

© ГРИЦАН Г. В., ОЛЬХОВСКИЙ И. А., СТОЛЯР М. А., КОСНИЦКАЯ Ю. В.

УДК 547,587.11:616.831-005

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЕ В ТЕСТЕ ИМПЕДАНСОМЕТРИЧЕСКОЙ АГРЕГОМЕТРИИ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Г. В. Грицан^{1,2}, И. А. Ольховский^{3,4}, М. А. Столяр⁵, Ю. В. Косницкая^{1,2}

¹ ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., профессор И. П. Артюхов, ² МБУЗ Городская клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича, гл. врач — А.Б. Коган, ³ Красноярский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ, ген. директор — академик РАМН В. Г. Савченко, ⁴ ФГБУН «Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН», председатель Президиума — академик РАН В. Ф. Шабанов, ⁵ ФГАУ ВПО Сибирский федеральный университет, ректор — академик РАН Е. А. Ваганов.

Резюме. Проведено исследование чувствительности к ацетилсалициловой кислоте (АСК) методом импедансной агрегометрии в тесте *in vitro* у 39 больных геморрагическим инсультом. Показано, что лишь у 50 % больных геморрагическим инсультом гипоагрегантное действие АСК *in vitro* соответствует уровню аналогичного снижения агрегации под влиянием препарата у здоровых лиц. При кластерном анализе у 57,9 % больных была выявлена гиперагрегация, при этом показана эффективность АСК в *in vitro* тесте, а у 42,1 % больных выявлена исходная гипоагрегация. У 23 % больных относительная чувствительность к АСК была определена как высокая, что увеличивает риск возникновения геморрагий. Данные свидетельствуют, что результаты теста с АСК *in vitro* могут использоваться для индивидуальной коррекции терапии при гиперагрегации для предупреждения формирования очагов ишемии, а при гипоагрегации для исключения повторных геморрагий.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, агрегация тромбоцитов, импедансная агрегометрия, ацетилсалициловая кислота.

Геморрагические инсульты представляют разнородную группу патологических состояний и подразделяются на паренхиматозные кровоизлияния, нетравматические субарахноидальные, субдуральные гематомы и внутрижелудочковые кровоизлияния [9]. Установлено, что ведущая роль в развитии инсульта далеко не всегда принадлежит только структурным изменениям сосудистого русла, но в значительной мере определяется также гемореологическими сдвигами и расстройствами в функционировании системы гемостаза [1,7,8,9]. Поэтому антиагрегантная терапия является эффективным звеном в профилактике появления ишемических очагов в головном мозге при геморрагическом инсульте. Антиагрегантные средства, наряду с тромболитическими, остаются краеугольным камнем лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), а внутримозговые кровоизлияния являются наиболее серьезным осложнением их использования [9]. Вместе с тем, в исследованиях на животных и на моделях *in vitro* получены доказательства нарушения функции тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии, что может определять повышенный риск возникновения внутричерепных гематом [7].

Оптимальным решением повышения эффективности и безопасности дезагрегационной терапии могло бы стать исследование агрегации тромбоцитов у пациентов при поступлении в стационар в связи с кровоизлиянием в головной

мозг. Данные о функциональном состоянии тромбоцитов у больных после перенесенного геморрагического инсульта немногочисленны, а тесты оценки чувствительности к АСК *in vitro* в литературе практически отсутствуют. В большинстве работ по изучению функций тромбоцитов традиционно используют данные оптической агрегометрии, хотя продемонстрировано, что импедансометрия проб цельной крови обладает рядом неоспоримых преимуществ и выявляет больше случаев лабораторной аспиринорезистентности в сравнении с тестом оптической агрегометрии [2].

