

16. Hank Juo S, Lin H, Rundek T, Sabala E. Genetic and Environmental Contributions to Carotid Intima-Media thickness and obesity phenotypes in the Northern Manhattan Family Study. *Stroke*. 2004;35:2243–7.

17. Joseph L, Izzo Jr. Hypertension primer. The essentials of high blood pressure. Basic science, population science, and clinical management. 2012.

18. Nilsson Peter. Early vascular aging as a clinical model for understanding cardiovascular risk. *Internal Medicine*. 2008;5–6(11–12):112–7.

19. Ratchford E, Lorenzo VD, McClendon MS. Short-Term Effect of Atorvastatin on Carotid Artery Elasticity. A Pilot Study. *Stroke*. 2011;42:3460–4.

20. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;48:93–111.



УДК 616.12-005.4:612.115:615.225

**Т.А. Хомазюк,
Л.І. Новоженіна,
А.Е. Левих,
С.І. Крижанівська,
В.І. Гриценко**

ИЗУЧЕНИЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ГЕНЕРИКОВ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины
кафедра пропедевтики внутренней медицины
(зав. – д. мед. наук, проф. Т.А. Хомазюк)
кафедра фармакологии, клинической фармакологии и фармакоэкономики
(зав. – д. мед. наук, проф. В.И. Мамчур)
ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49044, Украина
SE "Dnipropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine"
Dzerzhinsky Str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: m.mila.5@mail.ru

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, антитромбоцитарное средство, лоспирин
Key words: coronary artery disease, antithrombotic agent, lospirin

Реферат. Дослідження антитромботичної ефективності, безпеки та переносимості генериків ацетилсаліцилової кислоти у хворих з ішемічною хворобою серця. Т.А. Хомазюк, Л.І. Новоженіна, А.Е. Левих, С.І. Крижанівська, В.І. Гриценко. Метою дослідження було вивчення антитромботичної ефективності, безпеки та переносимості препарату Лоспірин[™] у пацієнтів з ІХС. У дослідженні взяли участь 50 пацієнтів (32 чоловіки і 18 жінок) віком 40–65 років і тривалістю захворювання від 3 до 27 років, які впродовж 28 днів, окрім базисної терапії, як антитромбоцитарний засіб приймали 1 таблетку Лоспірину[™] (75 мг) на добу. Оцінювалися загальноклінічні дані, гемодинамічні параметри, лабораторні показники аналізів крові, сечі й агрегантного стану плазми крові. За період застосування досліджуваного препарату побічних явищ/реакцій зареєстровано не було. Переносимість препарату Лоспірин[™] була задовільною у 100% пацієнтів. Прийом препарату протягом 28 днів показав гарні антиагрегантні властивості у 90% хворих на ІХС.

Abstract. The study of antithrombotic efficacy, safety and tolerability of aspirin generic in patients with coronary heart disease. T.A. Khomaziuk, L.I. Novozhenina, A.E. Levykh, S.I. Kryzhanovska, V.I. Hrytsenko. The aim of the study was to investigate the antithrombotic efficiency, safety and tolerance of Lospirin[™] in patients with coronary artery disease. The study involved 50 patients (32 men and 18 women) aged 40–65 years with disease duration from 3 to 27 years, receiving daily one tablet of Lospirin[™] (75 mg) for 28 days as an antiplatelet agent in addition to basic therapy. General clinical data, hemodynamic parameters, laboratory results of blood tests, urine and agregant state of blood plasma were assessed. During the period of drug application side effects/reactions were not registered. Tolerance of Lospirin[™] was satisfactory in 100% of patients. Drug intake for 28 days gave good antiplatelet results in 90% of patients with coronary artery disease.

В современной кардиологии ацетилсалициловая кислота (АСК) является золотым стандартом антитромбоцитарной терапии, доказав неоспоримые преимущества в качестве эффективного средства для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и обусловленной ими смерти.

На основании результатов крупнейшего мета-анализа АТТС (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2009), включившего 16 исследований по вторичной профилактике с участием около 17 тысяч больных с инфарктом миокарда, инсультом и транзиторной ишемической атакой в анамнезе, показано, что лечение низкими дозами аспирина статистически достоверно снижает риск крупных коронарных событий (инфаркта миокарда, внезапной коронарной смерти) на 20%, нефатального инфаркта миокарда – на 31%, смерти, связанной с коронарной патологией, – на 13%, ишемического инсульта – на 22%, сосудистой смерти на 9% и тяжелых сосудистых событий – на 19% [14].

