

На правах рукописи

**Капилевич
Наталья Анатольевна**

**СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ
С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ
ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST В УСЛОВИЯХ
ПРОВЕДЕНИЯ АНТИТРОМБИНОВОЙ ТЕРАПИИ**

14.00.16 - патологическая физиология
14. 00. 06 - кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

ТОМСК 2004

Работа выполнена в Сибирском государственном медицинском университете Министерства здравоохранения и социального развития РФ (г. Томск) и в НИИ кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН.

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

Заслуженный деятель науки РФ,
член-корреспондент РАМН,
доктор медицинских наук,
профессор

Новицкий Вячеслав Викторович

кандидат медицинских наук,
доцент

Попонина Татьяна Михайловна

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

доктор медицинских наук

Степовая Елена Алексеевна

доктор медицинских наук,
профессор

Гарганеева Алла Анатольевна

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Новосибирская государственная медицинская академия МЗ РФ (г. Новосибирск)

Защита состоится " ____ " _____ 2004 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.01 при Сибирском государственном медицинском университете (634050 г. Томск, Московский тракт, 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск, проспект Ленина, 107).

Автореферат разослан " ____ " _____ 2004 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Суханова Г.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

В структуре заболеваемости и смертности населения развитых стран на ведущем месте по-прежнему остаются осложнения атеросклероза (ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда). Разнообразная и дорогостоящая медикаментозная терапия этих заболеваний в большинстве случаев носит симптоматический характер [Н.А. Грацианский, 1997; Е.П. Панченко, 1998; О.В. Аверков, 2003].

Наиболее тяжелой формой клинического течения ишемической болезни сердца (ИБС) является нестабильная стенокардия, характеризующаяся частыми обострениями и высокой вероятностью осложнений в виде развития инфаркта миокарда и внезапной коронарной смерти. Термин «острый коронарный синдром» (ОКС) объединяет такие случаи обострения коронарной болезни сердца, как нестабильная стенокардия (НС) и инфаркт миокарда (ИМ) различной распространенности. Наличие или отсутствие у больного с ОКС подъема сегмента ST определяет тактику лечения, поэтому в настоящее время выделяют понятие ОКС с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST [Е.П. Панченко, 2000].

Нестабильная стенокардия и ИМ без зубца Q или ОКС без подъема сегмента ST занимают промежуточное положение между стабильной стенокардией и крупноочаговым ИМ. Патоморфологическим субстратом ОКС без подъема сегмента ST является ранимая атеросклеротическая бляшка с пристеночным неокклюзирующим тромбом. Тромб в просвете коронарной артерии выявляется у 75% больных НС и ИМ без зубца Q. Признаки повышенной свертываемости крови в виде увеличения содержания фибринопептида А и тромбин-антитромбинового комплекса встречаются у 60-80% больных с ОКС без подъема сегмента ST [E. Falk, P.K. Shah, V. Fuster, 1995].

Таким образом, основным патогенетическим фактором, ведущим к развитию ОКС, является тромбоз. У больных с НС тромб «белый», преимущественно тромбоцитарный; на стадии ИМ - тромб смешанный, в большей степени «красный», фибринный. Поэтому при ОКС без подъема сегмента ST тромболитическая терапия неэффективна, так как нет субстрата для действия тромболитических агентов [Е.П. Панченко, 2000]. На данный момент времени основой лечения больных с ОКС без подъема сегмента ST является сочетание антитромбоцитарного агента (в большинстве случаев аспирина) и вмешательства, направленного на подавление активности тромбина (почти всегда гепарина) [Е.П. Панченко, 1997, 1999, 2000; E. Braunwald, R.H. Jones, D.V. Mark, 1998]. Однако использование гепарина сопряжено с рядом практических трудностей и создает опасность осложнений геморрагического характера [З.С. Баркаган, 1999].

Низкомолекулярные фракции гепарина обладают сравнимой с нефракционированным гепарином антитромботической активностью, но гораздо реже вызывают осложнения в виде тромбоцитопении и кровотечений. Низкомолекулярные гепарины высокоэффективны при подкожном введении и не требуют лабораторного мониторинга [Т.Е. Добротворская, Н.М. Медынцев, О.И Швец, 1997; Е.П. Панченко, 1997; M. Cohen, C. Demers, E.P. Gurfinkel, 1997]. Все изложенное послужило при-

чиной использования низкомолекулярных фракций гепарина при лечении различных осложнений атеросклероза. Новые лекарственные препараты – эноксапарин, дальтепарин, надропарин – в последние годы практически вытеснили гепарин из клинического применения в Европейских странах. Ежегодно фармацевтические фирмы предлагают новые препараты с улучшенными фармакологическими свойствами [M.Cohen, C.Demers, E.P.Gurfmkel, 1997; Z.Xiao, P.Theroux, 1998; FRAXIS study group, 1999].

В то же время для лечения больных с тяжелыми клиническими формами осложнений атеросклероза (НС и ИМ не Q типа) в наших клиниках чаще используют гепаринотерапию. В литературе не сформировано единого мнения по применению низкомолекулярных фракций гепарина при нестабильной стенокардии, нет данных о сравнительной эффективности различных препаратов и о их возможных побочных эффектах в тяжелых клинических случаях и при сочетанной патологии. Нет определенных рекомендаций относительно продолжительности антитромбиновой терапии. Наряду с этим в последнее время возобновился интерес к группе непрямых антикоагулянтов в связи с потребностью в более длительной терапии [V.Fuster, 1994; Е.В.Вышков, 1997; Т.М.Попонина, 2003].

Между тем, имеющиеся данные о состоянии системы плазменного и тромбоцитарного гемостаза у больных с ОКС без подъема сегмента ST в условиях терапии НФГ и низкомолекулярными гепаринами немногочисленны и во многом противоречивы.

В гемостазиологии особенно важен контроль качества лечения, так как лекарственная коррекция по стандартным схемам может представлять опасность для данной группы пациентов. Эффективность лечебного воздействия можно оценить по уровню сохраняющейся тромбинемии. В настоящее время разработан ряд диагностических тестов, из которых одним из наиболее доступных является ортофенантролиновый, разработанный З.С. Баркаганом и соавт. [2001 - 2003].

Все изложенное обуславливает актуальность и научную новизну настоящего исследования.

Цель работы: Установить особенности состояния системы плазменного и тромбоцитарного гемостаза у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в условиях проведения антитромбиновой терапии.

Задачи

1. Выявить особенности состояния системы плазменного гемостаза у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в условиях проведения фармакотерапии нефракционированным гепарином и низкомолекулярными гепаринами, а также при сочетанном их применении с антикоагулянтами непрямого действия.
2. Выявить особенности тромбоцитарного звена гемостаза у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в условиях проведения антитромбиновой терапии.
3. Установить характер изменений активности сывороточных ферментов у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в условиях про-

ведения фармакотерапии нефракционированным гепарином и низкомолекулярными гепаринами, а также при сочетанном их применении с антикоагулянтами непрямого действия.

4. Выявить взаимосвязь характера воздействия на систему гемостаза антитромботических препаратов и их клинической эффективности у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST.
5. Разработать рекомендации по дифференцированному назначению гепаринов в зависимости от риска падения активности антитромбина-III.

Научная новизна

Показано, что у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST повышены концентрация растворимых фибрин-мономерных комплексов в плазме и агрегационная способность тромбоцитов, что свидетельствует об активации локальных процессов тромбообразования, повышающих риск развития неблагоприятных коронарных событий.

Впервые продемонстрировано, что угнетение системы плазменного гемостаза, развивающееся у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в условиях проведения антитромбиновой терапии и проявляющееся снижением концентрации фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов, не зависит от разновидности применяемых низкомолекулярных гепаринов. Существенное увеличение активированного частичного тромбопластинового времени и снижение активности антитромбина III в условиях терапии нефракционированным гепарином повышает риск развития геморрагических и тромботических осложнений.

