

УДК 615.273.2+616.831-005.4

*А. П. Ельчанинов, Ю. Н. Чайковский, Е. М. Саморукова, М. А. Фофанова***ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОГО ЭФФЕКТА
ТИЕНОПИРИДИНОВОГО ДЕЗАГРЕГАНТА «ЗИЛТ» У БОЛЬНЫХ
С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА***Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России, 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 клинике цереброваскулярной тромбофилии, обусловленной антифосфолипидной активностью гомеостаза, повышенным содержанием в ней гомоцистеина или тромбинемией, преобладает психо-вегетативный синдром вследствие ишемической гипоксии «лимбической доли» — центрэнцефалических структур с менее благоприятными условиями кровообращения [4].

Многokrатно доказано, что образование тромбоцитарных агрегатов является одним из ведущих факторов, обеспечивающих течение ферментативных реакций гемокоагуляции и приводит, в конечном итоге, к образованию тромбина и фибрина. Активированные тромбоциты и образующиеся из них микровезикулы предоставляют каталитическую поверхность 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 прекрасно 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].

Будучи 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 основным патогенетическим звеном 1 фазы ДВС-синдрома, в диагностике которого особую значимость имеет определение такого специфического продукта деградации фибрина / фибриногена (ПДФ) как D-димер. Тест на уровень D-димера, как маркера активации свертывания и лизиса перекрестно-сшитого фибрина, в ведущих лабораториях мира занимает 4 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 действием плазмина ПДФ — доменов X и Y (высокомолекулярные промежуточные компоненты), доменов D и E (конечные продукты), а также D-димера влияет на состояние гемостаза таким образом, что 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 немаловажным, 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 любой момент привести к тромбозу, особенно при наличии факторов риска [5, 13]. К последним в наши дни относят повышенную концентрацию антифосфолипидных антител и гипергомоцистеинемию (ГГЦ) [14, 15]. Известно, что в странах с низкой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, таких как Япония, Франция и Испания уровень гомоцистеина в среднем составляет 7–8 мкмоль/л. В то же время, в странах с высоким уровнем смертности от сосудистой патологии (Финляндии, Шотландии, Северной Ирландии и Германии) уровень гомоцистеина составляет в среднем 11 мкмоль/л [16]. В российских исследованиях уровень гомоцистеина в сыворотке крови составил 8,5–11,0 мкмоль/л для практически здоровых лиц [17]. В недавнем фармакогенетическом исследовании получены данные о резистентности антитромботической терапии у пациентов с ишемической болезнью головного мозга, являющихся носителями гомозиготной недостаточности метилентетрагидрофолатредуктазы, участвующей в реметилировании гомоцистеина с образованием метионина [18]. Тромбофилическое состояние при ГГЦ формируется вследствие токсического влияния промежуточного продукта обмена метионина — гомоцистеина на эндотелиоциты.