Цель: изучить особенности функциональной активности тромбоцитов и их чувствительности к ацетилсалициловой кислоте методом импедансной агрегометрии у больных с острым нарушением мозгового кровообращения по геморрагическому типу.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование. Основную группу (1 группа) составили 39 больных в возрасте $61,6 \pm 2,3$ лет с острым нарушением мозгового кровообращения по геморрагическому типу, находившихся в условиях блока реанимации и интенсивной терапии первичного сосудистого центра «Городской клинической больницы имени Н.С. Карповича» (БСМП) за период с июня 2012 года по февраль 2013 года. Контрольную группу (2 группа) составили 53 здоровых добровольца.

Все пациенты были доставлены в медицинское учреждение в первые сутки от момента заболевания. В 1-й группе больных, состоящей из 39 пациентов с геморрагическим инсультом, было 18 ($46,2 \pm 8,0\%$) женщин и 21 ($53,8 \pm 8,0\%$) мужчина. С субарахноидальными кровоизлияниями было обследовано 12 человек ($30,8 \pm 7,4\%$) с внутримозговыми гематомами 27 человек ($69,2 \pm 7,4\%$). Оценка неврологического дефицита на момент проведения исследования составляла по шкале NIHSS = $21,6 \pm 1,4$ балла, по шкале CGS = $9,7 \pm 0,3$ балла. По шкале Hunt – Haess = $3,03 \pm 0,1$ балла, Hemphill = $3,2 \pm 0,1$ балла, а по APACHE II $17,1 \pm 5,4$, что характеризует степень тяжести, как очень тяжелую и наличие органной дисфункции. С целью удаления гематом оперировано 14 больных, трем больным установлен дренаж в желудочки мозга по Аренту.

Умерло 13 ($33,3 \pm 7,5\%$) пациентов. Комплексная интенсивная терапия больных с геморрагическими инсультами проводилась согласно международным рекомендациям [8,9].

Состояние функциональной активности тромбоцитов оценивали с помощью метода импедансной агрегометрии на агрегометре Хронолог 700 («Chrono-Log», США) методом импеданса в цельной крови с использованием программного обеспечения Aggrolink 8. Для этого взятие крови осуществлялось из локтевой вены утром натощак в вакутейнер с цитратом натрия. Агрегометрия проводилась в течение первых 3-х часов после взятия крови.

Индукция агрегации осуществлялась с помощью АДФ («Технология-Стандарт», Россия) в конечной концентрации 5 мкМ. Оценка агрегации проводилась в пробах до и после предварительной 15 мин инкубации цельной крови с АСК в конечной концентрации 0,1 мМ, что соответствует приему 125 мг аспирина перорально. Такая концентрация АСК позволяет *in vitro* оценить максимально возможный антиагрегантный эффект препарата. По данным индуцированной агрегации оценивались:

1. Лаг-фаза (сек) — время, прошедшее после добавления индуктора и до начала регистрации агрегации;
2. Амплитуда — в абсолютных единицах как максимальное значение (пик) сопротивления (Ом) на электроде после внесения индуктора;
3. Скорость агрегации (Ом/мин) — по наклону кривой агрегатограммы за 1 мин после начала агрегации;
4. Площадь под кривой агрегатограммы (Ом²/мин), которая является произведением амплитуды на скорость её достижения.

Интерквартильный размах показателей агрегации был принят за диапазон нормальных значений для данной выборки. При этом значения, которые были меньше нижнего квартиля, были отобраны в группу со сниженными показателями агрегации (гипоагрегация), значения же, которые превышают верхний квартиль — в группу с повышенными показателями агрегации (гиперагрегация). Эффект АСК выражался в процентах (%) и определялся по формуле:

$$\text{эффект АСК} = \frac{P_k - P_n}{P_n} \times 100\%,$$

где P_k и P_n — параметр агрегации до и после инкубации АСК соответственно.

Статистическую обработку данных производили с помощью пакета программ Statistica v. 8.0.

Описательная статистика представлена в виде медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей (C_{25} ; C_{75}).

Учитывая отсутствие нормального распределения вариационных рядов, значимость отличий в несвязанных выборках оценивали с помощью критерия Манна-Уитни, в связанных попарно выборках — с помощью критерия Вилкоксона. Значимость отличий качественных показателей оценивали с помощью критерия хи-квадрат (χ^2). Различия оценивали как статистически значимые, начиная со значения $p < 0,05$.

