

Состояние системы гемостаза у пациентов с гипертонической болезнью II стадии и коррекция выявленных нарушений

Кафедра внутренних болезней и эндокринологии Челябинской государственной медицинской академии

e-mail: Luda_sigidova@mail.ru

Реферат

Целью работы явилось изучение системы гемостаза при гипертонической болезни II стадии и коррекция выявленных нарушений при помощи сулодексида. Обследованы 78 пациентов с гипертонической болезнью II стадии. Система гемостаза больных гипертонической болезнью II стадии характеризуется тромбофилическим состоянием. Применение препарата Вессел Дуэ Ф у больных гипертонической болезнью приводит к снижению нарушений в коагуляционном и фибринолитическом звеньях гемостаза.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь II стадии, гемостаз, сулодексид (Весел Дуэ Ф).

Sigidiova L.V., Sinitsin S. P.

Hemostasis in patients with hypertension disease and metod of correction

Cheljabinsk State Medical Academy

e-mail:Luda_sigidova@mail.ru

Abstract

The aim of the investigation was study hemostasis in patients with hypertension disease and correction by sulodexide. Were tested 78 patients with hypertension disease. The hemostasis in this patients is trombofilic. After vessel due F coagulation and fibrinolytic system of hemostasis became better.

Keywords: arterial hypertension, hemostasis, Vessel Due F.

Введение

С современных позиций, учитывая доказанные тромбофилические изменения в гемостазиограмме у больных гипертонической болезнью (ГБ), наряду с контролем уровня АД, патогенетически обоснованными являются коррекция изменений в гемостазиограмме у данных пациентов и использование средств, которые оказывают благоприятное влияние на эти нарушения. Однако на практике исследование системы гемостаза у больных гипертонической болезнью не является рутинным и обязательным методом и уж тем более не проводится коррекция выявленных изменений. Исходя из выше сказанного, коррекция гемостазиологических нарушений при гипертонической болезни является актуальной клинической задачей.

Аспирин на сегодняшний день является практически единственным антитромботическим препаратом, чья клиническая эффективность подтверждена многочисленными контролируруемыми исследованиями и метаанализами [5, 7, 13, 14].

В большинстве проведенных крупных исследований для профилактики тромбообразования у больных с артериальной гипертензией используют антиагрегантные средства, влияющие на агрегацию и адгезию тромбоцитов, такие как аспирин, курантил,

тиклопидин, плавикс (исследования HOT, PARIS-1, PARIS-2, ESPS-1, ESPS-2) [16, 18].

В доступной нам литературе не встретились работы по использованию антикоагулянтных препаратов. Вероятнее всего, это связано с высоким риском кровотечений при использовании данных препаратов, использование которых возможно только под контролем показателей гемостазиограммы (АЧТВ, МНО).

Из всей группы антикоагулянтов благодаря своим свойствам выделяется препарат прямого действия Вессел Дуэ Ф (сулодексид).

Вессел Дуэ Ф (сулодексид) представляет собой естественную смесь двух гликозаминогликанов (ГАГ), состоящую из быстротекущей средненизкомолекулярной гепариноподобной фракции (80 %) и дерматан сульфата (20 %). Эти отрицательно заряженные сульфатированные мукополисахариды обладают широким спектром биологической активности и оказывают комплексное влияние на стенки сосудов, вязкость и содержание липидов в крови, на сосудистую проницаемость и гемодинамику (особенно в микроциркуляторном русле), а также на различные звенья системы гемостаза — свертываемость крови, адгезию и агрегацию тромбоцитов, фибринолиз.

Материал и методы исследования

Исследуемая группа — больные гипертонической болезнью II стадии, поступающие в кардиологическое и терапевтическое отделения ГКБ № 11 г. Челябинска.

Тип исследования — проспективное рандомизированное слепое плацебоконтролируемое исследование. В I фазу исследования использование в качестве воздействия 2 мл сулодексида в 200 мл 0,9 % NaCl в/в капельно, в качестве плацебо — 200 мл физ. раствора в/в капельно. Во II фазу исследования в качестве воздействия — по 1 капсуле сулодексида внутрь 2 раза в день. В связи с отсутствием плацебо, полностью идентичного оригинальному препарату, и амбулаторным ведением пациентов (с исключением контактов пациентов между собой) — мы использовали в качестве плацебо мелсодержащие таблетки, упакованные в стеклянные флаконы с использованием этикетки, идентичной оригинальному препарату.

