеркнуто, что данная рекомендация является эмпирической.

Указанных документах не отражены появившиеся в 2005 г результаты исследований CLARITY-TIMI 28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 28) и COMMIT/CCS-2 (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial/Second Chinese Cardiac Study), продемонстрировавших пользу от раннего краткосрочного добавления клопидогрела к АСК при консервативном (медикаментозном) лечении больных ИМ с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) в начале заболевания [21-23]. Как повлияют на суждения экспертов эти новые данные, покажет ближайшее будущее. Однако уже появились первые документы, в которых у больных <75 лет в ранние сроки заболевания рекомендовано добавить к АСК, фибринолитику и гепарину нагрузочную дозу клопидогрела (300 мг). Это Европейский и Американский варианты обновленных рекомендаций по сердечно-легочной реанимации, основанные на материалах Международной согласительной конференции, проходившей в Далласе в январе 2005г [24,25].

В рекомендациях ЕКО по ЧКВ 2005г [6] подчеркивается, что при ОКС с подъемами сегмента ST на ЭКГ нет исследований клопидогрела при ЧКВ.

Тем не менее, при планировании первичного ЧКВ и стентирования советуют как можно быстрее дать больному нагрузочную дозу препарата 600 мг (класс I, уровень доказанности С). При этом отмечено, что длительность последующего применения клопидогрела не определена.

ЧКВ

В рекомендациях ЕКО 2005г [6] указано на необходимость добавления клопидогрела к АСК на 3-4 недели после установки металлического стента без покрытия у больных со стабильной КБС (класс I, уровень доказанности А). Поскольку в настоящее время широко распространено коронарное стентирование, перед ЧКВ предлагают рассмотреть возможность применения высокой (нагрузочной) дозы клопидогрела. При планируемом ЧКВ у больных со стабильными проявлениями КБС первую дозу препарата 300 мг считают необходимым принять как минимум за 6 часов (идеально за сутки) до процедуры (класс I, уровень доказанности С). После установки стентов, выделяющих антипролиферативные вещества, длительность применения клопидогрела должна составлять 6-12 месяцев, после брахитерапии – 12 месяцев (класс I, уровень доказанности С).

В рекомендациях АКК/ААС 2005г [7] указывается на необходимость применения нагрузочной дозы клопидогрела перед ЧКВ (класс I, уровень доказанности А). При этом наиболее хорошо изученной считается эффективность приема per os 300 мг препарата как минимум за 6 часов до процедуры (класс I, уровень доказанности В). Клопидогрел считают целесообразным использовать как минимум 1 месяц после имплантации металлического стента без покрытия, 3 месяца после установки стента, покрытого сиролимусом, 6 месяцев после установки стента, покрытого паклитакселем, но идеально вплоть до 12 месяцев у больных без высокого риска кровотечений (класс I, уровень доказанности В). После брахитерапии применять сочетание АСК и клопидогрела предложено неопределенно долго, если нет существенно повышенного риска кровотечений (класс IIa, уровень доказанности С).

У больных с абсолютными противопоказаниями к АСК разумно использовать монотерапию клопидогрелом в нагрузочной дозе 300 мг как минимум за 6 часов до ЧКВ (класс IIa, уровень доказанности С).

Нагрузочные дозы >300 мг могут быстрее и существенно подавить агрегацию тромбоцитов, однако эффективность и безопасность такого подхода в сравнении с дозой 300 мг не столь хорошо установлены (класс IIa, уровень доказанности С).

При крайне опасных последствиях подострого тромбоза после ЧКВ – незащищенный стеноз ствола левой коронарной артерии (ЛКА), стеноз бифуркации ЛКА, стеноз единственной проходимой КА, предлагают рассмотреть целесообразность определения агрегации тромбоцитов и увеличения

дозы клопидогрела до 150 мг/сут. в случаях, когда она угнетена менее, чем на 50% (класс IIb, уровень доказанности C).

В рекомендациях АКТВ 2004г [13] после коронарного стентирования рекомендуется использовать сочетание АСК и производных тиенопиридина (класс 1A), при этом клопидогрелу отдается преимущество перед Тиклопидином (класс 1A). Нагрузочную дозу препарата 300 мг рекомендуют принять как минимум за 6 часов до ЧКВ (класс 1B), а если время до вмешательства не > 6 часов, предлагают назначить 600 мг (класс 2C). После стентирования рекомендуемая длительность добавления клопидогрела к АСК составляет 9-12 месяцев (класс 1A). У больных с низким риском осложнений атеросклероза она может быть минимум 2 недели при использовании металлических стентов без покрытия (класс 1A), 2-3 месяца для стентов, выделяющих сиролимус (класс 1C+) и 6 месяцев для стентов, выделяющих паклитаксел (класс 1C).

