

# Влияние антиагрегантов на ряд параметров системы гемостаза у пациентов с хронической цереброваскулярной болезнью

А.П.Ельчанинов, Ю.Н.Чайковский, Е.М.Саморукова, М.А.Фофанова  
Неврологическое отделение ФГУЗ, Клиническая больница №122 им. Л.Г.Соколова ФМБА, Санкт-Петербург

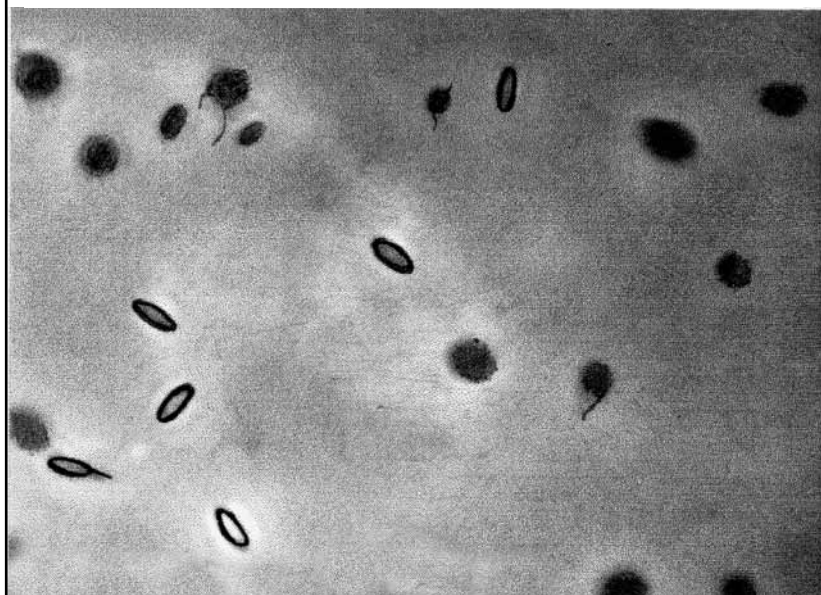
## Введение

Приоритетные исследования последних лет свидетельствуют о том, что у всех больных с ишемическими сосудистыми заболеваниями головного мозга, включая стадию вегетативно-сосудистой дистонии (церебральной ангиодистонии), имеют место тромбогенные изменения плазменного и тромбоцитарно-эндотелиального гемостаза, а также реологических свойств крови. Понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе тромботических расстройств, способствовало развитию и внедрению новейших лабораторных и клинических методов их распознавания и лечения [1]. С гемодинамической точки зрения развитие синдрома гипервязкости способно (по механизму обратной связи) замедлять поток крови или даже останавливать его полностью, создавая ишемию и способствуя развитию тромбоза. При этом явления усиленного внутрисосудистого свертывания крови сочетаются с нарушениями гемореологии и микроциркуляции, причем изменения этих систем происходят синхронно и тесно связаны между собой [2]. Особенно неблагоприятная гемодинамическая ситуация существует в зонах смежного кровоснабжения [3]. Так, в начальной клинической картине цереброваскулярной тромбофилии, обусловленной антифолилипидной активностью крови, повышенным содержанием в ней гомоцистеина или тромбинемией, преобладает психовегетативный синдром вследствие ишемической гипоксии "лимбической доли" – центр энцефалических структур с менее благоприятными условиями кровообращения [4].

