

Система гемостаза после эндопротезирования коленного сустава при антитромботической профилактике прямым ингибитором тромбина дабигатраном

И. П. Антропова, И. Л. Шлыков, Н. Л. Кузнецова

Hemostasis system after the knee endoprosthesis under antithrombotic prevention by Dabigatran direct thrombin inhibitor

I. P. Antropova, I. L. Shlykov, N. L. Kuznetsova

ФГУ «УНИИТО им. В. Д. Чаклина» Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург (директор — д. м. н. И. Л. Шлыков)

Целью исследования стало изучение плазменного, тромбоцитарного, эндотелиального звеньев гемостаза у 31 пациента в динамике после эндопротезирования коленного сустава на фоне профилактики прямым ингибитором тромбина дабигатраном. Максимум тромбообразования выявлен по окончании операции, к 14 суткам его уровень не отличался от исходного. Фибринолиз имел фазовый характер: усиление после операции, депрессия к 3 суткам, повторное усиление с 7 суток. Повышение активности тромбоцитов происходило по окончании операции, через сутки восстановление до исходного уровня. Коагуляционный индекс, определяемый тромбоэластографически, у большинства обследованных пациентов был в пределах нормы на фоне существенного удлинения клоттинговых тестов. Выводы. Использование дабигатрана в стандартной дозе обеспечивает адекватную коррекцию гиперкоагуляционного состояния в плазменном звене гемостаза у большинства пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование коленного сустава.

Ключевые слова: эндопротезирование коленного сустава; дабигатран; система гемостаза.

Aim of the study was to investigate the plasmatic, thrombocytic, endothelial links of hemostasis in 31 patients in the dynamics after the knee endoprosthesis through the prevention with Dabigatran, a direct thrombin inhibitor. Maximal thrombin formation was determined after the surgery completion, its level didn't differ from the initial value by Day 14. Fibrinolysis was of phased character: intensification after surgery, depression — by Day 3, re-intensification — beginning from Day 7. The increased platelet activity was observed immediately after surgery, being restored up to its initial level in a day. The coagulation index determined by thromboelastography was within the normal limits in the majority of patients examined through significant prolongation of clotting tests. Conclusions. The use of Dabigatran standard dose provides adequate correction of hypercoagulation condition in hemostasis plasmatic link in most patients undergone total endoprosthesis of the knee.

Keywords: the knee endoprosthesis; Dabigatran; hemostasis system.

Оперативное лечение ортопедических заболеваний, в частности тотальная замена тазобедренного или коленного сустава, сопряжено с повышенным риском развития тромбоэмболических осложнений. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей после эндопротезирования крупных суставов в отсутствие антитромботической профилактики развивается у 40–60 % пациентов [10, 11]. Адекватное использование антикоагулянтных препаратов, как было убедительно доказано, снижает риск развития тромбоэмболических осложнений после крупных ортопедических операций [11], поэтому тромбопрофилактика антикоагулянтными препаратами является необходимой частью послеоперационной курации пациентов, перенесших операцию по замене крупного сустава [5].

Наиболее широкое распространение для профилактики тромбоэмболических осложнений в ортопедии получили низкомолекулярные гепарины и антагонисты витамина К, в частности варфарин [3, 13]. Однако эти препараты имеют существенные ограничения: антагонисты витамина К эффективны в узком терапевтическом диапазоне и нуждаются в тщательном мониторинге, а низкомолекулярные гепарины требуют

парентерального введения. Новый пероральный антикоагулянтный препарат дабигатран является прямым селективным ингибитором тромбина [9]. Связываясь с активным сайтом молекулы тромбина, дабигатран делает невозможным превращение фибриногена в фибрин [12]. При этом блокируется тромбин как свободный, так и связанный с кровяным сгустком [15].

Ключевой фермент гемостаза тромбин участвует в коагуляции, осуществляя превращение растворимого белка плазмы фибриногена в фибрин, активируя V, VII, VIII, XI, XIII факторы свертывания крови и агрегационную функцию тромбоцитов. Ему свойственны также регулирующие функции: тромбин совместно с тромбо модулином активирует физиологический антикоагулянт протеин С, снижает эндогенный потенциал системы фибринолиза, способствуя формированию активируемого тромбином ингибитора фибринолиза [2]. Поэтому при определении степени коррекции антикоагулянтным препаратом гиперкоагуляционных протромботических изменений после эндопротезирования крупных суставов важно учитывать динамику функционирования различных звеньев системы гемостаза, их вклад в общий гемокоагуляционный потенциал системы.