Операция КШ

В рекомендациях АКК/ААС 2004г [10] монотерапию клопидогрелом рассматривают в качестве альтернативы АСК в случаях, когда ее нельзя использовать из-за противопоказаний (класс I, уровень доказанности не указан).

В рекомендациях АКТВ 2004г [14] у больных с аллергией к АСК рекомендуется нагрузочная доза клопидогрела 300 мг через 6 часов после операции с переходом на прием 75 мг 1 раз/сут. (класс 1C+)

Профилактика тромботических осложнений атеросклероза различной локализации

Периферический атеросклероз

В рекомендациях АКК/ААС 2005г [9] монотерапию клопидогрелом рассматривают как эффективную замену АСК для снижения риска ИМ, инсульта

и сосудистой смерти у больных с атеросклерозом сосудов нижних конечностей (класс I, уровень доказанности B).

В рекомендациях АКТВ 2004г [15] у больных с атеросклерозом сосудов нижних конечностей, вызывающим хроническую ишемию, монотерапия клопидогрелом считается предпочтительнее применения Тиклопидина (класс 1C+) и лучше, чем отсутствие АТЛ (класс 1C+). Однако при этом эксперты полагают, что из-за более низкой стоимости на первое место стоит поставить АСК (класс 2A).

Стабильная стенокардия

В рекомендациях ЕКО 2006г [8] монотерапию клопидогрелом предлагают использовать при невозможности назначить АСК, например, из-за аллергии (класс IIa, уровень доказанности B).

Ишемический инсульт

В рекомендациях АКТВ 2004г [16] отмечено, что у больных, перенесших некардиоэмболический инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения, необходимо использование АТЛ (класс 1A). Для начала вторичной профилактики подходят монотерапия АСК, монотерапия клопидогрелом, а также сочетание АСК с Дипиридамолом (лекарственная форма с замедленным высвобождением). При этом, мнение экспертов склоняется в пользу предпочтения монотерапии клопидогрелом изолированному применению АСК (класс 2B).

Патология клапанов сердца

В рекомендациях АКТВ 2004г [17] у больных с ревматическим митральным пороком сердца в сочетании с мерцательной аритмией или артериальными эмболиями, в анамнезе у которых эпизод тромбоэмболии возник на фоне использования терапевтической дозы непрямых антикоагулянтов, при невозможности назначать АСК к препаратам этой группы рекомендуют добавить клопидогрел (класс 1C).

Литература

1. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persisting ST-segment elevation. Eur Heart J 2002; 23: 1809–40.
2. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). 2002; www.acc.org.
3. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). Circulation 2002; 106: 1893–900.
4. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2003; 24: 28–66.
5. 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). www.acc.org.
6. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. Eur Heart J 2005; 26: 804–47.
7. 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 (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). JACC

- 2004; 44: 671–719. Полный текст доступен на http://www.acc.org/clinical/guidelines/percutaneous/update/index_rev.pdf.
8. The Tack Force on the Management of Stable Angina Pectoris on the European society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341–81. Полная версия доступна на www.escardio.org.
 9. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): A Collaborative Report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease). www.acc.org/clinical/guidelines/pad/index.pdf.
 10. ACC/AHA 2004 Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=9181.
 11. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, et al. Antithrombotic Therapy for Coronary Artery Disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 513S–48.
 12. Menon V, Harrington RA, Hochman JS et al. Thrombolysis and Adjunctive Therapy in Acute Myocardial Infarction. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 549S–75.
 13. Popma JJ, Berger P Ohman E M, et al. Antithrombotic Therapy During Percutaneous Coronary Intervention. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 576S–99.
 14. Stein PD, Schunemann HJ, Dalen JE, et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Saphenous Vein and Internal Mammary Artery Bypass Grafts The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 600S–8.
 15. Clagett GP, Sobel M, Jackson MR, et al. Antithrombotic Therapy in Peripheral Arterial Occlusive Disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 609S–26.
 16. Albers GW, Amarenco P, Easton D, et al. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 483S–512.
 17. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, et al. Antithrombotic Therapy in Valvular Heart Disease—Native and Prosthetic. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 457S–82.
 18. Guyatt G, Schunemann HJ, Cook Det al. Applying the Grades of Recommendation for Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 179S–87.
 19. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, et al. Platelet-Active Drugs: The Relationships Among Dose, Effectiveness, and Side Effects The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 234S–64.
 20. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 166–81.
 21. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179–89.
 22. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled Trial. *Lancet* 2005; 366: 1607–21.
 23. Явелов И.С. Место плавикса в медикаментозном лечении инфаркта миокарда. *Фарматека* 2006; 123, (8): 16–23.
 24. Arntz H-R, Bossaert L, Filippatos GS. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005. Section 5. Initial management of acute coronary syndromes. *Resuscitation* 2005; 67S1: S87–96.
 25. International Liaison Committee on Resuscitation. 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Part 8: Stabilization of the Patient With Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2005; 112: IV-89 –110.

Поступила 18/07-2006