Установлено, что возрастание концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов в плазме у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при проведении антитромбиновой терапии является фактором риска возникновения неблагоприятных коронарных событий (смерть, инфаркт миокарда, рецидивы стенокардии).

Обосновано, что степень угнетения конечного этапа синтеза факторов свертывания у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в условиях проведения комбинированной антитромбиновой терапии не зависит от разновидности применяемых гепаринов в сочетании с антикоагулянтом непрямого действия (фенилином).

Показано, что при лечении нефракционированным гепарином активация агрегационной способности тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST более выражена, чем при применении дальтепарина.

Практическая значимость

Увеличение частоты возникновения неблагоприятных коронарных событий (смерть, инфаркт миокарда, рецидивы стенокардии) у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в условиях проведения антитромботической терапии связано с повышением концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов в плазме свыше 3,5 мг/100мл на 8-е сут. В связи с этим целесообразно больным с сохраняющейся гипертромбинемией на момент окончания гепаринотерапии назначать пролонгированную терапию фенилином.

Разработаны рекомендации по дифференцированному назначению гепаринов больным с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от риска падения активности антитромбина-III: пациентам, имеющим высокий риск, предпочтительнее назначать низкомолекулярные гепарины, а при отсутствии такого риска – можно назначать нефракционированный гепарин. Доказана целесообразность сочетанного применения гепаринов с дезагрегантами, при этом подбор последних необходимо проводить индивидуально под контролем агрегатографии на 5-7-е сут приема препаратов.

Апробация диссертации

Основные положения диссертации доложены на Международной научной конференции «Атеротромбоз – проблема современности» (Москва, 1999); VI Всероссийском съезде кардиологов (Москва, 1999); Региональной конференции «20 лет факультету усовершенствования специалистов СГМУ» (Томск, 1999); V Всероссийской конференции «Тромбозы, геморрагии, ДВС-синдром. Проблемы лечения» (Москва, 2000); Межрегиональной конференции «Актуальные вопросы кардиологии» (Томск, 2000); 4-й ежегодной научной сессии Кемеровского кардиологического центра СО РАМН «Актуальные проблемы кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии» (Кемерово, 2000); Межрегиональной научно-практической конференции «Новые технологии и особенности организации кардиохирургической помощи в условиях Севера» (Сургут, 2000); VI национальной конференции «Атеротромбоз и артериальная гипертензия» (Москва, 2001); Межрегиональной конференции «Острый коронарный синдром: проблемы патогенеза, диагностики, классификации, терапии» (Томск, 2001); VII Сибирской научно-практической конференции по актуальным вопросам консервативной и инвазивной кардиологии (Красноярск, 2002); X Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2003); Международной конференции, посвященной 10-летию со дня основания Всероссийской Ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудистой стенки (Москва, 2003); научно-практической конференции «Актуальные проблемы лабораторной медицины» (Томск, 2003).

Публикации По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, получен патент на изобретение №2225617 от 10 марта 2004 года.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в условиях проведения антитромбиновой терапии развивается угнетение системы плазменного гемостаза независимо от разновидности применяемых низкомолекулярных гепаринов. Развитие гипертромбинемии у данной группы пациентов на фоне лечения гепаринами повышает риск возникновения неблагоприятных коронарных событий (смерть, инфаркт миокарда, рецидивы стенокардии).
2. Угнетение конечного этапа синтеза полноценных факторов свертывания у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST развивается при применении антикоагулянта непрямого действия фенилина в комбинации как с нефракционированным гепарином, так и с различными низкомолекулярными гепаринами. Индивидуальный подбор антитромботической терапии сле-

дует осуществлять на основе риска падения активности антитромбина III в процессе лечения: пациентам, имеющим высокий риск, предпочтительнее назначать низкомолекулярные гепарины, при отсутствии такового – можно назначать нефракционированный гепарин.

- У больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в условиях терапии нефракционированным гепарином степень активации агрегационной способности тромбоцитов выше, чем при применении дальтепарина.

Объем и структура работы Работа изложена на 157 стр. машинописного текста и состоит из введения, 3-х глав, заключения и выводов. Работа иллюстрирована 15-ю таблицами и 19-ю рисунками. Список использованной литературы содержит 114 отечественных и зарубежных источников.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего обследовано 430 пациентов в возрасте 40–94 года (средний возраст - $59,5 \pm 1,5$ лет), из которых мужчин было 64,9%, женщин – 34,1%.

В исследование включали больных нестабильной стенокардией III В класса (по классификации Е. Braunwald, 1989) и инфарктом миокарда без зубца Q: мужчины старше 40 лет, женщины в менопаузе не менее года, со стенокардией покоя, сохранявшейся не менее 30 минут и появившейся в течение предшествующих 24 часов до рандомизации или с персистирующей болью в грудной клетке с подозрением на инфаркт миокарда и по крайней мере одним ЭКГ-критерием. Было сформировано 8 групп пациентов, получавших лечение нефракционированным гепарином (НФГ), различными низкомолекулярными гепаринами (НМГ) (эноксапарин, надропарин, дальтепарин) и комбинированную терапию гепаринами с фенилином. Распределение больных при поступлении на тот или иной способы лечения проводили методом случайной выборки.

Всем пациентами выполнялось исследование плазменного (активированное частичное тромбопластиновое время - АЧТВ, тромбиновое время, международное нормализованное отношение - МНО, концентрация фибриногена, концентрация растворимых фибрин-мономерных комплексов - РФМК, активность антитромбина - АТ-III) и тромбоцитарного гемостаза. Исследовалась активность сывороточных ферментов (креатинфосфокиназы - КФК, аланинаминотрансферазы - АЛТ, аспаратаминотрансферазы - АСТ). Исследования выполнялись при поступлении, на 1-е, 8-е, 15-е, 30-е и 150-е сутки наблюдения.

Статистическая обработка фактического материала проводилась в программе «SAS 8». Для проверки на нормальность использовался критерий Шапиро-Вилка. Поскольку изучаемые выборки не подчинялись нормальному закону распределения, для определения достоверности различий использовались непараметрические критерии. Для двух независимых выборок применяли критерий Манна-Уитни, для трех и более – непараметрический аналог дисперсионного анализа: H-критерий Краскала-Уоллиса. Для определения достоверности различий парных сравнений применяли критерий Данна. Для анализа таблиц сопряженности вычисляли χ^2 (при объеме выборки $n > 30$ и при ожидаемых частотах в каждой ячейке более 5), если эти требования не выполнялись, то применяли точный критерий Фишера. Данные пред-

ставлялись в виде «среднее \pm ошибка среднего». Статистически значимым считался уровень $p < 0,05$.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Особенности реакции системы плазменного гемостаза и сывороточных ферментов в зависимости от вида антитромбиновой терапии

Значительные изменения в процессе лечения претерпевали показатели гемостаза, в частности, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). На рис. 1 представлена динамика АЧТВ у больных, получавших НФГ, надропарин, дальтепарин и эноксапарин. На графике отчетливо видно главное отличие в механизмах действия нефракционированного гепарина и низкомолекулярных гепаринов. НФГ, обладая выраженным антикоагулянтным действием, значительно удлинял АЧТВ в первые двое суток лечения, в то время как низкомолекулярные гепарины практически не влияли на этот показатель.