Наличие корреляционных связей оценивали с применением ранговой корреляции Спирмена.

Для выявления относительно однородных групп (субпопуляций) был осуществлен кластерный анализ с применением метода иерархической классификации и метода К-средних.

Результаты и обсуждение

Установлено, что в среднем в основной группе до инкубации с АСК амплитуда, площадь и скорость, полученные методом импедансной агрегометрии, достоверно не отличались от контрольной группы и соответствовали пределам нормальной агрегации тромбоцитов (табл.1). Однако лаг-фаза агрегатограммы была достоверно ниже у больных геморрагическим инсультом, чем у здоровых лиц, что характеризует повышенную агрегационную готовность тромбоцитов в основной группе. При детальном анализе полученных показателей была выявлена диссоциация параметров агрегатограммы у пациентов. Установлено, что у $53 \pm 8,0\%$ ($n = 20$) больных площадь под кривой агрегации была выше уровня нормы, что характеризует состояние гиперагрегации (рис. 1), лишь у $16 \pm 5,8\%$ ($n = 6$) соответствовала норме и у $31 \pm 7,4\%$ больных ($n = 12$) отмечалась гипоагрегация. Полученные значения лаг-фазы, до введения АСК, показали, что у $18 \pm 6,1\%$ ($n = 7$) больных отмечалась гипоагрегация, а гиперагрегация выявлена у $54 \pm 8,0\%$ ($n = 21$) больных (рис. 2). Таким образом, показано, что у 50% больных геморрагическим инсультом показатели площади и лаг-фазы агрегатограммы демонстрировали состоянии гиперагрегации.

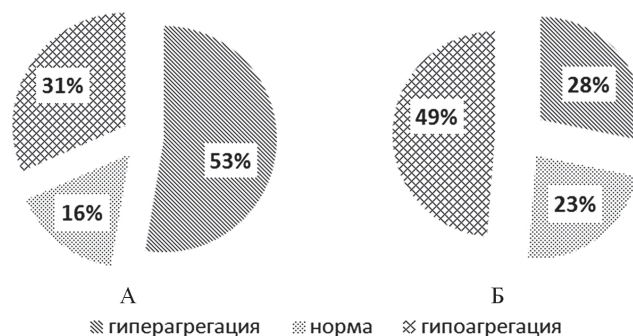


Рис. 1. Соотношение больных геморрагическим инсультом по величине площади агрегатограммы: А — до инкубации с АСК; Б — после инкубации с АСК ($\chi^2 = 4,34$, $p = 0,037$).

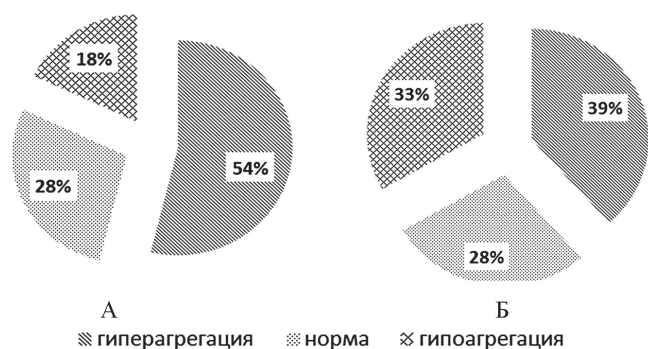


Рис. 2. Соотношение больных геморрагическим инсультом /по величине лаг-фазы агрегато-граммы: А – до инкубации с АСК; Б – после инкубации с АСК ($\chi^2=1,8$, $p=0,17$).

Результаты определения степени чувствительности тромбоцитов к действию АСК in vitro представлены в табл. 1. Видно, что в ответ на добавление АСК к пробам крови лиц из контрольной группы наблюдается выраженное снижение показателей амплитуды, скорости и площади агрегатограммы ($p<0,001$) на 30, 28 и 31 % соответственно, что характерно для типичной АСК-обусловленной гипoaгрегации. При этом период лаг-фазы увеличивался на 7% от начального уровня ($p<0,001$), что также характеризует гипoaгрегационное действие АСК (табл. 1).

