## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ

**ГУ «ИНСТИТУТ ТЕРАПИИ ИМЕНИ Л.Т. МАЛОЙ АМН УКРАИНЫ»**

**На правах рукописи**

# РЯБУХА ВЛАДИСЛАВ ВАЛЕРИЕВИЧ

УДК: 616-005.4-085:615.273:615.33.03:616.155.2

АГРЕГАЦИОННЫЕ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ АНТИАГРЕГАНТАМИ И СТАТИНАМИ

**14.01.11 - кардиология**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

**на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:**

**доктор медицинских наук, профессор,**

**Волков Владимир Иванович**

**ХАРЬКОВ – 2007**

**СОДЕРЖАНИЕ**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Стр. |
| **СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**………….…………..… | 3 |
| **ВВЕДЕНИЕ**………………………………………………………….... | 4 |
| **РАЗДЕЛ 1**  **ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**…..…..……..………………………………. | 12 |
| 1. **Роль тромбоцитарного гемостаза в развитии и прогрессировании ишемической болезни сердца..…….……….** | 12 |
| 1.2. Антиагреганты в лечении и профилактике ишемической болезни сердца……………………………………..……………… | 21 |
| **РАЗДЕЛ 2**  **СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ**……………………………….. | 41 |
| 2.1. Клиническая характеристика обследованных больных………………………………..………………………….… | 41 |
| 2.2. Методы исследования……………………….……..………… | 47 |
| 2.3. Состояние тромбоцитарного гемостаза у больных стабильной и прогрессирующей стенокардией напряжения…….. | 58 |
| 2.4. Аспиринорезистентность и пути ее преодоления у больных ишемической болезнью сердца……….………………... | 65 |
| 2.5. Вариабельность антиагрегационного действия аспирина у больных прогрессирующей стенокардией напряжения …………. | 77 |
| 2.6. Взаимосвязь аспиринорезистентности и показателей липидного обмена у больных ИБС…………….……………….… | 88 |
| 2.7. Оценка эффективности антитромбоцитарной терапии у больных стабильной и прогрессирующей стенокардией напряжения………………………………………………………… | 96 |
| 2.8. Влияние статинов на чувствительность к антитромбоцитарной терапии………….……………………….… | 106 |
| **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**………….…………………………...……………… | 114 |
| **ВЫВОДЫ**………….…………….……………………...…………….. | 132 |
| **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**………...……….………... | 134 |
| **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ**……...……… | 135 |

**СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

|  |  |
| --- | --- |
| АДФ | - аденозиндифосфат |
| БТП | - бедная тромбоцитами плазма |
| ГАХС | - гипоальфахолестеринемия |
| ГБ | - гипертоническая болезнь |
| ДЛП | - дислипидемия |
| ИБС | - ишемическая болезнь сердца |
| ЛПНП | - липопротеиды низкой плотности |
| MPV | - средний объем тромбоцитов |
| НС | - нестабильная стенокардия |
| ОТП | - обогащенная тромбоцитами плазма |
| ОХС | - общий холестерин |
| ПСН | - прогрессирующая стенокардия напряжения |
| Pct | - тромбокрит |
| PDW | - распределения тромбоцитов по объему |
| PLT | - количество тромбоцитов |
| РФМК | - растворимые фибрин-мономерные комплексы |
| СИАТ | - суммарный индекс агрегации тромбоцитов |
| ССН | - стабильная стенокардия напряжения |
| ТГ | - триглицериды |
| ТхА2 | - тромбоксан А2 |
| ФГ | - фибриноген |
| ХСЛПВП | - холестерин липопротеинов высокой плотности. |
| ХСЛПНП | - холестерин липопротеинов низкой плотности. |
| ХСЛПОНП | - холестерина липопротеидов очень низкой плотности |
| ЭКГ | - электрокардиограмма |

**ВВЕДЕНИЕ**

Заболевания сердечно-сосудистой системы до настоящего времени остаются одной из основных причин инвалидности и преждевременной смертности трудоспособной части населения. По данным статистического прогноза, сохранение тенденции к росту сердечно-сосудистых заболеваний в мире к 2020 году приведет к увеличению смертности до 25 млн. случаев в год [1-2]. К сожалению, Украина занимает печальное место лидера среди смертности от заболеваний системы кровообращения [3]. Наиболее часто встречающейся среди этих заболеваний является ишемическая болезнь сердца (ИБС).

На сегодняшний день доказано, что течение атеротромбоза, являющегося морфологическим субстратом ИБС, неразрывно связано с состоянием системы гемостаза [4-7]. Именно артериальный тромбоз определяет «конечные точки» развития атеросклероза, при этом ведущая роль в нарушении гемостаза при ИБС отводится активации тромбоцитов [8-10]. Функциональное состояние тромбоцитов, их активация и агрегация, находятся в тесной взаимосвязи с состоянием эндотелия, липидным обменом и системой свертывания крови (гемостаза). Усиление агрегационной активности тромбоцитов является пусковым механизмом дестабилизации гемоваскулярного гомеостаза, резко повышая риск тромботических осложнений, являющихся одной из причин летальности у больных ИБС [11-14]. При этом, изменяются как функциональные, так и морфологические характеристики тромбоцитов, что приводит к повышенному потребление пластинок и выходу в кровоток активных молодых тромбоцитов, обладающих гиперагрегационными свойствами [15]. Как было показано J. Martin, (2005), наличие в кровотоке тромбоцитов большого размера (мега-тромбоцитов), обладающих повышенной функциональной активностью, уже само по себе является самостоятельным фактором инициации тромбообразования. Таким образом, влияние на основные характеристики тромбоцитов, является одной из важнейших задач антитромботической терапии.

Выделение ключевой роли активации тромбоцитов в развитии и прогрессировании ИБС явилось основанием для широкого клинического использования антиагрегантов. Однако сложность проблемы фармакологической коррекции повышенной активности тромбоцитов заключается в том, что они способны отвечать активацией на значительное количество различных факторов, на их мембране экспрессированы рецепторы к многообразным агонистам и блокада рецепторов одного типа не предупреждает полностью возможность активации тромбоцитов [17]. Все это обусловливает поиск оптимальных путей фармакологического влияния на тромбоциты [18].

В настоящее время, наиболее часто применяющимся дезагрегантом, чья клиническая эффективность доказана многочисленными клиническими исследованиями, является ацетилсалициловая кислота (АСК) [19-21]. Однако, как было показано целым рядом исследователей [22-26], от 5 до 40% пациентов имеют сниженный антиагрегационный ответ на терапию аспирином, а у 19% обследованных вообще не выявлено какого-либо влияния аспирина на агрегацию тромбоцитов [27-28]. Этот феномен, получивший название аспиринорезистентности, диктует необходимость дифференцированного подхода к профилактике тромбозов у больных ИБС. Методология определения указанного феномена, в настоящее время, активно обсуждается [29-33]. Истинные масштабы проблемы оценить трудно из-за отсутствия точного определения и стандартных методов диагностики «резистентности», а также малоизученной связи лабораторных данных и клинических исходов. Таким образом, несмотря на то, что роль аспирина в лечении сосудистой патологии установлена, количество пациентов, получающих эту терапию и нуждающихся в совершенствовании режима дозирования, продолжает увеличиваться. Важность этой проблемы подтверждает создание рабочей группы по использованию антиагрегантов у больных с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями Европейского Кардиологического Общества, результатом работы, которой явилось принятие консенсуса по выбору оптимальной антитромбоцитарной стратегии у больных с различными клиническими проявлениями ИБС [34]**, а также создание** рабочей группы по изучению аспиринорезистентности, подкомитета по физиологии тромбоцитов научного и стандартизационного комитета международного общества по тромбозу и гемостазу и, как следствие, принятие меморандума по изучению резистентности к аспирину [35].

Наряду с этим, в рекомендациях ХХ Конгресса Интернационального общества по тромбозу и гемостазу (Сидней, 2005) пристальное внимание уделялось повышению эффективности антитромбоцитарной терапии путем индивидуализации подхода к назначению антиагрегантов. В этом аспекте представляется важным проведение дополнительных исследований в этом направлении.

**Связь работы с научными программами, планами, темами**

Представленная работа выполнена на базе специализированного инфарктного отделения ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины» в рамках темы научно-исследовательской работы отдела атеросклероза и ишемической болезни сердца: "Изучить особенности гемоваскулярных нарушений при ишемической болезни сердца, механизмы развития резистентности к антитромбоцитарной терапии и пути ее предотвращения", государственный регистрационный номер 0105 U 000755. Автор является соисполнителем данной НИР с 2005 по 2007 год.

**Цель и задачи исследования**

Цель исследования: разработать дифференцированный подход к назначению антитромбоцитарной терапии у больных ИБС (стабильной и прогрессирующей стенокардии напряжения) в зависимости от состояния тромбоцитарного гемостаза и чувствительности к антиагрегантам.

Для достижения цели были определены следующие задачи:

1. Оценить агрегационные и морфофункциональные свойства тромбоцитов у больных стабильной и прогрессирующей стенокардией напряжения.
2. Разработать экспресс-метод определения чувствительности к ацетилсалициловой кислоте (АСК).
3. Оценить вариабельность ответа на терапию АСК у больных ИБС и зависимость нарушений от состояния липидного обмена.
4. Изучить динамику показателей гемостаза и чувствительности к АСК при различных клинических формах ИБС.
5. Изучить влияние статинов на активность тромбоцитарного гемостаза и чувствительность к антиагрегантам.

*Объект исследования* – стабильная и прогрессирующая стенокардия напряжения.

*Предмет исследования:* функциональное и морфологическое состояние тромбоцитов, содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в плазме, липидный спектр крови.

*Методы исследования*. Общеклинические, лабораторные, люминесцентная микроскопия, исследование индуцированной (аденозиндифосфат (АДФ), адреналин) агрегации тромбоцитов; определение аспиринорезистентности по методике Е.Ф. Котовщиковой и по разработанному новому экспресс-методу определения чувствительности к аспирину, статистические методы.

**Научная новизна полученных результатов**

Предложены критерии оценки чувствительности к антиагрегационному эффекту АСК на основании разработанного экспресс-метода.

Выявлена взаимосвязь чувствительности к аспирину с морфофункциональными и агрегационными свойствами тромбоцитов у больных стабильной и прогрессирующей стенокардией напряжения.

На основании изучения морфологических (количество дискоцитов, мега-тромбоцитов) и агрегационных свойств тромбоцитов (суммарного индекса агрегации тромбоцитов (СИАТ), скорости агрегации (СА)), определенные информативные предикторы активации тромбоцитарного гемостаза у больных стабильной и прогрессирующей стенокардией напряжения.

Выявлены особенности изменения агрегатного состояния крови и качественного состава тромбоцитов в динамике лечения с применением аспирина, клопидогреля и их комбинаций.

На основании данных агрегометрии и сопоставления соотношения отдельных морфологических типов тромбоцитов показано преимущество комбинированной антитромбоцитарної терапии у больных стабильной стенокардией напряжения с высоким риском развития тромботических событий на протяжении 30 суток.

Показана взаимосвязь между уровнем общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и повышенной функциональной активностью тромбоцитов.