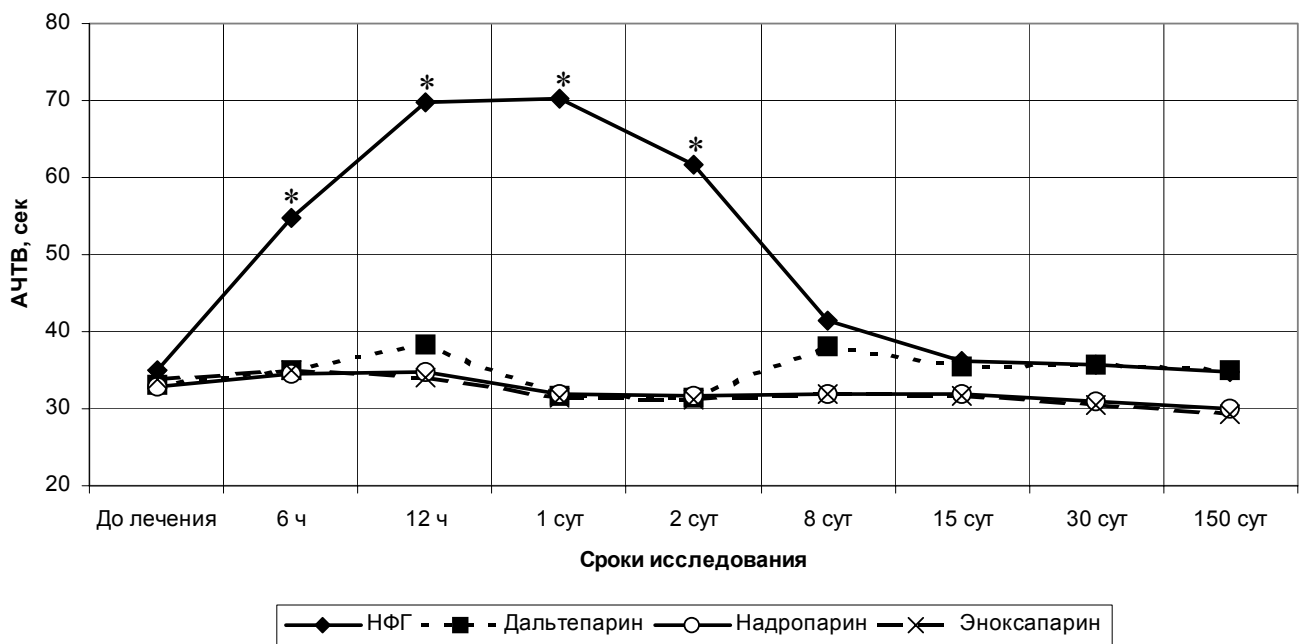


Рис. 1. Динамика активированного частичного тромбопластинового времени у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в условиях проведения антитромбиновой терапии.

* - достоверность различий исследуемого показателя в группах пациентов, получавших нефракционированный и низкомолекулярные гепарины, $p < 0,05$.

Следует отметить, что среди НМГ дальтепарин оказывал наиболее выраженное антикоагулянтное действие, видимо это было связано с самым низким соотношением анти-Ха/анти-IIIa активности, которое у дальтепарина составляет 2,0:1. У

надропарина это соотношение равно 3,7:1, а у эноксапарина - 4,1:1. Чем выше этот показатель, тем более значителен антитромботический эффект и менее выражено антикоагулянтное и геморрагическое действие препарата. У пациентов, получавших комбинированную антитромбиновую терапию, включавшую гепарин и антикоагулянт непрямого действия фенилин, была получена аналогичная картина, то есть добавление фенилина в схему лечения практически не изменяло динамику АЧТВ.

Международное нормализованное отношение (МНО) у больных, леченных только гепаринами, менялось одинаковым образом: незначительно возрастало, начиная с первых суток лечения, держалось на этом уровне до 30-х сут, а к 150-м сут возвращалось к исходным значениям. Следует отметить, что все эти колебания находились в пределах нормальных значений. В группе больных, получавших НФГ внутривенно, возрастание МНО в первые сутки было более выраженным, достигало 1,26, а затем также снижалось до исходных значений на 30-е и 150-е сутки. Еще более значительные изменения МНО были зарегистрированы в группах больных, получавших комбинированную антитромбиновую терапию. Как видно из рис. 2, динамика МНО во всех четырех группах обследованных больных шла параллельно: на 8-е сут отмечался резкий подъем МНО практически в два раза по сравнению с соответствующими значениями до лечения.

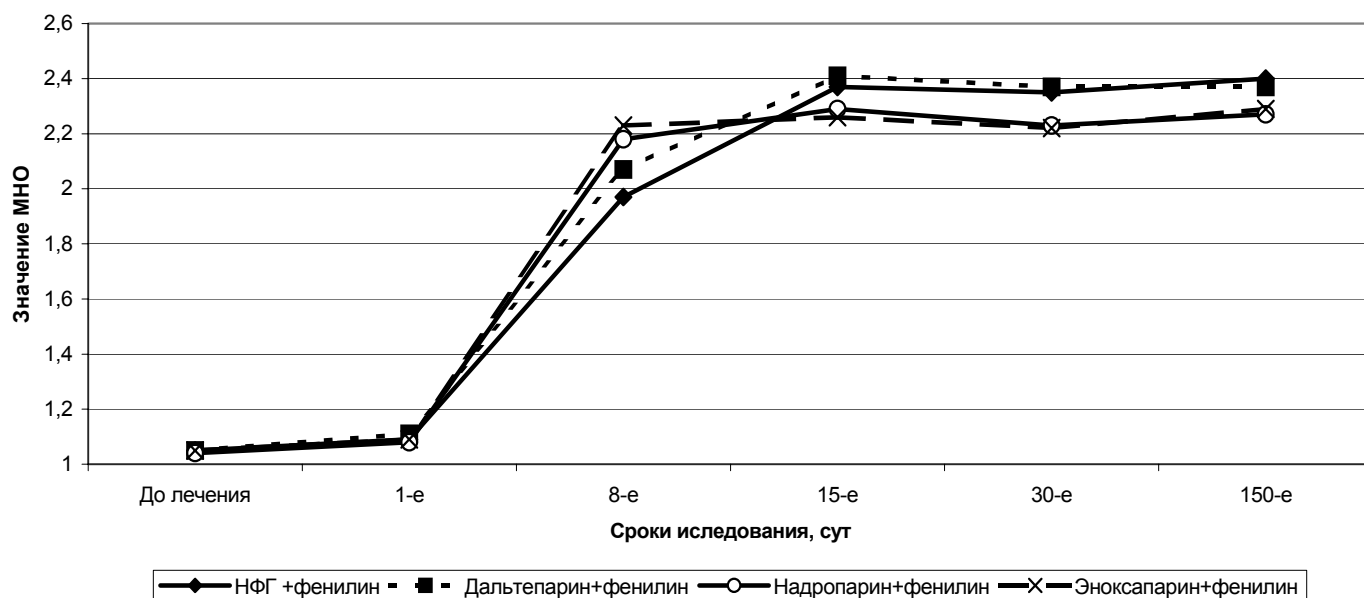


Рис. 2. Динамика международного нормализованного отношения у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в условиях проведения антитромбиновой терапии в сочетании с фенилином.

Из этого можно заключить, что действие непрямого антикоагулянта фенилина проявлялось только через неделю после начала лечения. На 15-е, 30-е и 150-е сут МНО оставалось на уровне 2,3-2,4, при этом достоверных различий МНО у больных, получавших наряду с фенилином разные гепарины, выявлено не было.

