

of acute myocardial infarction. Clinical evaluation of H-FABP in comparison with myoglobin and creatine kinase isoenzyme MB. Clin. Chem. Lab. Med. 2000; 3: 231—238.

14. Ishii J., Wang J. H., Naruse H. et al. Serum concentrations of myoglobin vs human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction. Clin. Chem. 1997; 43: 1372—1378.
15. Alhashemi J. A. Diagnostic accuracy of a bedside qualitative immunochromatographic test for acute myocardial infarction. Am. J. Emerg. Med. 2006; 24 (2): 149—155.

16. Mad P., Domanovits H., Fazelnia C. et al. Human heart-type fatty-acid-binding protein as a point-of-care test in the early diagnosis of acute myocardial infarction. Quart. J. Med. 2007; 100: 203—210.
17. Ecollana P., Colletb J. P., Boona G. et al. Pre-hospital detection of acute myocardial infarction with ultra-rapid human fatty acid-binding protein (H-FABP) immunoassay. Int. J. Cardiol. 2007; 119: 349—354.
18. Li C., Li J., Liang X. et al. Point-of-care test of heart-type fatty acid-binding protein for the diagnosis of early acute myocardial infarction. Acta Pharmacol. Sin. 2010; 31: 307—312.

Поступила 14.02.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.127-005.4-085.273.55.015.8]-073.213

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОПТИЧЕСКОЙ АГРЕГОМЕТРИИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЕ

Н. Ф. Пучиньян¹, Н. В. Фурман¹, Я. П. Довгалецкий²

¹ФГБУ Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Минздравсоцразвития России; ²ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России

Цель исследования — оценить возможность применения оптической агрегометрии для выявления резистентности к ацетилсалициловой кислоте (АСК) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Изучена эффективность антиагрегантной терапии у 271 пациента с острым коронарным синдромом и 230 больных со стенокардией напряжения II—III функционального класса. Период наблюдения за пациентами — 24 мес.

Определение степени агрегационной активности тромбоцитов (на фоне антиагрегантной терапии АСК) проводили на лазерном агрегометре «Биола» (Россия). Агрегация тромбоцитов определяли оптическим способом — по изменению пропускающей способности при добавлении агонистов агрегации.

Результаты. Оптическая агрегометрия позволяет выявить среди больных с разными формами ИБС пациентов, имеющих повышенный риск развития атеротромботических осложнений, в том числе с повышенной функциональной активностью тромбоцитов, резистентных к АСК. Распространенность резистентности к АСК не зависит от формы ИБС и составляет около 10%. В группе пациентов со стабильной стенокардией частота выявляемой резистентности составляет 11,3%, среди пациентов с острым коронарным синдромом — 9,95%. Резистентность к АСК являлась независимым предиктором развития атеротромботических осложнений у больных с разными формами ИБС (относительный риск = 8,25; 95% доверительный интервал 5,77—11,82; $p = 0,05$).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, антиагрегантная терапия, агрегометрия, эффективность, резистентность, методы диагностики

THE POTENTIAL OF OPTIC AGGREGOMETRY FOR THE IDENTIFICATION OF PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE RESISTANT TO ACETYLSALICYLIC ACID

N.F. Puchin'yan, N.V. Furman, Ya.P. Dovgalevsky

Saratov Research Institute of Cardiology

We estimated potential of optic aggregometry for the identification of patients with coronary heart disease in 271 patients with coronary heart disease (CHD) and 230 ones with FC 2-3 angina of effort. Duration of the study was 24 months. Platelet aggregation in patients given anti-aggregation therapy with acetylsalicylic acid (ASA) was assessed with a Biola laser aggregometer (Russia) from changes in transmissivity in the presence of aggregation agonists. Optic aggregometry permitted to distinguish the forms of CHD producing increased risk of atherothrombotic complications in patients with enhanced platelet functional activity resistant to ASA. The prevalence of ACA resistance was estimated at 10% and did not depend on the form of CHD. It was 11.3 and 9.95% in patients with stable angina and acute coronary syndrome respectively. Resistance to ACA was an independent predictor of atherothrombotic complications in patients with different forms of CHD (OR = 8.25; 95% CI 5.77-11.82; $p=0.05$).