Таблица 1

Показатели АДФ-индуцированной импедансной агрегометрии у больных с геморрагическим инсультом (Ме (C_{25} ; C_{75}))

Параметр	Геморрагический инсульт (группа 1 – основная)		Здоровые добровольцы (группа 2 – контрольная)	
	до АСК	после АСК	до АСК	после АСК
Амплитуда, Ом	11,0 (4; 16)	6,0 (2; 14,5) ²	9,0 (6; 11)	6,0 (1,8; 9,3) ²
Скорость, Ом/мин	8,0 (4; 11,5)	4,0 (2; 10) ²	6,0 (4; 9)	5,0 (2; 7) ²
Лаг-фаза, сек	26,0 (18; 37) ¹	30,0 (19,5; 60) ²	33,0 (28; 48,5)	36,0 (30; 68,5) ²
Площадь, Ом ² /мин	49,5 (17,9; 69,7)	23,3 (6,5; 61,2) ²	36,0 (22,2; 47,9)	25,4 (5,0; 36,4) ²

Примечание: 1 – статистически значимые отличия показателя по сравнению с группой здоровых лиц ($p<0,05$); 2 – статистически значимые отличия показателя по сравнению с аналогичным до инкубации с АСК.

Среди пациентов в основной группе при добавлении к пробам крови АСК также выявляется значительное снижение амплитуды, скорости, лаг-фазы и площади агрегации, что определяет чувствительность к АСК (табл. 1).

Распределение пациентов по величине антиагрегационного действия АСК демонстрирует, что только у $49\pm 8,0\%$ ($n=19$) больных при оценке площади и у $33\pm 7,5\%$ ($n=13$) при оценке лаг-фазы агрегации этот эффект был сравним с аналогичным гипoaгрегационным действием АСК у здоровых (рис. 1, 2). Трое ($15\pm 4,3\%$) больных из группы с гиперагрегацией по площади агрегатограммы стали

относиться к группе с нормальным показателем (рис.1) и у шести ($30\pm 5,8\%$) человек показатель площади агрегатограммы стал характеризоваться как сниженный. У $39\pm 7,8\%$ ($n=15$) больных лаг-фаза осталась на уровне гиперагрегации (рис. 2), при этом 6 ($28,6\pm 5,8\%$) больных стали относиться к группе с повышенной величиной лаг-фазы, соответствующей состоянию гипoaгрегации.

Чтобы выделить особо чувствительных к АСК пациентов, мы разделили больных на группы относительной чувствительности к АСК (табл.2). Учитывая, что четких количественных критериев чувствительности к аспирину нет, предложенное нами разделение на группы чувствительности условно. Выявлено, что 9 больных ($23\pm 6,7\%$) по площади и 10 ($25,6\pm 7,0\%$) больных по лаг-фазе по нашим данным оказались высокочувствительны к АСК в in vitro тесте.

Таблица 2

Дифференцировка больных по относительной степени чувствительности к АСК (Ме (C_{25} ; C_{75}))

Чувствительность к АСК	Эффект АСК, %	
	Площадь, Ом ² /мин	Лаг-фаза, сек
средняя	34,0 (17,8; 45,2) (n=21)	9,1 (0; 16,7) (n=21)
низкая	0 (0; 0,6) (n=9)	16,7 (18,9; 11,5) (n=8)
высокая	74,2 (62,8; 86,6) (n=9)	93,8 (47,5; 667,5) (n=10)

С целью дальнейшей дифференцировки пациентов был выполнен кластерный анализ для выявления относительно однородных групп (субпопуляций) путем последовательного объединения наиболее близких параметров в один кластер. Кластеризация или иерархический метод, демонстрирующий разбивку общей выборки по значениям величин изучаемых параметров агрегатограммы, позволил разделить всех пациентов на 3 подгруппы, статистически значимо отличающиеся друг от друга по амплитуде, площади, лаг-фазе и скорости агрегации до и после инкубации с АСК (табл. 3).