В первые сутки лечения всеми препаратами концентрация фибриногена снижалась, при этом наибольшее снижение было зарегистрировано в группе больных, леченных НФГ. Поскольку фибриногену принадлежит важная роль в патогенезе тромбоза, развития атеросклероза и его осложнений, такое значительное снижение его концентрации можно отнести, на наш взгляд, к благоприятным эффектам гепаринов. Затем в группах больных, леченных НФГ и надропарином, отмечалось практически параллельное незначительное возрастание концентрации фибриногена вплоть до 30-х сут наблюдения, а к 150-м сут обнаруживались различия анализируемого показателя в сравниваемых группах больных. Так, у пациентов, получавших НФГ, концентрация фибриногена возрастала, а у больных, получавших надропарин и эноксапарин, - напротив, достоверно снижалась. По-видимому, кратковременное применение надропарина и эноксапарина в период обострения ИБС оказывает долгосрочное благоприятное действие на систему гемостаза больных, снижая концентрацию фибриногена в крови, поскольку НМГ оказывают влияние на тканевой ингибитор пути свертывания крови, способствуя освобождению этого фактора из сосудистой стенки и приводя тем самым к снижению свертываемости крови. Этим можно объяснить и тот факт, что антикоагулянтный эффект НМГ сохраняется в течение 12 часов после их подкожного введения в профилактических дозах, несмотря на исчезновение анти-Ха активности.

На рис. 3 показана динамика концентрации растворимых фибриномономерных комплексов (РФМК) у больных в условиях терапии НФГ, дальтепарином, надропарином и эноксапарином. Мы использовали этот тест для контроля за эффективностью антитромбиновой терапии, в связи с тем, что повышенная концентрация РФМК свидетельствует о сохраняющейся тромбинемии, то есть о наличии в плазме крови больных активного тромбина, при этом остается высокий риск прогрессирования тромботического процесса. У пациентов всех групп наблюдения происходило снижение концентрации РФМК, начиная с 15-х сут и до окончания периода наблюдения. Это свидетельствовало об эффективности и достаточности проведенной антитромботической терапии. Однако следует обратить внимание на небольшой, но достоверный по сравнению с исходом подъем концентрации РФМК на 8-е сут в группах больных, рандомизированных на лечение эноксапарином и НФГ. Это означает, что после отмены препаратов происходила реактивация образования тромбина - феномен «рикошета», который клинически проявлялся рецидивами стенокардии.

На рис. 4 показана динамика концентрации РФМК в группах больных с комбинированной терапией. Все четыре графика проходят практически параллельно друг другу со стойкой тенденцией к снижению концентрации РФМК на протяжении всего периода наблюдения. Следует отметить, что минимальная концентрация РФМК у больных, получавших комбинированную терапию, была достигнута на 30-е сут, тогда как в условиях терапии одним антитромбиновым препаратом - только

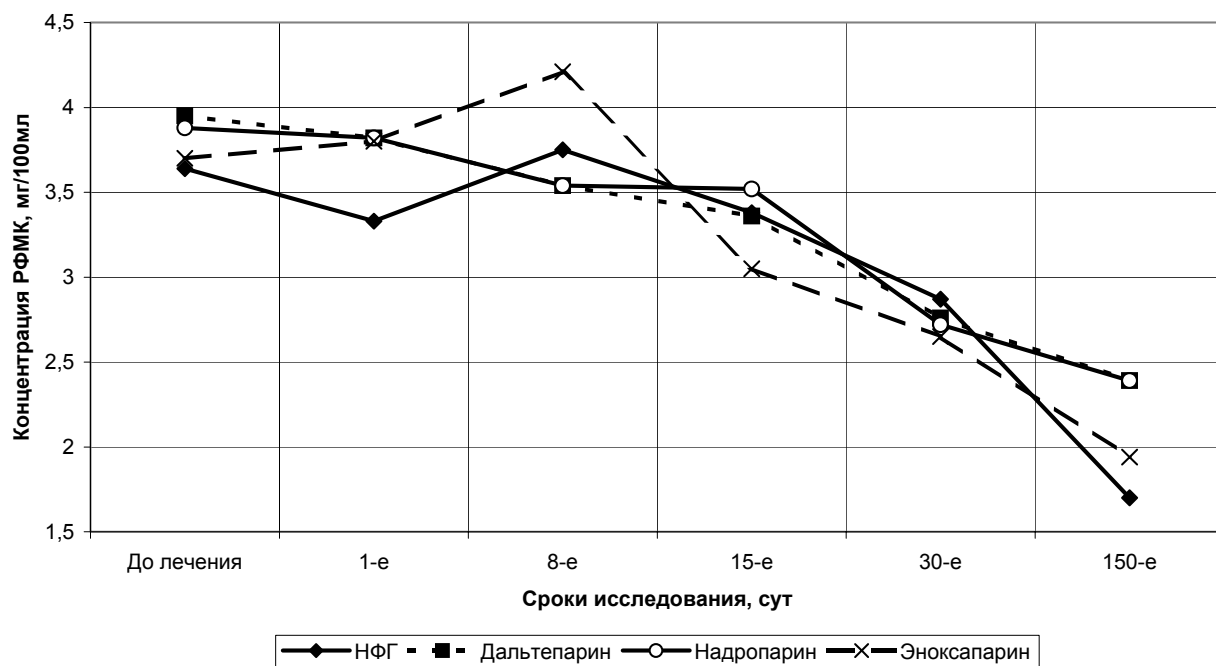


Рис. 3. Динамика концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в условиях проведения антитромбиновой терапии.

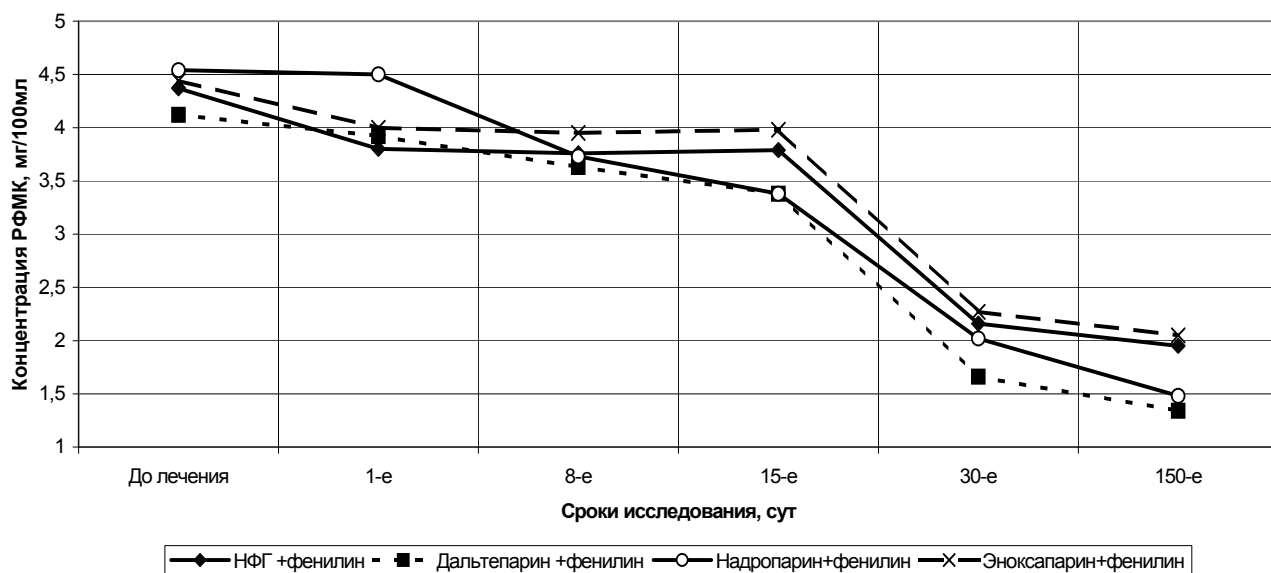


Рис. 4. Динамика концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в условиях проведения антитромбиновой терапии в сочетании с фенилином.

