

Обзоры и лекции

© БОКАРЕВ И.Н., 2021

Бокарев И.Н.

ИЗУЧЕНИЕ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ У РАЗЛИЧНЫХ БОЛЬНЫХ В ТЕЧЕНИЕ 50 ЛЕТ. ЧАСТЬ 3

Всероссийская ассоциация тромбозов, геморрагий и патологии сосудистой стенки им. А.А. Шмидта–Б.А. Кудряшова, 129327, Москва, Россия

Для цитирования: Бокарев И.Н. Изучение гемокоагуляции у различных больных в течение 50 лет. Часть 3. *Клиническая медицина*. 2021;99(5–6):325–332. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-325-332>

Для корреспонденции: Бокарев Игорь Николаевич — д-р мед. наук, профессор; e-mail: bokarevin@yandex.ru

Bokarev I.N.

HEMOCOAGULATION STUDY IN VARIOUS PATIENTS OVER A PERIOD OF 50 YEARS. PART 3

Russian Association on Thrombosis, Bleeding and Vascular Pathology A. Schmidt–B. Kudryashov, 129327, Moscow, Russia

For citation: Bokarev I.N. Hemocoagulation study in various patients over over a period of 50 years. Part 3. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(5–6):325–332. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-325-332>

For correspondence: Igor N. Bokarev — MD, PhD, DSc, prof; e-mail: bokarevin@yandex.ru

Received 15.02.2021

В этой статье хочу рассказать о том, как я работал над изучением лекарственных препаратов, препятствующих образованию тромбов и растворяющих тромбы, уже образовавшиеся. Началось это с самого начала моей научной деятельности. Руководитель студенческого кружка на кафедре госпитальной терапии лечебного факультета Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова доцент Вадим Семенович Смоленский разрешил мне заниматься вопросами свертывания крови и отвел в биохимическую лабораторию госпитальной терапевтической клиники. Там он передал меня Саре Рафаиловне Белоус, которая в этой лаборатории отвечала за исследования свертывания крови, т.е. определяла протромбин и фибриноген. Сара Рафаиловна прикрепила меня к лаборантке, которая занималась определением протромбина, для обучения этому методу, с чем я быстро справился.

Откуда-то С.Р. Белоус получила информацию, что о свертывании крови можно судить по показателям метода «Тромботест», который предложил француз Нита. Мне предложили освоить эту методику и сравнить ее показатели с данными протромбинового времени. Протромбиновое время тогда определялось только у тех больных, которые принимали оральные антикоагулянты. Поэтому я сразу стал изучать и влияние этих лекарств (дикумарина, неодикумарина, пелентана) на показатели «Тромботеста». Так как для «Тромботеста» и исследований протромбина использовалась одна и та же кровь, то их сравнение было объективным. Изучив истории болезни обследованных больных и сопоставив полученные результаты, обнаружил, что они очень часто не совпадают. Полагая, что «Тромботест» более точный метод, я написал статью под названием «Не верь протромбину» и послал ее на конкурс научных студенческих работ. Это

было в 1963 г. Так я впервые близко соприкоснулся с противотромботической терапией.

Несколько лет спустя, когда я уже закончил и клиническую ординатуру, и аспирантуру, защитил свою кандидатскую диссертацию и был назначен заведующим гематологическим отделением госпитальной терапевтической клиники, В.С. Смоленский, ставший директором клиники после смерти А.Л. Мясникова, дал мне задание писать книгу о противотромботической терапии. Тоненькая книга «Антикоагулянтная и тромболитическая терапия в клинике внутренних болезней», объемом в 72 страницы, была опубликована в 1972 г. [1]. После этого я уже активно стал заниматься вопросами контроля антикоагулянтной терапии, в том числе в Лейпциге, в лаборатории знаменитого Эберхарда Перлика, который возглавлял клинику П. Моравица, оживившего теорию А. Шмидта. Видел там, как «кровоточат» пациенты, принимающие антикоагулянты. Изучение этой проблемы привело к написанию статьи «Сравнительная оценка современных методов контроля за терапией антикоагулянтами непрямого действия больных инфарктом миокарда», которую мы опубликовали вместе с Ю.А. Буниным в 1973 г. [2]. О лечении оральными антикоагулянтами мы вместе с В.А. Люсовым писали и в своей книге «Лечение тромбозов и геморрагий в клинике внутренних болезней», опубликованной издательством «Медицина» в 1976 г. [3].

Лечение больных оральными антикоагулянтами, которое началось в клинике Мэйо еще в 1941 г. (этими препаратами лечили президента США Д. Эйзенхауэра), продолжало оставаться сложным и всегда было сопряжено с множеством проблем. Главной из них была сложность контроля за степенью гипокоагуляции, при сильной выраженности которой развивались кровотечения, а при

слабой — повышался риск тромбозов. Зная точки приложения антивитаминов К, которые угнетали факторы протромбинового комплекса (II, VII, IX, X), мы пытались оценить эффективность их действия по уровню фактора X. Его определяли с помощью хромогенных субстратов, любезно предоставленных нам шведской фирмой KABI-Diagnostika. Результаты этой работы были опубликованы в 1982 г. [4].

В ходе изучения данного вопроса было выяснено, что тромбопластин, который применяется при определении протромбинового времени, бывает различным, так как выпускается многими фирмами по неодинаковым технологиям. Мы предприняли попытку стандартизации применяемых в нашей стране тромбопластинов для определения оптимального уровня гипокреогенации при лечении антивитаминами К, опубликовав затем данные своего опыта [5].

Также мы пытались контролировать действие оральных антикоагулянтов, определяя уровень антитромбина III [6], сделали доклад об использовании хромогенного субстрата 2237 в контроле за длительным лечением антивитаминами К на Международном конгрессе по тромбозу и гемостазу в Нью-Йорке в 1983 г. [7]. Обобщая свое понимание применения антивитаминов К, опубликовали в журнале «Клиническая медицина» в 1984 г. статью «Антикоагулянтная терапия антивитаминами К» [8]. Тогда же Министерством здравоохранения нашей страны были опубликованы подготовленные нами «Методические указания по клиническим испытаниям новых противотромботических лекарственных средств» [9]. Наш материал о применении антикоагулянтов в лечении внутрисосудистых тромбозов вошел в книгу Е.И. Чазова «Тромбозы и тромболизис», которую он издал на английском языке в Нью-Йорке и Лондоне [10]. Также был сделан доклад об антитромботическом эффекте оральных антикоагулянтов на Дунайской лиге по борьбе с тромбозами в венгерском городе Печ в 1990 г. [11]. И в следующем году на Всесоюзной конференции «Физиология и патология гемостаза», проходившей в Полтаве, доложили о современных проблемах контроля за терапией антивитаминами К [12]. К этому вопросу вернулись на V Всероссийском съезде кардиологов в Челябинске в 1996 г., представив сообщение о сложностях лабораторного контроля за применением антивитаминов К в кардиологии [13]. В конце тысячелетия, в 1999 г., в «Русском медицинском журнале» мы напомнили о том, что оральные антикоагулянты-антивитамины К применяются в медицине более полувека [14]. В этом же 1999 г. мы поделились своим опытом применения варфарина у пациентов с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией [15], а в журнале «Клиническая лабораторная диагностика» вышла статья, посвященная возможностям лабораторной аналитики при лечении оральными антикоагулянтами вне лаборатории, ее выгодах и сложностях [16].