Key words: coronary heart disease, anti-aggregation therapy, aggregometry, efficacy, resistance, diagnostic methods

Несмотря на широкое использование для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК), у некоторой части пациентов, получающих регулярную антитромботическую терапию, все же возникают ишемические события, связанные с тромбозом коронарных или других артерий, или имплантированных стентов, что рассматривается как проявления устойчивости, т. е. резистентности, к АСК [1—10].

Основной проблемой применения понятия «резистентность к антитромботическим препаратам (анти-

агрегантам)» в клинической практике до сих пор остается отсутствие четкого определения этого состояния, отсутствие стандартизованного метода контроля функций тромбоцитов, широко признанных пороговых значений для измерения функции тромбоцитов, позволявших бы дихотомически классифицировать пациентов на чувствительных (реагирующих) и устойчивых (резистентных) к антиагрегантной (антитромботической) терапии АСК [4, 6, 8, 11].

До настоящего времени оптическую агрегометрию по-прежнему называют «золотым стандартом» оценки

функции тромбоцитов, несмотря на трудоемкость, затратность, ограничения в клинической лаборатории и недостаточную воспроизводимость [4, 11, 12]. В ее основе лежит стимуляция *in vitro* активации тромбоцитов в присутствии агонистов агрегации — АДФ, арахидоновой кислоты, коллагена, адреналина. Активация тромбоцитов ведет к формированию их агрегатов и увеличению светопропускаемости образца плазмы, которая оценивается фотоспектрометром. На основе изучения оптической агрегометрии предложен ряд методик выявления пациентов, резистентных к антиагрегантной терапии [4, 9, 11, 12].

Не существует единства и в критериях наличия резистентности больных к антиагрегантам при оценке результатов оптической агрегометрии. Большинство авторов выбирают в качестве критерия резистентности отсутствие снижения уровня индуцированной агрегации тромбоцитов ниже определенного уровня агрегации при стимуляции тромбоцитов агонистами агрегации [3; 10]. Выбор определенного уровня агрегации как показателя резистентности основывается как на предварительном анализе выборки пациентов, так и на рекомендациях международных экспертов [11, 13, 14].

Ряд авторов используют в качестве критерия резистентности к антиагрегантам недостаточное ингибирование исходного уровня агрегации тромбоцитов. При этом учитывают исходный уровень агрегации тромбоцитов (как на фоне уже начатой антиагрегантной терапии, так и в ряде случаев до начала терапии) и последующее изменение уровня агрегации тромбоцитов [15]. Отсутствие возможности определения исходного уровня агрегации тромбоцитов до начала антиагрегантной терапии в ряде случаев способно исказить получаемые результаты. Выявление резистентных к антиагрегантам пациентов при использовании указанной методики имеет отсроченный характер, так как оценивается изменение уровня агрегации через определенный период времени (от 12 ч до 21 сут) по сравнению с исходным [15, 16].

Цель исследования — оценить возможность применения оптической агрегометрии для выявления резистентности к АСК у больных ИБС.

Материал и методы

В исследование включен 501 пациент [116 (23,8%) женщин и 385 (76,82%) мужчин] с разными формами ИБС; больные поступали в кардиологическое отделение Саратовского НИИ кардиологии в период с октября 2006 г. по февраль 2008 г.

Наше исследование включало изучение феномена резистентности к АСК у пациентов с разными формами ИБС: у 271 больного с острым коронарным синдромом (ОКС) как с подъемом, так и без подъема сегмента ST (с нестабильной стенокардией — НС, Q-образующим и не-Q-образующим инфарктом миокарда — ИМ) и 230 пациентов со стенокардией напряжения II—III функционального класса (со стабильной стенокардией — СтС). Для более точной оценки влияния резистентности к АСК на прогноз развития неблагоприятных тромбоцитических осложнений нами был выбран длительный период наблюдения за пациентами — 24 мес. Пациенты включались в исследование без предварительного отбора по мере поступления в стационар.