Метод рандомизации — по таблице случайных чисел. Лист рандомизации хранился не у главного исследователя. Информация о включении пациентов в ту или иную группу сообщалась главному исследователю по телефону непосредственно после подписания пациентом информированного согласия.

Источник финансирования — независимый от фирмы производителя препарата.

Общая характеристика изучаемой популяции

В основу работы положены результаты обследования и лечения 78 больных гипертонической болезнью II стадии (1 группа).

Контрольную группу составили 34 практически здоровых мужчин и женщин (2 группа), откликнувшихся на приглашение участвовать в исследовании. Здоровыми считались лица, не имеющие на момент включения в исследование острых и хронических заболеваний и прошедшие медицинский осмотр.

Состояние системы гемостаза у больных гипертонической болезнью II стадии (M±δ)

Таблица 1

Показатель	ГБ (n=78)	Здоровые (n=34)	Уровень различий
АПТВ, с	34,21±0,55	36,23±0,38	p<0,05
Протромбиновое время, с	16,73±0,16	15,43±0,18	p<0,05
ПТИ	97,06±0,8	106,67±2,67	p<0,05
Тромбиновое время, с	16,85±0,19	15,52±0,16	p<0,05
Фибриноген, г/л	3,75±0,12	3,33±0,16	p<0,05
Антитромбин III, %	98,42±1,59	87,45±2,38	p<0,05
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	238,4±6,01	225,76±5,75	p<0,05
Эуглобулиновый фибринолиз после ВОТ, мин	185,34±8,08	158,9±6,16	p<0,05
Процент ВОТ, %	-21,23±2,46	-29,81±1,79	p<0,05
Z-фибринолиз, мин	52,48±6,65	67,03±4,44	p>0,05
Доля лиц с дисфункцией по ВОТ (отрицательная проба — повышенный риск тромбообразования), %	28,89±4,78	0±0	p<0,05
Хагеманзависимый фибринолиз, мин	8,27±0,32	6,77±0,33	p<0,05
Доля лиц с отрицательным этаноловым тестом, %	94,37 ±2,63	100	p>0,05
РФМК, мг/дл	5,32±0,2	4,56±0,22	p<0,05
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	72,76±3,34	53,67±2,26	p<0,05
Агрегация тромбоцитов с АДФ после ВОТ, %	47,46±4,82	14,6±2,24	p<0,05
Агрегация тромбоцитов с адреналином, %	51,02±2,71	20,71±1,96	p<0,05
Агрегация тромбоцитов с адреналином после ВОТ, %	38,5±5,9	10,2±3,56	p<0,05
Агрегация с коллагеном, %	72,5± 5,64	38,8±5,35	p<0,05
Агрегация тромбоцитов с ристомидином, %	82,36±3,22	66,7±10,53	p>0,05