Применение АСК обуславливает не только существенное снижение риска кардиоваскулярных событий, но и достоверное уменьшение смертности от любых причин (на 18%) [4].

В отношении безопасности применения АСК в известном исследовании CAPRIE (1996), охватившем около 20 тыс. пациентов, не было выявлено достоверной разницы между риском побочных явлений, вызванным приемом АСК (325 мг/сут) и клопидогреля, в то время как экономическая доступность лечения АСК остается на порядок выше [15].

Современные международные рекомендации убедительно аргументируют (класс доказательности IA) назначение АСК кардиологическим пациентам высокого риска как препарата первой линии для вторичной профилактики кардиоваскулярных событий и смерти.

Для эффективной и безопасной антитромбоцитарной терапии предпочтителен либо оригинальный препарат АСК, либо генерик, доказавший свою био- и терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату. На фармацевтическом рынке Украины сегодня представлено более 15 препаратов АСК с не всегда убедительной «клинической репутацией». Такое «разнообразие» затрудняет выбор и врача, ориентированный, в первую очередь, на безопасность лекарственного препарата, и пациента, чаще основывающийся на финансовой составляющей назначений лечащего врача, а также «подсказках» (не всегда обоснованных) клинического фармацевта в аптеке.

Целью данного исследования явилась оценка антитромботической эффективности, безопасности и переносимости препарата Лоспирин™, (кишечнорастворимые таблетки, покрытые оболочкой, производства фармацевтической компании «Кусум», содержащие 75 мг АСК в 1 таблетке) у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией.

Данное клиническое исследование проводилось как открытое, проспективное, несравнительное в соответствии с требованиями Государственного экспертного центра МЗ Украины [1].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 50 амбулаторных пациентов (32 мужчины и 18 женщин) в возрасте 40-65 лет с диагнозом ИБС и длительностью заболевания от 3 до 27 лет, у 26 (52%) – в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) и контролируемым антигипертензивными препаратами АД. Все они состояли на диспансерном учете по поводу хронического течения ИБС: стабильной стенокардии напряжения III ФК и АГ II стадии, 1-2 степени (у 18-ти пациентов – 1 степени (36%) и у 8-ми (16%) – 2 степени). У 4-х (8%) пациентов подтвержден перенесенный инфаркт миокарда. Диагноз установлен в соответствии с рекомендациями УАК (2008) и критериями приказа №436 МЗ Украины. Критерием включения в исследование было отсутствие в программе лечения антиагрегантных препаратов (по различным причинам: нежелание/неосведомленность пациента, обострение течения АГ, отсутствие назначений) в течение не менее 2-х недель.

Не включали в исследование пациентов с сердечной недостаточностью III-IV ФК по NYHA, тяжелыми нарушениями ритма сердца, повышенной чувствительностью к АСК и другим салицилатам, геморрагическим диатезом и тромбоцитопенией, печеночной недостаточностью, бронхиальной астмой, другими сопутствующими заболеваниями или острыми состояниями, наличие которых могло повлиять на результаты исследования. В ходе исследования не назначали другие антиагрегантные препараты, глюкокортикостероиды, НПВС, антациды и прочие средства, которые могли повлиять на параметры антитромбоцитарной активности изучаемого генерика АСК.

На этапе скрининга пациентам проводили ФЭГДС для исключения тех, у кого имели место признаки эрозивно-язвенного поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта. У 6 (12%) больных выявили, однако,

дуоденогастральный рефлюкс и у 30 (60%) – очаговую поверхностную гастропатию, что не является противопоказанием для приема препарата АСК.

Все пациенты получали базисную терапию как ИБС, так и АГ согласно международным стандартам и приказу №436 МЗУ (иАПФ/блокаторы АП, БКК, β-адреноблокаторы, нитраты, статины и др.). Коррекцию базисного медикаментозного лечения проводили только во время вводного периода в течение 2-х недель. В соответствии с дизайном исследования во время Визита-1 проводили забор крови для биохимического исследования агрегационных свойств крови и назначали препарат АСК - Лоспирин™ в дозе 1 таблетка в сутки, после ужина, на 28 дней. Таблетку больные принимали целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Мониторинг физикальных данных, а также результатов инструментальных и лабораторных методов исследования проводили на 7-й (Визит-2) и 28-й день (Визит-3) приема изучаемого препарата.

