

- toxicity studies of toluene. II. Effects of inhalation exposure on fertility in rats // *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*. 1996. Vol. 15. P. 9–20.
14. Poon R., Chu I.H., Bjarnason S. Inhalation toxicity study of methanol, toluene, and methanol/toluene mixtures in rats: effects of 28-day exposure // *Toxicology Industrial Health*. 1994. No. 10. P. 231–245.
15. Von Euler, Pham T.M., Hillefors M. Inhalation of low concentrations of toluene induces persistent effects on a learning retention task, beam-walk performance, and cerebrocortical size in the rat // *Experimental Neurology*. 2000. No. 163. P. 1–8.

Поступила в редакцию 29.06.2017.

RESULTS OF THE EFFECT OF TOLUENE VAPORS ON THE REPRODUCTIVE SYSTEM OF MALE RATS

I.S. Voloshina

St. Luke Lugansk State Medical University (1g 50th Anniversary of the Defense of Lugansk 91045 Lugansk)

Objective. The study objective is to analyze changes in the internal organs of the male reproductive system of mature rats after inhalation exposure to toluene, a component of epoxy resins widely used in industry.

Methods. The experiment was performed on 60 adult male white rats. 30 animals were exposed to inhalation exposure to toluene at a concentration of 500 mg/m³ for 60 days (5 days a week for 5 hours per day). 30 intact rats were used as a control group. Groups of animals (6 rats each) were withdrawn from the experiment on the 1st, 7th, 15th, 30th and 60th days after the termination of exposure to the toxicant. Histological and histomorphometric examination of internal genital organs was performed.

Results. Under conditions toluene effect on the human body, disintegration of germinal epithelium of testes, mild vacuolation of Leydig and Sertoli cells, insignificant decrease in spermatogenesis index, decrease in secretion in the prostate gland and a moderate decrease in the height of the epithelium of seminal vesicles were observed.

Conclusions. The study for the first time describes the effect of chemical exposure of toluene on the entire complex of organs of the reproductive system of rats. The question of whether the data obtained can be compared with the results of similar studies requires a separate analysis.

Keywords: *experiment, inhalation of toluene, genital organs, histomorphometry*

Pacific Medical Journal, 2017, No. 3, p. 54–58.

УДК 616.151.511-056.7-084-085.273

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.3.58–61

Применение дабигатрана и ривароксабана при наследственной гематогенной тромбофилии

В.В. Войцеховский

Амурская государственная медицинская академия (675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95)

Рассмотрен опыт применения препаратов дабигатрана и ривароксабана для вторичной профилактики тромбообразования у больных наследственной гематогенной тромбофилией. Сделано заключение о том, что дабигатран и ривароксабан являются эффективными и безопасными препаратами для противотромботической терапии. Отсутствие необходимости постоянного лабораторного контроля и крайне редкие геморрагические осложнения дают возможность использования их у пациентов, проживающих в районах, отдаленных от крупных медицинских центров. При одинаковой противотромботической эффективности небольшое преимущество по безопасности принадлежит дабигатрану. Своевременная диагностика варианта гематогенной тромбофилии и назначение адекватной противотромботической терапии способствует безрецидивному течению заболевания.

Ключевые слова: *тромбоз, тромбоэмболия, инфаркты, антитромботическая терапия*

Гематогенные тромбофилии широко распространены в клинической практике, они осложняют течение многих заболеваний, часто способствуют ранней инвалидизации и даже могут приводить к гибели пациентов. В то же время в трактовке самого понятия «гематогенная тромбофилия» встречаются различные подходы. Так, З.С. Баркаган понимал под этим термином все наследственные (генетически обусловленные) и приобретенные (вторичные, симптоматические) нарушения гемостаза, которым свойственна предрасположенность к раннему появлению и рецидивам тромбозов, тромбоэмболий, ишемий и инфарктов органов [1]. ВОЗ и Международное общество по тромбозу и гемостазу (ISTH) в 1995 г. определили наследственную тромбофилию как необычную склонность к рецидивирующему тромбозу с ранним возрастным

началом, отягощенным семейным анамнезом и тяжестью тромбоза, непропорциональной причинному фактору [15]. В 2008 г. Американская коллегия торакальных врачей по антитромботической и тромболитической терапии определила тромбофилию как наличие одного или более следующих признаков: дефицит антитромбина, протеина С и протеина S, резистентность к активированному протеину С, мутация фактора V Лейдена, мутация протромбина G20210A, гипергомоцистеинемия, гомозиготное носительство термолабильного варианта метилентетрагидрофолатредуктазы, антифосфолипидные антитела, увеличение активности фактора VIII или сниженный уровень протеина Z [6]. Для наследственных гематогенных тромбофилий характерны манифестация в раннем возрасте, отсутствие очевидного провокационного фактора и единого универсального диагностического теста (диагноз основывается на комплексной оценке клинико-лабораторных данных) [3, 5].