Таблица 2

Показатель	1А – подгруппа воздействия, N=38	1Б – подгруппа сравнения, N=40	Уровень различий
АПТВ, с	35,23±4,77	33,16±5,39	p>0,05
Протромбиновое время, с	16,79±0,96	16,51±1,39	p>0,05
ПТИ	96,44±6,22	97,94±6,37	p>0,05
Тромбиновое время, с	16,72±1,79	16,9±1,77	p>0,05
Фибриноген, г/л	3,69±0,998	3,86±1,2	p>0,05
Антитромбин III, %	101,52 ± 14,22	96,15±15,39	p>0,05
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	232,63±57,28	246,34±56,75	p>0,05
Эуглобулиновый фибринолиз после ВОТ, мин	169,52±61,09	189,22±71,21	p>0,05
Процент ВОТ, %	-25,59±21,34	-20,88±22,46	p>0,05
Z-фибринолиз, мин	65±64,12	50±55,82	p>0,05
Доля лиц с дисфункцией по ВОТ (отрицательная МП), %	31,58±7,54	32,5±7,4	p>0,05
Хагеманзависимый фибринолиз, мин	7,74±2,83	8,66±3,07	p>0,05
Доля лиц с отрицательным этаноловым тестом, %	94,74±3,6	95±3,4	p>0,05
РФМК, мг/дл	5,63±2,01	5,02±1,9	p>0,05
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	73,16±31,47	70,87±32,16	p>0,05
Агрегация тромбоцитов с АДФ после ВОТ, %	52,73±23,68	46,6±21,57	p>0,05
Агрегация тромбоцитов с адреналином, %	48,75±23,08	53,67±27,53	p>0,05
Агрегация тромбоцитов с адреналином после ВОТ, %	40,41±24,92	38,6±24,34	p>0,05
Агрегация с коллагеном, %	66,64±20,15	76,62±35,5	p>0,05
Агрегация тромбоцитов с ристомисином, %	86,16±15,57	80,77±15,22	p>0,05
АВР, с	54,77±5,19	53,89±4,42	p>0,05
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	2,9±2,6	1,12±1,9	p<0,05

После рандомизации группа 1 разделена на две подгруппы:

1А воздействия — 38 человек — больные гипертонической болезнью II стадии, получавшие Вессел Дуэ Ф;

1Б сравнения — 40 человек — больные гипертонической болезнью II стадии, получавшие плацебо.

Из 78 пациентов гипертонической болезнью, включенных в исследование, динамическое наблюдение на 10-е сутки прошли все 78 человек, на 40 сутки — 32 человека из подгруппы воздействия и 36 человек из подгруппы сравнения.

Из 78 пациентов с гипертонической болезнью, включенных в исследование, мужчин было 26 (33,33%), женщин 52 — (66,67 %) человек. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 61,5 года. Достоверных различий между двумя подгруппами по возрастному и половому со-

ставу не выявлено. В обеих подгруппах женщин было больше, чем мужчин.

Состояние системы гемостаза оценивали, используя следующие методы:

- активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ) (J. Caen et al., 1968);
- протромбиновое время (методика по A. Quik, 1965);
- определение уровня фибриногена в крови по Р. А. Рутбергу, 1961;
- тромбиновое время;
- активность плазменного антитромбина III;
- спонтанный эуглобулиновый фибринолиз (по принципу Kowarzyk, Buluk, 1954) и аналогичный показатель после венноклюзионного теста (ВОТ);
- фактор XIIIa-зависимый фибринолиз (D. Ogston, 1969; в модификации А. Архипова и Г. Еремина, 1985);
- Z-фибринолиз – разница между стимулированным и спонтанным эуглобулиновым фибринолизом;

Таблица 3

Показатель	1А – подгруппа воздействия, N=38	1Б – подгруппа сравнения, N=40	Уровень различий
АПТВ, с	36,77±7,34	33,66±4,06	p>0,05
Протромбиновое время, с	16,61±1,58	16,34±1,38	p>0,05
ПТИ	96,58±8,49	97,31±5,29	p>0,05
Тромбиновое время, с	17,32±1,94	17,1±1,77	p>0,05
Фибриноген, г/л	3,69±1,16	3,86±1,2	p>0,05
Антитромбин III, %	96,45±15,46	97,85±12,14	p>0,05
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	239,46±50,55	248,88±57,28	p>0,05
Эуглобулиновый фибринолиз после ВОТ, мин	164,00±29,43	194,50±54,22	p<0,05
Процент ВОТ, %	-37,5±3,5	-25,1±1,98	p<0,05
Z-фибринолиз, мин	73,17±36,8	50,83±28,77	p<0,05
Число лиц с дисфункцией по ВОТ (отрицательная МП – повышенный риск тромбообразования), %	26,32±7,14	30±7,25	p>0,05
Хагеманзависимый фибринолиз, мин	9,1±4,09	9,52±3,46	p>0,05
Доля лиц с отрицательным этаноловым тестом, %	97,37±2,6	95±3,4	p>0,05
РФМК, мг/дл	4,77±2,5	5,06±2,1	p>0,05
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	70,15±24,27	66,09±13,87	p>0,05
Агрегация тромбоцитов с АДФ после ВОТ, %	48,52±16,49	50,93±18,14	p>0,05
Агрегация тромбоцитов с адреналином, %	51,74±30,21	57,29±23,1	p>0,05
Агрегация тромбоцитов с адреналином после ВОТ, %	37,92±20,04	38,59±18,7	p>0,05
Агрегация с коллагеном, %	63,98±22,12	70,02±15,78	p>0,05
Агрегация тромбоцитов с ристомидином, %	77,27±18,95	80,77±15,93	p>0,05
АВР, с	54,19±6	53,18±4,64	p>0,05
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	2,77±1,99	1,18±1,9	p<0,05