В ходе исследования анализировали динамику общего состояния больного, данных офисного артериального давления (АД), числа сердечных сокращений (ЧСС), наружной графики ЭКГ, общеклинического анализа крови и мочи, показателей агрегантного состояния плазмы крови (содержание тромбоцитов в крови; степень, время и скорость агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном и АДФ [8]; фактор Виллебранда; время кровотечения по Дьюке), содержание основного метаболита тромбосана А2 (11-дегид-

ро-тромбосан В2) и креатинина в суточной моче, состояние слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта по данным ФЭГДС.

Статистическую обработку проводили с помощью компьютерной программы «StatPlus 2006 Professional» и с использованием t-критерия Стьюдента [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характер основных жалоб у обследуемых больных соответствовал клинической симптоматике ИБС: стабильной стенокардии напряжения III ФК и контролируемой комплексной терапией антигипертензивными препаратами АГ 1-2 степени в пределах целевых значений АД. Типичный стенокардитический синдром отмечали 38 пациентов, атипичный - 7, у 5 – эквивалентом была одышка.

По данным ЭКГ-исследования признаки хронической коронарной недостаточности выявили у 22-х (44%) больных, рубцовые изменения после перенесенного инфаркта миокарда у 4-х (8%) больных, у 11 пациентов - эпизоды безболевого ишемии миокарда. Аритмии – регистрировали у 27 пациентов, в основном – эпизодические предсердные и чаще желудочковые экстрасистолы.

Клинически значимые отклонения лабораторных показателей общеклинической и биохимической панелей отсутствовали. В соответствии с целью работы изучали показатели исходного агрегантного состояния крови у всех обследованных пациентов (табл.1).

Таблица 1

Показатели агрегантного состояния крови у обследованных до лечения (M±m)

Показатели	Значения (n=50)
Проба Дьюке, мин, с, M±m	2,43±0,07
Степень агрегации, %, P±m	84,18±14,59
Время агрегации, мин., M±m	8,53±0,20
Скорость агрегации за 30 с, %/мин., P±m	8,89±1,90
Количество тромбоцитов, тыс./мкл, M±m	182,7±14,98
Фактор Виллебранда, %, P±m	184,94±8,05

Креатинин суточной мочи составил $179,9 \pm 6,95$ мкмоль/кг/сут. При проведении ИФА уровень 11-дегидро-тромбосан В₂ в суточной моче равнялся $659,2 \pm 54,28$ пг/мг.

В процессе лечения отмечена положительная динамика по уменьшению интенсивности субъективных симптомов у пациентов со стабильной

стенокардией напряжения и изменением класса по NYHA на II ФК (36 человек – 72%), по-видимому, с ростом приверженности к лечению, исполнительности в рекомендациях врача, адекватности комплексной базисной терапии. Динамика количества принимаемого нитроглицерина в сутки представлена на рисунке. 1.

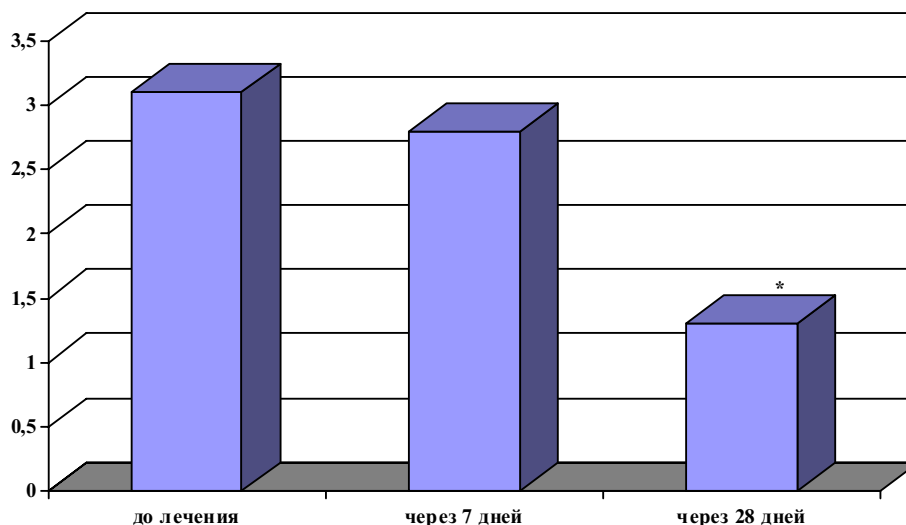


Рис. 1. Динамика количества принимаемых таблеток нитроглицерина в сутки у больных со стабильной стенокардией напряжения III ФК

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно показателей до начала лечения

Параметры основных гемодинамических показателей у обследуемых пациентов имели стабильную динамику и даже тенденцию к снижению в пределах высокого нормального АД (в среднем систолическое АД снизилось на 4,6 мм рт. ст., диастолическое АД на 2,6 мм рт. ст.).