В то время для контроля за действием оральных антикоагулянтов уже стали применяться автоматизированные методы. Мы тоже их испытывали и сообщили о наших впечатлениях [17]. В эти годы вопросы контро-

ля за терапией антивитаминами К в мире стали решаться принципиально. Английский ученый Леон Поллер (L. Poller) из Манчестера решил проанализировать и сравнить действие различных тромбопластинов, которых было создано великое множество. Он привлек и нас к этой работе. К сожалению, проблемы с отечественной таможней, которая проверяла наши образцы крови длительное время, не позволили нам эффективно сотрудничать с Манчестером. Тем не менее результаты работы Поллера увенчались успехом, и он решил вопрос контроля за действием оральных антикоагулянтов путем создания показателя МНО — Международного нормализованного отношения, который стал определяться во всем мире. Суть его довольно проста. Частное от деления показателя протромбинового времени пациента на показатель протромбинового времени здорового возводилось в степень индекса чувствительности тромбопластина, применяемого в конкретной лаборатории. Мы получили от Поллера всю информацию и стали пытаться внедрить определение МНО в практику лабораторий нашей страны. К сожалению, это оказалось не таким простым делом. Тогда я подключил к этому делу отечественную Академию проблем качества, президентом медицинского отделения которой являюсь до сих пор. Академия помогла нам связаться с британской организацией контроля качества, и она решила нам помочь. На деньги британского правительства мне удалось отправить в Англию делегацию наших врачей и лаборантов, которым был продемонстрирован опыт английской медицины в области применения оральных антикоагулянтов и контроля за их действием. О работе английских коллег детально написала моя сотрудница М.Б. Аксенова [18]. Интересно, что с британской стороны работу по внедрению МНО в отечественную практику возглавлял бывший британский министр здравоохранения. Нас принял министр здравоохранения Москвы А.П. Сельцовский, который дал команду о применении МНО в практику. Департамент здравоохранения правительства г. Москвы издал «Методические рекомендации о лечении оральными антикоагулянтами» под редакцией моей и главного терапевта Москвы Л.Б. Лазебника [19].

В то же время применение антивитаминов К сопровождалось множеством сложностей. Это объясняется «узостью» терапевтического окна, зависимостью от приема пищи, генетическими особенностями пациента, а также необходимостью постоянного контроля показателей МНО. Все это заставляло проводить поиск новых лекарственных средств, которые бы были лишены этих недостатков. Исследования велись с целью создания молекулярных структур, способных влиять на такие основные звенья образования тромбов, как генерация тромбина и активация фактора X. Теоретически преимущества блокады активированного X фактора (Ха) состояли в том, что ингибирование одной его молекулы предотвращало появление более тысячи молекул фактора IIa, т.е. тромбина.

В начале XXI века были созданы новые оральные антикоагулянты, которые смогли конкурировать с варфарином. Такими препаратами стали дабигатран, инги-

бирующий тромбин, а также апиксабан и ривароксабан, блокирующие фактор Ха.

О создании и применении ривароксабана, полученного компанией Bayer, который действовал при приеме внутрь, имел широкое терапевтическое окно и не требовал рутинного лабораторного контроля, была получена серьезная информация. В 2008 г. ривароксабан стал первым в мире препаратом такого типа, который получил разрешение для клинического применения.

Мы изучили его возможности для лечения больных с острым коронарным синдромом и в 2015 г. опубликовали статью в «Российском кардиологическом журнале» [20]. Наша работа по изучению и применению оральных антикоагулянтов закончилась изданием трех книг. В 2009 г. были изданы «Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике», за которую Российская академия наук наградила авторский коллектив премией им. А.Л. Мясникова [21]. В 2011 г. вышла в свет книга «Применение варфарина в профилактике и лечении артериальных и венозных тромбозов» [22]. А уже в 2019 и 2021 гг. была опубликована книга «Оральные антикоагулянты» [22].

Работал я и с гепарином. В 1975 г. получил возможность съездить к создателю гепарина Эрике Йорпесу в Каролинский институт в Стокгольме. К сожалению, в живых его не застал, о чем до оформления поездки мы не знали. Но с его учениками Биргером и Маргаретой Бломбеками мы стали большими друзьями.

Лечить нефракционированным гепарином я начал уже в первые дни своей врачебной практики. Помню, как мы еще вводили гепарин внутримышечно, так же как и пенициллин, нередко получали абсцессы в области ягодиц. Лишь потом перешли на внутривенные и подкожные введения.

Моей первой печатной работой о действии гепарина стала информация в 1975 г. о применении гепарина для лечения больных острыми пневмониями при остром отравлении [24]. В 1976 г. материал был опубликован в журнале «Советская медицина» [25]. Работа была проведена вместе с В.Г. Ананченко, который лечил больных в центре отравлений Института им. Н.В. Склифосовского. Гепарин помогал выздоравливать таким больным. Совместно с педиатрами, сотрудниками детской клиники Первого Московского медицинского института мы изучали эффект гепарина при лечении волчаночного нефротического синдрома у детей [26]. Введение гепарина в дозе 150–400 ЕД на килограмм веса дважды в сутки в течение 2–9 нед. проводилось на фоне использования иммунодепрессантов и давало возможность уменьшать дозировку последних.

Мы изучали возможности лабораторных методов контроля за терапией гепарином [27]. После того как в Лондоне доктор В. Каккар (V. Kakkar) показал эффективность профилактики послеоперационных венозных тромбозов применением малых доз гепарина и опубликовал статью в журнале *Lancet*, в мире начались поиски методов контроля гепаринотерапии. С Каккаром эти вопросы я обсуждал лично. Нами была проведена работа по оценке информативности коагулографических показателей при профилактике послеоперационных тромбозов

эмболий малыми дозами гепарина [28]. Изучали возможности контроля за лечением малыми дозами гепарина и с помощью хромогенных субстратов [29]. К сожалению, эффективного метода контроля обнаружить не удалось.

Наши немецкие коллеги из Эрфурта предложили изучить противотромботический эффект малых доз гепарина в его сочетании с антиадренергическим средством дигитаминном, влияющим на состояние сосудистой стенки. Они даже обеспечили нас этим препаратом. Мы проводили профилактику послеоперационных венозных тромбозов нижних конечностей у онкологических больных с помощью дигитамина и сочетанием дигитамина с малыми дозами гепарина в онкологическом научном центре [31]. Результатом комбинации малых доз гепарина с дигитаминном было повышение эффективности лечения.

В эти годы в терапии гепарином произошли серьезные изменения. В 1975 г. английский биохимик D. Thomas провел электрофоретический анализ гепарина и обнаружил, что это вещество очень неоднородно по своей химической структуре. Было выявлено существование множества фракций гепаринов, отличающихся по своему молекулярному весу, который определяется длиной мукополисахаридной цепочки и колеблется от 2000 до 30 000 ЕД Дальтона. При этом определили важный факт — низкомолекулярные гепарины ингибируют фактор Ха, а крупномолекулярные — влияют на тромбин. В связи с этим было решено создавать специальные лекарственные препараты — гепарины с низким молекулярным весом, которые, по мнению инициаторов этой идеи, должны были бы ингибировать фактор Ха и только за счет этого препятствовать образованию тромбина и формированию фибрина. Так как низкомолекулярные гепарины не оказывали какого-либо влияния на АЧТВ, то предполагалось, что при этом будет уменьшена частота такого осложнения гепаринотерапии, как геморрагия, а противотромботическое действие препарата будет максимальным. Я был свидетелем того, как мой друг Тревор Барроклифф (T.W. Barrowcliffe) вместе группой коллег создали один из первых низкомолекулярных гепаринов. При этом они убеждали меня в том, что их препарат никогда не будет вызывать кровоточивость, в чем я им упорно возражал.