Уже в небольших концентрациях гомоцистеин способен ингибировать циклооксигеназную и NO-синтазную активность в этих клетках, в результате чего уменьшается продукция простагличина и нитроксида, но в тоже время высвобождаются агонист агрегации тромбоцитов и вазоконстриктор тромбоксан A_2 , а также эндотелины. Одновременно с системным поддержанием таким образом микрососудистого спазма при ГГЦ развивается пролиферация гладкомышечных элементов стенки сосудов благодаря митогенным свойствам этой серусодержащей 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 неспособен устранить участие кровяных пластинок в формировании тромба полностью. Доказано его ограниченное ингибирующее влияние лишь на отдельные функции тромбоцитов и неспособность подавлять адгезию этих клеток к субэндотелию (коллагену) и тромбин-агрегацию [21]. В отличие от его замечательного и стойкого эффекта по снижению (примерно на 40 %) риска инфаркта миокарда, аспирин не снижает риск ишемического инсульта, а его длительное применение может осложняться внутримозговыми кровоизлияниями [22]. Необходимо учитывать также большое число пациентов с полной или почти полной аспиринорезистентностью, достигающей 47 % случаев в возрасте до 40 лет, 40 % — от 40 до 60 лет и после 60 лет — в 18 % [23]. Количество больных с хронической сосудистой мозговой недостаточностью, тромбоциты которых оказались не чувствительными к приему «Тромбо Асс» (Lannacher, Австрия), возрастает по мере прогрессирования процессов внутрисосудистого свертывания крови, что особенно заметно при III стадии дисциркуляторной энцефалопатии [24]. Такое положение однозначно постулирует необходимость мониторингирования агрегационно-адгезивной активности кровяных пластинок, а при наличии резистентности к препарату назначения иных, более эффективных и надежных дезагрегантов. Явными фармакоэкономическими достоинствами обладает другая группа препаратов — антагонистов рецепторов к аденозиндифосфату: тиенопиридины. Производные тиенопиридина — тиклопидин (Ticlid™, Sanofi-Synthelabo, Франция) и клопидогрель (Plavix™, Sanofi-Synthelabo, Франция) 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 эритроцитарную деформируемость, препараты препятствуют нарушению текучести крови [25]. Оба лекарства вызывают необратимые изменения в одном из пуриновых рецепторов кровяных пластинок (P2Y₁₂). Их действие наступает медленнее, чем действие аспирина, поэтому в начале лечения используются нагрузочные дозы препаратов. Терапия тиклопидином нередко осложняется и побочными эффектами, среди которых встречаются увеличение уровня холестерина, а также нейтропения с риском агранулоцитоза и тромбоцитопения, что обязывает определять формулу крови не реже 1 раза в 2 недели на протяжении первых трех месяцев лечения. Гораздо меньшим спектром побочных эффектов обладает плавикс. К тому же ударная доза — 150 мг (2 таблетки) ингибирует агрегационную функцию тромбоцитов уже через 24 часа [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 коагулазой из яда змеи *Echis multisgaumatus* (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 прием 75 мг клопидогреля более

значительно, чем прием 325 мг ацетилсалициловой кислоты, снижает частоту инсульта, инфаркта миокарда или острой сосудистой смерти. Завершая введение необходимо 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 GPIIb субъединицы рецептора P2b/P2a—Leu33Pro. Аллельный вариант 33Pro или как его еще называют PLA2 полиморфизм ассоциирован с возрастанием ВАТ, что само по себе уже рассматривается причиной для снижения чувствительности к существующим дезагрегантам [29].

Целью данной работы было исследование влияния генерика клопидогреля препарата «Зилт» (Zilt, производитель «КРКА-РУС») в сравнении с ацетилсалициловой кислотой (препарат «Тромбо Асс», Австрия) на функциональное состояние тромбоцитов, а также уровни D-димера и гомоцистеина у больных с хронической ишемией мозга (ХИМ) тромбофилического генеза.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на 25 больных (17 женщин и 8 мужчин, средний возраст $53,1 \pm 10,3$ года) с ХИМ в виде церебральной ангиодистонии, клинически характеризующейся сочетанием легких когнитивных (мнестических и эмоционально-волевых) нарушений, панических атак, головных болей, венозной цефалгии и синдрома вертебробазилярной недостаточности в виде нерезкого кратковременного головокружения, неустойчивости при ходьбе, шума в ушах, снижения слуха, мелькания «точек» перед глазами. Группу сравнения составили 20 больных ХИМ (14 женщин и 6 мужчин, средний возраст $57 \pm 8,4$ года).

С целью верификации диагноза всем больным проводили мультиспиральную КТ головного мозга, доплерографию церебральных артерий и магистральных сосудов шеи, лабораторных исследований крови.

Критерием включения в обе группы был гиперагрегационный синдром в сочетании с тромбинемией и/или ГГЦ. Все пациенты исследуемой группы (25 человек) получали «Зилт» (клопидогрель) в суточной дозе 75 мг однократно в течение 1 месяца. 20 больных группы сравнения получали «Тромбо Асс» в дозе 100 мг после завтрака также на протяжении 30 дней. При необходимости некоторые пациенты получали гипотензивные и антиангинальные 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 соответствующие показатели крови 30 здоровых лиц, половозрастной состав которых соответствовал группе пациентов, получавших клопидогрель и группе сравнения.