на 150-е сут. Важно отметить, что на 8-е сут ни в одной группе больных не было отмечено повышения концентрации РФМК. Это свидетельствует о том, что добавление антикоагулянта непрямого действия фенилина в схему лечения устраняет реактивацию тромботического процесса, то есть феномен «рикошета».

На рис. 5 представлена динамика активности антитромбина III у больных, леченных НФГ и НМГ. Из графика видно, что в группах больных, получавших низкомолекулярные гепарины, изменения в процессе лечения и дальнейшего наблюдения были однотипны. Сначала регистрировалось снижение активности антитромбина III, минимальный уровень которого был достигнут в первые сутки, причем во всех группах обследованных пациентов он не выходил за рамки нормальных значений.

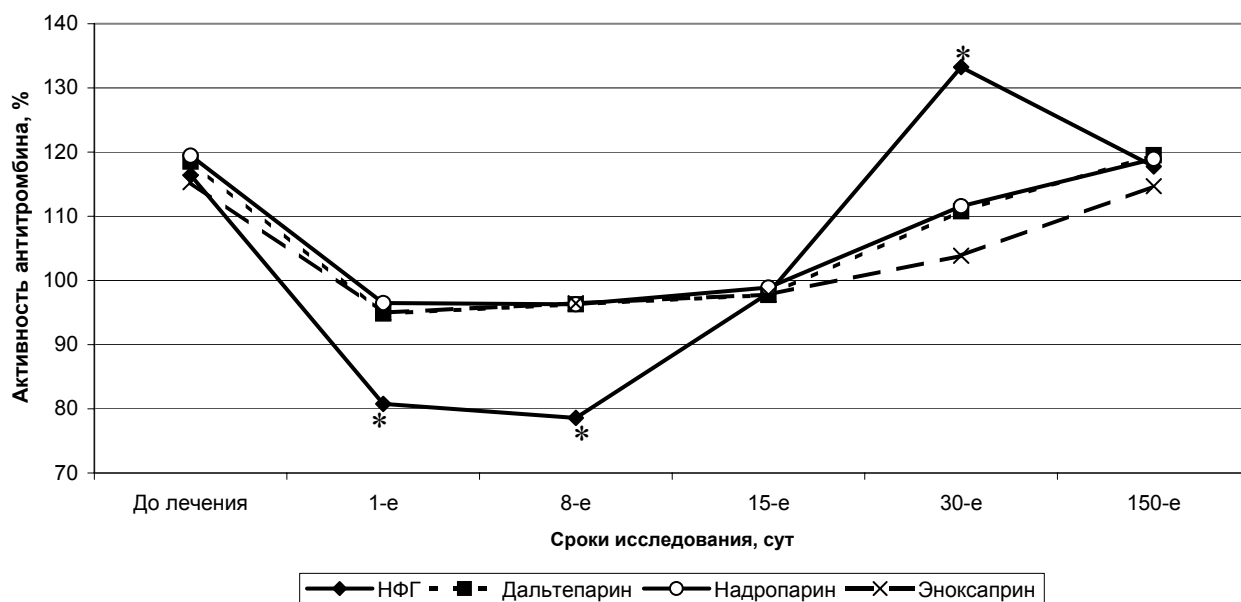


Рис. 5. Динамика активности антитромбина у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в условиях проведения антитромбиновой терапии.

* - достоверность различий исследуемого показателя в группах пациентов, получавших нефракционированный и низкомолекулярные гепарины, $p < 0,05$.

До 15-х сут активность антитромбина III практически не менялась, а затем (на 30-е и 150-е сут) отмечалось возрастание его активности до исходных значений. В группе пациентов, леченных НФГ, активность антитромбина III претерпевала похожие, но более выраженные изменения. Так, на 1-е и 8-е сут отмечалось резкое снижение величины этого показателя (до 78,56%). Следует отметить, что снижение активности антитромбина III было связано с тем, что у 45% больных она опускалась ниже нормальных показателей, в то время как у остальных пациентов оставалась в пределах нормы или незначительно сниженной. Падение активности АТ III на фоне лечения НФГ создает опасность тромботических осложнений, особенно у

больных с исходно низким уровнем АТ III. Этот эффект обусловлен интенсивным потреблением антитромбина III в процессе гепаринотерапии. На 15-е и 30-е сут было зарегистрировано возрастание активности антитромбина III, при этом на 30-е сут она значительно превышала исходное значение. Известно, что основным местом синтеза АТ III являются клетки паренхимы печени, но некоторое его количество синтезируется также эндотелием. Значительное количество АТ III депонируется в тканях. Предполагается, что депонированный белок может играть роль буфера, поддерживающего стабильный уровень АТ III в плазме. Скорее всего, возрастание активности антитромбина III на 30-е сут было связано с его выходом из депо. К 150-м сут активность антитромбина III снижалась до исходной. Динамика активности антитромбина III в группах больных, получавших комбинированную терапию, была похожей, так что добавление фенилина в схему лечения не повлияло на изменения этого показателя в течение всего периода наблюдения, хотя в литературе есть данные о том, что при лечении антивитаминами К уровень антитромбина III повышается.

Несмотря на интенсивную терапию, проводимую больным ОКС, активность КФК в первые сутки возрастала во всех группах обследованных нами пациентов. Поскольку повышение активности КФК является чувствительным маркером повреждения мышечной ткани и в том числе миокарда, то это явление можно связать, на наш взгляд, с продолжающимся тромбозом коронарной артерии, вызывающим ишемию и повреждение миокарда. С другой стороны, интенсивная терапия, множество инъекций могли привести к выходу фермента из мышечной ткани. Динамика активности АСТ и АЛТ в сыворотке крови больных, получавших разные виды антитромботической терапии, принципиально не различалась как в группах больных, леченных разными гепаринами, так и при добавлении фенилина в схему лечения. Во всех случаях активность АСТ и АЛТ возрастала, достигая максимальных значений к 8-м сут, а затем снижалась до исходных значений к 30-м сут наблюдения.

Состояние тромбоцитарного гемостаза у больных с ОКС без подъема сегмента ST в условиях проведения антитромбиновой терапии

В группе пациентов, получавших НМГ дальтепарин, были выявлены более низкие показатели агрегации тромбоцитов по сравнению с таковыми у пациентов, получавших НФГ. Из литературы известно, что влияние НФГ на агрегацию тромбоцитов неоднозначно. С одной стороны, инактивируя тромбин, он может уменьшать или предупреждать агрегацию тромбоцитов. С другой стороны, гепарин способен усиливать агрегацию тромбоцитов, вызванную другими индукторами (помимо тромбина), причем это свойство в определенной мере зависит от молекулярной массы – способность вызывать агрегацию тромбоцитов менее выражена у фракций НФГ с короткими мукополисахаридными цепями и низкой молекулярной массой. Наши данные свидетельствуют также, что у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST в условиях терапии низкомолекулярным гепарином (дальтепарином) отмечается менее выраженное стимулирующее воздействие на тромбоциты, чем при лечении нефракционированным гепарином.

Другая часть работы была посвящена сравнению некоторых дезагрегантов по их воздействию на тромбоциты у больных ОКС без подъема сегмента ST. Агрегация тромбоцитов исследовалась у 78 больных ОКС без подъема сегмента ST, получавших наряду с обычным лечением различные дезагреганты. Показатели агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ и адреналином, представлены в табл. 1. В группе пациентов до лечения дезагрегантами отмечалась гиперагрегация тромбоцитов при индукции АДФ (степень агрегации 71,5% при норме 50-60 %), а индуцированная адреналином агрегация соответствовала верхней границе нормы (66,6% при норме 50-68%). Аспирин получали 26 пациентов, у 6 из них была выявлена аспиринорезистентность по адреналининдуцированной агрегации тромбоцитов.