Войцеховский Валерий Владимирович – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии АГМА; e-mail: voitsehovskij@yandex.ru

Неотложная терапия острого тромбоза у больных гематогенными тромбофилиями проводится в соответствии с принятыми стандартами лечения [2, 4]. Для вторичной профилактики тромбообразования препаратом выбора длительно служил варфарин. Однако в процессе применения этого препарата определился и ряд его недостатков. В первую очередь, это необходимость частого лабораторного контроля в связи с высоким риском кровотечений. Ввиду особенностей Российской Федерации – низкой плотности населения на больших территориях, значительной отдаленности ряда населенных пунктов от медицинских центров и т.д. – во многих районах нет возможности не только контролировать МНО (международное нормализованное отношение), но и систематически наблюдать пациента. Другие, реже встречающиеся осложнения терапии варфарином: диарея, повышение активности печеночных трансаминаз, остеопороз, экзема, некроз кожи, васкулиты, алопеция. Варфарин противопоказан при дефиците физиологических антикоагулянов – протеинов С и S. Также у части больных отмечается генетически обусловленная резистентность к кумаринам.

В последнее время активно используются альтернативные препараты для профилактики тромбозов у лиц, которым по каким-либо причинам противопоказан варфарин. Применение парентеральных антикоагулянтов с целью профилактики тромбообразования довольно обременительно и часто заканчивается низкой приверженностью пациента к лечению. Наиболее эффективными и удобными считаются оральные антикоагулянты – прямой ингибитор тромбина дабигатран и прямые ингибиторы фактора Ха ривароксабан и апиксабан [7, 9, 12]. В первую очередь поиском альтернативных антикоагулянтов занимались кардиологи, т.к. в силу вышеуказанных причин их не устаивал варфарин, как препарат первой линии антикоагулянтной терапии у лиц с нарушениями ритма, в частности при проведении кардиоверсий [14]. Исследования показали большую эффективность и безопасность новых оральных антикоагулянтов, по сравнению с варфарином. Варфарин в настоящее время считается препаратом выбора только у больных с искусственными клапанами сердца и после ряда других кардиохирургических вмешательств [11].

При сравнительном анализе действия дабигатрана и ривароксабана была показана их одинаковая эффективность для профилактики тромбообразования, в то же время при приеме дабигатрана отмечен меньший уровень геморрагических осложнений, в том числе и связанных с летальным исходом, что особенно важно для пациентов старше 75 лет [8, 10]. В доступной литературе встречается немного работ, посвященных вторичной профилактике тромбообразования новыми оральными антикоагулянтами у пациентов с наследственной гематогенной тромбофилией. Поэтому целью данной публикации стало изложение личного опыта применения дабигатрана и ривароксабана при наследственных гематогенных тромбофилиях.

Материал и методы

Проведен анализ эффективности вторичной антитромботической терапии у 65 пациентов с наследственной гематогенной тромбофилией. Диагноз гематогенной тромбофилии при наличии клинически значимых тромбогенных факторов ставился только на основании зарегистрированного тромбоза, тромбоэмболии, ишемии или инфарктов органов. При лабораторных признаках гиперкоагуляции или активации тромбоцитов, но без тромботических осложнений диагностировалось «состояние тромботической готовности» [5]. В основном пациенты были молодого возраста. Отсутствие у них видимых провоцирующих факторов тромботических осложнений и отягощенный наследственный анамнез стали основанием для исследования системы гемостаза, включая генетические методы. Возраст на момент диагностики гематогенной тромбофилии: 17–20 лет – 3, 21–30 лет – 23, 31–40 лет – 24, 41–50 лет – 10 и 51–60 лет – 5 человек.