- ортофенантролиновый тест (РФМК) (предложен В. А. Елькомовым и А. П. Момотом, 1985);
- этаноловый тест (по Godal et al., 1971 или В. П. Балуда и соавт., 1980);
- исследование агрегационной функции тромбоцитов с индукторами (адреналин, ристомидин, АДФ и коллаген) – определялась на агрегометре фирмы Solar CGL 2110.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Microsoft Excel.97, пакета программ SPSS 12. Применялись критерии Стьюдента, Манна–Уитни, Хи-квадрат. Данные представлены как среднее±стандартное отклонение.

Результаты исследования

Нами изучено состояние системы гемостаза у больных гипертонической болезнью II стадии по

сравнению с практически здоровыми лицами. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных гипертонической болезнью II стадии имеется хронический гиперкоагуляционный синдром, проявляющийся гиперфибриногемией, повышенным количеством продуктов деградации фибрина (РФМК), замедлением эуглобулинового и хагеманзависимого лизиса, а также повышением агрегации тромбоцитов со всеми индукторами.

Состояние системы гемостаза у больных гипертонической болезнью II стадии под влиянием лечения сулодексидом.

Исходные показатели гемостазиограммы по группам представлены в табл. 2, откуда видно, что практически по всем параметрам гемостазиограммы больные исходно были одинаковые за исключением спонтанной агрегации тромбоцитов.

Таблица 4

Показатель	1А – подгруппа воздействия, N=32	1Б – подгруппа сравнения, N=36	Уровень различий
АПТВ, с	35,73±3,9	35,3±6,18	p>0,05
Протромбиновое время, с	17,34±1,34	16,84±1,08	p>0,05
ПТИ	94,67±6	96,18±4,45	p>0,05
Тромбиновое время, с	18,59±4,08	17,03±2,02	p>0,05
Фибриноген, г/л	3,34±0,58	4,13±1,53	p<0,05
Антитромбин III, %	99,79±18,02	103,43±13,56	p>0,05
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	230,87±36,38	251,0±43,76	p<0,05
Эуглобулиновый фибринолиз после ВОТ, мин	155,95±64,76	216,74±75,21	p<0,05
Процент ВОТ, %	-35,27±21,73	-22,23±16,15	p<0,05
Z-фибринолиз, мин	84,05±56,52	47,13±40,23	p<0,05
Доля лиц с дисфункцией по ВОТ, %	4,35± 4,25	28,57±9,9	p<0,05
Хагеманзависимый фибринолиз, мин	6,1±1,58	7,4±2,3	p<0,05
Доля лиц с отрицательным этаноловым тестом, %	96,88±3,08	94,44±3,8	p>0,05
РФМК, мг/дл	5,88±1,67	5,89±3	p>0,05
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	76,44±17,9	69,4±19,46	p>0,05
Агрегация тромбоцитов с АДФ после ВОТ, %	52,25±15,65	34,59±15,24	p>0,05
Агрегация тромбоцитов с адреналином, %	60,49±19,14	58,95±27,4	p>0,05
Агрегация тромбоцитов с адреналином после ВОТ, %	38 (25,7-68,9)±10,31 (20,62/4)	30,94 (11-51,6)±5,14 (14,54/8)	p>0,05
Агрегация с коллагеном, %	69,26±27,48	69,46±21,19	p>0,05
Агрегация тромбоцитов с ристомисином, %	85,99±16,2	74,69±23,92	p>0,05
АВР, с	68,11±18,72	52,63±3,11	p<0,05
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	1,71±1,14	1,2±1,08	p>0,05
Доля лиц с тромбогенным риском, %	43,48±10,3	61,9±10,6	p>0,05

Анализ всех параметров гемостазиограммы на 10-е сутки лечения выявил ряд достоверных различий между двумя группами (табл. 3).