Таблица 1

Показатели агрегации тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от вида антиагрегантной терапии

Вид терапии (количество обследованных больных)	По кривой светопропускания		По кривой среднего размера агрегатов	
	Степень агрегации, %	Скорость агрегации, % в мин	Степень агрегации, отн. ед.	Скорость агрегации, отн. ед. в мин
До лечения (n=17)	$71,5 \pm 7,4$ $66,6 \pm 5,2$	$84,1 \pm 10,8$ $43,2 \pm 4,5$	$5,1 \pm 0,7$ $4,4 \pm 0,5$	$13,2 \pm 2,1$ $4,3 \pm 0,6$
Аспирин, эффективная терапия (n=20)	$39,0 \pm 4,6$ $21,8 \pm 2,4 *$	$65,9 \pm 5,7$ $14,7 \pm 1,6 *$	$5,5 \pm 0,4$ $4,5 \pm 0,5$	$13,2 \pm 0,9$ $3,9 \pm 0,6$
Аспирин, неэффективная терапия (n=6)	$58,1 \pm 13,8$ $82,4 \pm 6,5$	$68,3 \pm 13,4$ $59,0 \pm 9,6$	$4,9 \pm 0,9$ $5,3 \pm 1,1$	$11,2 \pm 2,9$ $6,0 \pm 1,4$
Кардиомагнил (n=17)	$41,7 \pm 4,5$ $23,4 \pm 2,8 *$	$62,9 \pm 6,7$ $15,0 \pm 2,6$	$4,8 \pm 0,6$ $4,0 \pm 0,5$	$10,8 \pm 1,8$ $3,2 \pm 0,5$
Плавикс (n=7)	$20,2 \pm 4,4 *$ $50,3 \pm 9,7$	$49,2 \pm 5,2$ $29,4 \pm 7,1 *$	$3,5 \pm 0,8$ $3,5 \pm 0,7$	$7,9 \pm 2,2$ $3,3 \pm 1,1$
Плавикс+ кардиомагнил (n=11)	$23,2 \pm 6,1 *$ $29,2 \pm 4,2 *$	$52,8 \pm 8,2$ $27,6 \pm 5,9$	$6,3 \pm 0,9$ $5,3 \pm 0,8$	$14,4 \pm 2,3$ $4,3 \pm 0,9$

Примечание: АДФ-индуцированная агрегация

Адреналининдуцированная агрегация

*- достоверность различий с показателями до лечения $p < 0,01$

То есть аспирин у этих больных не снижал агрегацию тромбоцитов, а следовательно, не оказывал ожидаемого терапевтического эффекта. Как видно из табл. 1, в группе пациентов с эффективной терапией аспирином АДФ-индуцированная агрегация оказалась незначительно сниженной (степень агрегации в среднем составляла 39,0%), в то время как адреналининдуцированная агрегация тромбоцитов была

существенно подавлена: степень агрегации в среднем по группе составляла 21,8%. Снижение степени агрегации в данном случае оказалась статистически достоверной ($p < 0,01$). Выявленный феномен мог быть связан с механизмом действия ацетилсалициловой кислоты (АСК) на агрегацию тромбоцитов. Известно, что АСК необратимо ингибирует фермент циклооксигеназу, селективно снижая синтез тромбоксана A_2 и угнетая реакцию высвобождения тромбоцитов, что отражается, в первую очередь, на снижении адреналининдуцированной агрегации.

В группе пациентов с неэффективной терапией аспирином АДФ-индуцированная агрегация была на верхней границе нормы (58,1%), а адреналининдуцированная агрегация значительно превышала нормальные показатели, то есть наблюдалась гиперагрегация тромбоцитов. Таким пациентам был назначен другой антиагрегантный препарат.

Важные данные были получены нами при применении кардиомагнила (фирма Никомед, Дания). Из 17 обследованных пациентов, принимавших этот препарат, не было выявлено ни одного случая аспиринорезистентности. Показатели агрегации тромбоцитов были сходны с таковыми в группе пациентов, получавших аспирин (эффективная терапия), степень агрегации по адреналининдуцированной агрегации оказалась достоверно сниженной по сравнению с исходными значениями. Трудно сказать, с чем была связана более высокая эффективность препарата, ведь кардиомагнил представляет собой соединение АСК с невсасываемым антацидом гидроокисью магния. Гидроокись магния добавлена в препарат для профилактики аспириноиндуцированных осложнений на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. В доступной нам литературе нет данных о дополнительных эффектах кардиомагнила на тромбоцитарный гемостаз, но результаты наших наблюдений свидетельствуют о преимуществе кардиомагнила перед аспирином.

Состояние тромбоцитарного звена гемостаза изучалось нами также у пациентов (7 человек) в условиях антиагрегантной терапии клопидогрелем (Плавикс фирмы SANOFI). Плавикс эффективно снижал АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов: светопропускание в среднем составляло 20,2% (достоверность $p < 0,01$ по сравнению с исходным уровнем), но при этом у части пациентов адреналининдуцированная агрегация оставалась на довольно высоком уровне (светопропускание 50,3%). Это объясняется, во-первых, механизмом действия клопидогреля, который селективно подавляет связывание аденозиндифосфата (АДФ) с его рецептором на тромбоците и активацию комплекса GPIIb/IIIa под действием АДФ, ингибируя таким образом агрегацию тромбоцитов. Для дополнительного воздействия на адреналининдуцированную агрегацию у части пациентов проводили комбинированную терапию: плавиксом с кардиомагнилом. Такой подход, благодаря разным механизмам воздействия этих препаратов на тромбоциты, позволил добиться наибольшего эффекта: светопропускание при воздействии АДФ и адреналина было снижено примерно в два раза по сравнению с нормой. Здесь следует отметить, что размеры агрегатов в этой группе пациентов были наиболее высокими по сравнению с таковыми у больных остальных групп сравнения. Возможно, это было связано со скрытой гиперагрегацией, подавленной используемыми препаратами.

Таким образом, контроль за применением антиагрегантов у больных с ОКС без подъема сегмента ST путем мониторинга функции тромбоцитов дает большие возможности для подбора наиболее эффективной индивидуализированной терапии.

Взаимосвязь характера воздействия на систему гемостаза антитромбиновых препаратов и их клинической эффективности у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST

Критерием окончания терапии в настоящем исследовании являлось отсутствие эпизодов стенокардии в течение не менее 48 часов. Поэтому длительность терапии гепаринами в исследуемых группах больных являлась показателем достижения стабилизации состояния пациентов. Проведенный корреляционный анализ показал наличие положительной связи между длительностью терапии гепаринами (более 8 дней) и частотой развития инфаркта миокарда у пациентов ($p < 0,05$), а также комбинацией неблагоприятных коронарных событий.

Нами проанализирована частота развития неблагоприятных коронарных событий: смерти, крупноочагового ИМ, рецидивов стенокардии, потребности в прямой реваскуляризации миокарда, а также «комбинированной конечной точки» на 8-е, 15-е, 30-е и 150-е сут после рандомизации. Частота развития неблагоприятных коронарных событий («комбинированной конечной точки») представлена в табл. 2.

Таблица 2

Частота развития комбинации неблагоприятных коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в условиях антитромбиновой терапии (в % от общего количества больных)

Препараты	Сроки исследования, сут			
	8-е	15-е	30-е	150-е
НФГ	15,8	24,8	29,7	40,4
НФГ+фенилин	4,8	4,8 *	9,5	14,3 *
Дальтепарин	13,8	19,6	27,5	36,4
Дальтепарин + фенилин	5,3	5,3 *	7,9 *	15,8 *
Надропарин	13,3	21,7	31,7	43,3
Надропарин + фенилин	0	0 *	4,2 *	20,8
Эноксапарин	14,1	28,1	37,5	48,4
Эноксапарин + фенилин	0	0 *	5,0 *	20,0 *

Примечание: * - достоверность различий $p < 0,05$ между группами больных, леченных одним препаратом и этим же препаратом в комбинации с фенилином.