Определение 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 исследуемом образце агрегатов, а также рассчитывается количество кровяных пластинок, вовлеченных в агрегаты. Внутрисосудистая активация кровяных пластинок прежде всего отражается на изменении формы и появления отростков (рис. 1).

Уровень D-димера в плазме крови исследовали полуколичественным методом латексной агглютинации с моноклональными антителами к D-димеру (тест-система «D-димер» фирмы Roche). Показатель считался нормальным при уровне <500 нг/мл.

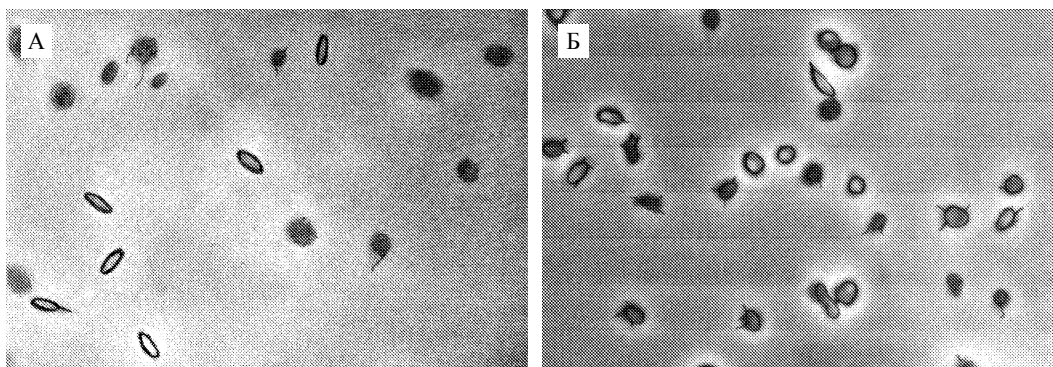


Рис. 1. Фазовоконтрастная микроскопия (ув. 1×1600)

А — тромбоциты контрольной группы; Б — трансформация тромбоцитов при их повышенной внутрисосудистой активации.

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

Анализ полученных данных производился при помощи 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. В целом, в группе, получавшей «Зилт», установлена хорошая переносимость препарата. Лишь у двух 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-х суток. Диспептических явлений или миелотоксического эффекта не наблюдали. У большинства больных (84 %) прием лекарства сопровождался значительным регрессом субъективных симптомов. У 7 больных регистрировали клиническую ремиссию. За время приема препарата не было выявлено ни одного острого сосудистого эпизода. Переносимость «Тромбо Асс» оказалась также удовлетворительной. Однако, случаев значительного регресса субъективных нарушений и клинической ремиссии не было.

В табл. 1 представлены изменения средних значений ВАТ, гомоцистеина, D-димера до и после месячного приема препарата «Зилт». Для отображения вариабельности

Таблица 1

Динамика показателей системы гемостаза при назначении препарата «Зилт»

Показатели	Группы обследованных		
	Здоровые	Больные*	
		до лечения	после лечения
N	30	25	23***
Уровень D-димера, нг/мл,	менее 500	$1820 \pm 1447,92$	$858,70 \pm 625,35^{**}$
Уровень гомоцистеина, моль / л	$7,8 \pm 0,6$	$11,71 \pm 3,41$	$11,17 \pm 3,90^{*****}$
Сумма активных форм тромбоцитов, %	$13,5 \pm 0,5$	$24,84 \pm 4,79$	$19,57 \pm 2,75^{****}$
Число тромбоцитов в агрегатах, %	$6,6 \pm 0,4$	$8,17 \pm 3,35$	$6,82 \pm 1,58^{**}$

Примечание: * — различия достоверны по сравнению с группой здоровых лиц ($p < 0,05$);