Первый низкомолекулярный гепарин был создан институтом Choay и получил название nadroparin (надропарин). Он стал выпускаться компанией Sanofi («Санофи-Синтелабо») под наименованием Фраксипарин (1985). Вслед за ним компания KABI создала свой низкомолекулярный гепарин — dalteparin (Фрагмин), затем Rhone-Poulenc-Roreg выпустила eboxaparin, известный у нас под названием Клексан.

Создание низкомолекулярных гепаринов явилось определенным достижением современной медицины. Будучи немного эффективнее нефракционированных гепаринов, они значительно реже вызывают гепарин-индуцированные тромбоцитопении, меньше способствуют развитию остеопороза. Появление этих лекарственных средств существенно расширило возможности врачей. Удобство их применения — одно-, двухразовое подкожное введение препарата и отсутствие необходи-

мости лабораторного контроля — является большим преимуществом низкомолекулярных гепаринов перед нефракционированными гепаринами. Но, к сожалению, как я и предполагал, геморрагические осложнения при лечении низкомолекулярными гепаринами встречаются почти так же часто, как и при терапии гепаринами нефракционированными.

Свой опыт применения низкомолекулярных гепаринов мы получили, когда назначили Фраксипарин больным с кожными ангиитами. При этом сравнение его действия с нефракционированным гепарином выявило преимущества Фраксипарина, который проявлял пролонгированный эффект, хорошо переносился пациентами и не требовал лабораторного контроля. Результаты применения этого препарата мы опубликовали в нашей стране [31] и доложили на Всемирном конгрессе тромбоза и гемостаза в 1991 г. Также мы изучали эффективность применения низкомолекулярного гепарина — Кливарина у больных ИБС и геморрагическим васкулитом [32]. Опыт изучения лечения гепаринами я завершил написанием отдельной статьи «Достижения и эволюция гепаринотерапии» [33].

Также немного занимался я и антиагрегантами. Хочу отметить, что моим другом был создатель агрегометра Джон О'Брайен. В 1976 г. в Эрфуртской медицинской академии под руководством профессора Ф. Марквардта был создан микрокристаллический препарат ацетилсалициловой кислоты под названием Микристин. В таблетке препарата микрокристаллы были помещены на специальную решетку из поливинилацетата. Изучив свойства этого препарата в эксперименте, немецкие коллеги предложили нам провести совместное исследование Микристина в лечении больных. Это нами было осуществлено при лечении больных ангинозной формой ишемической болезни сердца. Было установлено, что Микристин ингибировал секреторную активность тромбоцитов и снижал их коагуляционные свойства, а также удлиннял время кровотечения. Лечение Микристином вызывало антиангинальный эффект и увеличивало толерантность к физической нагрузке. Рекомендовано было применять Микристин у больных с прогрессирующей стенокардией напряжения и стенокардией покоя, начиная прием с 20 мг на килограмм, увеличивая дозировку до 40 мг на килограмм. Результаты проведенных исследований были опубликованы и в нашей стране, в том числе в журналах «Советская медицина» и «Кардиология» [34–36], и за рубежом [37]. Изучали мы и возможность применения растворимой формы ацетилсалициловой кислоты — Аспелизина — для парентерального введения [38].

Роль тромбоцитов в развитии артериальных ишемий была точно установлена, и стали активно создаваться препараты, угнетающие функции тромбоцитов. Одним из первых после ацетилсалициловой кислоты был создан тиклопедин, получивший коммерческое название Тиклид. Благодаря тому, что наш коллектив уже стал широко известным, фирма предоставила нам Тиклид для клинических исследований. Мы изучили применение препарата при лечении больных с ишемической болезнью, диабетической микроангиопатией и попытались оценить

его эффективность и возможности лабораторного контроля за действием [38–40]. Исследовали эффективность сочетания Тиклида с Диабетонем для коррекции хронического внутрисосудистого микросвертывания крови у больных сахарным диабетом [41], а также комбинации Тиклида с ацетилсалициловой кислотой [42]. В ходе нашей работы с Тиклидом было выявлено, что этот препарат способен вызывать гранулоцитопению. При этом одна из наших больных погибла. О случившемся я письменно сообщил компании-производителю. Она правильно отреагировала и создала новый препарат аналогичного действия, который получил название клопидогрел (коммерческое название — Плавикс).

Почти в это же время было обнаружено, что противоподагрический препарат сульфинпиразон обладает способностью влиять на циклогеназу тромбоцитов, подавляя их агрегационные свойства. Работы по изучению влияния сульфинпиразона, получившего название Антуран, по профилактике повторных инфарктов миокарда и нестабильной стенокардии, а также на летальность лиц, перенесших инфаркт миокарда, были выполнены вместе с моим аспирантом В.В. Птушкиным [44, 45]. Их результаты были доложены на Всесоюзном съезде терапевтов. Мы показали, что применение Антурана в течение года после перенесенного инфаркта миокарда приводит к уменьшению числа повторных инфарктов, случаев нестабильной стенокардии, а также ишемических поражений мозга. Об этом было сообщено в иностранной литературе [46–48]. При этом каждый из перечисленных антикоагулянтов, которыми я занимался и о которых уже написал, имеет и определенные недостатки. Это является причиной постоянных поисков нового, лучшего антикоагулянта. Одним из таких должен был стать гирудин, производимый пиявками.

Гирудин был одной из тех причин, которая дала мне возможность посетить германский город Эрфурт, где профессор фармакологии и токсикологии Эрфуртской медицинской академии Фриц Марквардт определил молекулярную структуру этого антикоагулянта. Клиническое применение гирудина осуществил тамошний профессор Г. Фогель. Я изучил гирудин и его применение в Эрфурте и получил этот препарат в нашу клинику.

Клинические изучения антикоагулянтов в мировой практике показали, что гирудин может применяться только при развитии гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Наши наблюдения за тысячами больных, лечившихся гепаринами, не обнаружили таковых. Вот почему своего личного опыта применения гирудина мы не получили. Но мир не стоял на месте. После того как английский врач Х.А. Рид обнаружил способность яда малайского щитомордика вызвать кровоточивость, в этом яде был обнаружен гликопротеин, действующий на молекулу фибриногена необычным образом. В отличие от тромбина, этот гликопротеин отщеплял от фибриногена только фибринопептид А и не влиял на фибринопептид В. Формирующийся при этом фибрин был неполноценным и легко растворялся фибринолитической системой организма. Препарат был создан и получил на-

звание Арвин. Компания «Кноль» доверила нам его испытание, и свой небольшой опыт мы представили в отечественной и в иностранной литературе [49].