В первую подгруппу (1а) вошли пациенты ($n=10$) со средними значениями параметров агрегации относительно двух других подгрупп, но ниже нормативных интервалов. Во вторую подгруппу (1б) включены наблюдения ($n=22$) с относительно высокими значениями параметров, как относительно других групп, так и относительно нормативных значений. В третьей подгруппе (1в) 6 больных со сниженными значениями, находящимися в области гипoaгрегации. При анализе параметров агрегатограммы до и после инкубации с АСК было выявлено, что эти показатели значимо отличались в подгруппе 1б и в подгруппе 1а, что может означать наличие чувствительности у данных пациентов к АСК, выявленной в тесте инкубации in vitro. Однако лаг-фаза в подгруппе 1а и все параметры агрегатограммы в подгруппе 1в после инкубации с АСК значимо не отличались от аналогичных величин, полученных до инкубации проб с АСК.

Таблица 3

Кластерное разделение больных геморрагическим инсультом по величине параметров агрегатограммы до и после инкубации проб с АСК (Ме (C_{25} ; C_{75}))

П/г	n (%)	Амплитуда, Ом		Скорость, Ом/мин		Лаг-фаза, сек		Площадь, Ом ² /мин	
		до	после	до	после	до	после	до	после
1а	6 (15,8±5,8)	1,5 (0; 3)	1,0 (0; 2)	1,5 (0; 3)	1,0 (0; 2)	1,0 (0; 7,3)	44,0 (2; 90,5)	6,4 (0,15; 12,8)	3,5 (0,8; 6)
1б	10 (26,3±7,0)	4,5 (4; 6)	3,0 (2; 3,8)*	4,0 (3,3; 4)	2,0 (2; 2,8)*	54,0 (46,5; 60,3)	61,5 (46; 70,3)	18,1 (16; 24,6)	9,5 (6,6; 13,8)*
1в	22 (57,9±7,9)	15,5 (11,3; 17)	12,0 (8; 18)*	11 (9,3; 14,8)	9,0 (6,3; 13,5)*	24,0 (20; 28,8)	26,5 (19,3; 32)*	66,1 (49,7; 76,9)	51,8 (32,8; 77,3)*

Примечание: * – $p < 0,01$ по сравнению с аналогичным показателем до инкубации с АСК.

При этом пациенты соответствующих кластеров не отличались по возрасту и соотношению мужчин и женщин (табл. 4).

Таблица 4

Характеристика пациентов в исследуемых кластерах

П/г	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Возраст, лет (М±m)	p
1а	3 (50)	3 (50)	67,2±7,1	>0,05
1б	6 (60)	4 (40)	57,8±3,7	>0,05
1в	12 (54,5)	10 (45,5)	62,5±3,4	>0,05

В целом у больных геморрагическим инсультом не было выявлено отличий по параметрам агрегации по сравнению с контрольной группой. Однако как на фоне инкубации проб с АСК, так и при оценке исходного уровня агрегации, существует более высокая вариабельность показателей в группе больных геморрагическим инсультом. Так, был выявлен 21 (53±8,0%) больной с исходно повышенной площадью агрегатограммы и сниженной лаг-фазой, что свидетельствует о гиперактивации кровяных пластинок и опасности возникновения состояния повышенной тромбоцитической готовности. После инкубации образцов цельной крови с АСК и оценке площади агрегации нечувствительными остались 11 (28±7,2%) пациентов, что также косвенно свидетельствует о том, что для данных лиц аспирин в качестве антиагрегационного средства будет недостаточно эффективен.

При оценке лаг-фазы после инкубации с АСК гиперагрегация осталась у 15 (39±7,8%) больных, однако эта частота значимо не отличается от частоты пациентов с гиперагрегацией до инкубации, поэтому можно утверждать о низкой чувствительности параметра лаг-фазы к выявлению пациентов, резистентных к АСК.