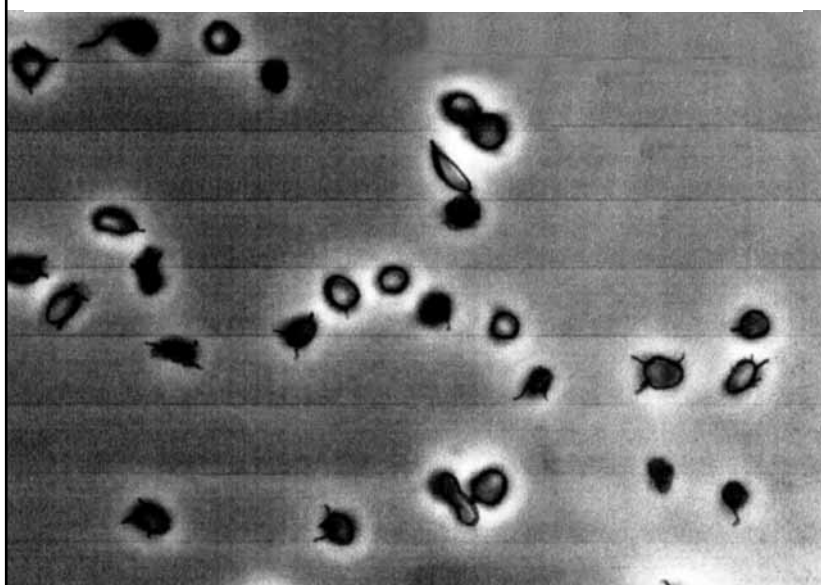
Доказано, что образование тромбоцитарных агрегатов является одним из ведущих факторов, обеспечивающих течение фермента-

тивных реакций гемокоагуляции и приводит к образованию тромбина и фибрина. Активированные тромбоциты и образующиеся из них микровезикулы предоставляют каталитическую поверхность

**Рис. 1. Фазово-контрастная микроскопия: тромбоциты контрольной группы (×1600).**



**Рис. 2. Фазо-контрастная микроскопия: трансформация тромбоцитов при их повышенной внутрисосудистой активации (×1600).**



для взаимодействия факторов свертывания крови [5, 6]. Однако функциональное состояние тромбоцитов при тромбозах любой локализации, как правило, не определяют, что приводит к неадекватному применению антиагрегантов в комплексном лечении тромбозов или даже к отсутствию их назначения. К тому же наиболее известный фотометрический способ регистрации индуцированной агрегации кровяных пластинок оказался успешным лишь при геморрагических диатезах [7]. Для выявления ранних признаков повышения гемостатического потенциала крови хорошо зарекомендовал себя морфофункциональный метод определения внутрисосудистой активации тромбоцитов (ВАТ) по изменению формы кровяных пластинок и количеству агрегатов. Не требующий дорогостоящего оборудования этот способ микроскопирования венозной крови позволяет надежно оценивать эффективность противотромбоцитарной терапии [8, 9]. Являясь многоплановым процессом, ВАТ определяется тонко регулируемым балансом между действием возбуждающих и ингибирующих многочисленных, практически не встречающихся в крови здорового человека и трудно поддающихся классификации субстанций. Среди белковых агонистов это тромбин и коллаген [6]. Изменениями в тромбоцитарном звене гемостаза, как правило, объясняют склонность к артериальным тромбозам, которые чаще возникают у пациентов с атеросклерозом. Однако в настоящее время уже не вызывает сомнения участие кровяных пластинок в процессах флеботромбоза и механической блокаде терминального сосудистого русла, где в первую очередь генерация тромбина (тромбинемия) неизбежно приводит к их активации [5, 9]. Как известно, главная и последняя в каскаде свертывания сериновая протеаза тромбин активирует фибриноген, отщепляя от него отрицательно заряженные фибринопептиды А и В с образованием активного мономера фибрина. Тромбинемии рассматривают как основное патогенетическое звено 1-й фазы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома), в диагностике которого особое значение имеет определение такого специфического продукта деградации фибрина/фибриногена (ПДФ), как D-димер. Тест на уро-