Наблюдались статистически значимые различия между группами по следующим показателям: эуглобулиновый фибринолиз после ВОТ, процент ВОТ, z-фибринолиз, спонтанная агрегация тромбоцитов.

Показатели системы гемостаза на 40-е сутки лечения представлены в табл. 4.

Сравнительный анализ параметров гемостаза у обследованных подгрупп на 40-е сутки выявил более выраженные положительные изменения. К этому времени достоверно отличались уровень фибриногена 3,34±0,12 в подгруппе сулодексида против 4,13±0,33

в контрольной (p<0,05); хагеманзависимый фибринолиз 6,1±0,34 в подгруппе вмешательства против 7,4±0,51 в контрольной (p<0,05); активированное время рекальцификации 68,11±6,61 в подгруппе сулодексида против 52,63±1,1 в контрольной (p<0,05).

В динамике произошло увеличение тромбинового времени в группе вмешательства с 16,72 до 17,32±1,94 на 10-е сутки и 18,59±4,08 на 40-е сутки (p<0,05). Увеличение тромбинового времени согласуется с результатами ранее проведенных исследований по применению сулодексида у больных нестабильной стенокардией [1].

В группе вмешательства также произошло снижение уровня фибриногена в динамике от исходного

уровня с 3,69 до 3,34 на 40-е сутки ($p < 0,05$). Уровень фибриногена в группе сулодексида снижается от исходного уровня на 9,4 %. Аналогичные данные были получены в метаанализе клинических исследований у больных со стенозом периферических артерий [12].

Нарушения в системе гемостаза и фибринолиза играют важную роль в механизмах развития ГБ, а также в возникновении осложнений. Об активации свертывающего потенциала крови у обследованных больных гипертонической болезнью, по сравнению с данными подгруппы вмешательства на 40-е сутки лечения, свидетельствует значимое повышение уровня фибриногена.

На фоне лечения сулодексидом произошло снижение времени спонтанного и стимулированного эуглобулинового фибринолиза и, соответственно, увеличение процента прироста ВОТ и z-фибринолиза. В то же время в контрольной группе эуглобулиновый фибринолиз не изменился. В группе вмешательства происходит повышение фибринолитического ответа, что проявляется незначительным уменьшением времени стимулированного эуглобулинового лизиса по сравнению с исходными величинами на 40-е сутки, в то время как в контрольной группе время стимулированного эуглобулинового лизиса повышается на 40-е сутки.

Обсуждение результатов

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время являются основной причиной летальности и инвалидизации трудового населения.

В формировании и прогрессировании как АГ, так и ее осложнений, состояние сосудистого тонуса, процессы тромбообразования и фибринолиза играют огромную роль, что определяется функцией эндотелия сосудов. Поиск новых перспективных направлений рациональной фармакотерапии эндотелиальной дисфункции и гемостазиологических изменений у больных гипертонической болезнью II стадии представляет собой актуальную задачу современной медицины.

Ранее проведенные исследования установили, что у больных гипертонической болезнью наблюдаются изменения в фибринолитической системе крови. О повышении тромботического потенциала крови у лиц с неосложненным течением гипертонической болезни без признаков свертывания крови свидетельствовали угнетение фибринолиза и гиперфибриногенемия. Вместе с тем у больных гипертонической болезнью с признаками свертывания крови обнаружено повышение фибринолиза. Такая направленность изменений фибринолитической активности, очевидно, является специфической защитной реакцией организма в ответ на угрозу тромбообразования. Она наиболее выражена у больных гипертонической болезнью, осложненной кризами, на что указывает повышение фибринолитической активности. Компенсаторное увеличение фибринолиза направлено на предотвращение сосудистой катастрофы. О компенсаторном характере этой реакции говорит и то, что в процессе комплексного лечения по мере снижения

коагуляционного потенциала крови нормализуется фибринолиз [2].