Целью исследования стало изучение функционирования плазменного, тромбоцитарного и эндотелиального звеньев гемостаза после эндопротезирования коленного сустава.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 31 пациент (20 женщин и 11 мужчин) с гонартрозом III стадии, которым выполнялась операция первичного эндопротезирования коленного сустава. Средний возраст пациентов составил $66 \pm 7,3$ года.

Из исследования исключались пациенты с хронической печёночной, почечной недостаточностью, онкологическими заболеваниями, заболеваниями соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Бехтерева), сахарным диабетом, наличием патологии системы гемостаза.

Операция эндопротезирования выполнялась под комбинированной спинально-эпидуральной анестезией. Тип фиксации эндопротеза — цементный. На этапе имплантации эндопротеза на проксимальный отдел бедра накладывался кровоостанавливающий жгут. Средняя продолжительность операции составила 154 ± 15 мин. С целью снижения кровопотери путем ингибирования фибринолиза применяли транексамовую кислоту в дозе 15–20 мг/кг в/в за 20–30 минут до начала операции и через 6 часов после первого введения.

В качестве медикаментозной профилактики тромбоэмболических осложнений за 12 часов до операции всем пациентам подкожно вводили эноксапарин натрия (Клексан) в дозе 20 мг. В послеоперационном периоде пациенты принимали прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат (Прадакса) по стандартной схеме: 110 мг через 3–4 часа после операции, далее — по 220 мг однократно в сутки в течение 14 дней. Перед операцией и на 13–14 сутки после операции всем пациентам проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей.

Для определения показателей системы гемостаза кровь из вены забиралась в пробирку с 3,8%-м раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Образец цитратной крови отбирали на тромбоэластографическое (ТЭГ) исследование, которое проводилось немедленно. Показатели плазменного гемостаза исследовали в бедной тромбоцитами плазме, которую получали центрифугированием крови в течение 15 минут со скоростью 3000 об/мин. Для оценки системы свертывания определяли АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), протромбиновое время (ПТВ), тромбиновое время (ТВ) клоттинговым методом на автоматическом коагулометре ACL-200 (Instrumentation Laboratory, США) реактивами HemosIL (Instrumentation Laboratory, США). Контролем служили Normal Control и Low Abnormal Control, калибратором — Calibration plasma (HemosIL). Определение концентрации фибриногена проводили по Clauss реактивом Multifibren U (Simens, Germany) на коагулометре CA-50 (Sysmex, Япония). В качестве калибратора использовали Fibrinigen Calibrator Kit (Simens, Germany). Концентрацию фибринопептида А (ФПА), образующегося путем тромбиновой деградации фибриногена и являющегося маркером тромбинемии, определяли им-

муноферментным методом (ИФМ) наборами Imucloone FPA ELISA (American Diagnostica Inc., США) с использованием микропланшетного инкубатора/шейкера Stat Fax 2200, микропланшетного воשרа Stat Fax 2600 и фотометра Stat Fax 2100 (Awareness Technology INC, США). Образование растворимого фибрина (РФМК) оценивали ортофенантролиновым методом наборами фирмы «Технология–Стандарт» (Россия). Д-димер (Д-д) в качестве маркера фибринообразования и фибринолиза определяли методом ИФА реактивом Technozym D-Dimer ELISA (Technoclone, Австрия). Систему фибринолиза оценивали также с помощью определения плазминогена (Пг) амидолитическим методом наборами фирмы «Технология–Стандарт» на биохимическом анализаторе Stat Fax 3300 (Awareness Technology INC, США); времени ХПа-зависимого эуглобулинового лизиса (ФЗ) наборами фирмы «Технология–Стандарт»; а также проводили ИФМ определение ингибитора активатора плазминогена (ПАИ-1) наборами Technozym PAI-1 Actibind ELISA (Technoclone, Австрия). Определение физиологического антикоагулянта анти-тромбина (Ат) проводили амидолитическим методом наборами фирмы «Технология–Стандарт», другой физиологический антикоагулянт — протеин С (ПрС) определяли ИФМ реактивом Technozym Protein C (Technoclone, Австрия). Активацию тромбоцитов выявляли путем определения β -тромбоглобулина (β -ТГ) ИФМ наборами Asserachrom β -TG (Diagnostica Stago, Франция). В качестве маркеров повреждения эндотелия сосудов исследовали уровень антигена фактора фон Виллебранда (ФФВ) наборами Technozym vWF:Ag ELISA (Technoclone, Австрия).