вень D-димера как маркера активации свертывания и лизиса перекрестно-сшитого фибрина в ведущих лабораториях мира занимает 4-е место по частоте выполнения [10]. Являясь одним из основных параметров плазминовой системы и независимым предиктором тромботических осложнений, D-димер при его высоком уровне (более 500 нг/мл) не только подтверждает повышенную генерацию тромбина в ответ на реактивный фибринолиз, но и обладает патофизиологической значимостью. Накопление под воздействием плазмينا ПДФ – доменов X и Y (высокомолекулярные промежуточные компоненты), доменов D и E (конечные продукты), а также D-димера влияет на состояние гемостаза: сдвигает равновесие в системе фибриноген–фибрин–ПДФ–D-димер + E-домен в сторону превращения I фактора коагуляции в фибрин с последующим образованием фибриновых микросвертков в просвете сосудов [5, 11]. В ряде исследований показано, что у больных с идиопатическим тромбозом уровень D-димера после окончания курса терапии является более значимым предиктором ретромбоза, чем наследственная тромбофилия [12]. Таким образом, этот предшественник тромбообразования и одновременно продукт лизиса сгустков крови также можно рассматривать как маркер эффективности антитромботической терапии [10]. Представляется важным, что, хотя и отсутствует общее мнение о дефиниции ДВС, утвердилась точка зрения о наличии хронических, латентных и даже при всей парадоксальности локальных форм синдрома, способного в любое время привести к тромбозу, особенно при наличии факторов риска [5, 13]. К последним относят повышенную концентрацию антифосфолипидных антител и гипергомоцистеинемии (ГЦ) [14, 15]. Известно, что в странах с низкой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, таких как Япония, Франция и Испания, уровень гомотеистеина в среднем составляет 7–8 мкмоль/л. В то же время в странах с высоким уровнем смертности от сосудистой патологии (Финляндия, Шотландия, Северная Ирландия, Германия) уровень гомотеистеина составляет в среднем 11 мкмоль/л [16]. В российских исследованиях уровень гомотеистеина в сыворотке крови составил 8,5–11,0 мкмоль/л для практически здоровых лиц

[17]. В проведенном недавно фармакогенетическом исследовании получены данные о резистентности антиромботической терапии у пациентов с ишемической болезнью головного мозга, являющихся носителями гомозиготной недостаточности метилентетрагидрофолатредуктазы, участвующей в реметилировании гомотеистеина с образованием метионина [18]. Тромбофилическое состояние при ГЦ формируется вследствие токсического влияния промежуточного продукта обмена метионина – гомотеистеина на эндотелиоциты. Уже в небольших концентрациях гомотеистеин способен ингибировать циклооксигеназную и NO-синтазную активность в этих клетках, в результате чего уменьшается продукция простациклина и нитроксида, но в то же время высвобождаются агонист агрегации тромбоцитов и вазоконстриктор тромбоксан A<sub>2</sub>, а также эндотелины. Одновременно с системным поддержанием таким образом микрососудистого спазма при ГЦ развивается пролиферация гладкомышечных элементов стенки сосудов благодаря митогенным свойствам этой серосодержащей аминокислоты [16, 17, 19, 20].

В течение многих лет главным, экономически выгодным и наиболее широко применяемым ингибитором функции тромбоцитов был и остается аспирин. Вместе с тем аспирин не способен полностью устранить участие кровяных пластинок в формировании тромба. Доказано его ограниченное ингибирующее влияние лишь на отдельные функции тромбоцитов и неспособность подавлять адгезию этих клеток к субэндотелию (коллагену) и тромбин-агрегацию [21]. Аспирин стойко снижает (примерно на 40%) риск развития инфаркта миокарда, но не влияет на риск развития ишемического инсульта, а его длительное применение может осложняться внутричерепными кровоизлияниями [22]. Необходимо учитывать также большое число пациентов с полной или почти полной аспирино-резистентностью, достигающей 47% случаев среди пациентов до 40 лет, 40% в возрастной группе от 40 до 60 лет и 18% у больных старше 60 лет [23]. Число больных с хронической сосудистой мозговой недостаточностью, тромбоциты которых оказались нечувствительными к аспирину, увеличивается по мере прогрессирования про-