Статистически значимых различий по частоте развития крупноочагового ИМ, рецидивов стенокардии, операций реваскуляризации и комбинации исходов в груп-

пах больных, леченных разными гепаринами, выявлено не было. Следовательно, по эффективности низкомолекулярные гепарины не отличаются от НФГ. В этой же таблице отражены также данные по частоте возникновения комбинации неблагоприятных событий в группах больных, получавших комбинированную антитромбиновую терапию. При попарном сравнении данных, полученных у пациентов этих групп, были выявлены статистически значимые различия. Так, у больных, леченных НФГ и фенилином, на 15-е и 150-е сут после рандомизации неблагоприятные коронарные события были зарегистрированы в 4,8 и 14,3% случаев, что оказалось достоверно меньше ($p < 0,05$), чем у больных, леченных только НФГ (24,8 и 40,4% соответственно).

Во всех группах больных, получавших комбинацию низкомолекулярного гепарина и фенилина, начиная с 15-х и до 150-х сут наблюдения регистрировалось достоверно меньше ($p < 0,05$) неблагоприятных коронарных событий, чем у больных, леченных только НМГ. Это свидетельствует о том, что дополнительный прием больными с ОКС антикоагулянта непрямого действия фенилина в течение 150 дней приводило к стабилизации их состояния. Особо подчеркнем, что благоприятный эффект фенилина был отсроченный, проявлялся только на 15-е сут и совершенно не отражался на длительности применения гепаринов. Это вполне объяснимо с точки зрения механизма антитромботического действия фенилина, в основе которого лежит подавление синтеза полноценных факторов свертывания в гепатоцитах, в результате чего возникает гипокоагуляция, препятствующая образованию тромбина.

В поисках предикторов неблагоприятного течения ОКС при поступлении больного в клинику и в процессе лечения нами был проведен анализ взаимосвязей между некоторыми лабораторными показателями и частотой развития крупноочагового ИМ, рецидивов стенокардии, операций реваскуляризации, комбинации исходов во всех лечебных группах. В итоге была выявлена положительная связь между повышенным уровнем РФМК на 8-е сут наблюдения ($\chi^2 = 41,3252$, $p < 0,001$) и частотой развития неблагоприятных коронарных событий.

Математическая модель для дифференцированного назначения гепаринов в зависимости от рассчитанного риска падения концентрации антитромбина III

Для создания математической модели было проведено сравнение эффективности лечения гепаринами 128 больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и проведена сравнительная оценка влияния терапии НФГ и эноксапарина на уровень АТ-III. В группе больных, получавших НФГ, на 8-е сут после начала его применения, было отмечено снижение активности АТ-III, а также увеличение стандартного отклонения от средней, что оказалось связано с увеличением размаха значений активности АТ-III в отличие от таковой у больных, получавших эноксапарин. Увеличение этого размаха было обусловлено тем, что у 45,3% пациентов происходило падение активности АТ-III в ответ на гепаринотерапию. Однако у таких больных исходное значение АТ-III могло быть и в пределах нормы. Чтобы определить, у каких пациентов можно предполагать такое снижение, был разработан способ расчета риска снижения активности АТ-III.

Для выявления самых значимых признаков был использован кластерный анализ. Были выбраны признаки, определяющие наибольшую объединяющую дистанцию между кластерами. Для проведения математической обработки фактического материала использовался пошаговый дискриминантный анализ. Выделены две группы пациентов: 1) имевших выраженное снижение активности АТ-III в крови при назначении НФГ, 2) не имевших выраженного снижения активности АТ-III в крови при назначении НФГ. В результате проведенного анализа была определена разделяющая функция. В нее вошли 5 клинических показателей: длительность заболевания ИБС, возраст, функциональный класс сердечной недостаточности, количество перенесенных ранее инфарктов миокарда, исходный уровень АТ-III.

Сначала определяют значения функции F:

$$F(x_1, \dots, x_6) = a * x_1 + b * x_2 + c * x_3 + d * x_4 + e * x_5 + x_6, \text{ где}$$

a – длительность заболевания ИБС, лет,

b – возраст пациента, лет,

c – функциональный класс сердечной недостаточности,

d – количество перенесенных ранее инфарктов миокарда,

e – исходная активность АТ-III в процентах;

в двух точках: X_1 с координатами $x_{11}=23,2534$; $x_{12}=13,9912$; $x_{13}=9,1334$; $x_{14}=0,23417$; $x_{15}=-0,0001252$; $x_{16}=-44,378$ и X_2 с координатами $x_{21}=22,6741$; $x_{22}=13,9621$; $x_{23}=9,1783$; $x_{24}=0,23316$; $x_{25}=0,004932$; $x_{26}=-39,568$; затем полученные значения функции в точке X_1 и значения функции в точке X_2 сравнивают, и при значении функции в точке X_1 больше значения функции в точке X_2 констатируют наличие риска падения активности АТ-III и назначают эноксапарин, а при значении функции в точке X_1 меньше значения функции в точке X_2 констатируют отсутствие риска падения активности АТ-III и назначают нефракционированный гепарин. Выявлено, что у пациентов, получавших НФГ и имевших падение активности АТ-III, количество неблагоприятных коронарных событий (74%) к 150-м сут достоверно ($p < 0,01$) больше, чем у пациентов с нормальной активностью АТ-III (32%). У пациентов, получавших эноксапарин, таких достоверных отличий обнаружено не было.

Таким образом, пациентам, имеющим риск снижения активности АТ-III, предпочтительнее назначать эноксапарин по сравнению с НФГ, так как это уменьшает частоту неблагоприятных событий. Разработанный нами способ определения дифференцированного назначения гепаринов больным с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST прост в применении и позволяет достичь новых положительных результатов: понижения риска возникновения острого тромбоза коронарных артерий и развития неблагоприятных коронарных событий, повышения эффективности лечения. Данная математическая модель была разработана для одного из низкомолекулярных гепаринов – эноксапарина. Как показано выше, динамика активности АТ-III была одинаковой у больных, получавших эноксапарин, надропарин и дальтепарин. Это позволяет экстраполировать предложенную модель на два других НМГ. При высоком риске снижения активности АТ-III в процессе гепаринотерапии мы рекомендуем применять один из НМГ – эноксапарин, надропарин или дальтепарин.

ВЫВОДЫ

1. Повышение концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов и возрастание агрегационной способности тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST свидетельствует об активации локальных процессов тромбообразования, повышающих риск развития неблагоприятных коронарных событий.
2. Развивающееся у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в условиях проведения антитромбиновой терапии угнетение системы плазменного гемостаза (снижение концентрации фибриногена на 1-е сут и растворимых фибрин-мономерных комплексов на 15-е сут) не зависит от разновидности применяемых низкомолекулярных гепаринов и способно ограничивать рост тромба, снижая тем самым риск развития неблагоприятных коронарных событий.
3. Степень угнетения синтеза полноценных факторов свертывания (двукратное увеличение международного нормализованного отношения на 8-е -15-е сут) у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в условиях проведения комбинированной антитромбиновой терапии не зависит от разновидности применяемых гепаринов в сочетании с антикоагулянтом непрямого действия (фенилином). Фенилин предотвращает развитие «эффекта рикошета», проявляющегося при отмене гепаринов активацией системы плазменного гемостаза (увеличение концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов на 8-е сут).
4. Активация агрегационной способности тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при лечении нефракционированным гепарином более выражена, чем при применении дальтепарина.
5. Активность креатинфосфокиназы и аминотрансфераз у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST соответствует физиологической норме и закономерно возрастает в первую неделю проведения антитромбиновой терапии.
6. Возрастание концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов в плазме свыше 3,5 мг/100 мл на 8-е сут проведения антитромбиновой терапии у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST сопряжено с увеличением частоты возникновения неблагоприятных коронарных событий (смерть, инфаркт миокарда, рецидивы стенокардии).
7. При выборе антитромботической терапии следует учитывать рассчитанный риск падения активности антитромбина III: пациентам, имеющим высокий риск, предпочтительнее назначать низкомолекулярные гепарины, при отсутствии такового – нефракционированный гепарин.