Тем не менее, с другой стороны, есть основание сделать предположение о низкой активности ЦОГ-зависимого пути активации кровяных пластинок у больных геморрагическим инсультом, поэтому индукция АДФ не позволяет корректно оценить вклад данного пути. Известно, что аспирин ингибирует циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), препятствуя синтезу в тромбоцитах ТхА₂ — мощного вазоконстриктора

и индуктора активации тромбоцитов [3,5]. В то же время индуктор агрегации АДФ через пуринергические рецепторы двух типов P2Y₁ и P2Y₁₂ запускает каскад внутритромбоцитарных сигнальных реакций, вовлекающих достаточно большое число ферментов и интермедиатов, в том числе и ЦОГ-1. Этот факт позволяет оценить разнонаправленное влияние аспирина на функции тромбоцитов при анализе агрегатограммы с АДФ индукцией. При этом дифференцировать пути агрегации можно с помощью выявленной более существенной зависимости лаг-фазы от активации тромбоцита по ЦОГ-зависимому пути. Таким образом, можно дифференцировать больных по преимущественному типу возникновения нечувствительности к назначаемому антиагреганту и на основе этих данных подобрать оптимальную терапию.

Нам удалось выделить группу больных геморрагическим инсультом, показавших, относительно всех остальных пациентов, наиболее выраженное снижение параметров агрегации на фоне инкубации образцов цельной крови с АСК. Данные пациенты находятся в группе высокого риска появления осложнений в виде кровотечений при приеме аспирина вследствие выявленной высокой чувствительности тромбоцитов к АСК.

Необходимо отметить, что при обработке собранного массива данных кластерный анализ оказался методом, позволяющим прийти к выводам, к которым было бы затруднительно прийти, применяя другие методы статистического анализа, не связанные с классификацией. Так, на основе кластерного анализа в нашем исследовании выявлена гетерогенность среди больных геморрагическими инсультами по параметрам агрегации, а также по чувствительности к АСК, которые статистически значимо отличались в выделенных подгруппах (кластерах). При этом данные отличия агрегации не связаны с полом пациентов или их возрастом.

При использовании метода кластерного анализа, выявлены 22 (57,9±7,9%) больных с выраженным повышением значений агрегации и 16 (42,1±7,9%) пациентов со сниженными параметрами агрегации. Следовательно, повышенные значения агрегации влияли на величину среднего значения по всей выборке вследствие более высокой дисперсии у больных по величине параметров агрегации. В подгруппе

1а со значительно сниженной агрегацией тромбоцитов не наблюдалось влияние АСК. В подгруппе 1б эффективность аспирина наблюдается по всем показателям, кроме лаг-фазы, а в подгруппе 1в значительно повышены показатели агрегации и отмечается эффективность аспирина *in vitro*. В целом полученные данные позволяют предположить использование индивидуального подхода в назначении антиагрегантной терапии в зависимости от результатов проведенного импедансометрического исследования крови.

Таким образом, выявлено, что после инкубации проб крови больных геморрагическим инсультом с АСК в $28 \pm 7,2\%$ случаев по показателю площади и в $39 \pm 7,8\%$ случаев по лаг-фазе агрегатограммы сохраняется гипер-агрегационное состояние тромбоцитов.

Кластерный анализ массива полученных данных выявил гетерогенность пациентов по динамике показателей функциональной активности тромбоцитов в ответ на АСК *in vitro*.

Выявлена подгруппа больных геморрагическим инсультом ($23 \pm 6,7\%$) с повышенной степенью чувствительности к АСК *in vitro*, что является основанием для исключения аспирина из состава терапии в качестве меры избегания риска возникновения геморрагических симптомов.

Больным с геморрагическим инсультом для определения индивидуальной тактики коррекции тромбоцитарного гемостаза рекомендуется исследовать показатели агрегации тромбоцитов импедансометрическим методом до и после инкубации проб с АСК.