Тромбоэластографически определяли следующие показатели: R — время от начала исследования до появления первых нитей фибрина, характеризует энзиматическую часть коагуляционного каскада; K — время достижения фиксированной прочности сгустка, отражает кинетику увеличения прочности сгустка; α — угол расхождения, отражает процесс увеличения прочности сгустка; MA — максимальная амплитуда, характеризует максимум динамических свойств соединения фибрина и тромбоцитов; Ly30 — характеризует процесс растворения сгустка. Расчетный показатель CI — коагуляционный индекс, характеризует состояние системы гемостаза в целом. Использовали аппарат TEG 5000 (Haemoscor, США).

Все исследования проводили в соответствии с инструкциями фирм-изготовителей реактивов и лабораторной техники. Полученные значения показателей, характеризующих функционирование системы гемостаза, сравнивали со значениями референсной нормы. Отбор образцов крови пациентов проводили до операции, после её окончания и на 1, 3, 7–8, 13–14 сутки послеоперационного периода.

Обработку полученных данных проводили в рамках правил вариационной статистики. Анализ

распределения полученных величин проводили с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Достоверность различий определяли с помощью критерия Манна–Уитни. Расчеты производились с

использованием программы Statistica version 6,0. Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее значение, σ — среднее квадратичное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение исходных показателей гемостаза у пациентов с гонартрозом III стадии выявило активацию коагуляционного процесса у 61,3 % обследованных, об этом свидетельствовало повышение концентрации продукта тромбиновой деградации фибриногена ФПА и накопление растворимого фибрина. У 14,9 % пациентов это приводило к усилению формирования и лизиса нерастворимого фибрина. Нужно отметить, что у 7 пациентов, имевших повышенную активность образования растворимого фибрина и нормальную концентрацию Д-Д, были выявлены признаки депрессии системы фибринолиза: у 5 обследованных было обнаружено повышение активности ПАИ-1, у 2 пациентов выявлено снижение уровня ПГ, что могло быть причиной ингибирования плазминовой деградации нерастворимого фибрина и отсутствия повышения Д-Д. Тромбоэластография цельной крови выявила умеренную гиперкоагуляцию у 22,6 % пациентов. Количество тромбоцитов у всех обследованных было в пределах нормы, однако 19,4 % пациентов имели повышение их активности, о чем свидетельствовало увеличение концентрации β -тромбоглобулина.

Гиперкоагуляционные изменения в системе гемостаза у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями, нуждающихся в тотальной замене крупных суставов, была выявлена и рядом других авторов [1, 14]. Показано, что у пациентов, нуждающихся в эндопротезировании тазобедренного или коленного сустава, хроническое воспаление, вызванное остеоартритом, на стадии, требующей хирургического ортопедического вмешательства, сопровождается повышенной коагуляцией *in vivo* без компенсаторного увеличения физиологического ингибитора протромбиназы, вследствие чего травма, ассоциированная с операцией, может усиливать риск развития послеоперационного ТГВ [7].

Операция по тотальной замене коленного сустава приводила к существенным изменениям показателей,

характеризующих гемокоагуляционную активность (табл. 1). Непосредственно после хирургического вмешательства происходил значительный рост тромбинообразования, об этом свидетельствовало усиление активности протеолиза фибриногена тромбином с увеличением концентрации ФПА. На фоне действия антикоагулянта с первых послеоперационных суток снижалась активность тромбина, направленная на фибринообразование. К 14 суткам концентрация ФПА не отличалась существенно от исходных значений. Нужно отметить тем не менее, что в конце исследования у большинства пациентов сохранялось повышенное относительно нормы образование ФПА и растворимого фибрина.