Впервые установлено, что нарушение липидного обмена в больных ИБС способствует развитию аспиринорезистентности, что проявляется недостаточным угнетением агрегации тромбоцитов под влиянием аспирина, причем наибольшие изменения происходят при дислипидемии II Б типа.

Впервые показано, что применение симвастатина способствует повышению чувствительности к аспирину, как у больных с нормолипидемией, так и у больных с дислипидемией и наибольший эффект наблюдается при дислипидемии в конце трехмесячного лечения симвастатином.

**Практическое значение полученных результатов**

Показана целесообразность параллельной оценки морфологических и агрегационных свойств тромбоцитов для выявления наиболее ранней активации тромбоцитарного гемостаза.

Предложен дифференцированный подход к назначению аспирина, клопидогреля и их комбинаций на основании определения чувствительности к АСК.

Обоснована целесообразность комбинированной антитромбоцитарной терапии у больных стабильной стенокардией напряжения с высоким риском тромботических событий на протяжении 30-ти дней.

Установлено, что дополнительное назначение симвастатина у больных ИБС способствует повышению чувствительности к АСК.

Результаты диссертационная работы внедрены в лечебную практику клинических отделений ГП «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины», кардиологических отделений Черниговской областной больницы, Донецкой центральной городской больницы №1, инфарктном отделении городской клинической больницы экстренной и скорой медпомощи г.Запорожье, Ивано-Франковском областном кардиологическом диспансере. Новый метод диагностики резистентности к аспирину освещается в материалах лекций и практических занятий на кафедре госпитальной терапии №1 и кафедре терапии №3 Ивано-Франковского государственного медицинского университета, о чем свидетельствуют соответствующие акты внедрения.

**Личный вклад соискателя**

Диссертационная работа выполнена за время обучения в очной аспирантуре в ГП «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины». Автором производилась обработка литературных источников, отбор и клиническое обследование тематических больных. Методы объективного обследования больных, определение агрегационных и морфофункциональных свойств тромбоцитов, определение в РФМК в плазме крови самостоятельно выполнялись соискателем. Также диссертант участвовал в иммуноферментных исследованиях липидов. При непосредственном участии автора проводился дифференцированный подбор антитромбоцитарной терапии на основании определения индивидуальной чувствительности пациента к АСК, а также дальнейший контроль за эффективностью лечения. Автор самостоятельно производил статистическую обработку данных и их анализ, а также подготовку научных материалов к печати.

**Апробация результатов диссертации**

Основные положения и результаты диссертационной работы были доложены и обсуждены на ежегодных Всеукраинских научно- практических конференциях «Терапевтические чтения, посвященные памяти академика Л.Т. Малой» (Харьков, 2004, 2005, 2006гг.), VII Национальном конгрессе кардиологов Украины (Днепропетровск, 2004), на Всеукраинской научно- практической конференции «Новые технологии в диагностике и лечении внутренних болезней» (Харьков, 2004), на 19-й годовой научной сессии ГП «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины» «Достижения и проблемы в диагностике и лечении заболеваний внутренних органов» (Харьков, 2005), конференции молодых ученых и специалистов «Атеросклероз и атеротромбоз» (Харьков, 2005), IV Национальном конгрессе геронтологов и гериатров Украины (Киев, 2005), научно- практической конференции «Современная медицинская наука лицом к терапевтической практике» (Харьков, 2005), Всеукраинской научно- практической конференции молодых ученых и специалистов «От фундаментальных исследований к медицинской практике» (Харьков, 2005), Всеукраинской научно- практической конференции молодых ученых и специалистов с международным участием «Вклад молодых ученых в развитие медицинской науки и практики», посвященной памяти академика Л.Т. Малой (Харьков, 2006), Международном форуме «Кардиология вчера, сегодня, завтра» (Киев, 2006), научно- практической конференции «Профилактика, диагностика и лечение – основные составляющие терапии» (Харьков, 2006), Всеукраинской научно- практической конференции молодых ученых с международным участием «Современные достижения молодых ученых в помощь практической медицине» (Харьков, 2006).

**Публикации**

По материалам диссертационной работы опубликовано 22 печатных работы, в том числе 6 статей, из них 5 - в изданиях, рекомендованных ВАК Украины, 15 тезисов в материалах и сборниках научных конференций и конгрессов. Получен 1 декларационный патент Украины на полезную модель (№ 11852 u).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Основываясь на современной теории атеротромбоза, антиагрегантная терапия на данном этапе остается одним из наиболее важных направлений в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. В существующих рекомендациях четко обоснована целесообразность длительного применения антитромбоцитарных препаратов для лечения, первичной и вторичной профилактики проявлений коронарного атеросклероза [161-164]. Основанием для такого широкого применения этих препаратов явилось выяснение ключевой роли кровяных пластинок и нарушений тромбоцитарного гемостаза в патогенезе атеросклероза и острого атеротромбоза. Повышенная активация тромбоцитов способствует прогрессированию атеросклероза и обуславливает постоянную стимуляцию процессов тромбогенеза в местах локализации атеросклеротического повреждения сосудов. Следствием этого является образование тромбоцитарных тромбов и «запуск» плазменного каскада коагуляции. [8, 10, 18].

Открытие центральной роли тромбоцитов в развитии и прогрессировании ИБС способствовало разработке целого ряда лекарственных препаратов, показавших свою эффективность в большинстве многоцентровых исследований у больных с различными клиническими проявлениями ИБС. Однако основными лекарственными средствами профилактики сосудистых катастроф признаны аспирин и тиенопиридины. Именно антитромбоцитарные препараты, равно как и гиполипидемические, существенно влияют на частоту развития острых сосудистых событий, уменьшая смертность и увеличивая продолжительность жизни пациентов. Однако широкое применение этих препаратов выявило целый ряд проблем, среди которых особенно остро встали вопросы резистентности как к аспирину [211], так и к клопидогрелю [212], длительность совместного применения разных классов антиагрегантов, а также выбор класса антиагреганта или их комбинации с учетом дифференцированного подхода к антитромбоцитарной терапии в каждом конкретном случае ИБС с учетом индивидуальной чувствительности пациента [213]. Помимо этого, недостаточно изучено взаимное влияние статинов и антиагрегантов на тромбоцитарное звено гемостаза [214, 215]. В данном аспекте представляется актуальным поиск лекарственных препаратов и их комбинаций, способных управлять активностью тромбоцитов, препятствуя тем самым тромбообразованию и не затрагивая при этом нормальной реализации гемостаза (при кровотечениях). Множественность функций и путей активации тромбоцитов затрудняет решение этой задачи.

Неоспоримой является и роль статинов в лечении и профилактике ИБС. На сегодняшний день установлено, что дополнительный прием статинов способствует сокращению частоты повторных эпизодов дестабилизации у больных с нестабильной стенокардией [46, 115, 168, 210]. В настоящее время эффект препаратов этой группы рассматривается не только с позиций непосредственно гиполипидемического эффекта. Некоторые статины влияют на процессы гемокоагуляции и фибринолиза [209-210], благоприятно влияют на функцию эндотелия [216], на адгезивные свойства эндотелиальных клеток.

В то же время малоизученными остаются вопросы влияния статинов на агрегацию и морфофункциональные свойства тромбоцитов.

На основании вышеизложенного была определена цель исследования: разработать дифференцированный подход к назначению антитромбоцитарной терапии у больных ИБС (стабильной и прогрессирующей стенокардией напряжения) в зависимости от состояния тромбоцитарного гемостаза и чувствительности к антиагрегантам.

Для достижения цели были определены следующие задачи:

1. Оценить агрегационные и морфофункциональные свойства тромбоцитов у больных стабильной и прогрессирующей стенокардией напряжения.
2. Разработать экспресс-метод определения чувствительности к ацетилсалициловой кислоте (АСК).
3. Оценить вариабельность ответа на терапию АСК у больных ИБС и зависимость нарушений от состояния липидного обмена.
4. Изучить динамику показателей гемостаза и чувствительности к АСК при различных клинических формах ИБС.
5. Изучить влияние статинов на активность тромбоцитарного гемостаза и чувствительность к антиагрегантам.

Для решения поставленных задач в условиях инфарктного отделения ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины» было обследовано 114 больных ИБС (93 мужчин и 21 женщина) в возрасте от 38 до 74 лет. Средний возраст обследованных составил (56,1±5,1) лет. Контрольную группу составили 20 практически здоровых добровольцев, 9 мужчин и 11 женщин в возрасте от 27 до 46 лет (средний возраст составил 35,2±7,8 лет), при клиническом обследовании которых не было выявлено признаков заболевания сердечно-сосудистой системы.

Среди включенных в исследование лиц у 50 обследованных (43,9 %) была диагностирована прогрессирующая стенокардия напряжения и у 64 обследованных **(**56,1%) была диагностирована стабильная стенокардия напряжения II - III функциональных классов.

Всем больным было проведено комплексное клиническое обследование с учетом жалоб, данных анамнеза, объективных и дополнительных методов исследования.

Агрегацию тромбоцитов выполняли турбидиметрическим методом с графической регистрацией по G.V. Born [184] с использованием универсального ЭВМ-совместимого агрегометра «АТ-1». В качестве индукторов агрегации использовали АДФ фирмы «Reanal» в конечной концентрации 1х10-5М. и адреналин фирмы «Технология-Стандарт» (Барнаул), в конечной концентрации 1,4х10-5М. Кинетический анализ агрегатограмм проводился по методике В.Ф. Русяева в модификации   
А.И. Ладного [185-186].

Морфофункциональное состояния тромбоцитов определяли с помощью экспресс-метода, позволяющего одновременно оценить агрегатное состояние и функциональную активность альфа-гранул [183].

Липидный спектр крови определяли ферментативным методом на фотометре-анализаторе «Humareader» («Human», Германия), типирование липопротеидов производилось по методике D.S.Fredrickson.

Количественное определение РФМК проводилось в плазме крови с помощью набора реагентов фирмы «Технология-Стандарт» (Барнаул).

Тромбоцитограмму, выполняли на гематологическом анализаторе MS-4 (“Франция”).

Все данные, полученные в результате исследования, были обработаны IBM PC с использованием программного пакета Statistica 6,0 для Windows (StatSoft, Inc.).

Системный анализ совокупностей изучаемых признаков проводился методом корреляционных структур.

Полученные данные свидетельствуют о повышении агрегационных и морфофункциональных свойств у больных ИБС.

Изучение характера агрегационной активности тромбоцитов в группе ПСН позволило выявить статистически значимое (р<0,001) повышение СА (0,067±0,003)% мин -1 индуцированной АДФ и адреналином (0,059±0,005)% мин -1 при одновременном снижении способности клеток к дезагрегации (15,4±1,9)%, индуцированной АДФ и (11,8±2,3)% - адреналином. При этом у 15% больных дезагрегация вообще отсутствовала, а у 60% больных ПСН агрегация носила монофазный характер, что указывает на истощение гранулярного аппарата тромбоцитов.