У всех включаемых пациентов брали образцы крови для изучения функциональной активности тромбоцитов. Последний прием АСК был в интервале от 24 до 1 ч до взятия крови. Кровь брали из локтевой вены в утренние часы натощак до приема лекарственных препаратов и помещали в пробирку с 0,3 мл 3,8% раствора натрия цитрата [11].

Образцы крови комнатной температуры обрабатывали в течение 1 ч после взятия. Цельную венозную кровь

центрифугировали в течение 10 мин при 200 g для получения обогащенной тромбоцитами плазмы. Для получения бедной тромбоцитами плазмы кровь повторно центрифугировали при 2000 g в течение 15 мин. В обогащенной тромбоцитами плазме определяли концентрацию тромбоцитов, которая должна укладываться в пределы 200—300 тыс. в 1 мкл крови. При превышении верхней границы предела обогащенную тромбоцитами плазму разводили бедной тромбоцитами плазмой до необходимого значения концентрации тромбоцитов [17, 18].

Определение степени агрегационной активности тромбоцитов проводили на лазерном агрегометре «Биола» (Россия) [19, 20]. Агрегацию тромбоцитов определяли оптическим способом (по изменению пропускающей способности при добавлении агонистов агрегации). Добавление агонистов агрегации должно вызывать необратимую агрегацию тромбоцитов в исследуемом образце [13]. В качестве индукторов агрегации (агонистов) предлагают использовать АДФ в разной концентрации, адреналин, коллаген, арахидоновую кислоту, тромбин и ристомидин [14, 18—20].

В качестве агониста использовали 5 мкмоль АДФ. АДФ является мощным индуктором агрегации, который содержится в неповрежденной сосудистой стенке и поступает в кровотоки при ее повреждении.

При использовании АДФ в низкой концентрации (менее 1 мкмоль) в ходе регистрации агрегатограммы в исследуемом образце плазмы наблюдаются первичная агрегация и следующая за ней дезагрегация. При повышенных концентрациях АДФ (1—5 мкмоль) в исследуемом образце плазмы обычно наблюдается кривая агрегации, на которой присутствуют две последовательные волны агрегации. Вторая волна агрегации зависит от синтеза тромбосана (TxA₂), на нее оказывают влияние ингибиторы циклооксигеназы, например АСК. Агрегация в цельной крови требует большей концентрации АДФ (обычно 20 мкмоль) [14].

В целом при анализе агрегатограмм обращали внимание на общий характер агрегации (одноволновая или двухволновая, полная или неполная, обратимая или необратимая), разницу между светопропускающей способностью плазмы до начала агрегации и после достижения максимальной агрегации (характеризует степень агрегации).

Существует положение, что при использовании различных аппаратов и реактивов для изучения агрегации тромбоцитов следует стандартизовать условия выполнения методики, осуществлять подбор доз агрегирующих агентов [19, 20]. Британской рабочей группой по гемостазу и тромбозу предложены конечные концентрации разных агрегирующих агентов, в пределах которых целесообразно проводить исследование [14]. Отмечено, что подбор необходимых доз агонистов агрегации следует выполнять с учетом задач исследования и свойств препаратов, выпускаемых разными фирмами. При проведении исследования в популяции здоровых добровольцев, не принимавших антиагрегантов, показатели суммирующего индекса агрегации тромбоцитов (при стимуляции 5 мкмоль АДФ) составляют 50—70%. Применение антиагрегантов направлено на снижение функциональной активности тромбоцитов в крови больного с повышенным риском атеротромботических осложнений. При этом положительный эффект от приема антиагрегантов проявляется в виде снижения показателя суммирующего индекса агрегации тромбоцитов [20].