Несмотря на значительное послеоперационное повышение активности тромбина, тромбоэластография не выявила существенных гиперкоагуляционных изменений в плазменном звене гемостаза у большинства обследованных пациентов на всех сроках исследования. Кинетика увеличения прочности сгустка (К) не претерпевала существенных отклонений от исходного значения. По мере снижения активности тромбинообразования, показатель R, характеризующий энзиматическую часть коагуляционного каскада, существенно удлинялся к 7 послеоперационным суткам. Тем не менее выраженную гипокоагуляцию ($CI = -4,1$) наблюдали только у одного пациента через сутки после эндопротезирования, что было связано со снижением факторов внутреннего и внешнего пути свертывания (удлинение АЧТВ в 1,4 раза, ПТВ — в 1,3 раза относительно исходных значений) в раннем послеоперационном периоде. Тромбоэластография не выявила значительных гипокоагуляционных сдвигов в последующие временные точки. Ни у одного из обследованных пациентов не наблюдалось признаков геморрагических осложнений.

Фибриноген, являясь не только субстратом фибринообразования, но и белком острой фазы воспаления

Таблица 1

Динамика показателей коагуляции после эндопротезирования коленного сустава

Показатель	Норма	Срок относительно операции					
		до операции	по окончании	1 сутки	3 сутки	7–8 сутки	13–14 сутки
ФГ	2–4 г/л	2,8±0,5	2,4±0,7*	3,1±0,6	5,6±1,5*	5,5±1,4*	4,3±0,7*
ФПА	< 3 нг/мл	6,1±4,6	16,9±11,1*	14,3±9,3*	13,8±11,0*	10,4±9,6*	7,5±4,6
РФМК	< 4 мг/100 мл	5,3±1,1	7,7±2,7*	10,1±2,9*	20,4±6,4*	19,3±5,7*	13,6±4,3*
R	9–27 мин.	14,4±4,0	13,4±4,5	16,4±6,7	17,3±8,8	18,0±7,3*	18,2±6,9
K	2–9 мин.	4,9±2,2	4,4±2,2	4,5±2,1	4,8±3,5	4,7±2,9	4,8±2,0
α	55–58 град.	40,6±11,2	44,6±12,9	44,6±11,1	46,7±13,8*	48,6±14,2*	45,9±10,9
МА	44–64 мм	53,7±5,8	56,5±6,4	61,4±5,7*	68,8±4,5*	72,7±5,2*	69,3±5,1*
G	3,6–8,5 дин/см ²	6,1±1,2	6,7±1,7	8,2±2,0*	11,4±2,6*	14,0±3,6*	11,8±2,9*
CI	(–3)–3 отн. Ед.	0,4±1,1	0,0±1,5	0,2±1,4	1,1±1,8*	1,5±1,5*	1,0±1,0

Примечание: * — достоверность различий по отношению к исходным значениям при $p < 0,05$.

Таблица 2

Физиологические антикоагулянты в динамике послеоперационного периода

Показатель	Норма	Срок относительно операции					
		до операции	по окончании	1 сутки	3 сутки	7–8 сутки	13–14 сутки
АТ	75–140 %	101,7±9,2	88,1±7,4*	90,6±13,0*	94,1±13,0*	109,7±11,3*	104,0±17,2
Пр С	70–160 %	105,7±16,7	90,7±16,2*	93,2±14,4*	99,2±19,2	104,9±17,5	105,9±14,0

Примечание: * — достоверность различий по отношению к исходным значениям при $p < 0,05$.

Таблица 3

Показатели системы фибринолиза после эндопротезирования коленного сустава

Показатель	Норма	Срок относительно операции					
		до операции	по окончании	1 сутки	3 сутки	7–8 сутки	13–14 сутки
ПГ	75–140 %	92,3±10,5	58,9±11,4*	55,6±12,6*	72,8±12,3	105,9±3,7*	98,3±9,2*
Д-Д	< 250 нг/мл	145±111	860±762*	1275±1123*	446±349*	1849±895*	2210±883*
ПАИ-1	1–7 Ед./мл	5,9±8,7	6,4±8,0	11,1±15,2*	7,8±8,1	10,3±9,3*	15,0±13,3*

Примечание: * — достоверность различий по отношению к исходным значениям при $p < 0,05$.

Таблица 4

Показатели тромбоцитарного и эндотелиального звеньев гемостаза в динамике послеоперационного периода

Показатель	Норма	Срок относительно операции					
		до операции	по окончании	1 сутки	3 сутки	7–8 сутки	13–14 сутки
ТЦ	150–450 ($\times 10^9$ /л)	249±58	226±55	208±53*	211±65*	350±84*	452±136*
β -ТГ	< 50 МЕ/мл	46,7±46,2	73,9±68,9*	55,3±48,4	57,3±65,4	54,4±58,2	67,9±79,9
Ф ф В	0,5–1,5 Ед./мл	1,21±0,3	1,19±0,3	1,38±0,25*	1,42±0,23*	1,41±0,26*	1,49±0,32*

Примечание: * — достоверность различий по отношению к исходным значениям при $p < 0,05$.