Аналогичные изменения наблюдались и в группе ССН, где было выявлено достоверное (р<0,01) повышение СА (0,053±0,002)% мин -1 индуцированной АДФ и (0,050±0,003)% мин -1 индуцированной адреналином по отношению к группе контроля (0,015±0,003)% мин -1 и (0,023±0,005) % мин -1 для АДФ и адреналина соответственно. Повышение кинетических характеристик в данной группе также сопровождалось выраженным нарушением процесса дезагрегации клеток при АДФ (8,51±0,17)% и адреналин (3,87±1,18)% индуцированной агрегации тромбоцитов.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных ИБС отмечается повышение агрегационной активности тромбоцитов, сопровождающееся увеличением СИАТ, СА и снижением ИДТ. Повышение агрегабельности тромбоцитов нередко является первым этапом внутрисосудистого тромбообразования и может служить критерием риска тромбоза.

С целью наиболее точного представления, как о структурных, так и функциональных свойствах тромбоцитов у больных ИБС, проводилось определение морфологических характеристик тромбоцитов микролюминесцентным методом, позволяющим оценивать не только состояние внутрисосудистой агрегации, но и секреторную активность клеток - по уровню свечения альфа - гранул, что является наиболее чувствительным способом оценки ранних фаз их активации [173].

Анализ полученных данных позволил выявить существенные отличия качественного состава тромбоцитов у больных с различным клиническим течением ИБС. Так, в группах как ПСН, так и ССН отмечалось снижение процента интактных форм клеток – дискоцитов - интегрального показателя изменений тромбоцитограммы по сравнению с группой контроля. При сравнении групп больных ПСН и ССН достоверных отличий этого показателя выявлено не было, однако удельное количество дискоцитов имело тенденцию к снижению в группе ПСН по сравнению с таковым в группе ССН.

Исходя из полученных результатов, следует отметить, что дестабилизация течения ИБС сопровождалась повышенной агрегационной активностью тромбоцитов, при этом отмечались признаки тромбоцитопатии, связанные с расходованием тромбоцитов для внутрисосудистого свертывания крови, что отражалось в показателях тромбоцитограммы. В частности, при ПСН увеличилось удельное количество дегранулировавших форм - (до 21,6+1,8)%, что вдвое превышает указанный показатель при ССН и практически вчетверо - у лиц контрольной группы. Появление большого количества дегранулировавших кровяных пластинок говорит о формировании и разрушении циркулирующих внутрисосудистых агрегатов. В наибольшей степени это было выражено при прогрессирующем течении заболевания. Вероятно, ввиду повышенной секреции удельное количество сфероцитов - клеток, находящихся на начальных этапах активации оказалось наибольшим у больных ССН, а у больных ПСН - несколько уступало таковому по сравнению с вышеуказанной группой пациентов. По - видимому, сказывается «феномен потребления» выражавшийся в вышеуказанном повышенном процентном соотношении дегрануровавших форм при ПСН. Как следствие этого феномена является укорочение времени жизни тромбоцитов в кровотоке. Это является стимулом для ускорения тромбоцитопоэза - ранней «отшнуровке» мегакариоцитов и увеличения удельного количества мега-тромбоцитов. По нашим данным, при ПСН удельное количество этих клеток составило в среднем 6,9%, что достоверно больше, чем при стабильном течении заболевания- 4,3% и намного превышало контрольные показатели- 1,1%. Следует отметить, что, составляя небольшой процент от общего количества циркулирующих клеток, данная субпопуляция содержит более 90% потенциального пула факторов тромбоцитарного гемостаза и других вазоактивных веществ. Это и обуславливает более агрессивную антиагрегантную терапию при ПСН, включающую назначение как минимум двух групп препаратов (АСК и тиенопиридинов) с начальным применением «ударных» доз, когда риск тромботических осложнений превышает риск кровотечений, и лишь спустя 2-3 месяца после стабилизации - выбор одного из дезагрегантов.

В подтверждение вышеизложенного, нами были проанализированы показатели тромбоцитограммы, выполненной с помощью гематологического анализатора MS-4. Согласно полученным данным, у больных ПСН отмечено повышение MPV (12,1±0,1) fl, что находится в обратной зависимости с числом тромбоцитов (192,9±10,6) m/mm3 и указывает на наличие в кровотоке «молодых», более крупных тромбоцитов, отличающихся высокой реактивностью и, как следствие, обладающих повышенной агрегационной активностью, что коррелирует с достоверным (р<0,01) повышением спонтанной агрегации, СИАТ и СА, а также укорочением tmax (р<0,05) по сравнению с группой контроля. Кроме того, выявлена прямая корреляционная связь между MPV и удельным числом сфероцитов (r=0,318, р<0,017) и мега-тромбоцитов (r=0,339, р<0,011).

В группе больных ССН также отмечалось исходное повышение MPV (10,8±0,14) fl при одновременном снижении процента тромбоцитарной массы, однако эти изменения носили лишь характер тенденции.

Высокая исходная реактивность тромбоцитов у больных ПСН коррелировала (r= +0,67) с достоверным (р<0,001) повышением уровня РФМК в плазме крови (8,5±0,03)мг/100мл., а также увеличением уровня фибриногена (4,73±0,32)г/л (r= +0,52, р<0,01) относительно группы контроля. При этом, гиперфибриногенемия рассматривается как один из важных индукторов агрегабельности тромбоцитов.

Повышение уровня фибриногена в группе ПСН в 1,9 раза, а в группе ССН в 1,5 раза, увеличение РФМК свидетельствуют об активации свертывающего потенциала крови у больных ИБС по сравнению с группой контроля. Кроме того, повышение содержания фибриногена в плазме крови и его соединений является одной из главных причин нарушения коагуляционных свойств крови, играющих важную роль в прогрессировании заболевания.

Таким образом, течение ИБС во многом связано с состоянием системы гемостаза. Важным патогенетическим механизмом обострения ИБС является активация внутрисосудистого тромбообразования. Сдвиги в сторону гиперкоагуляции, особенно выраженные у больных ПСН утяжеляют прогноз заболевания.

Для определения чувствительности к АСК (аспиринорезистентности) у больных ИБС и выработки на этой основе практических рекомендаций по дифференцированному назначению и оптимизации антитромбоцитарной терапии нами был применен разработанный экспресс-метод [206].

Полученные нами данные показали, что преинкубация с аспирином до введения индуктора не вызывала достоверного снижения СИАТ (табл.2.4.2) в отношении АДФ - индуцированной агрегации при преинкубации с аспирином ни у больных ПСН, ни у больных ССН. В тоже время, предварительное добавление аспирина вызывало достоверное снижение СИАТ индуцированного адреналином у больных ПСН - в среднем на 41,8% (p<0,01), у больных ССН- на 39,6% (p<0,01) и в группе контроля на 37,6% (p<0,01).

Эти данные свидетельствуют, что при равной чувствительности изменений индекса СИАТ, индуцированной как АДФ, так и адреналином для определения изменений функциональной активности тромбоцитов у больных ИБС, адреналин более специфичен для оценки индивидуальной чувствительности к антиагрегационной активности аспирина. В контрольной группе достоверное снижение СИАТ, после инкубации с аспирином, отмечалось только при адреналин - индуцированной агрегации (на 37,6%, p<0,01), в то время как процент снижения АДФ - индуцированной агрегации в этой же группе после инкубации с аспирином носил лишь характер тенденции и составил всего лишь 11,3%.

Следовательно, использование адреналина в качестве индуктора агрегации позволяет оценить индивидуальную чувствительность к дезагрегационному действию АСК как у пациентов с ИБС, так и у здоровых лиц.

Следует подчеркнуть, что динамика снижения СИАТ у больных внутри групп была различна, что указывает на вариабельность ответа на инкубацию с аспирином, а, следовательно, и значение блокирования тромбоксан-зависимого пути активации может иметь существенно различное значения для активации тромбоцитов. Принимая во внимание этот факт, все больные были условно разделены на 3 подгруппы в зависимости от ответа на дезагрегационное действие аспирина по сравнению с исходным значением. Так, при снижении адреналин- индуцированного СИАТ после инкубации с аспирином более чем на 25% от исходного чувствительность расценивалась, как “высокая”, при снижении на 10-15%, как “недостаточная”, и снижение менее 5% расценивалось как отсутствие чувствительности к действию аспирина. Учитывая, что четких количественных критериев чувствительности к аспирину нет, предложенное нами разделение на “группы чувствительности” условно. Полученные данные показали, что согласно вышеприведенным условным критериям, из всей совокупности наблюдений, включающих больных ИБС с ССН, ПСН и контрольную группу, критериям “высокой” чувствительности соответствовали 60% обследованных, у 24% определялась “недостаточная”, и 16% обследованных соответствовали критериям “низкой” чувствительности.

При сопоставлении соотношения чувствительных к аспирину и лиц с недостаточной чувствительностью, по нашим данным, определялась тенденция к преобладанию удельного количества “чувствительных” среди лиц контрольной группы - 17 из 20-ти (85%), среди больных с ССН- 29 из 41-ти (71%), и только у 14 из 39 (36%) больных с ПСН определялась “высокая” чувствительность.

Следует подчеркнуть, что динамика снижения СИАТ в обследуемых группах была разной, что указывает на вариабельность ответа на терапию аспирином, и, следовательно, блокирование тромбоксан – зависимого пути активации может иметь существенные индивидуальные различия в предупреждении активации тромбоцитов [217]. Эта вариабельность, или “парадоксальное” повышение СИАТ у больных ПСН связано во- первых, с разрушением циркулирующих агрегатов и увеличением в кровотоке потенциально активных клеток, и во- вторых, с тем, что блокирование тромбоксан - зависимого пути активации при этом является недостаточным, что требует дополнительного воздействия на другие механизмы регуляции функциональной активности этих клеток. В частности, другой мощный индуктор агрегации - эндогенный АДФ может быть причиной сохраняющейся повышенной реактивности тромбоцитов к воздействию индуктора.

Учитывая тесную взаимосвязь нарушений липидного обмена и функционального состояния тромбоцитов, нами проанализирована возможность развития резистентности к аспирину в зависимости от наличия дислипидемии. Все больные ССН были разделены по типам ДЛП в соответствии с модифицированной классификацией Фредериксона [168]. При анализе полученных результатов, наблюдается четкая связь наличия ДЛП и уровнем СИАТ, индуцированной адреналином (табл.2.6.1). Так, при II-A, II-Б типах ДЛП показатель СИАТ составил 74,8±2,3% и 69,7±3,2% соответственно, которые с высокой степенью достоверности превышали таковые у лиц с нормолипидемией - как больных ИБС (56,5±2,5)%, так и контрольной группы (43,4±3,3)%. У больных ИБС с ГАХС индекс СИАТ был повышен в меньшей степени. Наряду с повышенной агрегационной активностью тромбоцитов, прослеживается четкая взаимосвязь аспиринорезистентности и наличия ДЛП (рис. 2.6.1). Наименьший процент снижения адреналин - индуцированной агрегации отмечен при II-а и II-Б типах ДЛП, и в большей степени снижен - при IV типе ДЛП по сравнению с нормолипидемией. Особо следует подчеркнуть, что гипоальфахолестеринемия имеет самостоятельное значение в снижении чувствительности к АСК у больных ССН. У больных данной группы, несмотря на относительно невысокий исходный показатель СИАТ по сравнению с больными ССН других групп, после добавления АСК in vitro показатель СИАТ снизился в среднем на 10,7±3,2% (изменение недостоверно), причем у ряда пациентов отмечалось отсутствие реакции на аспирин, либо снижение СИАТ на 5% и менее, т.е. “аспиринорезистентность.” При этом, в группе ССН с “нормолипидемией”- реакция на добавление аспирина выражалась в высокодостоверном среднем снижении СИАТ - на 24,5±3,4%.