Большая работа была проделана по изучению и применению тромболитических препаратов. Благодаря именно тромболитикам я и стал заниматься свертыванием крови. В 1962 г. мой учитель Николай Романович Палеев рассказал мне, что его друг Евгений Иванович Чазов «растворяет тромбы». Действительно, созданный в нашей стране ученицей Б.А. Кудряшова Галиной Васильевной Андренко тромболитик фибринолизин я стал применять уже на первом году своей клинической ординатуры в госпитальной терапевтической клинике. Помню, как назначение фибринолизина одному больному, у которого внезапно возникла боль в ноге, исчез пульс на большеберцовой и подколенной артериях и появилась резкая бледность кожи, вернуло и цвет кожи, и пульс, и сняло боль. Это было чудо.

Через короткое время в нашей стране появились зарубежные тромболитики — стрептокиназа и кабрикиназа. Мне было поручено определять их эффективность лабораторными методами. Но после того, как были сформулированы мои предложения о лечении различных заболеваний путем регуляции внутрисосудистого свертывания крови, я предложил моим сотрудникам изучить возможности применения фибринолизина для лечения больных ревматоидным артритом [50] и у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких [51]. Фибринолизин вводился как внутривенно, так и ингаляционно. Больным ревматоидным артритом, у которых преобладали пролиферативные изменения, фибринолизин вводился внутривенно по 20 000 ЕД в день в течение 10 дней. Это привело к улучшению состояния у 13 из 15 больных [52]. На этом применение тромболитиков для лечения болезней при отсутствии явных тромбозов пока завершилось.

Вместе с нашим немецким коллегой Х.П. Клекингом мы проанализировали фармакологические основы тромболитической терапии и написали об этом в «Клинической медицине» [53]. Тромболитическая терапия в нашей стране стала пополняться новыми отечественными тромболитиками, которые стали заменять эффективный, проверенный, но раскритикованный недоброжелателями фибринолизин.

В Минске с помощью немецких коллег была создана отечественная стрептокиназа, которая получила название Целиаза. Мы принимали участие в исследовании по ее применению [54]. Изучали влияние урокиназы (Ренокиназы) при лечении больных острым инфарктом миокарда [55–58]. Особенно активно я стал работать по изучению тромболитиков, когда стал заведующим кафедрой госпитальной терапии для субординаторов, которая располагалась на базе скорпомощной 20-й клинической больницы. Поток пациентов с инфарктами миокарда был столь большим, что наш опыт применения тромболитиков превысил 1000 больных. Мы сравнивали влияние фибринолизина и препаратов стрептокиназы на течение и прогноз острого инфаркта миокарда, результаты этой работы опубликовали в «Клинической медицине» [59] и доложили на международном конгрессе [60]. Изучили влияние тромболитической терапии на смертность

от инфаркта миокарда в различных возрастных группах [61]. Пришлось наблюдать и осложнения тромболитической терапии, которые выражались в развитии аритмий, возникающих сразу же после успешного тромболизиса. Нам удалось разработать пути предотвращения этих аритмий, о чем мы также информировали медицинскую общественность [62–64].

Пролечив такое большое количество больных и применяя самые различные тромболитики — стрептокиназу, тканевой активатор плазминогена, фибринолизин, урокиназу, мы показали, что любой тромболитик улучшает прогноз при лечении больных инфарктом миокарда. Это улучшение не зависит от возраста больных, но зависит от времени начала введения тромболитика.

Самым главным достижением в нашей работе по применению тромболитических средств при лечении больных инфарктом миокарда стало создание метода «быстрого тромболизиса» [65]. Причина его появления была такова. Рекомендовалось применять стрептокиназу в дозе 1,5 миллиона единиц и вводить тромболитик не быстрее, чем за 90 мин. Больных поступало много, стрептокиназы было мало. И мы попробовали вводить больным половинную дозу — 750 000 ЕД. Лечение было эффективным. Потом мы наблюдали за результатами более быстрого введения препарата, постепенно его ускоряя. Результат тоже был хорошим. И мы дошли до того, что стали вводить стрептокиназу больным инфарктом миокарда за 5–7 мин. О применяемом методе мы доложили на конгрессах в нашей стране и за рубежом. Наше сообщение было опубликовано даже в журнале Американской коллегии кардиологов [66, 67].

Как обычно бывает, нашлись люди, которые не поверили нашим данным. Пришлось провести еще большую работу в этом направлении. Моя аспирантка Н.Ю. Гнездилова проанализировала лечение 125 больных острым инфарктом миокарда, которым проводилась тромболитическая терапия. 60 больных получали стрептокиназу в дозе 750 000 ЕД, которая вводилась струйно в течение 5–7 мин. 65 больных получали стрептокиназу в дозе 1,5 миллиона единиц, вводимую капельно в течение 90 мин. Результаты показали, что «быстрый тромболизис» не уступает традиционному методу. Было отмечено, что у больных после «быстрого тромболизиса» было более выраженное восстановление сегмента ST, а реперфузионные аритмии возникали реже. Ученый совет диссертацию Н.Ю. Гнездиловой одобрил единогласно [68, 69]. О проблемах тромболитической терапии я написал целую главу вместе с А.М. Братчиком в его книге.

Кроме работы с препаратами, направленными на лечение и предупреждение тромбозов, мне пришлось заниматься также диагностикой и лечением геморрагий. Вместе с П.С. Грибаускасом мы проанализировали вопросы лабораторной диагностики геморрагических состояний, посвятив им раздел в книге «Геморрагические диатезы» [70]. В журнале «Лабораторное дело» была опубликована статья о современных подходах к диагностике геморрагических диатезов [71]. Я проанализировал состояние вопроса об этой патологии, а также тромбоцитопениях и их

лечении и изложил свои представления в ряде выпусков журнала «Клиническая медицина» [72–74]. Я принимал участие в испытаниях гемостатической активности отечественного препарата этамизилата, который влиял и на продукцию тромбоцитов, и на их адгезивные и агрегационные свойства. Препарат был действительно эффективен [75].