При приеме антитромбоцитарных препаратов (антиагрегантов), в частности АСК, ожидаемо снижение показателей индуцированной агрегации за счет инактивации тромбоцитов. В ряде исследований предлагается для оценки эффекта антиагрегантов анализировать изменение уровня индуцированной агрегации на фоне терапии по сравнению с исходным уровнем агрегации до начала

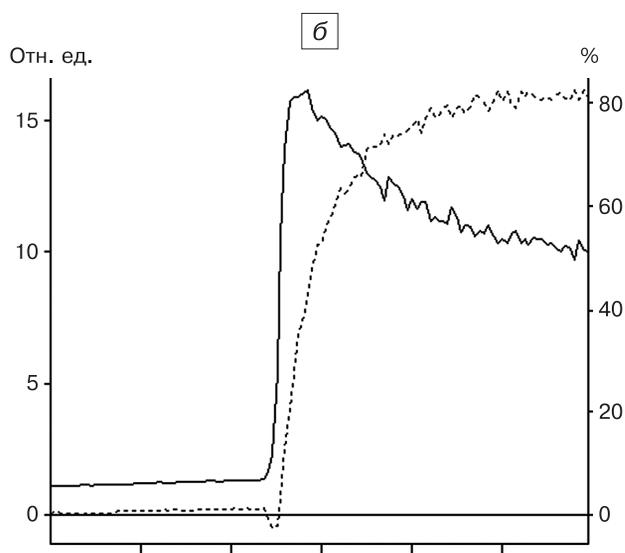
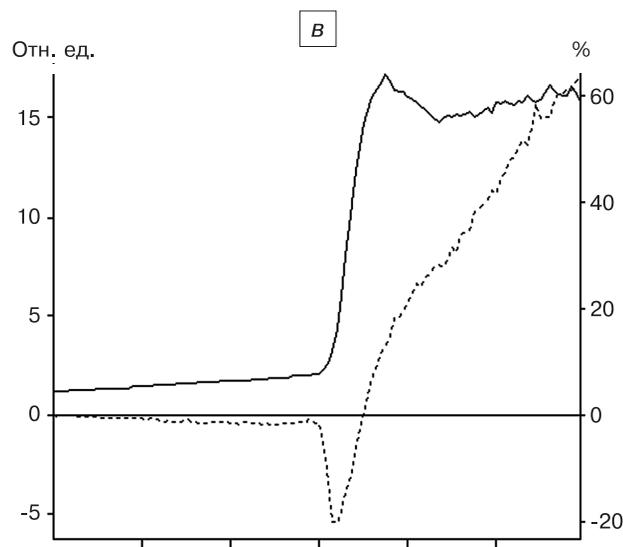
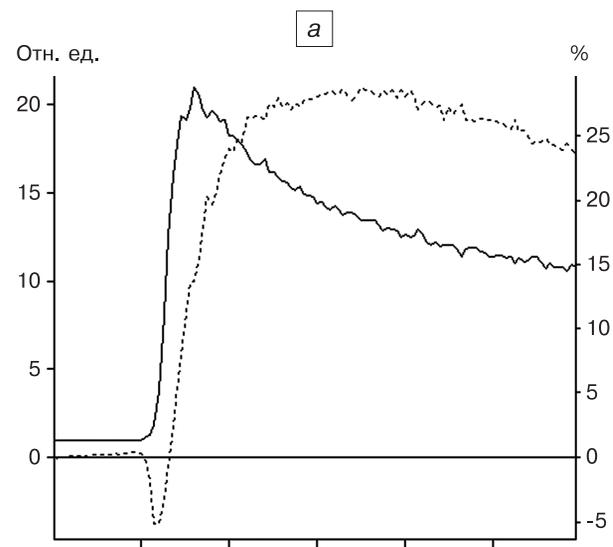


Рис. 1. Агрегатограммы при эффективности антиагрегантной терапии, повышенной чувствительности к агонистам агрегации и резистентности к АСК.