При динамической оценке ЭКГ-данных у 8-ми пациентов (16%) регистрировали нормализацию графики фазы реполяризации.

За время наблюдения статистически значимых изменений со стороны показателей гемограммы периферической крови и общего анализа

мочи у обследуемых пациентов после 28-дневного приема препарата Лоспирин™ выявлено не было.

У всех пациентов регистрировали нормальные показатели креатинина в суточной моче с тенденцией к его снижению (табл. 2). Клинически значимые побочные эффекты и неблагоприятные изменения лабораторных показателей крови и мочи в динамике наблюдения отсутствовали, что свидетельствовало о хорошей переносимости и безопасности 28-дневного применения исследуемого препарата Лоспирин™.

Таблица 2

Динамика показателей креатинина в суточной моче у обследованных больных (n=50)

Показатели	Креатинин, мкмоль/кг/сут
До лечения	
Среднее значение, $M \pm m$	179,9 ± 6,95
Через 28 дней	
Среднее значение, $M \pm m$	147,6 ± 3,98
% отклонения от исходного уровня	-17,92
Уровень значимости, p	0,00023

Для оценки антиагрегантной эффективности препарата Лоспирин™ изучались время кровотечения по Дьюке, показатели оптической агрегометрии, количественное определение 11-де-

гидро-тромбоксана V_2 в суточной моче методом конкурентного ИФА. Полученные данные представлены в таблицах 3 и 4.

**Динамика показателя времени кровотечения по Дьюке
у обследованных больных (n=50)**

Показатели	Время кровотечения, мин.
До лечения	
Среднее значение, M±m	2,43±0,07
Через 28 дней	
Среднее значение, M±m	4,00±0,24
% отклонения от исходного уровня	+64,83
Уровень значимости, p	0,0000006

Согласно полученным данным, препарат Лос-пирин™ в дозе 1 табл. (75 мг) в сутки в течение 28 дней увеличивает время кровотечения по Дьюке в 1,65 раза, причем средние значения

этого показателя остаются в пределах нормы, что указывает на эффективность препарата и его безопасность.

**Динамика основных показателей, полученных при проведении
оптической агрегометрии у обследованных больных(n=50)**

Показатели		До лечения	Через 7 дней			Через 28 дней		
		M±m	M±m	% откл.	p	M±m	% откл.	p
Степень агрегации тромбоцитов, %	I	84,18±14,59	32,55±5,72	-61,3	0,001	25,35±10,44	-69,9	0,001
	II	75,94±17,21	43,25±5,72	-43,0	0,02	38,16±2,15	-49,7	0,007
Скорость агрегации тромбоцитов, %/мин	I	28,89±3,9	9,89±1,41	-65,8	0,003	7,16±1,65	-75,2	0,001
	II	46,18±4,79	27,22±2,38	-41,1	0,03	23,37±2,9	-49,4	0,01
Время агрегации тромбоцитов, мин	I	8,53±0,21	8,24±0,43	-3,41	0,55	8,33±0,49	-2,34	0,68
	II	5,08±0,71	6,06±0,49	+19,2	0,27	7,47±0,49	+46,9	0,009
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %		2,08±0,32	1,86±0,43	-10,7	0,68	0,71±0,15	-65,8	0,001
Количество тромбоцитов тыс/мкл		182,7±14,98	194,7±11,04	+6,59	0,52	164,49±8,88	-9,98	0,31
Фактор Виллебранда, %		184,9±8,05	188,1±8,29	+1,74	0,79	189,47±16,22	+2,45	0,81

Примечания: I – коллаген-индуцированная оптическая агрегометрия; II – АДФ-индуцированная оптическая агрегометрия.