В. А. Лапотников [6] установил у больных гипертонической болезнью II стадии существенное удлинение времени лизиса эуглобулинов ($p < 0,05$), усиление антиплазминовой ($p < 0,01$) и антифибринолитической активности ($p < 0,05$). При проведении пробы с венозной окклюзией автор отмечает, что повышения общей фибринолитической активности (ОФА) у больных с гипертонической болезнью II стадией не зарегистрировано. В. А. Лапотников предположил, что выявленные изменения связаны с повреждением — изменениями эндотелия. Кроме того, лицам с гипертонической болезнью II стадии свойственны повышение агрегации тромбоцитов и уровня РФМК, в связи с чем исследователь делает вывод о значительных изменениях в системе гемостаза у больных гипертонической болезнью II стадии, приближающихся по своим признакам к внутрисосудистому свертыванию крови.

В большинстве ранних эпидемиологических исследований была обнаружена достоверная сильная положительная корреляция показателей АД с уровнем фибриногена. В более поздних работах описана преимущественно слабая корреляция. Связь уровня фибриногена с показателями АД обнаруживалась не всеми исследователями. По вопросу о том, у кого данная зависимость выражена в большей степени — у мужчин или у женщин, также существуют разногласия. По всей видимости, фибриноген не является независимым предиктором повышения АД [9].

В нашем исследовании также обнаружены статистически значимые различия в уровне фибриногена между пациентами с гипертонической болезнью и здоровыми лицами, а также другие изменения в гемостазе, свидетельствующие о тромбофилии у пациентов с гипертонической болезнью. Кроме того, у больных гипертонической болезнью в целом по группе в 29 % случаев выявляется отрицательная манжеточная проба, которая характеризует нарушение эндотелиальной функции в отношении гемостаза и свидетельствует о повышенном риске тромбообразования.

В регуляции системы гемостаза важная роль принадлежит эндотелию, антикоагулянтная активность которого в норме преобладает над прокоагулянтной. Однако под воздействием таких стимулов, как высокое АД, отложение фибрина, тромбин, липопротеиды, соотношение может резко меняться в пользу прокоагулянтных свойств. Активация процессов свертывания крови, депрессия системы фибринолиза и антикоагулянтной активности крови значительно повышают риск тромбообразования. Таким образом, изменения в системе гемостаза между двумя подгруппами воздействия и контрольной на 40-е сутки лечения достоверно показывают, что сулодексид снижает риск тромбообразования за счет снижения уровня фибриногена и укорочения времени хагеман-зависимого фибринолиза.

Снижение уровня фибриногена к 40-м суткам на фоне лечения сулодексидом, является важным достижением, так как значимость повышенного уровня

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

фибриногена как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний установлена на основании результатов многоцентровых исследований [15, 17, 19].

Снижение способности фибринолиза к активации после ВОТ у больных гипертонической болезнью II стадии можно связать с истощением компенсаторно-приспособительных реакций свертывающей и фибринолитической систем крови и часто наблюдаемыми гиперкоагуляцией крови и угнетением фибринолиза вследствие снижения в крови уровня физиологических антикоагулянтов, повышения содержания антиплазминов и ингибиторов активации плазминогена. Эти изменения в основном одинаково выражены как до, так и после проведенного лечения, несмотря на улучшение общего состояния больных [11]. На фоне применения сулодексида происходит увеличение процента прироста эуглобулинового фибринолиза после манжеточной пробы и увеличение z-фибринолиза.