Полученные данные говорят о том, что наличие такого фактора прогрессирования атеротромбоза, как дислипидемия не только провоцирует участие тромбоцитарного гемостаза в прогрессировании заболевания, но и снижает эффективность аспирина для вторичной профилактики ИБС. Наибольшая чувствительность к аспирину по данным использованной методики наблюдалась у здоровых лиц с “нормолипидемией.”

Необходимо отметить, что нарушения липидного обмена существенно влияют на чувствительность к аспирину. При дислипидемии ІІБ типа и гипоальфахолестеринемии ответ на добавление аспирина была почти в два раза меньше, чем при нормолипидемии у больных ИБС, и трижды меньшим, чем у здоровых лиц с группы контроля.

По данным корреляционного анализа чувствительности к аспирину и показателей липидного обмена, наиболее значимая отрицательная корреляционная связь показателя чувствительности (% ингибирования СИАТ) определялась в отношении уровня ХСЛНП (r= -0,43), ТГ (r= -0,47), ОХС(r=-0,39), тогда как с уровнем ХСЛВП показатель чувствительности коррелировал положительно (r=+0,41). Эти данные свидетельствуют о необходимости учета аспиринорезистентности, прежде всего у больных ПСН и с дислипидемией для решения вопроса об альтернативных путях коррекции функций тромбоцитов.

Таким образом, по данным предложенной методики [206], выявлено, что гиперхолестеринемия, наблюдающаяся как при II-A, так и при II-Б типах ДЛП сопровождается наименьшей чувствительностью к АСК. При IV типе ДЛП аспиринорезистентность была выражена в меньшей степени, однако эта особенность может быть объяснена повышенной оптической плотностью плазмы. Тем не менее, достоверная отрицательная корреляционная связь уровня ХСЛПНП и степенью чувствительности к аспирину может свидетельствовать о связи указанного атерогенного варианта ДЛП и снижении чувствительности к аспирину.

В ходе исследования было установлено, что дислипидемия приводит к значительным нарушениям агрегационных свойств тромбоцитов, что способствует повышению активности тромбоцитарного гемостаза.

Показано, что наличие дислипидемии кроме проагрегантного эффекта, негативно влияет на чувствительность к аспирину, значительно снижая эффективность антитромбоцитарной терапии.

В проведенном исследовании также проводилась оценка эффективности антитромбоцитарной терапии на основании динамики агрегационной активности тромбоцитов, их морфофункционального состояния и маркеров тромбинемии у больных ИБС с клиническими проявлениями ССН и ПСН.

При оценке агрегации с основными индукторами (АДФ, адреналин) до начала лечения отмечалось исходное повышение СИАТ относительно группы контроля при использовании АДФ (48,7±2,2)% и адреналина (43,4±3,3)% соответственно. В то же время при ПСН отмечалось уменьшение времени достижения её максимума (2,1±0,6) мин. относительно группы контроля (4,07±0,54)мин. (р<0,01), что обусловлено выраженным повышением скорости агрегации (0,066±0,004) % /мин-1. Помимо этого, до начала лечения в обеих группах отмечалась сниженная способность тромбоцитов к дезагрегации, по сравнению с контрольной группой. У 15% больных в группе ПСН и у 12% больных в группе ССН дезагрегация полностью отсутствовала. Следует отметить, что у 60% больных ПСН и у 28% ССН отсутствовала 2-я волна агрегации, стимулированной адреналином, что указывает на истощение гранулярного аппарата клеток.

На десятый день терапии в группе ПСН было выявлено повышение СИАТ, индуцированной АДФ на 6,2% в группе больных, которые получали АСК, и повышение СИАТ индуцированной адреналином на 9,3% в группе больных, которые получали клопидогрель, и только в группе комбинированной терапии этот феномен нивелировался (табл. 2.7.1).

Анализ качественного состава тромбоцитов у больных ПСН позволил выявить исходное (р<0,01) уменьшение удельного количества полноценно функциональных клеток – дискоцитов (39,8±2,8)%, преимущественно за счет увеличения дегранулировавших форм (22,2±1,0)%, агрегировавших форм (15,9±1,1)% и мега-тромбоцитов (12,5±1,3)%.

Повышение удельного количества «мега-тромбоцитов» связано со снижением “времени жизни” клеток, ускоренным обновлением пула тромбоцитов в кровотоке и появлением юных тромбоцитов, отличающихся более высокой реактивностью. Данные изменения могут приводить к недостаточному ингибированию агрегации тромбоцитов с помощью аспирина.

В динамике лечения отмечалось уменьшение количества как агрегировавших форм (11,2±0,9)% (р<0,05 относительно исходного значения), так и мега-тромбоцитов (7,4±0,8)% (р<0,01). Исходя из этого, можно сделать вывод, что на фоне терапии антиагрегантами происходит снижение способности тромбоцитов образовывать агрегаты, что является признаком эффективности проводимого лечения. Однако эти изменения сопровождались увеличение удельного количества активированных форм – сфероцитов (17,5±0,8)% (р1-2<0,01), что возможно связано с циркуляцией в кровотоке фибрин-мономера (6,1±0,2) мг/100мл (р<0,01 относительно группы контроля), которая сохранялась до указанного времени.

Наиболее значимым показателем морфологической картины является удельное количество дискоцитов. Даже на 30-й день терапии, при клинических признаках стабилизации состояния у больных ПСН удельное количество этих клеток оказалось достоверно более низким, чем у лиц контрольной группы. Это диктует необходимость продолжения терапии 2-мя антиагрегантами больным, госпитализированным по поводу ПСН до стабилизации тромбоцитарного гемостаза, несмотря на улучшение клинического состояния. Это исключит образование малых тромбоцитарных агрегатов и высвобождения из тромбоцитов в кровоток биологически активных веществ, что будет способствовать стабилизации состояния больного

Необходимо отметить, что монотерапия АСК не устраняла повышение чувствительности пластинок к АДФ, а монотерапия клопидогрелем – к адреналину соответственно. Блокирование двух основных путей активации клеток позволяло вызвать стойкий функциональный дефект в тромбоцитах на протяжении всей их жизни, что, безусловно, способствовало, во-первых, снижению активности тромбоцитарного гемостаза, а во-вторых, позволяло восстановить качественный состав тромбоцитов в течение 90 дней (табл. 2.7.2).

При оценке показателей агрегации в группе с ССН отмечалось угнетение функции тромбоцитов на фоне монотерапии одним из антиагрегантов, в зависимости от исходной чувствительности к АСК. Так в группе, принимающей АСК, на 10-й день терапии отмечалось достоверное снижение СИАТ, индуцированной адреналином (p<0,02), в то время когда СИАТ, индуцированной АДФ имел лишь характер тенденции (p<0,08). За это время в группе, принимающей клопидогрель, отмечалось достоверное (p<0,02) снижение СИАТ, индуцированной АДФ на 28%, в то время как СИАТ, индуцированной адреналином достоверно не изменился (p>0,05). Значительное снижение по отношению к исходному значению показателя СИАТ сопровождалось повышением ИДТ (23,1±3,2)%. Однако, если в группе ПСН время наступления максимальной агрегации удлинялось (от 2,1±0,6мин. до 3,9±0,5мин.) и соответственно уменьшалась СА (0,034±0,003) % /мин-1, то в группе ССН эти показатели носили противоречивый характер, т.е. с уменьшением СА (0,045±0,005) % /мин-1 уменьшалось и время максимальной агрегации (4,2±0,5)мин, хотя способность клеток к дезагрегации повышалась.К 30-му дню терапии в обеих группах (p<0,02) отмечалась дальнейшая динамика в снижении СИАТ, в сочетании с удлинением tmax (4,4±0,6)мин. и увеличении ИДТ (32,2±3,2)%, причем СА существенно не менялась. Удлинение tmax  при неизменной СА, вероятнее всего связано с увеличением лаг-фазы агрегации, что указывает на снижение чувствительности клеток к индуктору и увеличение в кровотоке интактных тромбоцитов (дискоцитов), что связано со стабилизацией тромбоцитарного гемостаза. Однако, в группе с более тяжелым течением ИБС (преимущественно ССН III функционального класса) наблюдалось псевдоснижение исходной агрегации тромбоцитов, вследствие более выраженного «феномена потребления» наиболее активной части клеток – дискоцитов, что свидетельствует о значительной активации тромбоцитов в сосудистом русле. Назначение монотерапии в этом случае вызывало компенсаторное повышение чувствительности клеток к основным индукторам (АДФ при терапии аспирином и адреналину при терапии клопидогрелем) на 10-й день терапии, когда происходило восстановление основного пула клеток, и комбинированная терапия двумя антиагрегантами (АСК и клопидогрель) в этом случае позволяла максимально нивелировать этот феномен.

На фоне комбинированной антиагрегантной терапии аспирином и клопидогрелем к 10-му дню отмечалось увеличение в кровотоке дискоцитов в группе ССН (71,1±4,3)%. При этом отмечалось значительное снижение активных форм клеток - сфероцитов (9,3±0,8) и мега-тромбоцитов(2,9±0,9) и уменьшение агрегировавших (10,1±1,1) и дегранулировавших (7,3±0,6) форм (табл. 2.7.4).

К 30-му дню терапии отмечалась положительная динамика - удельное количество дискоцитов не отличалось от контрольной группы, а индекс индуцированной агрегации был ниже контроля. Указанная реакция может быть объяснена достаточным ингибированием процесса агрегации тромбоцитов за истекший период, а также восстановлением количественного и качественного состава тромбоцитов. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что у лиц ССН нет необходимости продолжения комбинированной антитромбоцитарной терапии. Это говорит о том, что больным ССН может быть продолжена терапия одним из дезагрегантов. Из расчета эффективность/доступность следует отдать предпочтение аспирину при отсутствии противопоказаний к его приёму.

Следует отметить, что среди факторов, оказывающих существенное влияние на эффективность антитромбоцитарной терапии с целью вторичной профилактики ИБС важное значение имеет состояние липидного обмена. Так, на фоне применения симвастатина отмечалась существенная динамика атерогенных фракций холестерина (табл. 2.8.1).

Согласно полученным данным, на 30-й день терапии симвастатином отмечалось снижение уровня ОХС на 16,6%, а ХСЛПНП на 23,1%. В дальнейшем, при продолжении лечения (в суточной дозе 20мг) эти эффекты становились еще более выраженными, достигая к моменту окончания периода наблюдения (на 90-й день терапии) значений 27,4% и 34,1% соответственно. Кроме этого, на 90-й день терапии отмечалось повышение ХСЛПВП на 9% и снижение уровня ТГ на 19,4% (p<0,05).