Думаю, что сделал важную работу, когда собрал коллектив из ведущих ученых нашей страны, который смог создать методические рекомендации «Лабораторные методы исследования системы свертывания крови». Они вышли от имени Всероссийской ассоциации тромбозов, геморрагий и патологии сосудистой стенки им. А.А. Шмидта–Б.А. Кудряшова и Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики. Мне довелось быть и автором, и редактором рекомендаций вместе с президентом РАМЛД Д.Б. Сапрыгиным [78].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бокарев И.Н. Антикоагулянтная и тромболитическая терапия в клинике внутренних болезней. Москва, 1972. [Bokarev I.N. Anticoagulant and thrombolytic therapy in internal medicine. Moscow, 1972. (in Russian)]
2. Бокарев И.Н., Бунин В.А. Сравнительная оценка современных методов контроля за терапией антикоагулянтами непрямого действия больных инфарктом миокарда. В кн. Ишемическая болезнь сердца. Сборник научных работ 1 ММИ. Москва, 1973. [Bokarev I.N., Bunin V.A. Comparison of modern laboratory methods for control of indirect anticoagulant drugs at myocardial infarct patients. In Book Ischemic disease of the heart. Collection of scientific works 1 Medical institute. Moscow, 1973. (in Russian)]
3. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б., Бокарев И.Н. Лечение тромбозов и геморрагий в клинике внутренних болезней. Москва, Медицина, 1976. [Lusov V.A., Belousov Y.B., Bokarev I.N. Thrombosis and bleeding treatment in internal medicine. Moscow, Medizina, 1976. (in Russian)]
4. Бокарев И.Н., Бергрен Э. и др. Определение фактора X с помощью хромогенных субстратов, как метод контроля за лечением антивитаминами К. В кн. II Всесоюзная конференция «Противотромботическая терапия в клинической практике». Москва, 1982:97. [Bokarev I.N., Bergren E. et al. Factor X detection with the help of chromogenic substrates as the method of control after antivitamins K treatment. In book Antithrombotic treatment in Clinical practice. Moscow, 1982:97. (in Russian)]
5. Кабаева Е.В., Торик Ж.Н., Бокарев И.Н., Дынкина И.М. Опыт стандартизации тромбопластинов и определение оптимального уровня гипокоагуляции при лечении антивитаминами К. В кн.: II Всесоюзная конференция «Противотромботическая терапия в клинической практике». Москва, 1982:100. [Kabaeva E.V., Torik Z.N., Bokarev I.N., Dynkina I.M. Experience of thromboplastins standardisation and finding of the optimal hypocoagulation at the antivitamins K treatment. In book Second national Conference Antithrombotic treatment in Clinical practice. Moscow, 1982:100. (in Russian)]
6. Бокарев И.Н., Кабаева Е.В. Значимость определения антитромбина III при лечении антивитаминами К. В кн. Поражения сосудов и гемостаз. Москва, 1983. [Bokarev I.N., Kabaeva E.V. Importance of Antithrombin III detection at antivitamins K treatment. In book Vessels wall defeat and haemostasis. Moscow, 1983. (in Russian)]
7. Бокарев И.Н., Кузнецов В.С. и др. Использование хромогенного субстрата 2237 в контроле за длительным лечением антивитаминами К. В кн. Тромбоз и гемостаз. Тезисы IX Межд. конгресса ISTH. 0435 (англ.). Штутгарт–Нью-Йорк. 1983. [Bokarev I.N., Kuznetsov V.S. et al. Utilisation of the of chromogenic substrates 2237 at the control after antivitamins K treatment. In: Thrombosis and haemostasis, ISTH. 0435. Stuttgart-NY. 1983. (in Russian)]
8. Бокарев И.Н., Кабаева Е.В. Антикоагулянтная терапия антивитаминами К. *Клиническая медицина*, 1984;1:18–24. [Bokarev I.N., Kabaeva E.V. Anticoagulant treatment by antivitamins K. *Klinicheskaya meditsina*. 1984;1:18–24. (in Russian)]
9. Бокарев И.Н., Кабаева Е.В., Привалова Е.В., Яровая Л.Д., Серегина М.В. Методические указания по клиническим испытаниям новых противотромботических лекарственных средств. В кн. МЗ СССР Управление по внедрению новых лек. средств и мед. техники. Москва, 1985. [Bokarev I.N., Kabaeva E.V., Privalova E.V. et al. Methodical Instruction on the tests of the new antithrombotic drugs. In book Ministry of Health. Department of new drugs and technology. Moscow, 1985. (in Russian)]
10. Komarov F.I., Bokarev I.N., Kabaeva E.V. Prospects of using antivitamins K in treatment of intravascular thrombosis. In: Thrombosis and Thrombolysis ed E.I. Chazov. Consultants Buro. NY-London, 1987:223–235.
11. Bokarev I.N., Kabaeva E.V. et al. Oral anticoagulants and prediction of their antithrombotic effect. In book 7th meeting of the Danubian League against Thrombosis and haemorrhagic disorders. Hungary. 1990:25.
12. Бокарев И.Н. и др. Современные проблемы контроля за терапией антивитаминами К. В кн. Физиология и патология гемостаза. Сб. тезисов Всесоюзной конференции. Полтава, 1991:20. [Bokarev I.N. et al. Modern problems at the control after antivitamins K treatment. In: Physiology and pathology of haemostasis. Poltava, 1991:20. (in Russian)]
13. Бокарев И.Н. и др. Антивитамины К в кардиологии. Сложности лабораторного контроля. В кн.: Тезисы докладов. V Всеросс. съезд кардиол. Челябинск, изд. ВНОК, 1996:89–90. [Bokarev I.N. et al. Antivitamins K in cardiology. Difficulty in laboratory control. In book- Fifth National Congress of cardiology. Chelyabinsk, 1996:89–90. (in Russian)]
14. Бокарев И.Н. и др. Оральные антикоагулянты-антивитамины К. Более полувека в медицине. *Русский медицинский журнал*. 1999;1(85):7–12. [Bokarev I.N. et al. Oral anticoagulants-antivitamins K/More than 50 years in medicine. *Russian medical journal*. 1999;1(85):7–12. (in Russian)]
15. Бокарев И.Н., Козлова Т.В., Гнездилова Н.Ю. Применение варфарина у больных с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией. В кн.: Атеротромбоз — проблема современности. Сборник материалов международной научной конференции. Москва, Изд. Асс. тромб. геморр. патологии сосудистой стенки, 1999:3. [Bokarev I.N., Kozlova T.V., Gnezdilova N.Y. Application of varfarin at myocardial infarction and unstable anginas patients. In book Atheral thrombosis — modern problem. Collection of international conference reports. Moscow, 1999:3. (in Russian)]
16. Бокарев И.Н. Лабораторная аналитика вне лаборатории: возможности, выгоды, опасения. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1999;10:17. [Bokarev I.N. Laboratory analytics out of laboratory. Possibility, advantage and fear. *Clinical laboratory diagnostics*. 1999;10:17. (in Russian)]
17. Бокарев И.Н., Козлова Т.В., Гнездилова Н.Ю. Автоматизированный контроль антикоагулянтной терапии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1999;10:17. [Bokarev I.N., Kozlova T.V., Gnezdilova N.Y. Automatic control of the anticoagulant treatment. *Clinical laboratory diagnostics*. 1999;10:17. (in Russian)]
18. Аксенова М.Б. Оральные антикоагулянты в Великобритании. *Клинический опыт «двадцатки»*. 2002;3:31–33. [Aksenova M.B. Oral anticoagulants in Great Britain. *Clinical experience of hospital Twentys*. 2002;3:31–33. (in Russian)]
19. Лечение оральными антикоагулянтами. Методические рекомендации под редакцией проф. Л.Б. Лазебника и проф. И.Н. Бокарева. Москва, Издатель Е. Разумова, 2003. [Treatment by Oral anticoagulants. Methodical instruction. Ed. Lasebnik L.B. Bokarev I.N. Moscow, 2002. (in Russian)]
20. Бокарев И.Н., Голубь А.В. Новый подход в антитромботическом лечении больных острым коронарным синдромом с применением ривароксана. *Российский кардиологический журнал*. 2015;7:110–115. [Bokarev I.N., Golub A.V. New approach in antithrombotic treatment of acute coronary syndrome patients with rivaroxaban. *Russian journal of cardiology*. 2015;7:110–115. (in Russian)]
21. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Козлова Т.В. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике. Москва, Издательство МИА, 2009. [Bokarev I.N., Popova L.V., Kozlova T.V. Thrombosis and antithrombotic treatment. Moscow, MIA, 2009. (in Russian)]
22. Бокарев И.Н., Козлова Т.В. Применение Варфарина в профилактике и лечении артериальных и венозных тромбозов. Москва, 2011. [Bokarev I.N., Kozlova T.V. Application of Varfarin in treatment and prevention of arterial and venous thrombosis. Moscow, 2011. (in Russian)]
23. Попова Л.В., Кондратьева Т.Б., Козлова Т.В., Бокарев И.Н. Оральные антикоагулянты. Москва, Издательство МИА, 2021.