При анализе данных агрегатограмм в динамике прослеживалось снижение степени и скорости индуцированной агрегации тромбоцитов. Причем, если для коллаген-индуцированной агрегации было характерно практически полное угнетение процесса агрегации тромбоцитов (до -75%) на фоне 28-дневного лечения препаратом Лоспирин™, то для АДФ-индуцированной агрегации было отмечено менее выраженное изменение исследуемых показателей (до -50%), что свидетельствовало о нарушении вторичной волны агрегации, которая, в свою очередь, отображала процесс высвобождения содержимого гранул тромбоцитов. Также наблюдали увеличение времени максимума агрегации (при использовании в качестве индуктора АДФ), что указывало на замедление процесса активации тромбоцитов, вызванное нарушением их функциональной активности. Спонтанная агрегация тромбоцитов уменьшилась практически на 65% по сравнению с показателями до начала лечения препаратом Лоспирин™.

Таким образом, результаты оптической агрегометрии и определение стабильных метаболитов тромбосана А₂ в моче показали, что применение препарата Лоспирин™ в течение 4 недель угнетает функциональную активность тромбоцитов на 50-80%. У 10% пациентов наблюдалось отсутствие антиагрегантного эффекта, что соответствует статистическим данным по применению АСК у кардиологических больных.

Активность фактора Виллебранда и количество тромбоцитов в периферической крови достоверно не изменились. Это свидетельствовало об отсутствии влияния АСК на данные звенья сосудисто-тромбоцитарного компонента гемостаза.

Результаты исследования содержания основного метаболита тромбосана А₂ в моче – 11-дегидро-тромбосана В₂ – показали (табл.5), что препарат Лоспирин™ снижает почечную экскрецию данного вещества более чем на 80%. Это свидетельствует о существенном угнетении эндогенной продукции тромбосана А₂ и, соответственно, уменьшении его активирующего влияния на тромбоциты, особенно на вторую фазу агрегации, которая характеризуется высвобождением содержимого тромбоцитарных гранул (серотонин, аденозин дифосфат, тромбоцитарные факторы), что приводит к уменьшению их адгезии и агрегации, уменьшению аутокаталитической активации, т.е. формированию антиагрегантного эффекта.

У 5-ти пациентов (10%) не было отмечено существенных изменений показателей агрегато-

грамм, что, возможно, указывает на аспирино-резистентность. Полученные результаты согласуются с данными литературы по применению АСК у кардиологических пациентов.

Таблица 5

Динамика показателя содержания 11-дегидро-тромбосана В₂ в суточной моче у обследованных больных (n=50)

Показатели	11-дегидро-тромбосан В ₂ , пг/мг
До лечения	
Среднее значение, М±m	659,2±54,28
Через 28 дней	
Среднее значение, М±m	128,3±14,10
% отклонения от исходного уровня	-80,54
Уровень значимости, p	< 0,0001

Таким образом, включение препарата Лоспирин™ в программу комплексной терапии в течение 28 дней свидетельствовало о его удовлетворительных антиагрегантных свойствах у 90% пациентов с ИБС.

По результатам контрольной ФЭГДС у 30 (60%) больных с очаговой поверхностной гастропатией не выявили отрицательной динамики морфологической структуры слизистой верхних отделов ЖКТ.

За период исследования побочных явлений/реакций и преждевременного выхода пациентов из исследования зарегистрировано не было.

ВЫВОДЫ

1. Результаты клинического исследования позволяют рекомендовать генерик АСК – препарат Лоспирин™ как эффективное антиагрегантное и безопасное средство в комплексном лечении пациентов с ИБС.

2. Благодаря кислотоустойчивой кишечнорастворимой оболочке активная субстанция Лоспирин™ высвобождается не в желудке, а в щелочной среде тонкого кишечника, что снижает частоту побочных эффектов со стороны слизистой оболочки желудка.