Поведенное лечение способствовало улучшению гемостазиологические показатели у больных обеих групп, при этом в группе симвастатина отмечались существенные изменениям комплекса показателей, характеризующих агрегационную способность тромбоцитов, что привело к снижению активности тромбоцитарного гемостаза (табл. 2.8.2).

Полученные результаты свидетельствуют о благотворном влиянии терапии в группах на первичный гемостаз: уменьшилась степень и скорость индуцированной агрегации, при этом более выраженные изменения отмечались в группе больных, получавших симвастатин. Кроме того, симвастатин уменьшал спонтанную агрегацию тромбоцитов, что, по всей видимости, реализовывалось через снижение содержания холестерина в мембранах тромбоцитов и повышение фермента NO-синтетазы.

Следует отметить, что снижение СИАТ в результате лечения наблюдалось как в первой, так и во второй группе и составило 19,6 % и 27,5% соответственно.

Таким образом, полученные результаты указывают на снижение активности первичного гемостаза в результате лечения, причем более выраженная динамика наблюдалась в группе больных, которые принимали статины. Это подтверждается данными оценки морфофункционального состояния тромбоцитов. Согласно полученным данным, на 90-й день терапии процент функционально полноценных клеток – дискоцитов – в группе симвастатина увеличился с 60,4±1,6% до 72,5±2,9% за счет снижения уровня активированных, дегранулировавших, агрегировавших форм и мега-тромбоцитов, и наиболее выраженные изменения отмечались в группе симвастатина (табл. 2.8.4).

Таким образом, полученные в результате обследования данные, до и после терапии симвастатином свидетельствуют в целом о положительных сдвигах тромбоцитарного звена гемостаза за счет уменьшения удельного количества активированных тромбоцитов в сосудистом русле, а также скорости агрегации. Это согласуется с известными данными о совокупности гиполипидемических и антиагрегационных эффектах статинов [218].

Полученные результаты показали, что в конце трехмесячного лечения симвастатином у пациентов всех групп наблюдалось достоверное повышение ответа на аспирин. Наиболее ранний (к 30-и сут) и весомый эффект был достигнут при дислипидемии ІІ Б типа.

Оценка процентного соотношения аспиринорезистентных и чувствительных к аспирину больных в динамике трехмесячного лечения показала, что симвастатин способствует повышению чувствительности к дезагрегационному действию АСК. В конце лечения в группе, которая получала симвастатин, количество резистентных к аспирину пациентов уменьшилась более чем в 2 раза.

Таким образом, терапия с применением симвастатина приводит к уменьшению агрегационной активности тромбоцитарного гемостаза, как за счет нормализации липидного профиля, так и за счет повышения чувствительности к антитромбоцитарной терапии.

Проведенное исследование убедительно свидетельствует о необходимости и перспективности дифференцированного подхода к профилактике и медикаментозной коррекции тромботических событий у больных ИБС с учетом индивидуальной чувствительности к антиагрегантам.

**ВЫВОДЫ**

1. Выбор антитромбоцитарной терапии (АСК, клопидогрель или их комбинация) у больных ИБС зависит от индивидуальной чувствительности к АСК и активности тромбоцитарного гемостаза с учетом клинического состояния.
2. Повышение агрегационных свойств тромбоцитов при ИБС обусловлено неоднородными изменениями их качественного состава, и наиболее выражено при ПСН и при тяжелом течении ССН
3. Определение исходной чувствительности к аспирину с помощью разработанного экспресс-метода, основанного на оценке влияния антиагреганта на адреналин-индуцированную агрегацию тромбоцитов in vitro, позволяет в течение одного часа обосновано назначить оптимальную антитромбоцитарную терапию, что значительно повышает ее эффективность.
4. У 67% больных ПСН и 33% больных ССН отмечается снижение чувствительности к АСК, что обуславливает вариабельность ответа на антиагрегантную терапию. Гиперлипидемия (ОХС, ТГ, ЛПНП) способствует повышению агрегационной активности тромбоцитов и негативно влияет на чувствительность больных к аспирину, причем наибольшие изменения отмечаются при ДЛП II Б типа.
5. У пациентов с ПСН достоверное снижение активации тромбоцитов и восстановление их качественного состава под влиянием комбинированной (АСК+клопидогрель) терапии отмечается через 90 дней лечения. При тяжелом течении ССН целесообразно выделение групп пациентов, имеющих нарушения качественного состава тромбоцитов, для проведения им краткосрочной (1 месяц) комбинированной антитромбоцитарной терапии с последующим переходом на монотерапию антиагрегантом с учетом индивидуальной чувствительности.
6. Применение симвастатина приводит к снижению активности тромбоцитарного гемостаза и достоверному повышению чувствительности тромбоцитов к аспирину как у больных с ДЛП, так и у больных с нормолипидемией.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Для усовершенствования диагностики и проведения своевременной медикаментозной коррекции нарушений тромбоцитарного звена гемостаза у больных ИБС целесообразно параллельное использование двух методик: оценки соотношения морфо-функциональных субпопуляций тромбоцитов и индуцированной агрегации.

Для прогнозирования эффективности аспирина целесообразно определение чувствительности к нему с помощью разработанного экспресс - метода, позволяющего своевременно выявить сниженный ответ на препарат.

При обнаружении аспиринорезистентности целесообразна замена или дополнительное назначение антиагреганта другого класса - клопидогреля.