** — различия статистически достоверны ($p < 0,05$); *** — 2 человека прекратили лечение в связи с побочными эффектами;

**** — различия статистически достоверны ($p < 0,01$); ***** — различия статистически недостоверны ($p > 0,05$).

результатов использовали стандартное отклонение. Исходные показатели ВАГ были повышены у всех 25 пациентов (рис. 1, А). У большей их части одновременно регистрировали повышенный уровень D-димера и/или гипергомоцистеинемию. В результате терапии у 68 % пациентов было достигнуто снижение суммы активных форм тромбоцитов (рис. 2), и у такого же числа испытуемых снизилось число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты (рис. 3). У меньшей части пациентов соответствующие показатели либо

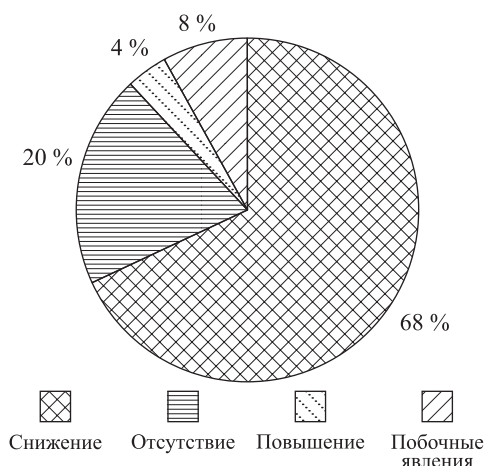


Рис. 2. Изменение суммы активных форм тромбоцитов на фоне лечения препаратом «Зилт»

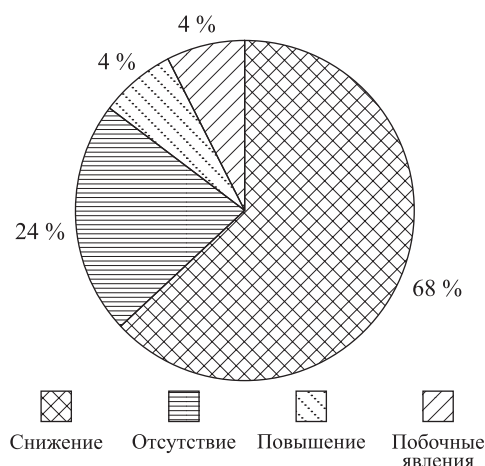


Рис. 3. Изменение числа тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, на фоне лечения препаратом «Зилт»

остались на прежнем уровне, либо 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 ($p < 0,01$) снижение 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 $6,82 \pm 1,58$ % (табл. 1). У 3 человек (12 %) в связи с отсутствием дезагрегирующего эффекта при контрольном исследовании ВАГ констатировали резистентность к препарату. Однако у этих пациентов произошло снижение уровня D-димера, как и в большинстве других наблюдений. Так, перед началом курса терапии уровень D-димера был в норме лишь в 2 случаях, а по его завершению показатель оказался нормальным у 5 больных. У 3 человек лечение не повлекло значимых изменений в уровне D-димера, а в одном случае он даже повысился. Вместе с тем, у большинства больных (76 %) регистрировали уменьшение (14 человек) либо устранение (3 человека) тромбинеми, что свидетельствовало о нормализующем действии лекарства на гемокоагуляцию и фибринолиз, что совпадает с данными других исследований [23]. Таким образом, общим результатом лечения оказалось статистически значимое снижение среднего уровня D-димера (табл. 1). В отличие от приема клопидогреля, лечение ацетилсалициловой кислотой не повлекло значимых и достоверных изменений среднего уровня D-димера (табл. 2). Следует отметить, что на фоне приема «Тромбо Асс», как и при приеме «Зилта», было зафиксировано достоверное ($p < 0,05$) снижение как суммы активных форм, так и числа тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты (табл. 2). Отсутствие изменений этих показателей, то есть аспиринорезистентность, регистрировали у 4 больных (20 %).