Во всех случаях диагностирована комбинированная форма патологии. Кроме нескольких клинически значимых генетических мутаций и/или дефицита физиологических антикоагулянтов регистрировались и приобретенные факторы – гипергомоцистеинемия и антифосфолипидный синдром. Среди клинически значимых тромбогенных факторов определены мутации (во всех случаях гомозиготы) F5 Лейден (у 32 пациентов), ингибитора активаторов плазминогена-1 (у 40 пациентов), протромбина F2 G20210A (у 25 пациентов). Также фиксировались дефицит антитромбина III (5 случаев) и протеина С (12 случаев), гипергомоцистеинемия (20 случаев) и антифосфолипидный синдром (10 случаев).

Результаты исследования

У 39 больных из данной выборки (60%) заболевание дебютировало тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) без каких-либо внешних причин. В двух случаях (1,3%) в дебюте заболевания развился инфаркт миокарда, в 8 (12,3%) – ишемический инсульт и в 16 (26,4%) – тромбоз вен нижних конечностей. Но при полном обследовании патология глубоких или поверхностных вен нижних конечностей разной степени выраженности была отмечена у 45 человек. К тому моменту, как эти больные были направлены к гематологу, где и был верифицирован диагноз, у большинства из них в анамнезе уже имелись множественные сосудистые осложнения.

Неотложная терапия тромбозов различных локализаций проводилась в соответствии с принятыми стандартами [3, 6]. В дальнейшем перевод на оральные антикоагулянты осуществлялся при отсутствии патологии, предрасполагающей к кровотечениям (язвы и эрозии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта). При наличии эрозивного гастрита (20 случаев), язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки (4 случая) и язвенного колита (1 случай) проводили специальную терапию до достижения ремиссии. В это время профилактика тромбообразования выполнялась

при помощи фраксипарина или клексана. После достижения ремиссии пациентов переводили на современные оральные антикоагулянты.

Препарат дабигатрана (прадакса) для профилактики тромбообразования был назначен 35 больным в возрасте от 20 до 50 лет. У них в анамнезе имелись ТЭЛА (у 21 пациента, в т.ч. у 14 – рецидивирующая), ишемический инсульт (у 5 пациентов), инфаркт миокарда (у 2 пациентов) и патология сосудов нижних конечностей (у 20 пациентов). Длительность приема дабигатрана колебалась от 12 месяцев до 6 лет. Доза препарата подбиралась индивидуально – от 150 до 300 мг в сутки, большинство пациентов получало дабигатран в дозе 220 мг в сутки.

Препарат ривароксабана (ксарелто), для профилактики тромбообразования назначен 20 больным в возрасте от 18 до 54 лет с наследственной гематогенной тромбофилией. В анамнезе диагностированы: у 13 пациентов – ТЭЛА (в 5 случаях рецидивирующая), у 2 – ишемический инсульт, у 15 – патология сосудов нижних конечностей. Длительность приема ривароксабана – от 12 месяцев до 4 лет, доза препарата – 10–20 мг в сутки. Начинали прием ривароксабана с суточной дозы 20 мг, и только при плохой переносимости или необходимости дополнительного назначения дезагрегантов ее снижали до 10 мг.

В 15 случаях, где, кроме вышеперечисленного, была выявлена гиперагрегация тромбоцитов, терапию дабигатраном или ривароксабаном комбинировали с препаратами ацетилсалициловой кислоты. При гипергомоцистеинемии назначали ангиовит или пентавит. Препараты протеина С и антитромбина III при их врожденном дефиците использовали по показаниям.

После назначения дабигатрана или ривароксабана ни у одного пациента не было зарегистрировано рецидивов, угрожающих жизни тромботических осложнений. При применении дабигатрана не диагностировано геморрагических осложнений, а у 4 человек, получавших ривароксабан, отмечались носовые кровотечения (в двух случаях они прекратились при снижении дозы до 10 мг, два пациента были переведены на дабигатран). Угрожающих жизни кровотечений и гематом не было зарегистрировано ни в одном случае. Нарушений функции печени и почек при применении дабигатрана и ривароксабана также не отмечалось. При этом 25 пациентов проживали в отдаленных районах и не могли регулярно контролировать коагулограмму.

Лишь 10 пациентов, находящихся под нашим наблюдением с диагнозом «наследственная гематогенная тромбофилия», в настоящее время принимают варфарин. Это люди, давно применяющие этот препарат, хорошо контролируемые показатели коагулограммы (в первую очередь МНО) и отказавшиеся переходить на новые оральные антикоагулянты в силу вышеуказанных причин или по финансовым соображениям. У 5 из них в анамнезе была диагностирована ТЭЛА (в двух случаях рецидивирующая), у одной пациентки – ишемический инсульт, у всех имеется патология сосудов нижних конечностей.