Коррекция липидного обмена статинами способствует повышению чувствительности к аспирину у больных хронической ИБС.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Amouyel P. The concept of individual cardiovascular risk management // Eur.Heart J.-2000. - Vol.2.- P.D2-D4.
2. Poulter N. Global risk of cardiovascular disease // Heart.- 2003, Vol.89, suppl. 2/ii2.
3. Коваленко В.Н. Стан здоров’я народу України у зв’язку з хворобами системи кровообігу та можливі шляхи його покращення. Аналітично-статистистичний посібник.- К.: Четверта хвиля, 2004.- 11с.
4. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis // Nat Med.-2002. - Vol.8.-Р.1227– 1234.
5. Волков В.И., Запровальная О.Е. Тромбоцитарный гемостаз и атерогенез: патогенетические и терапевтические аспекты.//Кровообіг та гемостаз.-2003. - №1.-С.18-25.
6. Huo Y., Ley K.F. Role of Platelets in the Development of Atherosclerosis // Trends Cardiovasc Med.- 2004. - Vol.14.-Р.18–22.
7. Панченко Е.П. Концепция атеротромбоза – основа патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Основные направления антитромботической терапии // Человек и лекарство.-2005. - №7.-С.433-438.
8. Пархоменко А.Н. Патофизиология острого тромбоза в венечных артериях сердца: представления о патогенезе острого коронарного синдрома // УКЖ.-2002. – Додаток 3. – С.4-14.
9. Братусь В.В., Шумаков В.А., Талаева Т.В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром.-К.: Четверта хвиля, 2004.-575с.
10. Шумаков В.А., Талаева Т.В., Пархоменко А.Н., Братусь В.В. Острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, лечение.-К.: Четверта хвиля, 2006.-607с.
11. Волков В.И., Запровальная О.Е., Ладный А.И. Коррекция тромботических нарушений при ишемической болезни сердца.-К.: Книга плюс, 2001.-112с.
12. Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н. Патогенез и лечение тромбоцитарных нарушений в кардиологии.-Х.: Торнадо, 2003.-80с.
13. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю. Современные представления о синдроме миокардиальной ишемии // Кровообіг та гемостаз.-2003. - №1.- С.8-17.
14. Лишневская В.Ю. Роль дестабилизации гемоваскулярного гомеостаза в развитии ишемии миокарда у больных ИБС старших возрастных групп // УТЖ.-2004. - №1.-С.98-103.
15. Kamath S., Blann A. D., Lip G. Y. H. Platelet activation: assessment and quantification // European Heart Journal.-2001. - Vol.22.-P.1561–1571.
16. Martin J., Harrison P., Hong Y., et all. **Platelet hyper-function in acute coronary syndromes //** Blood Coagulation & Fibrinolysis. – 2005. - Vol. 16(8).-P.557-562.
17. Шумаков В.А., Бабий Л.Н. Антитромбоцитарная терапия у больных ИБС: клопигрел и/или ацетилсалициловая кислота? // НМТ.-2007. - №1-2.-С.26-30.
18. Жарінов О.Й. Еволюція підходів до антитромбоцитарної терапії // Здоров'я України.- 2005. - № 15-16.- С.29.
19. Амосова Е.Н. Аспирин-золотой стандарт профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // Здоров'я України.- 2005. - № 10.- С.14-15.
20. Нетяженко В.З., Мальчевська Т.Й. «Аспірин» як доказ ефективності антитромбоцитарної стратегії в первинній і вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань // Серце і судини.-2005. - №3.-С.19-26.
21. Пархоменко А.Н. Ацетилсалициловая кислота и сердечно- сосудистые заболевания // Здоров'я України.- 2006. - № 1-2.- С.15-16.
22. McKee S.A., Sane D.C., Deliazgyris E.N. Aspirin resistance in cardiovascular disease: A review of prevalence, mechanisms, and clinical significance // Thromb. Haemost. – 2002. - Vol.88(5).-P.711-715.
23. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ: 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.961-965.
24. Bhatt [D.](http://www.journals.elsevierhealth.com/periodicals/jac/article/PIIS0735109704001743/fulltext?refuid=PIIS0002934306010709) L. **Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity //** J. Am. Coll. Cardiol.-2004. - Vol.43.-P.1127 - 1129.
25. Hankey G. J., Eikelboom J. W. **Aspirin resistance //** BMJ.-2004. - Vol. 328.-P.477 - 479.
26. Mason P. J., Jacobs A. K., Freedman J. E. Aspirin Resistance and Atherothrombotic Disease // J Am Coll Cardiol.-2005/ - Vol.46.-Р.986-993.
27. Michelson A.D. [Platelet function testing in cardiovascular diseases](http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/110/19/e489) // Circulation.- 2004. - Vol.110.-P. e489-493.
28. Poulsen T.S., Kristensen S.R., Atar D., Mickley H. A critical appraisal of the phenomenon of aspirin resistance // Cardiology.- 2005. - Vol.104.-P.83-91.
29. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs // J Thromb Haemost.- 2003. - Vol.1.-P.1710-1713.
30. Martin C. P, Talbert RL. Aspirin resistance: an evaluation of current evidence and measurement methods // Pharmacotherapy.- 2005. - Vol.25.-P.942-953.
31. [Dalen](http://www.amjmed.com/article/PIIS0002934306010709/fulltext) J.E. Aspirin Resistance: Is it Real? Is it Clinically Significant? // The American Journal of Medicine.- 2007. - [Vol.120](http://www.amjmed.com/issues?Vol=120).- P.1-4.
32. Cattaneo M. Laboratory detection of ‘aspirin resistance’: what test should we use (if any)? // Eur.Heart J.-2007. - Vol.28.- P.1673-1675.
33. Lordkipanidze M., Pharand C., Schampaert E., et al. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease // Eur.Heart J.-2007. - Vol.28.- P.1702-1708.
34. **Patrono C., Coller B., Fitzgerald G.A.,** et al. Platelet-Active Drugs: The relationships among dose, effectiveness, and side effects. The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy *//* Chest. – 2004. - Vol.126.-Р.234S-264S.
35. Michelson A.D., Cattaneo M., Eikelboom J.W. Aspirin Resistance: Position Paper of the Working Group on Aspirin Resistance, Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. // J. Thromb Haemost.- 2005. - Vol.3.-Р.1-3.
36. Rauch U, Osende JI, Fuster V et al. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences // Ann Intern Med.- 2001. - Vol.134.-P.224–238.
37. Corti R, Fuster V, Badimon JJ. Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes // J Am Coll Cardiol.- 2003. - Vol.41.-P.S7–S14.
38. Smith EB, Staples EM. Haemostatic factors in human aortic intima // Lancet.-1981. - Vol.1.-P.1171-1174.
39. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma // N Engl J Med.-2003. - Vol.349, №24.-Р.2316–2325.
40. Osende JI, Badimon JJ, Fuster V et al. Blood thrombogenicity in type 2 diabetes mellitus patients is associated with glycemic control // J Аm. Coll Cardiol.- 2001. - Vol.38.-P.1307–1312.
41. Prediman K. Shah. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture // J Am Coll Cardiol. – 2003. - Vol.41. – Р.15-22.
42. Bom JG, Bots ML, Haverkate F, Meijer P, Hofman A, Kluft C, Grobbee DE: Activation products of the haemostatic system in coronary, cerebrovascular and peripheral arterial disease // J. Thromb Haemost.- 2001. - Vol.85.-Р.234-239.
43. Erling Falk, Antonio Fernández-Ortiz. Role of thrombosis in atherosclerosis and its complications // [The American Journal of Cardiology.-](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=JournalURL&_cdi=4876&_auth=y&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=f95edf9712fe2f7c3c6fcbc289833508) 1995. - [Vol.75, №6, Supplement 1](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=IssueURL&_tockey=%23TOC%234876%231995%23999249993.8998%23380983%23FLP%23&_auth=y&view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=e433e3c46aa48a8a336472fcf52ffd35).-P.5B-11B.
44. Fuster V., Fallon J.T., Badimon J.J., Nemerson Y. The unstable atherosclerotic plaque: clinical significance and therapeutic intervention // Thrombosis and Hemostasis.- 1997. - Vol.78, №1.-Р. 247–255.
45. Frederick L. Ruberg, Jane A. Leopold and Joseph Loscalzo. Atherothrombosis: Plaque instability and thrombogenesis // [Progress in Cardiovascular Diseases](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=JournalURL&_cdi=12982&_auth=y&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=2bf6f402ee7e74fd6e1895a25c5271ce).- 2002. - Vol.44, № 5.- P.381-394.
46. Волков В.И. Атеросклероз и атеротромбоз: патогенез, клинические проявления, лечение: Клиническая лекция // Лiкування та дiагностика.-2002. - №2.-С.13-22.
47. David A. Vorchheimer, Richard Becker. Platelets in Atherothrombosis // Mayo Clin Proc.- 2006. - Vol.81.-P.59-68.
48. Ludovic Drouet. Atherothrombosis as a Systemic Disease // Cerebrovascular Diseases.- 2002. - Vol.13.-P.1-6.
49. Cimminiello C., Toschi V. Atherothrombosis: the role of platelets // Europ. Heart J. – 1999. - Vol. 1, Suppl.A. - P.A8-A14.
50. Theilmeier G, Michiels C, Spaepen E, Vreys I, Collen D, Vermylen J, Hoylaerts MF. Endothelial von Willebrand factor recruits platelets to atherosclerosis-prone sites in response to hypercholesterolemia // Blood.- 2002. - Vol.99, №12.- P.4486-4493.
51. Jane E. Freedman. Molecular Regulation of Platelet-Dependent Thrombosis // Circulation.- 2005. - Vol.112.-Р.2725-2734.
52. Weiss EJ, Bray PF, Tayback M et al. A polymorphism of platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis // N Engl J Med.-1996. - Vol.334.-P.1090-1094.
53. Harrison P. Progress in the assessment of platelet function // Br J Haematol-. 2000. - Vol.111.-P. 733–744.
54. Felder R, Banton V, Sayre D, Costa J, Baldini M, Kim B. Direct imaging of live human platelets by flash X-ray microscopy // Science.- 1985. - Vol.227. Р. 63–64.
55. Vizcaino-Salazar G. Platelet physiology. Advances in platelet reactivity // Rev Invest Clin.- 1994. - Vol.35.-Р. 41–62.
56. McEver RP. The clinical significance of platelet membrane glycoproteins // Hematol Oncol Clin North Am.- 1990. - Vol. 4.-Р. 87–105.
57. George JN. Platelets // Lancet.- 2000. - Vol.355.-P.1531-1539.
58. S. Kamath, A. D. Blann and G. Y. H. Lip. Platelet activation: assessment and quantification // European Heart Journal.-2001. - Vol. 22.-P. 1561–1571.
59. Robert T. Dorsam, Satya P. Kunapuli. Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation // J. Clin. Invest.- 2004. - Vol.113.-P.340-345.
60. Kunapuli, S.P., Dorsam, R.T., Kim, S., and Quinton, T.M. Platelet purinergic receptors // Curr. Opin. Pharmacol.- 2003. - Vol.3.-P.175-180.
61. Gachet, C. ADP receptors of platelets and their inhibition // J. Thromb. Haemost.- 2001. - Vol.86.-P.222-232.
62. Harrison P., Cramer E.M. Platelet alpha-granules // Blood Rev. – 1993. - Vol. 7, № 1. - P. 52-62.
63. Запровальная О.Е. Влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на гемостаз у больных ишемической болезнью сердца: Дис. Канд. Мед. наук: 14.01.11 .-Х., 1999: - 193с.
64. White JG, Clawson CC. Biostructures of blood platelets // Ultrastruct Pathol.- 1980. - Vol. 1.-P.533–558.
65. Prentice CRM. Platelets and atherosclerosis // Eur Heart J.- 1999. - Vol.1, (supplA).-Р.A3-A7.
66. Savage B., Cattaneo M., Ruggeri Z.M. Mechanisms of platelet aggregation // Curr. Opin. Hematol.- 2001. - Vol.8.-Р.270–277.
67. Грицюк А.И., Амосова Е.Н., Грицюк И.А. Практическая гемостазиология. - К.: Здоров'я, 1994. - 256c.
68. Pearson J.D. Endothelial cell function and thrombosis // Baillieres Clin. Haematol. – 1994. - Vol.7, № 3. - P. 441-452.
69. Вenistant С., Achard F., Marcelon G., Lagarde M. Platelet inhibitory functions of aortic endothelial cells. Effects of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids // Atherosclerosis. –1993. - Vol. 104, № 1-2. - P. 27-35.
70. Michel Humbert; Paquita Nurden; Claude Bihour; Jean-Max Pasquet; Joelle Winckler et al. Ultrastructural Studies of Platelet Aggregates From Human Subjects Receiving Clopidogrel and From a Patient With an Inherited Defect of an ADP-Dependent Pathway of Platelet Activation // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.- 1996. - Vol.16.-P.1532-1543.
71. Mann KG, Butenas S, Brummel K: The dynamics of thrombin formatiom // Arterioscler Thromb Vasc Biol.- 2003. - Vol. 23.-P.17-25.
72. Дядык А.И. Современные подходы к проведению антитромботической терапии ИБС // Методические рекомендации.-Донецк, 2000.-64с.
73. **Friend M.**, **Vucenik I.**, **Miller M**. Platelet responsiveness to aspirin is reduced in patients with hyperlipidaemia // BMJ.- 2003. - Vol.326.- P.82-83.
74. Hyson D.A., Paglieroni T.G., Wun T., Rutledge J.C. Postprandial lipemia is associated with platelet and monocyte activation and increased monocyte cytokine expression in normolipemic men // Clin Appl Thromb Hemost.-2002. - Vol.8, №2.-P.147-155.