Таблица 2

Динамика показателей системы гемостаза при назначении препарата «Тромбо Асс»

Показатели	Группы обследованных		
	Здоровые	Больные*	
		до лечения	после лечения
<i>N</i>	30	20	20
Уровень D-димера, нг/мл,	менее 500	1740±1237,12	1768,70±959,37**
Уровень гомоцистеина, моль / л	7,8±0,6	9,15±2,45	9,17±2,91**
Сумма активных форм тромбоцитов, %	13,5±0,5	26,78±6,37	21,44±1,96***
Число тромбоцитов в агрегатах, %	6,6±0,4	8,77±3,75	7,42±2,18***

Примечание: * — различия достоверны по сравнению с группой здоровых лиц ($p < 0,05$); ** — различия статистически недостоверны ($p > 0,05$); *** — различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

Из 25 пациентов, получавших «Зилт» до начала лечения ГГЦ ($14,33 \pm 2,14$ 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. Как видно из табл. 1, среднее значение уровня гомоцистеина по всей выборке после лечения снизилось, но это снижение оказалось статистически недостоверным и требует дальнейшего изучения влияния препарата на указанную форму тромбофилии. ГГЦ ($15,01 \pm 3,01$ мкмоль/л) в группе сравнения была выявлена у 8 пациентов. Прием ацетилсалициловой кислоты не оказал значимого влияния на концентрацию гомоцистеина крови у больных группы сравнения с ГГЦ (табл. 2).

Обсуждение и выводы. Проведенное исследование позволило установить, что месячный курс препарата «Зилт» 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 морфофункциональному методу. Мы разделяем мнение [29], что генетическая предикция резистентности к противотромбоцитарным средствам требует активного внедрения ДНК-диагностики рецепторов агрегации и адгезии кровяных пластинок. Снижение уровня D-димера под влиянием препарата «Зилт» 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 ГГЦ [4, 16, 19, 20].

Благодаря полимодальным свойствам тиенопиридины выигрывают по сравнению с аспирином. Обнаруженные в нашем исследовании положительные клинические и гемокорректорные эффекты позволяют включить «Зилт» в ассортимент лекарственных средств базисной терапии у больных с ишемической цереброваскулярной патологией.

Summary

Elchaninov A. P., Chaikovski Yu. N., Samorukova E. M., Fofanova M. A. Clinical and Hemostasiological Effects of Tienopiridinic Disaggregant “Zillt” in Patients with Chronic Cerebral Ischemia.

The study of clopidogrel generic drug “Zillt” influence on clinical and laboratory markers of thrombosis in 25 patients with chronic cerebrovascular insufficiency is presented. 20 patients with chronic cerebral ischemia who got acetylsalicylic acid constituted a group of comparison. Prior to and one month after a course of treatment morphological and functional tests were carried out. Intravascular platelet activation was assayed

by phase-contrast microscopy, D-dimer and homocysteine levels were assessed. The clinical effect of the drug is established; its safety and efficacy are confirmed, thus allowing to use the drug in the treatment of cerebrovascular disease.

Key words: “Zilt”, clopidogrel, acetylsalicylic acid, chronic cerebral ischemia, intravascular platelet activation, D-dimer, homocysteine.