[4], значительно увеличивал концентрацию с 3 суток после операции (табл. 1), существенное снижение гиперфибриногенемии наблюдали к 14 суткам, тем не менее исходного уровня данный показатель не достигал. Изучение воспалительной реакции после эндопротезирования крупных суставов с использованием определения интерлейкина-6 и С-реактивного белка в качестве маркеров показало, что воспалительный ответ сохраняется более 10 дней после операции [6]. Тромбоэластографически вклад повышенной концентрации фибриногена отражался в существенном увеличении показателя α , отображающего скорость роста фибриновой сети и ее структурообразование, а также, частично, в величине МА. Существенное увеличение СИ, характеризующего состояние системы гемостаза в целом, наблюдали также с третьих суток исследования. Превышение критического уровня СИ, равного 3, наблюдали на третьи сутки у 3 пациентов, на седьмые сутки также у 3 обследованных, на 14 сутки — у двух пациентов. На фоне антикоагулянтной терапии повышение СИ определялось в большей степени острофазной гиперфибриногенемией, чем тромбинемией.

Физиологические антикоагулянты, такие как анти-тромбин и протеин С, играют важнейшую роль в поддержании гемостатического баланса [2]. Существенное послеоперационное понижение активности естественных антикоагулянтов (табл. 2) восстанавливалось для Пр С к 3 суткам после операции, для АТ — к 7 суткам. На фоне сниженного уровня физиологических антикоагулянтов, блокирование тромбина его прямым ингибитором позволяет непосредственно демпфировать интенсивность коагуляционного процесса.

Анализ функционирования системы фибринолиза (табл. 3) выявил значительное послеоперационное увеличение концентрации Д-Д, отражающее степень активности образования и плазминовой деградации нерастворимого фибрина, которое происходило уже по окончании хирургического вмешательства и нарастало спустя сутки после операции, несмотря на значительное снижение активности ПГ, восстановление которой наблюдали к 7 суткам. Обусловленное снижением лизиса фибрина значительное уменьшение концентрации Д-Д, которое наблюдали на третьи сутки после операции, было ассоциировано с существенным нарастанием активности ингибитора фибринолиза ПАИ-1. К 7 послеоперационным суткам на фоне восстановления уровня ПГ во всех группах повышался уровень продукции Д-Д, свидетельствуя о восстановлении активности фибринолиза.

Интраоперационное повреждение эндотелия, сопровождающееся экспозицией коллагена и интенсивным тромбообразованием, приводило к активации тромбоцитов с существенным усилением выделения в кровь белка α -гранул β -тромбоглобулина (табл. 4), что способствовало осуществлению эффективного гемостаза, несмотря на снижение количества кровяных пластинок. С 7 суток после операции наблюдали значительное реактивное увеличение числа тромбоцитов, что вносило существенный вклад в повышенный уровень МА и G (табл. 1), отражая взаимодействие тромбоцитов с фибриногеном и прочность сгустка соответственно.

Существенное увеличение уровня ФфВ (табл. 4) с 1 послеоперационных суток до конца исследования отражает прокоагулянтные изменения в функционировании эндотелия и имеет протромботический характер

Коагуляционные тесты в динамике послеоперационного периода

Показатель	Норма	Срок относительно операции					
		до операции	по окончании	1 сутки	3 сутки	7–8 сутки	13–14 сутки
АЧТВ	26–36 сек.	29,3±3,4	29,8±4,9	34,2±6,4*	35,0±5,6*	37,5±8,4*	41,1±7,2*
ПТВ	12–15 сек.	13,7±0,8	14,9±0,9*	16,5±1,5*	15,5±1,1*	15,1±1,1*	18,5±15,8*
ТВ	11–17сек.	14,0±1,3	15,9±2,3*	61,6±41,0*	93,1±47,2*	109,2±46,7*	91,2±47,8*

Примечание: * — достоверность различий по отношению к исходным значениям при $p < 0,05$.