3. Препарат хорошо переносится больными и не вызывает побочных реакций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алябьева В.М. Требования к протоколу клинического испытания / В.М. Алябьева // Материалы науч.-практ. семинара «Клинические испытания лекарственных средств и фармаконадзор в Украине». – К.: Авиценна, 2001. – С. 17 – 29.
2. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 285 с.
3. Братусь В.В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, клиника, лечение / В.В. Братусь, В.А. Шумаков, Т.В. Талаева. – К.: Четверта хвиля, 2004.–576 с.
4. Воронков Л.Г. Аспирин: высокие стандарты антитромбоцитарной терапии / Л.Г. Воронков, Е.А. Коваль //Здоров'я України. – 2007. – № 7. – С.48-49.
5. Воронков Л.Г. Тромбоэмболические осложнения у больных с сердечной недостаточностью / Л.Г. Воронков, Н.А. Ткач // Укр. кардіол. журнал. – 2002. – № 5. – С. 107-112.
6. Грибаускас П.С. Антикоагулянты непрямого действия / П.С. Грибаускас // Укр. кардіол. журнал. – 2002. – Додаток 2. – С. 15-31.
7. Ефремова О.А. Связь между показателями коагулограммы и эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме / О.А. Ефремова, И.Н. Гунько // Укр. терапевт. журнал. – 2005. – № 8. – С. 65-67.
8. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / В.П. Балуда, З.С. Баркаган, Е.Д. Гольдберг [и др.]. – Томск, 1980. – 308 с.
9. Перегудов Ф.И. Основы системного анализа: учеб. – 2-е изд., доп. / Ф.И. Перегудов, Ф.П. Тарасенко. – Томск: Изд-во НТЛ, 1997. - 396с.
10. Пособие по изучению адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов / А.Л. Берковский, С.А. Васильев, Л.В. Жердева [и др.]. – М., 2001. – 29 с.
11. Проблемы и перспективы использования методов тромбоцитарной агрегатометрии в клинической практике: материалы науч.-практ. конф. – Минск, 2000. – 47 с.
12. Стефанов А.В. Руководство по клиническим испытаниям лекарственных средств / А.В. Стефанов, В.И. Мальцев, Т.К. Ефимцева. – К.: Авиценна, 2001. – 426 с.
13. Терещенко А. Аспирин: новости конгресса Европейского общества кардиологов (ESC-2012) 25-29 августа, г. Мюнхен, Германия // Здоров'я України. – 2012. – № 6(26). – С.6.
14. 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.
15. CAPRIE steering committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // Lancet. – 1996. – Vol. 348. – P. 1329–39.

REFERENCES

1. Alyab'eva VM. The requirements for clinical trial protocol. Proceedings of the Workshop «Clinical trials of medicines and pharmacovigilance in Ukraine». Kiev: Avitsenna. 2001;17-29.
2. Barkagan ZS, Momot AP. Diagnosis and treatment of hemostatic disorders controlled. Moscow: N'yudiamed; 2001:285.
3. Bratus' VV, Shumakov VA, Talaeva TV. Atherosclerosis, coronary heart disease, acute coronary syndrome: pathogenesis, diagnosis, clinical features, treatment. Kiev: Chetverta khvilya; 2004:576.
4. Voronkov LG, Koval' EA. Aspirin: high standards of antiplatelet therapy. Zdorov'ya Ukraini. 2007;7:48-49.
5. Voronkov LG, Tkach NA. Thromboembolic events in patients with heart failure. Ukr. kardiolog. zhurn. 2002;5:107-12.
6. Gribauskas PS. Anticoagulants of indirect action. Ukr. kardiolog. zhurn. 2002;2:15-31.
7. Efremova OA, Gun'ko IN. Association between coagulation and endothelial dysfunction in acute coronary syndrome. Ukr. terapevt. zhurn. 2005;8:65-67.
8. Baluda VP, Barkagan ZS, Gol'dberg ED etc. Laboratory Methods of hemostasis. Tomsk; 1980:308.
9. Peregudov FI, Tarasenko FP. Fundamentals of Systems Analysis: Studies. 2nd edition, enlarged. Tomsk: NTL; 1997:396.
10. Berkovskiy AL, Vasil'ev SA, Zherdeva LV, etc. Handbook for the Study of adhesion-platelet aggregation. Moscow; 2001:29.
11. Problems and prospects for the use of platelet agregatometrii methods in clinical practice. Proceedings of the conference. Minsk; 2000:47.
12. Stefanov AV, Mal'tsev VI, Efimtseva TK. Guidelines for clinical trials of drugs. K.: Avitsenna; 2001:426.
13. Tereshchenko A. Aspirin: the news of the Congress of the European Society of Cardiology (ESC-2012) 25-29 August, Munich, Germany . Zdorov'ya Ukraini. 2012;6(26):6.
14. 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;324:71-86.
15. CAPRIE steering committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 1996;348:1329-39.