Пунктирная линия — уровень изменения агрегации тромбоцитов (цифровые значения по оси ординат справа); сплошная линия — размер агрегатокомплексов (цифровые значения по оси ординат слева).

а — одноволновая неполная обратимая агрегация при эффективности антиагрегантной терапии (максимальная степень агрегации 27%, после ее достижения наблюдается уменьшение размера агрегатов в поле анализатора и одновременно снижается степени агрегации тромбоцитов);

б — одноволновая полная необратимая агрегация при повышенной функциональной активности тромбоцитов (максимальная степень агрегации 81%, наблюдается постепенное нарастание степени агрегации тромбоцитов, после достижения максимума происходит стабилизация степени агрегации тромбоцитов);

в — двухволновая необратимая агрегация тромбоцитов, свидетельствующая об отсутствии нарушения синтеза ТхА₂. (максимальная степень агрегации 65%, после плавного развития первой волны агрегации — до степени агрегации 25%, достижения максимального размера агрегатов и кратковременного уменьшения их в поле анализатора, наблюдается формирование второй преобладающей необратимой волны агрегации, также сопровождающейся новым увеличением размера агрегатов тромбоцитов в поле анализатора).

терапии. У части пациентов, к сожалению, невозможно определять исходный уровень функциональной активности тромбоцитов из-за ранее принимаемой антиагрегантной терапии. В связи с этим мы предположили, что при положительном эффекте антиагрегантной терапии уровень индуцированной агрегации должен быть ниже нормального значения показателя индуцированной агрегации в группе здоровых добровольцев, не получающих терапии. Руководствуясь мнением ряда экспертов, что АДФ не является специфичным реактивом для определения эффективности терапии АСК, в случае сохранения на фоне приема АСК суммирующего индекса агрегации тромбоцитов (при стимуляции 5 мкмоль АДФ) на уровне 50% и более констатировали наличие повышенной агрегационной активности тромбоцитов [8, 13].

Поскольку наличие второй волны агрегации отражает высвобождение содержимого α -гранул тромбоцитов [14, 19, 20], выявление второй волны агрегации (рис. 1) свидетельствовало об отсутствии нарушения синтеза ТхА₂ несмотря на антиагрегантную терапию аспирином, т. е. о резистентности пациента к АСК.

В качестве анализируемых конечных точек были выбраны случаи повторных атеротромботических событий: внезапная смерть, ИМ, эпизоды НС, ишемический инсульт. Относительный риск (ОР) неблагоприятных

событий оценивали по наступлению комбинированной конечной точки, включавшей все случаи атеротромботических осложнений: эпизоды НС, ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть.

Через 12 и 24 мес с момента включения в исследование осуществлялись телефонные контакты с пациентами или их родственниками.

При невозможности установить с пациентом или его родственниками контакт таких больных исключали из анализа. Всего по этой причине из исследования выбыли 24 пациента.

Анализ полученных данных производили с расчетом средних значений непрерывных величин и их стандартного отклонения. Сравнение между двумя зависимыми выборками проводили с помощью теста Вилкоксона, для сравнения двух независимых выборок использовали тест Манна—Уитни. Сравнение дискретных величин осуществляли с использованием точного критерия Фишера. Для оценки степени взаимосвязи показателей использовали корреляционный анализ. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

У ряда пациентов — 24,5% больных с ОКС и 18% больных СтС — была зарегистрирована повышенная



Рис. 2. Частота встречаемости повышенной функциональной активности тромбоцитов и резистентности к АСК среди пациентов с разными формами ИБС (ОКС и СтС).

функциональная активность тромбоцитов. Несколько большая доля пациентов с повышенной функциональной активностью тромбоцитов в группе больных ОКС отражает огромную роль активации тромбоцитарного звена гемостаза в развитии атеротромботических осложнений [7]. У пациентов с повышенной функциональностью тромбоцитов относительно чаще отмечали развитие ранних (в течение 6 мес) тромботических осложнений: 11 случаев развития ИМ/НС по сравнению с 5 случаями ИМ/НС в группе пациентов с нормальными показателями функциональной активности тромбоцитов [ОР = 5,96, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,12—16,76, $p = 0,05$].