цессов внутрисосудистого свертывания крови, что особенно заметно при III стадии дисциркуляторной энцефалопатии [24]. Это вызывает необходимость мониторинга агрегационно-адгезивной активности кровяных пластинок, а при наличии резистентности к препарату требует назначения более эффективных и надежных дезагрегантов. Явными фармакоэкономическими достоинствами обладает другая группа препаратов – антагонисты рецепторов к аденозиндифосфату тиенопиридины. Производные тиенопиридина – тиклопидин и клопидогрель угнетают АДФ-зависимый путь агрегации тромбоцитов, а также (в отличие от аспирина) ингибируют их адгезию к сосудистой стенке. Одновременно благодаря способности снижать уровень фибриногена и усиливать эритроцитную деформируемость эти препараты препятствуют нарушению текучести крови [25]. Оба лекарства вызывают необратимые изменения в одном из пуриновых рецепторов кровяных пластинок (P2Y<sub>12</sub>). Их действие наступает медленнее, чем действие аспирина, поэтому в начале лечения используют нагрузочные дозы препаратов. Терапия тиклопидином нередко осложняется побочными эффектами, среди которых встречаются увеличение уровня холестерина, а также нейтропения с риском агранулоцитоза и тромбоцитопения, что вызывает необходимость определять формулу крови не реже 1 раза в 2 нед в течение первых 3 мес лечения. Меньшим спектром побочных эффектов обладает клопидогрель. Его ударная доза – 150 мг (2 таблетки) ингибирует агрегационную функцию тромбоцитов уже через 24 ч [23, 26]. При длительном приеме клопидогреля происходит увеличение в плазме физиологического антикоагулянта антитромбина III. Установлено также его тормозящее действие на скорость коагуляции в пробе с экзогенной коагулязой из яда змеи *Echis multiscgammatus* (эхитоксовом тесте), что служит критерием снижения тромбогенного риска в гемокоагуляции [23]. Дополнительным достоинством препарата является его нормализующее действие на липидный спектр крови [27]. Результаты сравнительного исследования эффективности клопидогреля и аспирина CARPIE [28] показали, что 75 мг данного препарата более значительно, чем 325 мг ацетилсалици-

ловой кислоты, снижают частоту инсульта, инфаркта миокарда или острой сосудистой смерти. Следует отметить огромное практическое значение и перспективу фармакогенетического подхода к назначению антитромботических препаратов. Установлено, что у 15–40% больных адекватного снижения АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на фоне приема клопидогреля не происходит. Среди генетических вариантов, которые могут влиять на эффективность как аспирина, так и клопидогреля на первом месте рассматривается мутация гена GP<sub>IIb/IIIa</sub> субъединицы рецептора P<sub>IIb/IIIa</sub> – Leu33Pro. Аллельный вариант 33Pro, его еще называют PLA2-полиморфизм, ассоциирован с увеличением ВАТ, что рас-

сматривается как причина снижения чувствительности к существующим дезагрегантам [29].

Целью данной работы являлось исследование влияния генерика клопидогреля (препарат Зилт) на функциональное состояние тромбоцитов, а также уровни D-димера и гомоцистеина у больных с хронической ишемией мозга (ХИМ) тромбофилического генеза.

### Материалы и методы

В исследовании участвовали 25 больных (17 женщин и 8 мужчин, средний возраст 53,1±10,3 года) ХИМ в виде церебральной ангиодистонии, клинически характеризующейся сочетанием легких когнитивных (мнестических и эмоционально-волевых) нарушений, панических атак, головных болей,

## Сохраняя

## течение жизни

Для уверенного  
предупреждения  
атеротромбоза  
у Ваших пациентов



**Показания:** Профилактика ишемических нарушений (инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза периферических артерий, внезапной сосудистой смерти) у больных атеросклерозом, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда, ишемического инсульта, или на фоне диагностированных окклюзионных заболеваний периферических артерий. **Способ применения и дозы:** Обычная доза препарата Зилт® для взрослых (включая пожилых пациентов) составляет 1 таблетка (75 мг) в сутки независимо от приема пищи. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к клопидогрелю и/или любому из компонентов препарата. Выраженная печеночная недостаточность. Геморрагический синдром, острое кровотечение (в т. ч. внутричерепное кровоизлияние) и заболевания, предрасполагаю-