Обсуждение полученных данных

Препараты дабигатрана и ривароксабана – эффективные средства профилактики тромбообразования у больных наследственными гематогенными тромбофилиями. После начала их применения в качестве вторичной противотромботической терапии новых тромботических осложнений зарегистрировано не было. Геморрагические осложнения в виде носовых кровотечений развились только у 20% лиц, получавших ривароксабан. Они купировались при снижении дозы или при переводе на дабигатран. Угрожающих жизни кровотечений или кровоизлияний при применении новых оральных антикоагулянтов не зарегистрировано. Высокая эффективность, редкие геморрагические осложнения позволяют использовать эти препараты у пациентов, проживающих в районах, отдаленных от крупных медицинских центров, где нет возможности регулярного контроля коагулограммы. В этом их большое преимущество по сравнению с широко применявшимся варфарином, при приеме которого высок риск кровотечений, и поэтому необходим постоянный контроль МНО. При одинаковой противотромботической эффективности дабигатрана и ривароксабана, небольшое преимущество в плане безопасности принадлежит дабигатрану.

До недавнего времени противники замены варфарина на новые оральные антикоагулянты приводили в качестве аргумента отсутствие антидотов при кровотечениях на фоне их приема. Однако риск кровотечений в данном случае гораздо ниже, чем при приеме варфарина. Кроме того, в настоящее время препарат, который может быть использован при возникновении кровотечения на фоне дабигатрана, проходит клинические испытания [13].

При наличии патологии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта или других заболеваний, связанных с вероятностью локальных кровотечений, риск геморрагических осложнений возрастает. До достижения ремиссии вышеуказанных заболеваний противотромботическую терапию пациентам с наследственной гематогенной тромбофилией следует проводить низкомолекулярными гепаринами и только при достижении ремиссии назначать дабигатран или ривароксабан. В дальнейшем должно осуществляться динамическое наблюдение за состоянием коморбидной патологии и ее профилактика. Необходимо контролировать функцию печени и почек при наличии соответствующей патологии.

При комбинированных формах тромбофилии, сочетающейся с дефицитом физиологических антикоагулянтов, по показаниям необходимо дополнительное назначение их коммерческих препаратов. При наличии гипергомоцистеинемии эффективны препараты, содержащие малые дозы фолиевой кислоты и витамина В₁₂ (ангиовит, пентовит) до нормализации уровня гомоцистеина, в дальнейшем – профилактический прием этих препаратов. При лабораторно подтвержденной гиперагрегации тромбоцитов дополнительно

следует назначить дезагреганты (учитывая при этом риск кровотечений). В данной ситуации возрастает необходимость контроля показателей системы гемостаза, в том числе и оценки дезагрегационной терапии. В подавляющем большинстве случаев встречается комбинированная форма гематогенной тромбофилии, поэтому при сочетании дефицита физиологических антикоагулянтов, гипергомоцистеинемии, гиперагрегационного синдрома с другими клинически значимыми тромбогенными факторами, помимо указанной выше специфической терапии, необходимо назначение оральных антикоагулянтов.

Выводы

1. Дабигатран и ривароксабан – эффективные и безопасные препараты для противотромботической терапии при наследственной гематогенной тромбофилии. Отсутствие необходимости постоянного лабораторного контроля и крайне редкие геморрагические осложнения дают возможность использовать их у пациентов, проживающих в районах, отдаленных от крупных медицинских центров.
2. При одинаково высокой противотромботической эффективности небольшое преимущество по безопасности принадлежит дабигатрану.
3. В случае комбинированной формы гематогенной тромбофилии, при сочетании дефицита физиологических антикоагулянтов или гипергомоцистеинемии с другими клинически значимыми тромбогенными факторами, помимо специфической терапии, направленной на коррекцию этих состояний, также необходимо назначать оральные антикоагулянты.
4. Своевременная диагностика варианта гематогенной тромбофилии и назначение адекватной противотромботической терапии способствует безрецидивному течению заболевания.