По нашим данным, распространенность резистентности к АСК не зависит от формы ИБС и составляет около 10%. В группе пациентов с СтС частота выявляемой резистентности составляла 11,3%, среди пациентов с ОКС — 9,95% (рис. 2). Полученные нами данные о частоте встречаемости резистентности к АСК совпадают с данными, сообщаемыми ведущими исследователями в этой области [6, 8, 10]. Приводимые ранее данные о частоте резистентности к АСК 25—30% [3, 5], скорее всего, обусловлены тем, что из-за ряда ограничений, присущих применявшимся методикам, не происходило разделения пациентов на истинно резистентных к АСК и пациентов, имевших повышенную функциональную активность тромбоцитов.

Всего за период наблюдения среди больных, принимавших АСК, было зафиксировано 80 случаев атеротромботических осложнений (внезапная смерть, ИМ, ишемический инсульт и НС).

Среди пациентов с СтС атеротромботические осложнения наблюдались у 15 (57,7%) из 26 больных с резистентностью к АСК против 13 (6,4%) из 204 больных, чувствительных к АСК. В группе пациентов с ОКС повторные атеротромботические осложнения наблюдались у 25 (91,3%) пациентов с резистентностью к АСК и у 27 (11,1%) больных, чувствительных к АСК (рис. 3).

Таким образом, повышенная функциональная активность тромбоцитов на фоне приема АСК ассоциируется с высоким риском развития атеротромботических осложнений в течение ближайших 6 мес (ОР = 5,96, 95% ДИ 2,12—16,76; $p = 0,05$). Резистентность к АСК являлась независимым предиктором развития атеротромботических осложнений у больных с разными формами ИБС (ОР = 8,25, 95% ДИ 5,77—11,82; $p = 0,05$). При этом различия становились заметными на 14-й день среди пациентов с ОКС и через 6 мес среди пациентов с СтС (см. рис. 3).

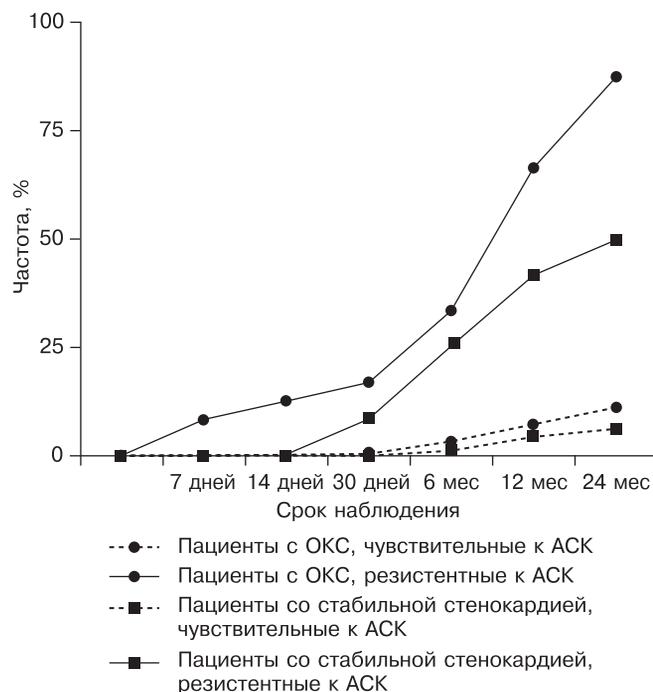


Рис. 3. Частота развития комбинированной конечной точки, включающей все атеротромботические события у резистентных и чувствительных к терапии АСК пациентов ($p < 0,005$).