щие к его развитию (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, неспецифический язвенный колит, туберкулез, опухоли легких, гиперфибринолиз). Беременность и период лактации. Возраст до 18 лет. С осторожностью пациентам с повышенным риском кровотечения после травм, операций или в результате других патологических состояний, а также пациентам со склонностью к кровотечениям (особенно желудочно-кишечным и внутриглазным), пациентам с нарушенной функцией почек и/или печени. Препарат не назначается в первые несколько дней после инфаркта. **Форма отпуска:** Только по рецепту врача. **Упаковка:** 14 и 28 таблеток, покрытых оболочкой по 75 мг.

Reg. ул. ЛС - 001229 от 03.02.2006

За более подробной информацией обращайтесь в представительство.

Представительство в РФ: 123022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д. 13, стр. 41, эт. 5.



венозной цефалгии и синдрома вертебробазилярной артериальной системы в виде нерезкого кратковременного головокружения, неустойчивости при ходьбе, шума в ушах, снижения слуха, мелькания "точек" перед глазами.

Для верификации диагноза всем больным проводили мультиспиральную компьютерную томографию головного мозга, доплеро-

графию церебральных артерий и магистральных сосудов шеи, лабораторных исследований крови.

Критерием включения был гиперагрегационный синдром в сочетании с тромбинемией и/или ГПЦ. Все пациенты получали клопидогрель в суточной дозе 75 мг однократно в течение 1 мес. При необходимости некоторые пациенты получали гипотензивные и анти-

ангинальные препараты, не обладающие сочетанным антитромботическим действием. Критериями исключения были возраст менее 18 лет, любые противопоказания к приему препарата, почечная и печеночная недостаточность, геморрагический синдром, острое кровотечение, регулярное использование больших доз нестероидных препаратов, кортикостероидов и транквилизаторов, беременность и период лактации, алкоголизм и наркомания. Перед началом и по окончании курса лечения оценивали уровни D-димера, гомоцистеина и исследовали внутрисосудистую активацию тромбоцитов.

В качестве контроля использовали показатели крови 30 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы.

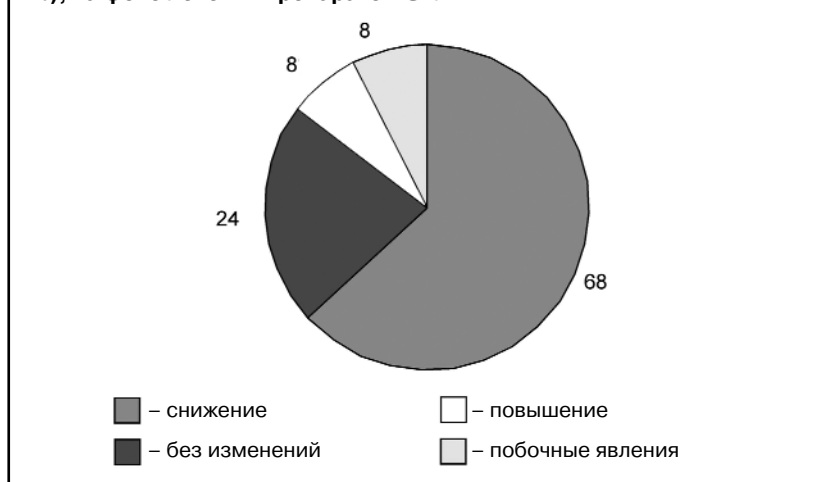
Уровень ВАТ проводили по морфофункциональному методу [30]. Морфофункциональную оценку ВАТ проводили с помощью фазово-контрастного микроскопа по методу А.С.Шитиковой [30]. Данный метод предполагает немедленную фиксацию венозной крови, благодаря чему исследуемые морфологические признаки тромбоцитов соответствуют их функциональному состоянию в кровотоке. Одновременно в том же препарате (под фазово-контрастным микроскопом) производится прямое определение числа и размера имеющихся в образце агрегатов, а также рассчитывается количество кровяных пластинок, вовлеченных в агрегаты. Внутрисосудистая активация кровяных пластинок прежде всего отражается на изменении формы и появлении отростков (рис. 1, 2).