**СПИСОК РАБОТ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Опыт применения фрагмина при лечении больных с нестабильной стенокардией и мелкоочаговым инфарктом миокарда. Материалы международной научной конференции «Атеротромбоз – проблема современности». М 1999. С.95 – 96. (Попонина Т.М., Антипов С.И., Капилевич Н.А., Марков В.А.)
2. Сравнительная эффективность фрагмина и нефракционированного гепарина в лечении острых коронарных синдромов. Российский кардиологический журнал. Тезисы докладов VI Всероссийского съезда кардиологов. М 1999; №4- Приложение. С.130. (Попонина Т.М., Антипов С.И., Капилевич Н.А., Зименко В.С., Староха Е.А., Марков В.А.)
3. Сравнение эффективности и безопасности лечения фрагмином и нефракционированным гепарином больных с острым коронарным синдромом. Сборник научных трудов «20 лет факультету усовершенствования специалистов СГМУ». Томск 1999. С. 84 – 86. (Попонина Т.М., Антипов С.И., Капилевич Н.А., Зименко В.С., Староха Е.А., Марков В.А.)
4. Сравнение эффективности фрагмина и нефракционированного гепарина в лечении острых коронарных синдромов. В сб. Актуальные проблемы современной клиники. ч. I. Красноярск 2000. С.88 – 90. (Попонина Т.М., Антипов С.И., Капилевич Н.А., Староха Е.А., Марков В.А.)
5. Нефракционированный гепарин и низкомолекулярный гепарин фрагмин в контексте современного лечения острого коронарного синдрома. Материалы V Всероссийской конференции «Тромбозы, геморрагии, ДВС-синдром. Проблемы лечения». М 2000. С.135 – 136. (Попонина Т.М., Антипов С.И., Староха Е.А., Капилевич Н.А., Марков В.А.)
6. Сравнение эффективности нефракционированного гепарина в зависимости от способов введения в лечении острого коронарного синдрома. Актуальные вопросы кардиологии. Материалы конференции. Томск, 2000. С.111. (Попонина Т.М., Антипов С.И., Староха Е.А., Зименко В.С., Капилевич Н.А., Шиканков В.А., Марков В.А.)
7. Гепарины в лечении нестабильной стенокардии и мелкоочагового инфаркта миокарда. Актуальные проблемы кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии. Сб. тезисов 4-й ежегодной научной сессии Кемеровского кардиологического центра СО РАМН. Кемерово 2000. С.59 – 60. (Попонина Т.М., Антипов С.И., Староха Е.А., Кавешников В.С., Кистенева И.В., Капилевич Н.А., Марков В.А.)
8. Дальтепарин в лечении острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. Новые технологии и особенности организации кардиохирургической помощи в условиях Севера. Материалы межрегиональной научно-практической конференции. Сургут 2000. С.47. (Попонина Т.М., Марков В.А., Антипов С.И., Капилевич Н.А.)
9. Гепарины в лечении острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. // Тромбоз, гемостаз и реология. 2001; 1(5). С.106 – 107. Материалы VI национальной конференции «Атеротромбоз и артериальная гипертензия». Москва 2001 (Попонина Т.М., Марков В.А., Антипов С.И., Староха Е.А., Капилевич

- Н.А.)
10. Сравнительная эффективность низкомолекулярных гепаринов (фрагмина, клексана) и нефракционированного гепарина в лечении острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. Острый коронарный синдром: проблемы патогенеза, диагностики, классификации, терапии. Тезисы докладов. Томск 2001. С.42 – 43. (Попонина Т.М., Марков В.А., Антипов С.И., Староха Е.А., Капилевич Н.А.)
 11. Опыт лечения фрагмином больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. VII Сибирская научно-практическая конференция по актуальным вопросам консервативной и инвазивной кардиологии. Красноярск 2002. С.150-151. (Попонина Т.М., Антипов С.И., Капилевич Н.А., Марков В.А.)
 12. Влияние гепаринов на состояние системы гемостаза у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. X Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Тезисы докладов. М. 2003. С.319. (Попонина Т.М., Капилевич Н.А., Марков В.А.)
 13. Сравнение эффективности дальтепарина и сочетания его с фенилином при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST. Международная конференция, посвященная 10-летию со дня основания Всероссийской Ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудистой стенки. Приложение к журналу №2 «Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов». М. 2003. С.76-77. (Попонина Т.М., Капилевич Н.А., Уфимцева Н.Н., Марков В.А.)
 14. Раннее применение вазилипа у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Омский научный вестник. 2003, Т.24, №3, С.131-133 (Попонина Т.М., Кистенева И.В., Капилевич Н.А., Марков В.А.)
 15. Вазилип в лечении острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003, Т.2, №3, С. 262-263. (Попонина Т.М., Кистенева И.В., Капилевич Н.А., Марков В.А.)
 16. Влияние дальтепарина и нефракционированного гепарина на динамику показателей коагулограммы у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Научно-практический журнал «Кардиология СНГ» 2003; №1, С.237. (Попонина Т.М., Антипов С.И., Капилевич Н.А., Марков В.А.)
 17. Влияние гепаринов на состояние системы гемостаза у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. // Сибирский медицинский журнал 2003; №1-2. С.73-76. (Попонина Т.М., Капилевич Н.А., Марков В.А.)
 18. Случай острого инфаркта миокарда в результате комбинированной тромбофилии // Сибирский медицинский журнал 2003; Т.18, № 3. С.58-60. (Рябов В.В., Столяров В.А., Герболинская Т.А.)
 19. Опыт лечения вазилипом больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. // Сибирский медицинский журнал 2003; №4. С.20-23. (Попонина Т.М., Кистенева И.В., Капилевич Н.А., Марков В.А.)
 20. Способ определения дифференцированного назначения гепаринов больным с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Патент на изобретение №2225617 от 10.03.2004. (Попонина Т.М., Староха Е.А., Марков В.А., Карпов Р.С., Капилевич Н.А.)

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АДФ – аденозиндифосфат
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АНД – антикоагулянты непрямого действия
АСК – ацетилсалициловая кислота
АСТ - аспаратаминотрансфераза
АТ-III – антитромбин III
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
КФК - креатинфосфокиназа
МНО - международное нормализованное отношение
НМГ – низкомолекулярные гепарины
НС – нестабильная стенокардия
НФГ – нефракционированный гепарин
ОКС – острый коронарный синдром
РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы
ФГ – фибриноген
ЭКГ - электрокардиограмма
ST-сегмент – сегмент на электрокардиограмме от окончания зубца S до начала зубца T

Подписано в печать 23 апреля 2004 г. Заказ № _____ Тираж 100 экз.
Усл.печ.листов 1,0. Печать на ризографе.
Отпечатано в полиграфической лаборатории Томского государственного
университета систем управления и радиоэлектроники.
634050, г. Томск, проспект Ленина, 40.