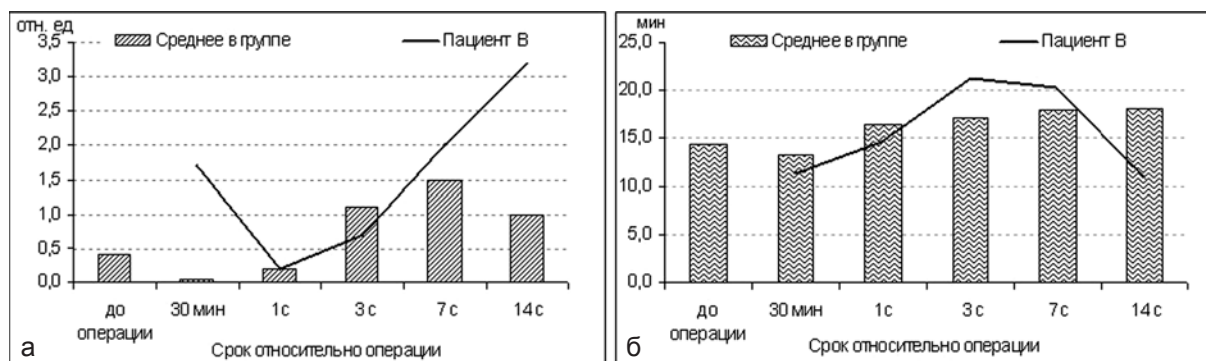


Рис. 1. Показатели тромбозластограммы в динамике послеоперационного периода в исследованной группе и у пациента В. с ТГВ: а — CI, б — R

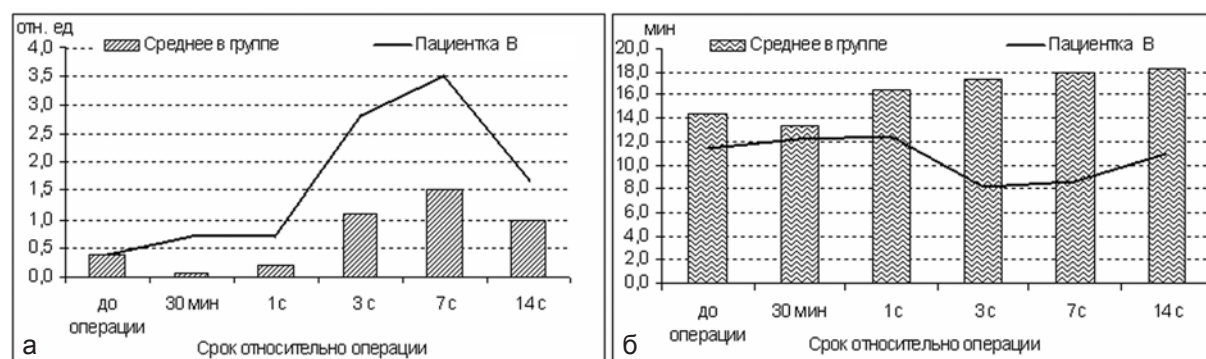


Рис. 2. Показатели тромбозластограммы в динамике послеоперационного периода в исследованной группе и у пациентки В. с ТГВ: а — CI, б — R

[8]. Другим маркером дисфункции эндотелия является ПАИ-1 [8], активность которого также была повышена с первых суток после операции до конца исследования.

Время общих коагуляционных тестов на фоне антикоагулянтного действия дабигатрана существенно увеличивалось (таблица 5), особенно выражено было удлинение тромбинового времени. Тем не менее тромбозластография не выявила существенных гипокоагуляционных сдвигов у большинства обследованных пациентов. Ни в одном из исследуемых случаев не наблюдалось признаков геморрагических осложнений.

У одного из пациентов при ультразвуковом дуплексном сканировании вен был обнаружен тромбоз

задней большеберцовой вены. Тромбозластография выявила превышение безопасного уровня CI к 14 суткам, что было обусловлено повышенной активностью плазменного звена гемостаза и выражалось в резком укорочении показателя R (рис. 1).

У пациентки В. на 6 сутки послеоперационного периода была обнаружена клиническая симптоматика ТГВ. Проксимальный тромбоз верифицирован УЗИ. Пациентка переведена на лечебную дозу НМГ. Анализ данных тромбозластографии выявил значительное превышение CI с 3 по 7 сутки, что было ассоциировано с существенным укорочением R как относительно среднegrupпового значения данного показателя, так и относительно нормы (рис. 2).