Уровень D-димера в плазме крови исследовали полуколичественным методом латексной агглютинации с моноклональными антителами к D-димеру (тест-система

**Рис. 3. Изменение суммы активных форм тромбоцитов (в %) на фоне лечения препаратом Зилт.**



**Рис. 4. Изменение числа тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, (в %), на фоне лечения препаратом Зилт.**



#### Динамика показателей системы гемостаза при назначении препарата Зилт

Показатель	Группа		
	здоровые	больные*	
		до лечения	после лечения
Число обследованных	30	25	23***
Уровень D-димера, нг/мл	> 500	1820±1447,92	858,70±625,35**
Уровень гомоцистеина, ммоль/л	7,8±0,6	11,71±3,41	11,17±3,90****
Сумма активных форм тромбоцитов, %	13,5±0,5	24,84±4,79	19,57±2,75****
Число тромбоцитов в агрегатах, %	6,6±0,4	8,17±3,35	6,82±1,58**

Примечание. \*Различия достоверны по сравнению с группой здоровых лиц; \*\*различия статистически достоверны ( $p < 0,05$ ); \*\*\*два человека прекратили лечение в связи с побочными эффектами; \*\*\*\*различия статистически достоверны ( $p < 0,01$ ); \*\*\*\*\*различия статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ).

"D-димер" фирмы "Roche"). Показатель считали нормальным при уровне <math>< 500 \text{ нг/мл}</math>.

Концентрацию гомоцистеина крови определяли методом иммунохемилюминесценции (тест-система "ACS-180" фирмы "Bayer"). Показатели выше 11,1 мкмоль/л расценивали как ГПЦ.

Анализ полученных данных проводили с помощью программы "Microsoft Office Excel 2003" и пакета прикладных программ "Statistica 99". Непараметрические критерии (критерий Вилкоксона) были использованы для проверки гипотезы о различии выборок. При  $p < 0,05$  различия между выборками считались достоверными.

### Результаты исследования

В целом установлена хорошая переносимость препарата. Лишь у 2 больных в первой половине курса возникли побочные явления в виде подкожных кровоизлияний гематомного или микроциркуляторного типов. После отмены препарата синячковость полностью исчезла в течение 2–3 сут. Диспепсических явлений или миелотоксического эффекта не наблюдалось. У большинства (84%) больных прием лекарства сопровождался значительным регрессом субъективных симптомов. У 7 больных зарегистрирована клиническая ремиссия. За время приема препарата не было выявлено ни одного острого сосудистого эпизода.

В таблице представлены изменения средних значений ВАТ, гомоцистеина, D-димера до и после месячного приема препарата. Для отображения вариабельности результатов использовали стандартное отклонение. Исходные показатели ВАТ были повышены у всех 25 пациентов (см. рис. 2). В большинстве случаев одновременно зарегистрированы повышенный уровень D-димера и/или гипергомоцистеинемия. В результате терапии у 68% пациентов было достигнуто снижение суммы активных форм тромбоцитов (рис. 3), и у такого же числа испытуемых снизилось число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты (рис. 4). У меньшей части пациентов соответствующие показатели остались на прежнем уровне или несколько повысились. В 64% наблюдений получено снижение как суммы активных форм тромбоцитов, так и числа кровяных пластинок, вовлеченных в агрегаты. В целом было достигнуто статистически значимое ( $p < 0,01$ ) уменьшение средней