- [Popova L.V., Kozlova T.V., Bokarev I.N. Oral anticoagulant. Moscow, MIA, 2021. (in Russian)]
24. Ананченко В.Г., Бокарев И.Н. Применение гепарина для лечения больных острыми пневмониями при остром отравлении. В кн. Теоретические и практические аспекты клинической коагулологии. Москва, 1975. [Ananchenko V.G., Bokarev I.N. Application of heparin in treatment of acute pneumonia patient with poisoning. In book Theory and practice of clinical coagulation. Moscow, 1975. (in Russian)]
25. Ананченко В.Г., Бокарев И.Н. и др. Влияние гепаринотерапии на течение пневмоний при остром отравлении. *Советская медицина*. 1976;9. [Ananchenko V.G., Bokarev I.N. et al. Influence of heparin on the pneumonia during acute poisoning. *Sovetskaya medicina*. 1976;9. (in Russian)]
26. Попкова Г.К., Карташова В.И., Бокарев И.Н., Торик Ж.Н. Лечение гепарином волчаночного нефротического синдрома у детей. В кн.: Теоретические и практические аспекты клинической коагулологии. Москва, 1975. [Popkova G.K., Kartashova V.I., Bokarev I.N., Torik J.N. Heparin treatment of lupus nephrotic syndrome of children. In book Theory and practice of clinical coagulation. Moscow, 1975. (in Russian)]
27. Бокарев И.Н., Буторов В.Н., Кабаева Е.В. Современные методы контроля антикоагулянтной терапии гепарином и антиагрегантами. В кн. Диагностика и лечение ТЭЛА, Москва, 1980. [Bokarev I.N., Butorov V.N., Kabaeva E.V. Modern methods of control after anticoagulant therapy by heparin and antiaggregants. In book Diagnosis and treatment of pulmonary embolism. Moscow, 1980. (in Russian)]
28. Гордеев П.С., Рязцев В.Г., Бокарев И.Н. и др. Информативность коагулографических показателей при профилактике послеоперационных тромбоэмболий малыми дозами гепарина. В кн. Тезисы II Всесоюзного съезда анестезиологов и реаниматологов. Красноярск, 1981. [Gordeev P.S., Ryabov V.G., Bokarev I.N. et al. Informativity of coagulographic data for the prevention of postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. In: Second national congress of anesthesiology and reanimatology. Krasnoyarsk, 1981. (in Russian)]
29. Бокарев И.Н., Буторов В.Н. и др. Применение синтетических хромогенных субстратов в контроле за терапией малыми дозами гепарина. Leipzig, *Folia Haemat.* 1982;109(1):142–149. [Bokarev I.N., Butorov V.N. et al. Application of chromogenic substrates in control of low dose heparin treatment. Leipzig, *Folia Haemat.* 1982;109(1):142–149. (in Russian)]
30. Павлова З.В., Марквардт Ф., Бокарев И.Н. и др. Профилактика послеоперационных венозных тромбозов нижних конечностей у онкологических больных с помощью дигиталина и сочетания дигиталина с малыми дозами гепарина. В кн. Противотромботическая терапия в клинической практике. Новое в теории, диагностике, лечении. (Сборник научных трудов). 1986:6–7. [Pavlova Z.V., Markwardt F., Bokarev I.N. et al. Prevention of postoperative venous thrombosis of legs by combination of low doses heparin and digitamin. In book Antithrombotic treatment in clinical practice. Collection of scientific works. 1986:6–7. (in Russian)]
31. Бокарев И.Н., Иванов О.Л., Гурдус В.О., Яровая Л.Д. Низкомолекулярный гепарин в лечении кожных ангиитов. В кн. Физиология и патология гемостаза. Сб. тезисов Всесоюзной конференции. Полтава, 1991:112–113. [Bokarev I.N., Ivanov O.L., Gurdus V.O., Yarovaia L.D. Lowmolecular heparin in treatment of skin angitis. In: Physiology and pathology of haemostasis. Collection of thesis. Poltava, 1991:112–113. (in Russian)]
32. Бокарев И.Н., Кондратьева Т.Б., Кабаева Е.В. и др. Применение низкомолекулярного гепарина — кливарины у больных ИБС и геморрагическим васкулитом. В кн. Патология гемокоагуляции. Всеросс. Асс. тромб. гемор. пат. сос. Часть 1. Москва, 1995:72. [Bokarev I.N., Kondratieva T.B., Kabaeva E.V. et al. Application of lowmolecular heparin klexan at Coronary artery disease patients and hemorrhagic vasculitis. In book Pathology of haemocoagulation. Moscow, 1995:72. (in Russian)]
33. Бокарев И.Н. Достижения и эволюция гепаринотерапии. *Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов*. 2003;3:4–14. [Bokarev I.N. Progress and evolution of heparinotherapy. *Thrombosis, bleeding and vessel diseases*. 2003;3:4–14. (in Russian)]
34. Бокарев И.Н., Александрова Н.А. и др. Опыт лечения больных стенокардией препаратами ацетилсалициловой кислоты. В кн. Функциональные состояния тромбоцитов в норме и при патологических состояниях. Обнинск, 1976. [Bokarev I.N., Alexandrova N.A. et al. Experience of treatment angina pectoris patients with acetylsalicylic acids drugs. In book Function of platelets in normal and pathology. Obninsk, 1976. (in Russian)]