75. Virgolini I., Koller E., Li S., Yang Q., Banyai M., Rauscha F., Pidlich J., Pirker W., Sinzinger H. Etofibrate increases binding of low and high density lipoprotein to human platelets of patients with type II hyperlipoproteinemia // Atherosclerosis. – 1993. - Vol.102, № 2. - P. 217-226.
76. Graham D., Simpson H., Dominiczak A., Caslake M., Davies D.L., Kenyon C.J. In vivo and in vitro studies of role of HDL in platelet activation in normotensive and hypertensive subjects // Hypertension. – 1995. - Vol. 9, № 9. - P. 753-758.
77. Kanazawa T., Osanai T., Uemura T., Onodera K., Oike Y. Evaluation of oxidized low-density lipoprotein and large molecular size low-density lipoproteins in atherosclerosis // Pathobiology. – 1993. - Vol. 61, № 3-4. - P. 200-210.
78. Peng S.K., Hu B., Peng A.Y., Morin R.J. Effect of cholesterol oxides on prostacyclin production and platelet adhesion // Artery. – 1993. - Vol. 20, № 3. - P. 122-134.
79. Aronow HD, Topol EJ, Roe MT, et al. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study // Lancet. – 2001. - Vol.357.-Р.1063–1068.
80. Малая Л.Т., Ладный А.И. Новые данные о клеточных и гуморальных факторах атерогенеза и их роль в гиполипидемической терапии // Журн. АМН Украјни. – 1996. - № 2. - C. 199-216.
81. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза.-М.: Ньюдиамед, 2001.-285с.
82. Tsiara S., **Elisaf M., Jagroop I., Mikhailidis D.** Platelets as Predictors of Vascular Risk: Is There a Practical Index of Platelet //Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. – 2003. – Vol.9, № 3. – P.177-190.
83. Гавриш А.С., Бабов К.Д., Сергиенко О.В. и др. Структурно-функциональные свойства тромбоцитов у больных, перенесших инфаркт миокарда // Врачебное дело. – 1994. - №8. - С.51-56.
84. Mc Gill DA, Ardlie NG. Abnormal platelet reactivity in men with premature coronary heart disease // Coron Artery Dis. – 1994. - Vol.5. – Р.889–900.
85. Бокарев И.Н. Острый коронарный синдром и его лечение // Consilium medicum. – 2006. - №5. – С.21-29.
86. Patrono, C., Bachmann, F., De Caterina, R., Fitzgerald, D. et all. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents: The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology // Eur Heart Journal.- 2004. - Vol.25.-P.166-181.
87. Jaffe EA, Weksler BB. Recovery of endothelial cell prostacyclin production after inhibition by low doses of aspirin // J Clin Invest. – 1979. - Vol.63. -Р.532–535.
88. Wu K. **Aspirin and Salicylate : An Old Remedy With a New Twist //** Circulation.-2000. - Vol.102(17). -Р.2022 – 2023.
89. Bradlow BA, Chetty N. Dosage frequency for suppression of platelet function by low dose aspirin therapy // Thromb Res. –1982. - Vol.27. -Р.99–110.
90. de Gaetano G, Donati MB, Cerletti C: Prevention on thrombosis and vascular inflammation: benefits and limitations of selective or combined COX-1, COX-2 and 5-LOX inhibitors // Trends Pharmacol Sci.- 2003. - Vol. 24**. -**Р**.**245-52.
91. Antithrombotic Trialists’ Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // BMJ.- 2002. - Vol.324. -P.71–86.
92. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects // J Clin Invest. – 1982. - Vol.69.-Р.1366–1372.
93. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 // Lancet.- 1988. - Vol.2. -Р.349–360.
94. Baigent C, Collins R, Appleby P, Parish S, Sleight P, Peto R. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither // BMJ. – 1998. - Vol.316.-Р.1337–1343.
95. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, et all. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of Veterans Administration Cooperative Stady // N Engl J Med. – 1983. - Vol.309. -Р.396–403.
96. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, et all. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina: results of a Canadian multicenter trial // N Engl J Med. – 1985. - Vol.313. -Р.1369–1375.
97. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease // Lancet. –1990. - Vol.336. -Р.827–830.
98. Juul-Möller S, Edvardson N, Jahnmatz B, Rosén A, Sorensen S, Ömblus R. Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris // Lancet.- 1992. - Vol.340. -Р.1421–1425.
99. Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM, Buring JE, Hennekens CH. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina: a randomized, placebo-controlled clinical trial // Ann Intern Med. – 1991. - Vol.114. -Р.835–839.
100. Roderick PJ, Wilkes HC, Meade TW. The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomised controlled trials // Br J Clin Pharmacol.- 1993. - Vol.35. -P.219–226.
101. The SALT Collaborative Group. Swedish Aspirin Low-dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events // Lancet. – 1991. - Vol.338. -P.1345–1349.
102. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, et all. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial // Lancet. – 1998. - Vol.351. -P.1755–1762.
103. Wallentin LC, and the Research Group on Instability in Coronary Artery Disease in Southeast Sweden. Aspirin (75 mg/day) after an episode of unstable coronary artery disease: long-term effects on the risk for myocardial infarction, occurrence of severe angina and the need for revascularization // J Am Coll Cardiol. – 1991. - Vol.18. -P.1587–1593.
104. Samter M, Beers RF. Intolerance to aspirin: clinical studies and consideration of its pathogenesis // Ann Intern Med. – 1968. - Vol.68. -P.975–983.
105. Lee TH. Mechanism of aspirin sensitivity // Am Rev Respir Dis. – 1992. - Vol.145. -P.S34–S36.
106. Syrbe G, Redlich H, Weidlich B, et al.Individual dosing of ASA prophylaxis by controlling platelet aggregation // Clin Appl Thromb Hemost. – 2001. - Vol.7. -P.209-213.
107. Metha J., Metha P., Burger C., Pepine CJ. Platelet aggregation stadies in coronary artery disease // Atherosclerosis.-1978. - Vol.31. -P.169-175.
108. Buchanan MR, Brister SJ. Individual variation in the effects of ASA on platelet function: implications for the use of ASA clinically // Can. J. cardiol.-1995. - Vol.11. -P.221-227.
109. Pappas JM, Westengard JC, Bull BS. Population variability in the effect of aspirin on platelet function // Arch Pathol Lab Med.-1994. - Vol.118. -P.801-804.
110. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, Sapp SK, Topol EJ. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease // Am J Cardiol.- 2001. - Vol.88. -Р.230-235.
111. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events // Circulation.-2002. - Vol.105. -Р.1650–1655.
112. Grotemeyer KH. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients // Thromb Res.-1993. - Vol.71. -P.397-403.
113. Gum P.A., Kottke-Marchant K., Poggio E.D. et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease // Amer. J. Cardiol. – 2001. - Vol.88. -P.230-235.
114. Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy // Nature Rev. – 2003. - Vol.2. -P.15-28.
115. Амосова Е.Н., Волков В.И. Аспирин и статины-ядро профилактической стратегии сердечно-сосудистых заболеваний // Здоров'я України.- 2006. - № 10.- С.15-16.
116. Andersen K, Hurlen M, Arnesen H, Seljeflot I. Aspirin non-responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease // Thromb Res.-2002. - Vol.108. -Р.37-42.
117. Weber AA, Przytulski B, Schanz A, Hohlfeld T, Schror K. Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach // Platelets.- 2002. - Vol.13. -Р.37–40.
118. Patrono C. Aspirin Resistance: Position Paper, mechanisms and clinical read-outs // J Thromb Haemost.-2003. - Vol.1. -P.1710-1713.
119. Weber AA, Zimmermann KC, Meyer-Kirchrath J, Schror K. Cyclooxygenase-2 in human platelets as a possible factor in aspirin resistance // Lancet.- 1999. - Vol.353. -Р.900.
120. Csiszar A, Stef G, Pacher P, Ungvari Z. Oxidative stress-induced isoprostane formation may contribute to aspirin resistance in platelets // Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.- 2002. - Vol.66(5-6). -Р.557-558.
121. Macchi L, Christiaens L, Brabant S, Sorel N, Allal J, Mauco G, Brizard A. Resistance to aspirin in vitro is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate // Thromb Res.- 2002. - Vol.107. -Р.45-49.
122. Kawasaki T, Ozeki Y, Igawa T, Kambayashi J. Increased platelet sensitivity to collagen in individuals resistant to low-dose aspirin // Stroke.- 2000. - Vol.31. -Р.591-595.
123. Demiroglu H. Elevated erythrocyte aggregation as a predisposing factor to aspirin resistance // Thromb Haemost.-2003. - Vol.90. -P.157.
124. de Gaetano G, Cerletti C. Aspirin resistance: a revival of platelet aggregation tests? // J Thromb Haemost.- 2003. - Vol.1. -Р.2048-2050.
125. Klinkhardt U, Bauersachs R, Adams J, Graff J, Lindhoff-Last E, Harder S. Clopidogrel but not aspirin reduces P-selectin expression and formation of platelet-leukocyte aggregates in patients with atherosclerotic vascular disease // Clin Pharmacol Ther.- 2003. - Vol.73(3).-Р.232-241.
126. Janzon L, Bergqvist D, Boberg J. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine. Results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicentre Study // J Intern Med.- 1990. - Vol.228(6). –Р.659.
127. Gent M, Blakely JA, Easton JD et al. with writers for the Canadian American Ticlopidine Study (CATS). The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke // Lancet. – 1989. - Vol.31. –Р.1250–1260.
128. Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high–risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group // N Engl J Med.- 1989. - Vol.321(8). –Р.501–507.
129. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter trial // Circulation.- 1990. - Vol.82. –Р.17–26.
130. Martin J. Fitzgerald D. Ticlopidine and Clopidogrel *//* Circulation. – 1999. - Vol.100. – Р.1667-1672.
131. Mueller C, Buettner HJ, Petersen J, et al. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents // Circulation.- 2000. - Vol.101. –Р.590–593.
132. Bertrand ME, Ruppert HJ, Urban P, et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS) // Circulation.- 2000. - Vol.102.-Р.624–629.
133. Mueller C., Roskamm H., Neumann F.-J., Hunziker P., Marsch S., Perruchoud A., Buettner H.J., A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary artery stents // J Am Coll Cardiol. – 2003. - Vol.41. –Р.969 –973.
134. Wolak, Amit, Cafri et al. Clopidogrel is associated with increased rates of long-term stent thrombosis and mortality as compared to ticlopidine following coronary stent implantation // Eur Heart J.-2004. - Vol.25.-Abstr Suppl:Abstraract 3704.
135. Scrutinio D., Lagioia P., Rizzon P. Ticlopidine treatment for patients with unstable angina at rest // Europ. Heart J.-1991.- Vol.12.-P. 27–29.
136. **Patrono C, Coller B, Dalen J, FitzGerald G., et all.** Platelet-Active Drugs. The Relationships Among Dose, Effectiveness, and Side Effects // Chest. – 2001. - Vol.119. – P.39S-63S.
137. Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg–BD et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine: a review of 60 cases // Ann Intern Med. – 1998. - Vol.128.-P.541–544.
138. George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura // N Engl J Med. – 2006. - Vol.354. – Р.1927–1935.
139. Matzdorff, A. C., George, J. N.. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura // N Engl J Med.- 2006. - Vol.355. – Р.630-638.
140. Humbert M., Nurden P., Bihoir C. et al. Ultrastructural stadies of platelet aggregation from human subjects receiving clopidogrel and from patient with an inherited defect of ADP-dependent parthway of platelet activation // Arteioscler. Thromb. Vase. Biol. – 1996. – Vol. 16. – P.1532-1543.
141. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // Lancet. – 1996. - Vol.348. – P.1329-1339.
142. Jarvis B, Simpson K. Clopidogrel: a review of its use in the prevention of atherothrombosis // Drugs. – 2000. - Vol.60. – P.347-377.
143. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KAA, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation // N Engl J Med. – 2001. - Vol.345. – P.494-502.
144. Budaj A, Yusuf S, Mehta S, et al. Benefit of Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Without ST-Segment Elevation in Various Risk Groups // Circulation. – 2002. - Vol. 106(13). – P.1622-1626.
145. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, et al. For the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study // Lancet. – 2001. - Vol.358. – P.527-533.
146. Steven R. Steinhubl, Peter B. Berger, J. Tift Mann III, Edward T. A. Fry, Augustin DeLago, Charles Wilmer, Eric J. Topol, and for the CREDO Investigators Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention: A Randomized Controlled Trial // JAMA. – 2002. - Vol.288. – P.2411-2420.