суммы активных форм тромбоцитов с  $24,84 \pm 4,79$  до  $19,57 \pm 2,75\%$ , а также статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение среднего числа тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты с  $8,17 \pm 3,35$  до  $6,82 \pm 1,58\%$  (см. таблицу). У 3 (12%) человек в связи с отсутствием дезагрегирующего эффекта при контрольном исследовании ВАТ констатировали резистентность к препарату. Однако у этих пациентов уровень D-димера снизился, как и в большинстве других наблюдений. Так, до начала курса терапии уровень D-димера был в норме лишь в 2 случаях, а по завершении курса – у 5 больных. У 3 человек лечение не сопровождалось значимыми изменениями уровня D-димера, а в 1 случае он повысился. Вместе с тем у большинства (76%) больных зарегистрировано уменьшение (14 человек) или устранение (3 человека) тромбоинемии, что свидетельствовало о нормализующем действии лекарственного препарата на гемокоагуляцию и фибринолиз и совпало с данными, полученными в других исследованиях [23]. Таким образом, общим результатом лечения оказалось статистически значимое снижение среднего уровня D-димера (см. таблицу).

Из 25 пациентов до начала лечения ГПЦ ( $14,33 \pm 2,14$  мкмоль/л) была выявлена у 13 больных. После лечения у 8 из этих 13 человек концентрация гомоцистеина снизилась, но у большинства из них так и не достигла нормальных значений. Среднее значение уровня гомоцистеина по всей выборке после лечения снизилось, но это снижение оказалось статистически недостоверным, и требуется дальнейшее изучение влияния препарата на указанную форму тромбофилии.

### Обсуждение

В ходе исследования было установлено, что месячный курс клопидогреля оказывает благоприятный клинический эффект и обладает нормализующим действием на внутрисосудистую активацию тромбоцитов и уровень D-димера. Учитывая невосприимчивость части пациентов к действию дезагрегантов, необходимо в процессе терапии мониторировать функциональную активность тромбоцитов, что вполне доступно при использовании морфофункционального метода. Мы разделяем мнение [29], что генетическая предикция резистентности к противотромбоцитарным средствам требует актив-

ного внедрения ДНК-диагностики рецепторов агрегации и адгезии кровяных пластинок. Снижение уровня D-димера под влиянием клопидогреля подтверждает точку зрения [10] о маркерной роли этого показателя при проведении противотромботической терапии. Отсутствие значимого влияния выбранного нами дезагреганта на уровень гомоцистеина позволяет считать его вспомогательным средством витаминотерапии, адаптированной к ГПЦ [4, 16, 19, 20].

Благодаря полимодальным свойствам тиенопиридины оказываются эффективнее аспирина. Обнаруженное нами положительное клиническое и гемокорректорное действие позволяет включить препарат Зилт в число лекарственных средств базисной терапии больных с ишемической цереброваскулярной патологией.