Мониторинг ответа на антиагрегантную терапию остается до настоящего времени нерешенной проблемой [6, 8, 21], несмотря на значительное количество посвященных ей публикаций [8, 10]. Среди недостатков проводимых исследований называют небольшое количество обследуемых, «узкую специализированность» наблюдаемых групп, отсутствие стандартизованной методики выявления резистентности к антиагрегантам, небольшой период наблюдения, отсутствие исследований по эффективности изменения терапии на основании лабораторного выявления резистентности.

Широкое распространение получило исследование агрегационной активности тромбоцитов с помощью оптической агрегометрии [8, 12]. Преимуществами этой методики являются ее относительная низкая стоимость, минимальная подготовка биологических образцов для проведения анализа, возможность контролировать эффективность нескольких препаратов по нескольким доступным параметрам. Считают, что наиболее точным показателем оценки эффективности или неэффективности терапии АСК является исследование концентрации метаболитов ТхА2 в крови и моче. В то же время доказано, что концентрация метаболитов ТхА2 в моче в большей степени коррелирует с тяжестью атеросклеротического поражения сосудов. Методики определения метаболитов ТхА2-связаны с необходимостью предварительной подготовки биобразцов для проведения исследования, неоднозначностью трактовки результатов исследования, «узкой специфичностью» тестов [10, 12]. Существует также множество «прикроватных» экспресс-методик определения эффективности различных антиагрегантов (VerifyNow®, PFA-100 и др). Ограниченность использования указанных методик связана с их высокой стоимостью (обусловленной коммерческими патентами) и «узкой специфичностью» [12].

Согласно последним рекомендациям [9], для оценки эффективности антиагрегантов может применяться индуцированная агрегация с использованием агонистов агрегации — АДФ (для оценки эффективности

тиенопиридинов) и арахидоновой кислоты (для оценки терапии АСК). Ряд исследователей [9] отводят АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов роль неспецифичного метода оценки эффективности терапии АСК, считая более специфичным агрегацию, индуцированную арахидоновой кислотой, однако мы не вполне разделяем эту точку зрения. Да, мы признаем, что арахидоновая кислота — более специфичный агонист агрегации для оценки эффективности терапии АСК, но применение арахидоновой кислоты не позволяет оценить общую функциональную активность тромбоцитов, эффективность двойной терапии, дает единственный критерий (степень максимальной агрегации тромбоцитов). Мнения о неспецифичности результатов АДФ-индуцированной агрегации для оценки эффективности терапии АСК прежде всего основываются на результатах исследований [3], в ходе которых использовались высокие дозы агрегирующих агентов (порядка 10 мкмоль/л). При использовании высших доз агонистов показатели индуцированной агрегации характеризуются максимальными цифрами и отражают максимально возможную степень агрегации. Полученные показатели, к сожалению, не позволяют судить о чувствительности тромбоцитов к индукторам агрегации *in vivo* и в большей степени коррелируют с концентрациями агонистов *in vitro*. В то же время само понятие «резистентность к АСК» подразумевает более высокую чувствительность тромбоцитов к агонистам агрегации, выделяющимся при дестабилизации ате-

росклеротической бляшки и повреждении сосудистой стенки.

В ходе же применения более низких доз агониста — АДФ (в нашем случае 5 мкмоль) — появляется возможность оценить ряд параметров агрегационной активности тромбоцитов: степень максимальной агрегации тромбоцитов, наличие/отсутствие дефекта синтеза ТхА₂, повышенную чувствительность рецепторов тромбоцитов к агонистам агрегации. При использовании низких концентраций становится возможной раздельная регистрация первой и второй волн агрегации. Первая волна отражает чувствительность тромбоцитов к внешним индукторам агрегации, вторая же волна оценивает реакцию высвобождения эндогенных стимуляторов процесса — компонентов плотных α-гранул тромбоцитов, образование ТхА₂ [17—19].

Заключение

Оптическая агрегометрия с использованием АДФ-индуцированной (5 мкмоль) агрегации позволяет выявить среди больных с разными формами ишемической болезни сердца, имеющих повышенный риск развития атеротромботических осложнений, в том числе пациентов с повышенной функциональной активностью тромбоцитов, резистентных к ацетилсалициловой кислоте.