35. Комаров Ф.И., Марквардт Ф., Бокарев И.Н., Александрова Н.А. и др. Лечение ишемической болезни сердца, препаратом микростин. *Советская медицина*. 1979;10. [Komarov F.I., Markwardt F., Bokarev I.N., Alexandrova N.A. et al. Treatment of coronary heart disease with micristin. *Sovetskaya medicina*. 1979;10. (in Russian)]
36. Комаров Ф.И., Люсов В.А., Бокарев И.Н. Фармакологическое воздействие на тромбоцитарное звено гемостаза при лечении больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 1978;3. [Komarov F.I., Lusov V.A., Bokarev I.N. Farmacological action on platelets at the treatment of coronary heart disease patients. *Cardiology*. 1978;3. (in Russian)]
37. Bokarev I.N., Alexandrova N.A. et al. Klinische Aspekte der Kontrolle bei der Therapie mit thrombozytenhemmstoffen. Leipzig, *Folia Haemat.* 1979;106(5–6):776–782.
38. Бокарев И.Н., Савин А.Г., Гофман А.М. Применение аспелизина в лечении больных ИБС. В кн. Современные аспекты клинического применения ацетилсалициловой кислоты. Харьков, 1989. [Bokarev I.N., Savin A.G., Gofman A.M. Application of aspelin in treatment of coronary artery disease patients. In book Modern aspects of clinical use acetylsalicylic acid. Charkov, 1989. (in Russian)]
39. Бокарев И.Н., Великов В.К. и др. Контроль за лечением диабетической микроангиопатии антиагрегантом тиклопедином. В кн. Всесоюзная конференция «Актуальные проблемы гемостаза в клинической практике», Москва, 1987. [Bokarev I.N., Velikov V.K. et al. Control after the treatment of diabetes microangiopathy with ticlopedin. In book National conference “Actual problems of haemostasis in clinical practice”. Moscow, 1987. (in Russian)]
40. Бокарев И.Н., Великов В.К., Зеленчук Н.М. и др. Влияние тиклопедина на гемостаз у больных диабетической микроангиопатией. *Клиническая медицина*. 1988;1:58–61. [Bokarev I.N., Velikov V.K., Zelenchuk N.M. et al. Influence of ticlopedin on haemostasis at diabetes microangiopathy patients. *Klinicheskaya medicina*. 1988;1:58–61. (in Russian)]
41. Смоленский В.С., Бокарев И.Н., Великов В.К., Зеленчук Н.В. Влияние тиклопедина на течение диабетической микроангиопатии. *Советская медицина*. 1988;5:75–77. [Smolensky V.S., Bokarev I.N., Velikov V.K., Zelenchuk N.M. Ticlopedin influence on the treatment of diabetes microangiopathy. *Sovetskaya medicina*. 1988;5:75–77. (in Russian)]
41. Бокарев И.Н., Великов В.К., Фролова А.И. и др. Эффективность антиагрегационной терапии тиклидом и диабетом в коррекции хронического внутрисосудистого микросвертывания крови у больных сахарным диабетом. *Терапевтический архив*. 1991;10:44–49. [Bokarev I.N., Velikov V.K. et al. Effect of antiaggregation therapy with ticlid and diabeton on the chronic intravascular microcoagulation of blood at the diabetes patients. *Terapevtichesky Archiv*. 1991;10:44–49. (in Russian)]
42. Смоленский В.С., Бокарев И.Н. и др. Эффективность лечения больных нестабильной стенокардией антиагрегантами тиклидом и аспирином. *Клиническая медицина*. 1998;9:76–80. [Smolensky V.S., Bokarev I.N. et al. The treatment effect at unstable angina patients of ticlid and aspirin. *Klinicheskaya medicina*. 1998;9:76–80. (in Russian)]
43. Бокарев И.Н., Великов В.К., Зеленчук Н.В. Тиклид — новое в лечении и профилактике артериальных тромбозов. *Терапевтический архив*. 1992;4:96–101. [Bokarev I.N., Velikov V.K. et al. Ticlid — news in the treatment and prevention of arterial thrombosis. *Terapevtichesky Archiv*. 1992;4:96–101. (in Russian)]
44. Голиков А.П., Бокарев И.Н., Птушкин В.В. и др. Применение антурана у больных ИБС, перенесших острый инфаркт миокарда. *Клиническая медицина*. 1987;10:29–32. [Golikov A.P., Bokarev I.N., Ptushkin V.V. et al. Application of anturan at coronary artery disease patients after myocardial infarction. *Klinicheskaya medicina*. 1987;10:29–32. (in Russian)]
45. Голиков А.П., Бокарев И.Н., Птушкин В.В. и др. Профилактика острого инфаркта миокарда и внезапной смерти у больных ИБС препаратом антуран. В кн.: XIX Всесоюзный съезд терапевтов. Тезисы докладов и сообщен. М., 1987;III:114–115. [Golikov A.P., Bokarev I.N., Ptushkin V.V. et al. Acute myocardial infarction and sudden death prevention at coronary artery disease patients with anturan. In: XIX national congress of internal medicine. Collection of reports. M., 1987;III:114–115. (in Russian)]
46. Bokarev I.N., Velikov V.C., Zelenchuk N. Effect of Treatment with antiaggregation drug ticlid on the diabetes mellitus microangiopathy. *Thromb Haemost.* 1993;69(6):538–1455.