147. Eriksson P. Long-term clopidogrel therapy after percutaneous coronary intervention in PCI-CURE and CREDO: the "Emperor's New Clothes" revisited // Eur Heart J. – 2004. - Vol.25. – P.720-722.
148. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Pratice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction) // J.Am.Cardiol.-2004.-Vol.44.-P.671-719.
149. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J.-2003.-Vol.24.-P.28-66.
150. Pfeffer M.A., Jarcho J.A. The Charisma of Subgroups and the Subgroups of CHARISMA // N Engl J Med. – 2006. - Vol. 354. www.nejm.org March 12, 2006.
151. Moy B, Wang J, Raffel G, Marcoux P. Hemolytic uremic syndrome associated with clopidogrel. Arch Intern Med 2000; 160: 1370–1372.
152. Bennet C, Connors J, Carwile J, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel // N Engl J Med. – 2000. - Vol. 342(24). – P.1773–1777.
153. Oomen P, Tullekon J, Zijlstra J. Hemolytic uremic syndrome in a patient treated with clopidogrel // Ann Intern Med. – 2000. - Vol.132. – P.1006.
154. Manor SM, Guillory GS, Jain SP. Clopidogrel-induced thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome after coronary artery stenting // Pharmacotherapy. – 2004. - Vol.24. – P.664-667.
155. Serebruany V.L. et al. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals // J Am Coll Cardiol.- 2005.-Vol.45.-Р.246-251.
156. Muller I., Besta F., Schulz C., Massberg S., Schonig A., Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement // Thromb Haemost. – 2003. - Vol.89. – P.783-787.
157. Gurbel P.A., Bliden K.P., Hiatt B.L., O’Connor C.M. Clopidogrel for Coronary Stenting. Response Variability, Drug Resistance, and the Effect of Pretreatment Platelet Reactivity // Circulation. – 2003. - Vol.107. – P.2908.
158. Gurbel P.A., Samara W.M., Bliden K.P. Failure of clopidogrel to reduce platelet reactivity and activation following standard dosing in elective stenting: implications for thrombotic events and restenosis // Platelets. – 2004. - Vol.15. – P.95-99.
159. Matetzky S., Shenkman B., Guetta V., Shechter M., et all. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction // Circulation. – 2004. - Vol.109. – P.3171 – 3175.
160. Рекомендації з лікування хворих з гострими коронарними синдромами – Консенсус кардіологів України.// Укр..кард.журн.-2001.-№2.-С.48-51.
161. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) // JACC. – 2000. - Vol.36. – P. 970-1062.
162. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology // Eur Heart J. – 2000. - Vol.21. – P.1406-1432.
163. Guijatt G., Schunemann H., Cook D., Jaeschke R., Pauker S., Bucher H. Grades of Recommendation for Attithrombotic Agents. In: Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy // Chest. – 2001. - Vol. 119 (suppl.). – P.3S-7S.
164. Cairns J.A., Theroux P., Lewis H.D., Ezekowitz M., Meade T.W. Antithrombotic Agents in Coronary Artery Disease. In: Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy // Chest. – 2001. - Vol. 119 (suppl.). – P. 228S-252S.
165. L. L. Yan, K. Liu, M. L. Daviglus, L. A. Colangelo, C. I. Kiefe, S. Sidney, K. A. Matthews, and P. Greenland.**Education, 15-Year Risk Factor Progression, and Coronary Artery Calcium in Young Adulthood and Early Middle Age: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study //** JAMA. - 2006. - Vol. 295, №15.-Р.1793 - 1800.
166. Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A.A., Walentin L.C., Hamm C.W., McFadden E., De Feyter P.J., Specchia G., Ruzyllo W. Management of Acute Coronary Syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force of the ESC // Eur. Heart J.-2002. - Vol.23. - P.1809-1840.
167. Fredrickson D.S., Lees R.S. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia // Circulation. - 1965. - Vol.31. - P.321-327.
168. Лутай М.И. К вопросу о клинической классификации дислипидемий.// Украинский кардиологический журнал.- 2003.- №4.- С.9-16.
169. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 7-21.
170. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. - 2001. - Vol.285. - Р.2486–497.
171. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. (ALLHAT-LLT) // JAMA. - 2002. - Vol.288. - Р. 2998–3007*.*
172. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. ASCOT investigators.Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm. (ASCOT –LLA): a multicentre controlled lipid-lowering trial // Lancet. - 2003.- Vol 361. - Р.1149–1158*.*
173. Ладный А.И., Кондаков И.К., Ермакович И.И. Экспресс-метод оценки морфофункционального состояния тромбоцитов // Лаб. дело.-1988.-№2.-С.27-29.
174. Born GVR. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal.// Nature.- 1962.-Vol.194.-P.927-929.
175. Русяев В.Ф. Кинетический анализ агрегации тромбоцитов.// Проблемы гематологии.-1981.-№11.-С.51-54.
176. Ладный А.И. Новый способ автоматизированного анализа агрегационных свойств тромбоцитов у больных с клиническими проявлениями стенозирующего атеросклероза // Актуальные проблемы сосудистых заболеваний головного мозга. Сб. научных трудов. Харьков: ХГМУ, 1995. - С. 43-47.
177. Грицюк А.И., Амосова Е.Н., Грицюк И.А. Практическая гемостазиология. - К.: Здоров'я, 1994. - 256 c.
178. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д., Кузник Б.И., Лакин К.М. Лабораторные методы исследования системы гемостаза.-Т.:Красное знамя, 1980.-314с.
179. Бокарёв И.Н. Проблема постоянного и диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови // Тромбоз, гемостаз и реология.- 2000.-№ 2.-С.5-8.
180. Howard M.A., Sawers R.J., Finkin B.G.// Blood.-1973.-Vol.41, № 5.-P.667-690.
181. Лычев В.Г. Исследование системы гемостаза в клинике.-Барнаул, 1975.-48с.
182. Момот А.П., Елыкомов В.А., Баркаган З.С. Методика и клиническое значение паракоагуляционного фенантролинового теста // Клинич. лабор. диагностика.-1996.-№4.-С.17-20.
183. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза.-М.: Ньюдиамед, 2001.-285с.
184. Баркаган З.С., Момот А.П. Номенклатура лабораторных исследований // Управление качеством клинических лабораторных исследований. -М.: Лабпресс, 2000.-109с.
185. Боровиков В.П., Боровиков И.П. STАTISTIKA - Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. - М.: Информационно-издательский дом “Филинъ”, 1997. - 608 с.
186. Нетяженко В.З та інші. Місце антитромбоцитарної терапії в первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних подій // Мистецтво лікування. - 2004. - №5, (11). -С.29-35.
187. Catella-Lawson F, Crofford LJ. Cyclooxygenase inhibition and thrombogenicity.// Am J Med*.* - 2001.-Vol.110. - P.28S–32S.
188. Cambia-Kiely JA, Gandhi PJ. Possible mechanism of aspirin resistance // J Thromb Thrombolysis. - 2002. - Vol.13. -P.49–56.
189. Eikelboom, J. W., Hirsh, J., Weitz, J. I., Yi, Q., Yusuf, S. et al. Aspirin Resistance \* Aspirin Resistance \* Response // Circulation. - 2002.- Vol.106. -P.200-201.
190. Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A., White J., Topol E.J. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease // J Amer Coll Cardiol. - 2003.-Vol. 41.-P. 961–965.
191. Homoncik M, Jilma B, Hergovich N, Stohlawetz P, Panzer S, Speiser W. Monitoring of aspirin (ASA) pharmacodynamics with the platelet function analyzer PFA-100 // Thromb Haemost. - 2000. - Vol.83. -P.316–321.
192. Chen W.H., Lee P.Y., Ng W., Tse H.F., Lau C.P. Aspirin resistance isassociated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment // J Amer Coll Cardiol. - 2004. - Vol.43. -P. 1122–1126.
193. Grundmann K., Jaschonek K., Kleine B., Dichgans J., Topka H. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks // J Neurol. - 2003. - Vol.250. -P. 63–66.
194. Finckh, A., Aronson, M. D. Cardiovascular Risks of Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Where We Stand Now // Ann Intern Med. - 2005.-Vol.142. -P. 212-214.
195. Jilma B. Platelet function analyzer (PFA-100): a tool to quantify congenital or acquired platelet dysfunction // J Lab Clin Med. - 2001.- Vol.138. -P. 152–163.
196. Грацианский Н.А. Антитромбоцитарные средства в лечении и профилактике осложнений атеросклеротических заболеваний сосудов // [www.athero.ru/](http://www.athero.ru/) 05-04-19-Antplt.pdf.
197. Nguyen T.A., Diodati J. G., and Pharand C. Resistance to clopidogrel: A review of the evidence // J. Am. Coll. Cardiol. - 2005. - Vol.45. - Р.1157 - 1164.
198. Лычёв В.Г. Исследования системы гемостаза // Под ред. Е.Д. Гольдберга. – Томск, 1980.- 48c.
199. Волков В.И., Запровальная О.Е., Рябуха В.В. Дифференцированный выбор антиагреганта при ишемической болезни сердца // УКЖ. Материалы Международного форума «Кардиология вчера, сегодня, завтра».-2006.-С.30-33.
200. Нетяженко В.З., Мальчевська Т.Й., О.М. Плєнова та інш. Сучасні підходи до застосування антитромботичних засобів у лікуванні хворих на гострий коронарний синдром // УКЖ. Матеріали Міжнародного форуму «Кардіологія вчора, сьогодні, завтра». - 2006. - С.145-149.
201. Пархоменко А.Н. Нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда без зубца Q (мелкоочаговый) – острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST: особенности антитромботической терапии в эпоху медицины, основанной на доказательствах // УКЖ. Додаток 2. - 2001. - С.25-36.
202. Bates E.R., Lau W.C. **Controversies in Antiplatelet Therapy for Patients With Cardiovascular Disease //** Circulation.-2005. - Vol.111(17). - e267 - e27.
203. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study // Circulation. – 2003. – Vol.108. – P.1682–1687.
204. Harrison P, Segal H., Keeling D. et al. Aspirine resistance detected high shear platelet function testing within the pilot phase of the Oxford Vascular Study (OXVASC) // J. Thromb. Haemost.- 2003.- Suppl. 1 .- Abstr № Р0757.
205. Sanderson S, Emery J, Baglin T, Kinmonth AL. Narrative review: aspirin resistance and its clinical implications // Ann Intern Med. - 2005.- Vol. 142(5). - P.370-380.
206. Деклараційний патент України на корисну модель «Процес диференційованого призначення антиагрегантів у терапії хворих на ішемічну хворобу серця» / Волков В.І., Рябуха В.В., Запровальна О.Є., Ладний А.І., Ченчик Т.О.; заявник ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України» та автори. №11852 u Україна: МПК7 А61К 31/60. Заявка № u200506355; заявл. 29.06.2005; опубл. 16.01.2006, Бюлетень № 1.
207. Collet J.P., Montalescot G., Blanchet B., et all. Влияние предшествовавшего приёма и недавней отмены пероральных антитромбоцитарных средств на течение острых коронарных синдромов // Кровообіг та гемостаз. - 2005. - № 3-4. - С.162-170.
208. Bhatt D.L., Fox K.A.A., Hacke W., et al, for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events // N Engl J Med. – 2006. – Vol.354.
209. Панченко Е.П. Возможности современной антитромботической терапии у больных, перенесших острый коронарный синдром // Сердце. – 2002. - №1. – С. 24—29.
210. Н.А.Грацианский. Статины как противовоспалительные средства // Кардиология. – 2001. - №12. – С. 14-26.
211. Bhatt DL. **Aspirin resistance**: more than just a laboratory curiosity // J Am Coll Cardiol.- 2004. - Vol.43. - P. 1127–1129.
212. A. Johns, M. Fisher, and V. Knappertz **Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity //** Eur. Heart J.- 2006.- Vol.27.- P. 1754 - 1754.
213. Bhatt DL, Topol EJ. Antiplatelet and anticoagulant therapy in the secondary prevention of ischemic heart disease // Med Clin North Am. - 2000.- Vol.84.-P. 63–179.
214. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ., et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction // Circulation. - 2003.- Vol.107.- P. 32–37.
215. Serebruany VL, Midei MG, Malinin AI, Oshrine BR., et al. Absence of interaction between atorvastatin or other statins and clopidogrel: results from the interaction study // Arch Intern Med. – 2004. - Vol.164. - P.2051–2057.
216. Treasure C.B., Klein J.L., Weintraub W.S., Talley J.D., et al. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery desease // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol.332. - P.481-487.
217. Rocca B, Patrono C. Determinants of the interindividual variability in response to antiplatelet drugs // J Thromb Haemost. – 2005. – Vol.3. – P.1597–1602.
218. Balk E. M., Lau J., Goudas L. C., Jordan H. S., et al. **Effects of Statins on Nonlipid Serum Markers Associated with Cardiovascular Disease: A Systematic Review //** Ann Intern Med. -2003. – Vol.139(8).- P. 670 - 682.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>