SENSITIVITY TO ACETYLSALICYLIC ACID IN THE TEST OF IMPEDANSOMETRIC AGGREGOMETRY IN PATIENTS WITH HEMORRHAGIC STROKE

G. V. Gritsan^{1,2}, I. A. Olkhovskiy^{3,4},

M. A. Stolyar⁵, J. V. Kosnickaya^{1,2}

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky, ² Municipal Budget Institution of Health City Hospital ambulance behalf of N.S. Karpovich, ³ Krasnoyarsk Affiliated Branch of the Hematology Research Center, ⁴ Krasnoyarsk Scientific Center SB RAS, ⁵ Siberian Federal University

Abstract. It was conducted investigation of sensitivity to acetylsalicylic acid (ASA) by the method of impedance aggregometry in test *in vitro* in 39 patients with hemorrhagic stroke. It was shown that only 50% of patients with hemorrhagic stroke hypoaggregant action ASA *in vitro* corresponds to a similar decrease of aggregation under the influence of the drug in healthy individuals. During cluster analysis in 57.9 % of the patients was revealed hyperaggregation, while it was shown the effectiveness ASA *in vitro* test and in 42.1 % of patients was revealed initial hypoaggregation. In 23 % of patients comparative sensitivity to ASA was defined as high, that increases the risk of hemorrhage. The data showed that the results of the test with ASA *in vitro* can be used for self-correction therapy at hyperaggregation to prevent the formation of foci of ischemia, and at hypoaggregation to avoid repeated hemorrhages.

Key words: hemorrhagic stroke, platelet aggregation, impedance aggregometry, acetylsalicylic acid.

Литература

1. Грицай Н.Н., Мищенко В.П., Пинчук В.А. Система гемостаза при нарушении мозгового кровообращения // Международный неврологический журнал. — 2006. — № 5. — С. 7-10.
2. Столяр М.А., Ольховский И.А. Определение аспиринорезистентности тромбоцитов *in vitro*, по данным оптического и импедансометрического методов // Вестник НГУ: серия биология и клиническая медицина. — 2012. — № 5. — С. 36-42.
3. ESC 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 // European Heart Journal. — 2004 — Vol. 25. — P. 166-181.
4. Espinosa E.V., Murad P.J., Khasawneh F.T. Aspirin: Pharmacology and Clinical Applications // Thrombosis. — 2011. — Vol. 2012. — P. 1-15.
5. 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. — Vol. 41. — P. 961.
6. Weber A.-A., A-Lien G.L., Bayraktutan U. et al. Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach // Platelets. — 2002 — Vol. 13. — P. 37-40.
7. Serebruany V. L.; Gurbel P.A., Shustov A.R. Depressed Platelet Status in an Elderly Patient With Hemorrhagic Stroke After Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction // Stroke. — 1998. — Vol. 29. — P. 235-238.
8. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack. — 2008. — 120 с. // [http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO08 Guidelines Original english.pdf/](http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO08%20Guidelines%20Original%20english.pdf/)
9. Sauder E., Alyjandro Ji, Rabinstein A. et. al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage A Guidelines for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association // International Journal of Stroke. — 2012. — Vol. 1. — P. 1-25.

Сведения об авторах

Грицай Галина Викторовна — доктор медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел. 8 (391) 2205814; e-mail: galina_gritsan@mail.ru.

Ольховский Игорь Алексеевич — кандидат медицинских наук, директор Красноярского филиала ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ.

Адрес: 660036, Красноярск, Академгородок, 15а; тел. 8 (391) 2680039; e-mail: krashemcenter@mail.ru.

Столяр Марина Александровна — аспирант ФГАОУ ВПО Сибирский федеральный университет Миннобразнауки РФ.

Адрес: 660041, г. Красноярск, пр. Свободный, 79; тел. 8 (391) 205814; e-mail: marisha_st91@mail.ru.

Косницкая Юлия Васильевна — ординатор кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел. 8 (391) 2283458; e-mail: archer1982@mail.ru.