Литература

1. Аронов, Д. М. Влияние низкомолекулярного гепарина (сулодексида) на показатели гемостаза у больных с нестабильной стенокардией / Д. М. Аронов [и др.] // Кардиология. — 1994. — № 7. — С. 21–27.
2. Бокарев, И. Н. Внутрисосудистое свертывание крови / И. Н. Бокарев, Б. М. Щепотин, Я. М. Ена. — Киев : Здоровья, 1989. — 236 с.
3. Гогин, Е. Е. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения : основы патогенеза, диагностика и выбор лечения / Е. Е. Гогин, Г. Е. Гогин. — М. : Ньюдиамед, 2006. — 254 с.
4. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертензия : ключи к диагностике и лечению / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, В. С. Моисеев. — М. : ГОЭТАР-Медиа, 2009. — 864 с.
5. Лагута, П. С. Роль антитромботической терапии во вторичной и первичной профилактике ИБС / П. С. Лагута, Е. П. Панченко // Сердце. — 2003. — Т. 2. — № 2 (8). — С. 68–71.
6. Лапотников, В. А. Гемостаз при атеросклерозе, гипертонической болезни и сахарном диабете : дис. ...д-ра мед. наук / В. А. Лапотников. — Л., 1991. — 192 с.
7. Панченко, Е. П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии / Е. П. Панченко, А. Б. Добровольский. — М., 1999. — 464 с.
8. Поспелова, М. Л. Клиническое изучение эффективности сулодексида в терапии пациентов с малыми стенозами внутренних сонных артерий и нарушением тромбоцитарного звена гемостаза / М. Л. Поспелова [и др.] // Психофармакол. биол. наркол. — 2007. — Т. 7. — № 1. — С. 147–148.
9. Цимбалова, Т. Е. Система гемостаза и артериальная гипертензия / Т. Е. Цимбалова [и др.] // URL : <http://www.rusmedserv.com/cardio>.

Выводы

1. Система гемостаза больных гипертонической болезнью II стадии характеризуется тромбофилическим состоянием, представленным значимым изменением АПТВ, протромбинового и тромбинового времени, ПТИ, активностью антитромбина III, увеличением содержания фибриногена и продуктов деградации фибрина. У данных пациентов также имеются изменения в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе: усиление агрегации тромбоцитов с основными индукторами — АДФ, адреналин, коллаген; в противосвертывающей системе — замедление эуглобулинового и хагеманзависимого фибринолиза.
2. Применение препарата Вессел Дуэ Ф у больных гипертонической болезнью приводит к снижению нарушений в коагуляционном и фибринолитическом звеньях гемостаза.

10. Чазов, Е. И. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний : рук-во для практ. врачей / Е. И. Чазов [и др.] ; под общ. ред. Е. И. Чазова, Ю. Н. Беленкова. — М. : Литера, 2005. — 972 с.
11. Щигельский, В. И. Гемокоагуляция и предтромботическое состояние у больных гипертонической болезнью II и III стадий / В. И. Щигельский // Врачебное дело. — 1977. — № 1. — С. 51–53.
12. Gaddi, A. Meta-analysis of some results of clinical trials on sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease / A. Gaddi [et al] // J. Int. Med. Res. — 1996. — № 24 (5). — P. 389–406.
13. Folkow, B. «Structural factor» in primary and secondary hypertension / B. Folkow // Hypertension. — 1990. — Vol. 16. — № 1. — P. 89–101.
14. Hansson, L. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in-patients with hypertension : principal result of Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial / L. Hansson // Lancet. — 1998. — Vol. 351. — P. 1766–1762.
15. Kannel, W. B. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease / W. B. Kannel [et al] // J. A. M. — 1987. — № 258. — P. 1183–1186.
16. Klimt, C. R. Persantin — Aspirin Reinfarction Study. Part II : Secondary prevention with persantin and aspirin / C. R. Klimt [et al] // J. Am. Coll. Cardiol. — 1986. — Vol. 7. — P. 251–269.
17. Meade, T. W. Haemostatic function and cardiovascular death : early results of a prospective study / T. W. Meade [et al] // Lancet. — 1980. — № 17. — P. 1050–1053.
18. Persantin — Aspirin Reinfarction Study Research Group : Persantin and Aspirin in coronary heart disease // Circulation. — 1980. — Vol. 62. — P. 449–461.
19. Wilhelmsen, L. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction / L. Wilhelmsen [et al] // N. Engl. J. Med. — 1984. — № 311. — P. 501–505.