### Литература

1. Танашиян М.М. Реперфузионная терапия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения. Атмосфера. Нервные болезни. 2004; 1: 26–32.
2. Ройтман Е.В. Клиническая гемореология. Тромбоз, гемостаз и реология. 2003; 3: 13–27.
3. Джибладзе Д.Н. О поражении зон смежного кровоснабжения при окклюдированных процессах в системе внутренней сонной артерии. Журн. невропатол. и психиатр. 1987; 87 (9): 1281–6.
4. Тромбофилический фактор и пути его избирательной коррекции при ранней дисциркуляторной энцефалопатии. Методические рекомендации для практического здравоохранения. Ельчанинов А.П. СПб.: Феникс, 2004.
5. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань: Фэн, 2000.
6. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2000.
7. Панишина А.М. Роль некоторых тромбоцитарных рецепторов в развитии тромбофилии. Уч. зап. СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. 2004; XI (3): 31–7.
8. Папаян Л.П., Кобилянская В.А., Папаян К.А. Патогенез и проблемы диагностики тромбофилии. Лабораторные аспекты диагностики нарушений гемостаза. СПб., 1998; 3–12.
9. Белязо О.Е. Клиническая значимость исследования тромбоцитарного звена гемостаза у больных с артериальными и венозными тромбозами. Уч. зап. СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. 2004; XI (3): 68–73.
10. Вавилова Т.В., Добровольский А.Б. Рекомендации по лабораторным методам исследования системы гемостаза. Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов. 2007; 6: 49–52.
11. Калинин Н.Л. D-димеры – ранний тест диагностики тромбозов. Лаборатория. 1999; 1: 16–7.
12. Добровольский А.Б., Титаева Е.В. Система фибринолиза: регуляция активности и физиологические функции ее основных компонентов. Биохимия. 2002; 67 (1): 116–26.
13. Бокарев И.Н. ДВС-синдром, современные представления и проблемы. Клин. мед. 1992; 2: 109–13.
14. Баймурадова С.М., Бицадзе В.О., Маров С.В. и др. Роль антифосфолипидного синдрома и генетических форм тромбофилии в патогенезе тромбозов беременных. Тромбоз, гемостаз и реология. 2002; 4 (12): 69–74.
15. Лисицына Т.А., Тихонова Т.Л., Широкова И.Е., Решетняк Т.М. Взаимосвязь между активностью заболевания и частотой тромбозов при системной красной волчанке. Тромбоз, гемостаз и реология. 2005; 2 (22): 55–60.
16. Шмелева В.М. Гипергомоцистеинемия и тромбоз. Тромбоз, гемостаз и реология. 2000; 4: 26–9.
17. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб.: ФорумГ, 2006.
18. Одинак М.М., Возняк И.А., Янишевский С.Н., Голыхвастов С.Ю. Резистентность антитромбо-

тической терапии у пациентов с ишемической болезнью головного мозга. *Вест. Рос. доен.-мед. акад. (Прил.)*. 2007; 1 (17): 386.

19. Смирнова ОА. Особенности нарушений в системе гемостаза у пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от уровня гомоцистеина. *Клинико-лабораторный консилум*. 2007; 16: 35–9.

20. Lentz SR. Mechanisms of homocysteine-induced atherothrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1646–54.

21. Климович ЛГ, Иващенко АА, Рудько ИА. Высвобождение АТФ из плотных гранул и агрегация тромбоцитов у больных после шунтирования. *Контроль дезагрегантной терапии. Тромбоз, гемостаз и реология*. 2004; 2 (18): 37–45.

22. Bousser M-G. Anti-thrombotic strategy in stroke. *J Thromb Haemost* 2001; 86 (1): 1–7.

23. Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф., Цыпкина Л.П., Мамаев А.Н. Влияние тиенопиридиновых антиагрегантов на тромбоцитарное, коагулянтное и антикоагулянтное звенья гемостаза при лечении тромбозов и тромбофилий. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2005; 3 (23): 10–5.

24. Ясаманова А.Н., Мартынов М.Ю. Внутрисосудистое свертывание крови и антиагрегантная терапия у больных с хронической сосудистой мозговой недостаточностью. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2004; 2 (18): 69–76.

25. Шилов А.М., Князева С.А. Ацетилсалициловая кислота – нестероидный противовоспалительный препарат как антиагрегант в практике лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ*. 2007; 15 (6): 550–5.

26. Попова Л.В., Бокарев И.Н. Противотромбоцитарная терапия. Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов. 2007; 6: 17–25.

27. Суслина З.А., Танашиян М.М., Умарова Р.М. Клопидогрель в лечении ишемических цереброваскулярных заболеваний. *Лечение нервных болезней. Т. 4. №4 (12)*: 14–8.

28. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–39.

29. Сироткина О.В., Вавилова Т.В. Фармакогенетика антитромботических препаратов. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2007; 2: 3–15.

30. Морфологическая оценка повышенной внутрисосудистой активации тромбоцитов: Метод. рекомендации. Шитикова А.С., Каргин В.Д., Белязо О.Е. и др. СПб., 1996.