47. Bokarev I.N., Lusov V.A. et al. Anturan for secondary prophylaxis of myocardial infarction. Leipzig, *Folia Haematol.* 1988;115(4):595–598.
48. Bokarev I.N., Ptushkin V.V., Jappuev A.A. The effect of arvin on Fibrinolysis and on the fibrinogen level in Patients with Heart Deaseses. 6th meeting of the Danubian League Against Thrombosis and Haemorrhagic Disorders. Viena, Facultas uni versitats Verlag, 1989:25.
49. Бокарев И.Н., Птушкин В.В., Рыбина С.И. Дефибрирующие препараты в клинической практике. В кн. Противотромботическая терапия в клинической практике. Новое в теории, диагностике, лечении. (Сборник научных трудов). 1986:113–115. [Bokarev I.N., Ptushkin V.V., Rybina S.I. Defibrating drugs in clinical practice. In book: Antithrombotic treatment in clinical practice. News in theory, diagnosis and treatment. (Collection of works). 1986:113–115. (in Russian)]
50. Бокарев И.Н., Ершов В.И. и др. Применение фибринолизина в лечении больных ревматоидным артритом. В кн. Теоретические и практические аспекты клинической коагулологии. Москва, 1975:105–106. [Bokarev I.N., Ershov V.I. et al. Application of fibrinolysin in treatment of rheumatoid arthritis patients. In book: Theory and practice of clinical coagulation. Moscow, 1975:105–106. (in Russian)]
51. Бокарев И.Н., Миндлина Г.И. и др. Динамика лабораторных показателей воспалительного процесса, фибриногена, фибринолитической активности крови у больных ХНЗЛ под влиянием ингаляционного применения фибринолизина. В кн. Актуальные вопросы клинической фармакологии. Москва, 1978. [Bokarev I.N., Mindlina G.I. et al. Laboratory data of inflammation, fibrinogen and fibrinolytic activity dynamics at chronic pulmonary disease patients during fibrinolysin inhalation. In book: Actual questions of clinical pharmacology. Moscow, 1978. (in Russian)]
52. Smolensky V.S., Bokarev I.N., Ershov V.I. Erfahrungen den Fibrinolyse Aktivatoren und Inhibitoren Anwendung in der Innere Medizin Klinik. Leipzig, *Folia Haematol.* 1974;101(1):138–141.
53. Бокарев И.Н., Клекин Х.П. Фармакологические основы тромболитической терапии. *Клиническая медицина.* 1990;6:13–19. Bokarev I.N., Kloecking H.P. Pharmacological basis of thrombolytic therapy. *Klinicheskaya meditsina.* 1990;6:13–19. (in Russian)]
54. Бокарев И.Н., Буторов В.Н. Опыт клинического применения целиазы и лабораторные методы контроля. В кн. Стрептокиназа в регуляции свертывающей и противосвертывающей систем крови. Минск, 1985:25–26. [Bokarev I.N., Butorov V.N. Clinical application of tseliasa experience and laboratory control. In book Streptokinase in regulation of blood coagulation and antithrombotic system. Minsk, 1985:25–26. (in Russian)]
55. Бокарев И.Н., Буторов В.Н., Серегина М.В. и др. Системная тромболитическая терапия больных острым инфарктом миокарда. В кн.: Тромболитическая терапия при острой коронарной недостаточности и инфаркте миокарда. 1986:40–45. [Bokarev I.N., Butorov V.N., Serigina M.V. et al. In: Thrombolytic therapy of acute myocardial infarction and acute coronary insufficiency. 1986:40–45. (in Russian)]
56. Бокарев И.Н., Терехов В.Н., Богатырев И.В., Маколкин В.И. и др. Влияние ренокиназы на объемную скорость коронарного венозного кровотока при системном введении больным острым инфарктом миокарда. *Кардиология.* 1988;5:29–32. [Bokarev I.N., Terechov V.N., Makolkin V.I. et al. Renokinase influence on the coronary blood circulation at myocardial infarction patients. *Cardiology.* 1988;5:29–32. (in Russian)]
57. Bokarev I.N., Makolkin V.I., Terechov V.N. ed al. Use of urokinase in acute myocardial infarction. Leipzig, *Folia Haematol.* 1988;115(3):394–397.
58. Бокарев И.Н., Серегина М.В. и др. Урокиназа в лечении инфаркта миокарда. В кн.: Материалы VI Всесоюзной конференции «Противотромботической терапии в клинической практике», Ялта, Москва, 1990. [Bokarev I.N., Serigina M.V. et al. Urokinase in myocardial infarction treatment. In: Antithrombotic therapy in clinical practice. Yalta, Moscow, 1990. (in Russian)]
59. Бокарев И.Н., Янкин В.В., Павлов А.В. Влияние фибринолизина и препаратов стрептокиназы на течение и прогноз острого инфаркта миокарда. *Клиническая медицина.* 1991;11:110–113. Bokarev I.N., Yankin V.V., Pavlov A.V. Fibrinolysin and streptokinase influence on the myocardial infarction patients course and prognosis. *Klinicheskaya medizina.* 1991;11:110–113. (in Russian)]
60. Bokarev I.N., Pavlov A.V., Yankin V.V. Intravenous thrombolysis in treatment of acute heart failure in patients with acute myocardial infarction. *Thrombosis and haemostasis.* 1993;69(6):NY.abstr.2908.
61. Bokarev I.N., Pavlov A.V., Yankin V.V. Influence of intravenous thrombolysis on mortality in patients of various age with acute myocardial infarction. *Thrombosis and haemostasis.* 1993;69(6):NY.abstr.338.
62. Бокарев И.Н., Братчик А.М. Тромболитическая терапия. В кн.: Клинические проблемы фибринолиза, Киев, Здоровье, 1993:253–294. [Bokarev I.N., Bratchik A.N. In: Thrombolytic therapy. Kiev, 1993:253–294. (in Russian)]
63. Бокарев И.Н., Янкин В.В., Павлов А.В. Влияние системного тромболитиза на летальность у больных острым инфарктом миокарда различных возрастных групп. В кн.: Патология гемокоагуляции. Всероссийская ассоциация тромбозов, геморрагий, патологий сосудистой стенки. Часть 1. Москва, 1995:47–48. [Bokarev I.N., Yankin V.V., Pavlov A.V. Thrombolytic therapy influence on the lethality of different age acute myocardial infarction patient groups. In: Pathology of blood coagulation. National Association on thrombosis, haemorrhage and vessel walls pathology. Part 1. Moscow, 1995:47–48. (in Russian)]
64. Bokarev I.N., Pavlov A.V. Thrombolytic therapy associated arritmias and experience of their prevention with different antiarrhythmic drugs. In: *Thrombosis & Haemostasis*, 1997:2052.
65. Бокарев И.Н., Янкин В.В., Павлов А.В. «Быстрый тромболитиз» препаратами стрептокиназы при остром инфаркте миокарда. В кн.: III Всероссийская конференция «Тромбозы и геморрагии. ДВС-синдром». Москва, 1997:30–31. [Bokarev I.N., Yankin V.V., Pavlov A.V. «Quick thrombolysis» with streptokinase acute myocardial infarction patients. In: Third National conference «Thrombosis, haemorrhage, DIC syndrome». Moscow, 1997:30–31. (in Russian)]
66. Bokarev I.N., Pavlov A.V., Kajarskaya E.E. et al. «Quick Thrombolysis» with Streptokinase in acute Myocardial Infarction Patients. *Jornal Amer. College of Cardiol.* 1998;31(5):994.
67. Бокарев И.Н., Довголис С.А. Тромболитическая терапия инфаркта миокарда. *Российский медицинский журнал.* 1998;6(3):157–163. [Bokarev I.N., Dovgolits S.A. Thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *Russian medical journal.* 1998;6(3):157–163. (in Russian)]
68. Bokarev I.N., Gnezdilova N.Y. The quick thrombolysis by streptokinase in comparison with t-PA — treatment of patients with acute myocardial infarction. «Danubian League 2000» Ed. E. Wenzel. ISBN 3-923818-15-7.
69. Гнездилова Н.Ю. Лечение больных острым инфарктом миокарда методом «быстрого тромболитиза» и влияние на отдаленный прогноз. Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2004.
70. Бокарев И.Н., Грибаускас П.С. Современные вопросы лабораторной диагностики геморрагических состояний. В кн.: Геморрагические диатезы. Львов, 1978. [Bokarev I.N., Grybauskas P.S. Modern questions on laboratory diagnosis of haemorrhage. In: Haemorrhagic diathesis. Lvov, 1978. (in Russian)]
71. Бокарев И.Н., Кабаева Е.В. Современные подходы к диагностике геморрагических диатезов. *Лабораторное дело.* 1980;10. [Bokarev I.N., Kabaeva E.V. Modern approach at diagnosis of haemorrhagic diathesis. *Laboratornoe delo.* 1980;10. (in Russian)]
72. Бокарев И.Н. Геморрагические диатезы. *Клиническая медицина.* 1989;12:3–13. [Bokarev I.N. Haemorrhagic diathesis. *Klinicheskaya medizina.* 1989;12:3–13. (in Russian)]
73. Бокарев И.Н. Тромбоцитопении. *Клиническая медицина.* 1999;6:55–59. [Bokarev I.N. Thrombocytopenia. *Klinicheskaya medizina.* 1999;6:55–59. (in Russian)]
74. Бокарев И.Н. Лечение тромбоцитопений. *Клиническая медицина.* 1999;7:56–59. [Bokarev I.N. Thrombocytopenia treatment. *Klinicheskaya medizina.* 1999;7:56–59. (in Russian)]
75. Абсава Т.Н., Бокарев И.Н., Люсов В.А. и др. Новый отечественный гемостатический препарат этамзилат. *Клиническая медицина.* 1985;5:129–135. [Absava T.N., Bokarev I.N., Lusov V.A. The new national haemostatic drug etamsilat. *Klinicheskaya meditsina.* 1985;5:129–135. (in Russian)]
76. Лабораторные методы исследования системы свертывания крови. Методические рекомендации Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологий сосудов им. А.А. Шмидта–Б.А. Кудряшова и Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики (РАМДЛ). Под ред. И.Н. Бокарева и Д.Б. Сапрыгина. Москва, 2016. [Laboratory methods for investigation of blood coagulation. Recommendations of National Association on Thrombosis, Haemorrhage and blood Vessels disorders n.a. A. Schmidt–B. Kudryashov and Russian Association for medical laboratory diagnosis. Editors Bokarev I.N. and Saprygin D.B. Moscow, 2016. (in Russian)]