ВЫВОДЫ

1. Течение гиперкоагуляционного синдрома после эндопротезирования коленного сустава на фоне антикоагулянтного действия прямого ингибитора тромбина характеризуется активацией плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, снижением уровня физиологических антикоагулянтов, фазовым характером активности фибри-

нолитической системы, острофазной гиперфибриногенемией, прокоагулянтной дисфункцией эндотелия.

2. Использование прямого ингибитора тромбина дабигатрана в рекомендуемой стандартной дозе обеспечивает адекватную коррекцию гиперкоагуляционного состояния при отсутствии прогеморрагиче-

ских гемокоагуляционных сдвигов у большинства пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование коленного сустава.

3. Недостаточное снижение коагуляционной активности на фоне повышенной активности тромбоцитарного звена и значительной острофазной гипер-

фибриногенемии у двух пациентов (6,5 %) привело к развитию тромбоза глубоких вен.

4. Увеличение времени в тестах ТВ, АЧТВ, ПТВ происходит при нормальном и повышенном уровне общей коагуляционной активности, определяемой тромбоэластографически.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бернакевич А. И., Васильев С. А., Еськин Н. А. Состояние системы гемостаза у пациентов, подвергающихся эндопротезированию тазобедренного сустава // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. 2009. № 1. С. 37–42.
2. Зубаиров Д. М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань: Фэн, 2000. 364 с.
3. Кириенко А. И., Андрияшкин В. В. Стратегия профилактики острых венозных тромбозов у хирургических больных // Трудный пациент. 2004. № 5. С. 3–7.
4. Молекулярные механизмы воспаления / под ред. акад. В. А. Черешнева. Екатеринбург: УрО РАН, 2010. 279 с.
5. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология. 2010. № 1. С. 22–23.
6. Increases in circulating levels of monocyte-platelet and neutrophil-platelet complexes following hip arthroplasty / A. Bunesu [et al.] // Clin. Sci. (Lond). 2002. Mar. Vol. 102, No 3. P. 279–286.
7. Altered regulation of in-vivo coagulation in orthopedic patients prior to knee or hip replacement surgery / S. Craven [et al.] // Blood Coagul. Fibrinolysis. 2007. Vol. 18, No 3. P. 219–225.
8. Endothelial function and hemostasis / B. F. Becker [et al.] // Ztschr. Kardiol. 2000. Bd. 89, H. S. 160–167.
9. Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I / B. I. Eriksson [et al.] // J. Thromb. Haemost. 2004. Vol. 2, No 9. P. 1573–1580.
10. Thrombosis prophylaxis in orthopaedic surgery: considerations and uncertainties / H. B. Ettema [et al.] // Ned.Tijdschr. Geneesk. 2003. Vol. 147, No 38. P. 1842–1847.
11. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition) / W. H. Geerts [et al.] // Chest. 2008. Vol. 133, Suppl. 6. P. 381S–453S.
12. Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors / N. H. Huel [et al.] // J. Med. Chem. 2002. Vol. 45, No 9. P. 1757–1766.
13. Lassen M. R. Recent developments in the use of oral anticoagulants // Expert Opin. Pharmacother. 2009. Vol. 10, No 11. P. 1769–1781.
14. Evaluation of selected parameters of blood coagulation and the fibrinolysis system in patients undergoing total hip replacement / B. Sokolowska [et al.] // Przegl. Lek. 2002. Vol. 59, No 7. P. 502–508.
15. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects / J. Stangier [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. 2007. Vol. 64, No 3. P. 292–303.

Рукопись поступила 05.04.11.

Сведения об авторах:

1. Антропова Ирина Петровна — ФГУ «Уральский НИИТО им. В. Д. Чаклина» Минздравсоцразвития России, с. н. с. клинико-биохимической лаборатории, к. б. н., e-mail: aip.hemolab@mail.ru.
2. Шлыков И. Л. — ФГУ «Уральский НИИТО им. В. Д. Чаклина» Минздравсоцразвития России, директор, д. м. н.
3. Кузнецова Н. Л. — ФГУ «Уральский НИИТО им. В. Д. Чаклина» Минздравсоцразвития России, заместитель директора по научной работе, д. м. н., профессор.