Литература

1. Баркаган З.С. Предтромботические состояния и тромбофилии // Руководство по гематологии: в 3 т. Т. 3 / под ред. А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2005. С. 133–147. (Barkagan Z.S. Predtromboticheskiye sostoyaniya i trombofilii // Manual of Hematology. Vol. 3 / A.I. Vorobyev (ed.). Moscow: Newdiamed, 2005. P. 133–147.)
2. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Козлова Т.В. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике. М.: МИА, 2009. 511 с. (Bokarev I.N., Popova L.V., Kozlova T.V. Trombozy i tromboliticheskaya terapiya v klinicheskoy praktike. Moscow: MIA, 2009. 511 p.)
3. Войцеховский В.В. Применение дабигатрана для профилактики тромбообразования у больных гематогенными тромбофилиями // Амурский медицинский журнал. 2014. № 1. С. 92–100. (Voitsehovskij V.V. Dabigatran for prevention thrombosis in patients with hemogenous thrombophilia // Amur Medical Journal. 2014. No. 1. P. 92–100.)
4. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) // Флебология. 2015. Т. 9, № 4 (вып. 2). 52 с. (Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications // Flebologiya. 2015. Vol. 9, No. 4 (Iss. 2). 52 p.)
5. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности / под ред. А.П. Момота. Барнаул: Изд-во Алтайского гос. ун-та, 2011. 138 с. (Sovremenniy metody ra-

- spoznavaniya sostoyaniya tromboticheskoy gotovnosti / A.P. Momot (ed.). Barnaul: Altai State University, 2011. 138 p.)
6. Bates S.M., Greer I., Pabinger I. [et al.]. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence – Based Clinical Practice Guidelines (8th edition) // Chest. 2008. Vol. 133. P. 844–886.
 7. Diener H.C., Connolly S., Ezekowitz M.D. [et al.]. Efficacy and safety of Dabigatran compared with Warfarin Dabigatran in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RELY trial // Lancet Neurol. 2010. Vol. 9 (12). P. 1157–1163.
 8. Gorst-Rasmussen A., Lip G.Y.H., Larsen T.B. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care // Pharmacoepidemiology and drug safety. 2016. Vol. 25. P. 1236–1244.
 9. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. [et al.]. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. No. 365. P. 981–992.
 10. Graham D.J., Reichman M.E., Wernecke M. [et al.]. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly medicare beneficiaries treated with Dabigatran or Rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation // JAMA Intern. Med. 2016. Vol. 176. P. 1662–1671.
 11. McKellar S.H., Abel S., Camp C.L. [et al.]. Effectiveness of dabigatran etexilate for thromboprophylaxis of mechanical heart valves // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2011. Vol. 141, No. 6. P. 1410–1416.
 12. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. [et al.]. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. No. 365. P. 883–891.
 13. Schiele F., Van Ryn J., Canada K. [et al.]. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization // Blood. 2012. Vol. 11. P. 1–22.
 14. Wann L.S., Curtis A.B., Ellenbogen K.A. [et al.]. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the management of patients with atrial fibrillation (Update on Dabigatran): A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. 2011. Vol. 123. P. 1144–1150.
 15. World Health Organization: Inherited thrombophilia: Report of a Joint WHO. International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Meeting. Geneva: World Health Organization, 1995.

Поступила в редакцию 04.09.2017.

APPLICATION OF DABIGATRANE AND RIVAROXABAN IN HEREDICIAL HEMATOGENOUS THROMBOFILIA

V.V. Voitsekhovskiy

Amur State Medical Academy (95 Gorkogo St. Blagoveschensk 675000 Russian Federation)

Objective. The experience of using dabigatane and rivaroxaban for secondary prevention of thrombus formation in patients with hereditary hemogenous thrombophilia is considered.

Methods. Examined 65 patients with hereditary combined hemogenous thrombophilia aged from 17 to 60. 35 patients took dabigatrane (pradax), 20 patients took rivaroxaban (xarelto), 10 patients took warfarin.

Results. After the prescription of dabigatrane or rivaroxaban, no patient recurred any life-threatening thrombotic complications. When dabigatrane was used, hemorrhagic complications were not diagnosed, and only 4 people receiving rivaroxaban had nasal bleeding.

Conclusions. Dabigatrane and rivaroxaban are effective and safe drugs for antithrombotic therapy in hereditary hemogenous thrombophilia. Absence of the need for constant laboratory monitoring and extremely rare hemorrhagic complications make it possible to use them in patients living in regions remote from large medical centers.

Keywords: thrombosis, thrombembolia, heart attacks, antithrombotic therapy