Литература

1. Танаиан М. М. Реперфузионная терапия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения // Атмосфера. Нервные болезни. 2004. № 1. С. 26–32.
2. Ройтман Е. В. Клиническая гемореология // Тромбоз, гемостаз и реология. 2003. № 3. С. 13–27.
3. Джибладзе Д. Н. О поражении зон смежного кровоснабжения при окклюзирующих процессах в системе внутренней сонной артерии // Журн. невропатологии и психиатрии им. Корсакова. 1987. Т. 87. № 9. С. 1281–1286.
4. Ельчанинов А. П. Тромбофилический фактор и пути его избирательной коррекции при ранней дисциркуляторной энцефалопатии. Методические рекомендации для практического здравоохранения. СПб., 2004. 64 с.
5. Зубаиров Д. М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань, 2000. 364 с.
6. Шитикова А. С. Тромбоцитарный гемостаз. СПб., 2000. 227 с.
7. Панишина А. М. Роль некоторых тромбоцитарных рецепторов в развитии тромбофилии // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2004. Т. XI, № 3. С. 31–37.
8. Папаян Л. П., Кобилянская В. А., Папаян К. А. Патогенез и проблемы диагностики тромбофилии // Лабораторные аспекты диагностики нарушений гемостаза. СПб. 1998. С. 3–12.
9. Белязо О. Е. Клиническая значимость исследования тромбоцитарного звена гемостаза у больных с артериальными и венозными тромбозами // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2004. Т. XI, № 3. С. 68–73.
10. Вавилова Т. В., Добровольский А. Б. Рекомендации по лабораторным методам исследования системы гемостаза // Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов. 2007. № 6. С. 49–52.
11. Калинин Н. Л. Д-димеры — ранний тест диагностики тромбозов // Лаборатория. 1999. № 1. С. 16–17.
12. Добровольский А. Б., Титаева Е. В. Система фибринолиза: регуляция активности и физиологические функции ее основных компонентов // Биохимия. 2002. Т. 67, № 1. С. 116–126.
13. Бокарев И. Н. ДВС-синдром, современные представления и проблемы // Клин. медицина. 1992. № 2. С. 109–113.
14. Баймурадова С. М., Бицадзе В. О., Маров С. В., Матвеева Т. Е., Аляутдина О. С., Патрушев Л. И., Макацария А. Д. Роль антифосфолипидного синдрома и генетических форм тромбофилий в патогенезе гестозов беременных // Тромбоз, гемостаз и реология. 2002. № 4 (12) С. 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). С. 55–60.
16. Шмелева В. М. Гипергомоцистеинемия и тромбоз // Тромбоз, гемостаз и реология. 2000. № 4. С. 26–29.
17. Момот А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинко-лабораторной диагностики. СПб., 2006. 208 с.
18. Одинак М. М., Вознюк И. А., Янишевский С. Н., Голохвастов С. Ю. Резистентность анти-тромботической терапии у пациентов с ишемической болезнью головного мозга // Вест. Российской Военно-медицинской академии (Приложение). 2007. № 1 (17). С. 386.
19. Смирнова О. А. Особенности нарушений в системе гемостаза у пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от уровня гомоцистеина // Клинико-лабораторный консилиум. 2007. № 16. С. 35–39.

20. *Lentz S. R.* Mechanisms of homocysteine-induced atherothrombosis // *J. Thromb. Haemost.* 2005. № 3. P. 1646–54.
21. *Климович Л. Г., Иващенко А. А., Рудько И. А.* Высвобождение АТФ из плотных гранул и агрегация тромбоцитов у больных после шунтирования. Контроль дезагрегантной терапии // *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2004. № 2(18). С. 37–45.
22. *Boussier M.-G.* Antithrombotic strategy in stroke // *J. Thromb. Haemost.* 2001. Vol. 86. № 1. P. 1–7.
23. *Баркаган З. С., Котовицкова 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). С. 10–15.
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). С. 69–76.
25. *Шилов А. М., Князева С. А.* Ацетилсалициловая кислота — нестероидный противовоспалительный препарат как антиагрегант в практике лечения сердечно-сосудистых заболеваний // *РМЖ.* 2007. Т. 15. № 6. С. 550–555.
26. *Попова Л. В., Бокарев И. Н.* Противотромбоцитарная терапия // *Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов.* 2007. № 6. С. 17–25.
27. *Суслина З. А., Танащян М. М., Умарова Р. М.* Клопидогрель в лечении ишемических цереброваскулярных заболеваний // *Лечение нервных болезней.* Т. 4. № 4 (12). С. 14–18.
28. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE) // *Lancet.* 1996. Vol. 348. P. 1329–1339.
29. *Сироткина О. В., Вавилова Т. В.* Фармакогенетика антитромботических препаратов // *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2007. № 2. С. 3–15.
30. *Шитикова А. С., Каргин В. Д., Белязо О. Е. и др.* Морфологическая оценка повышенной внутрисосудистой активации тромбоцитов: Метод. рекомендации. СПб. 1996. 17 с.