Выявленные нами данные о распространенности резистентности к ацетилсалициловой кислоте (10—15%) полностью совпадают с данными современных исследований в этой области.

Сведения об авторах:

Пучиньян Никита Филиппович — канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца; e-mail: puchin@yandex.ru.

Фурман Николай Викторович — канд. мед. наук, зав. лаб. неотложной кардиологии.

Довгалецкий Яков Павлович — д-р мед. наук, зам. директора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кремнева Л. В., Шалаев С. В. Резистентность к дезагрегантам: причины, клиническое значение, методы диагностики и коррекции. Тер. арх. 2008; 12: 89—95.
2. Ушкалова Е. А. Аспиринрезистентность: механизмы развития, методы определения и клиническое значение. Фарматека 2006; 13: 35—41.
3. Gum P. A., Kottke-Marchant K., Welsh P. A. et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2003; 41: 961—965.
4. Michelson A. D., Cattaneo M., Eikelboom J. W. et al. Aspirin Resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance on behalf of the Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. J. Thromb. Haemost. 2005; 3: 1309—1311.
5. Berger P. B. Antiplatelet drug resistance: Definitions, diagnosis, and implications for personalized medicine. 2008 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.theheart.org>.
6. Bhatt D. L., Berger P. B., Griner C. L. ACS Patients & Antiplatelet Resistance: Where We Are and Where We're Going. A supplement to Cardiology Review. June 2008. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.arcimesa.org>.
7. Fitzgerald D. J., Maree A. Aspirin and Clopidogrel Resistance. Hematology 2007; 1: 114—120.
8. Kuliczowski W., Witkowski A., Polonski L. et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2009; 30: 426—435.
9. Martin C. P., Talbert R. L. Aspirin resistance: an evaluation of current evidence and measurement methods. Pharmacotherapy 2005; 25 (7): 942—953.

10. Mason P. J., Jacobs A. K., Freedman J. E. Aspirin Resistance and Atherothrombotic Disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2005; 46: 986—993.
11. Linnemann B., Schwonberg J., Mani H. et al. Standardization of light transmittance aggregometry for monitoring antiplatelet therapy: an adjustment for platelet count is not necessary. J. Thromb. Haemost. 2008; 6: 677—683.
12. Harrison P., Frelinger A. L., Furman M. I., Michelson A. D. Measuring antiplatelet drug effects in the laboratory. Thromb. Res. 2007; 120: 323—336.
13. Pulcinelli F. M., Riondino S. More on: aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. Proposal for a laboratory test guiding algorithm. J. Thromb. Haemost. 2006; 4: 485—487.
14. Guidelines on platelet function testing. The British Society for Haematology BCSH Haemostasis and Thrombosis Task Force. J. Clin. Pathol. 1988; 41: 1322—1330.
15. Фролова Н. С., Шахнович Р. М., Сироткина О. В. и др. Резистентность к клопидогрелу у больных с острым коронарным синдромом. Тер. арх. 2010; 8: 14—20.
16. Айнетдинова Д. Х., Удовиченко А. Е., Сулимов В. А. Резистентность к антиагрегантным препаратам у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Кардиология 2008; 6: 35—38.
17. Долгов В. В., Авдеева Н. А., Щетникович К. А. Методы исследования гемостаза. Пособие для врачей клинической лабораторной диагностики. М.; 1996.
18. Берковский А. Л., Васильев С. А., Жердеева Л. В. и др. Пособие по изучению адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов. М.: НПО РЕНАМ; 2002.
19. Баркаган З. С., Момот А. П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М.; Ньюдиамед — АО, 1999.
20. Момот А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб.: ФормаТ; 2006.
21. Michelson A. D. Platelet function testing in cardiovascular diseases. Circulation 2004; 110: e489—e493.

Поступила 03.02.12