

© А.М. Миromanов, 2015

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТА В ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

А.М. Миromanов

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, РФ

Проведено комплексное динамическое обследование 68 пациентов с переломами длинных костей нижних конечностей. Первую группу клинического сравнения составили 36 пациентов (средний возраст $36,3 \pm 1,4$ года), профилактика венозных тромбоэмболических осложнений которым проводилась парентеральными антикоагулянтами прямого действия с последующим переходом на антагонисты витамина К. Во второй группе ($n=32$; средний возраст $39,3 \pm 2$ года) профилактика осуществлялась пероральным антикоагулянтом дабигатрана этексилатом. Продолжительность приема антикоагулянтов составила 30 дней. Отмечено, что применение перорального антикоагулянта дабигатрана этексилата при переломах длинных костей конечностей обеспечивает эффективный, прогнозируемый, стойкий антикоагулянтный эффект, не требует рутинного контроля параметров коагуляции, что позволяет рекомендовать данный препарат к более широкому применению у пациентов ортопедо-травматологического профиля.

Ключевые слова: переломы длинных костей, венозный тромбоз, профилактика, дабигатрана этексилат.

Use of Dabigatran Etexilate for Prevention of Venous Thromboembolic Complications in Long Bone Fractures

A.M. Miromanov

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Complex dynamic examination of 68 patients with fractures of lower extremities long bones. In first comparative group (36 patients, mean age 36.3 ± 1.4 years) prevention of thromboembolic complications was performed with parenteral direct anticoagulants followed by vitamin K antagonists. In second group (32 patients, mean age 39.3 ± 2.0 years) dabigatran etexilate was used. Duration of anticoagulant therapy made up 30 days. It was noted that in fractures of long bones of the extremities application of dabigatran etexilate ensured effective, prognosticating, stable anticoagulant action and did not require routine control of coagulation parameters that enabled to recommend that drug for wider use in trauma and orthopaedic patients.

Key words: long bones fractures, venous thrombosis, prevention, dabigatran etexilate.

Введение. Актуальность венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) в травматологии и ортопедии определяется значительной частотой их возникновения, скрытым клиническим течением, трудностью лечения и высоким уровнем летальности [1–3].

Установлено, что частота развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей при переломах костей голени достигает 77%, бедра — 80%, при множественной и сочетанной травме — 40–77%, причем клинически флелотромбоз в 80–85% случаев протекает бессимптомно, а в 10% осложняется тромбоэмболией легочной артерии [1, 3, 4]. Тромбозы глубоких вен ведут к увеличению сроков пребывания больных в стационаре, развитию хронической венозной недостаточности, негативно сказывающейся на качестве жизни больного [5, 6].

Развившиеся осложнения обуславливают снижение результативности оперативных вмеша-

тельств и требуют больших экономических затрат на лечение [7]. В настоящее время улучшение результатов лечения заболеваний опорно-двигательной системы достигается не только совершенствованием техники оперативных пособий, использованием новых лечебных технологий, но и профилактическими мероприятиями с использованием современных лекарственных препаратов. В России, к сожалению, профилактика ВТЭО при травмах опорно-двигательного аппарата носит рекомендательный характер [3, 8], а потому проводится далеко не у всех пациентов.

С недавнего времени на отечественном рынке медицинских препаратов появились пероральные антикоагулянты, одним из которых является дабигатрана этексилат (Прадакса®; регистрационное удостоверение ЛП 000872-181011) — представитель прямых ингибиторов тромбина [9]. Назначать подобные препараты рекомендуется только при

ортопедических операциях [8], однако, учитывая доказанную эффективность дабигатрана этексилата при ортопедических заболеваниях, перспективным является его использование и в ургентной травматологии.

Цель исследования — оценить эффективность применения дабигатрана этексилата в профилактике венозных тромбоэмболических осложнений при переломах длинных костей конечностей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В работе с пациентами соблюдали этические принципы, закрепленные Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2011 — поправки) и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом № 266 Минздрава РФ от 19.06.2003.

Проведено комплексное клиническое обследование 68 пациентов с переломами длинных костей нижних конечностей. Группу сравнения составили 36 пациентов (средний возраст $36,3 \pm 1,4$ года), профилактика ВТЭО которым проводилась парентеральными антикоагулянтами прямого действия (эноксапарин натрия) с последующим переходом на антагонисты витамина К (варфарин). Пациентам основной группы (32 человека; средний возраст $39,3 \pm 2$ года) назначали пероральный антикоагулянт дабигатрана этексилат (Прадакса®).

Результаты исследований сравнивали с показателями 30 здоровых доноров в возрасте от 18 до 40 лет.

В работе использовали классификацию М.Е. Мюллера и соавт. [10] (табл. 1).

Всем больным с закрытыми переломами при поступлении выполняли открытую репозицию отломков с последующим функциональным металлоостеосинтезом пластинами или штифтами. У пациентов с открытыми переломами проводили первичную хирургическую обработку, наложение аппаратов наружной фиксации и адекватное дренирование. Время с момента получения травмы до операции при открытых переломах не превышало 2 ч, при закрытых — 6–8 ч. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, нозологическим формам, распространенности патологического процесса и проводимому операционному лечению. В связи с отсутствием статистически значимых различий по изучаемым параметрам больные с закрытыми и открытыми переломами длинных костей нижних конечностей объединены в одну группу.

В раннем послеоперационном периоде проводили традиционную консервативную терапию (антибактериальные средства, местное медикаментозное лечение). Профилактику ВТЭО осуществляли следующим образом: в группе сравнения подкожно вводили эноксапарин натрия (Клексан®) в дозе 40 мг через 12 ч после операции, затем 40 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней. Спустя 5 дней приема эноксапарина натрия начинали подбор дозы антагонистов витамина К — варфарина. Парентеральное введение антикоагулянта прекращали после достижения показателя МНО 2,0–3,0 в двух последовательных анализах, взятых с интервалом в сутки. В основной группе назначали дабигатрана этексилат перорально по 220 мг 1 раз в сутки, причем первый раз пациенты принимали препарат через 4 ч после операции в половинной суточной дозе (110 мг). Профилактику ВТЭО в обеих группах осуществляли в течение 30 дней после оперативного вмешательства.

В исследование не включали пациентов с грубой сопутствующей патологией, способной повлиять на оценку результатов, а также лиц женского пола в период *mensis*.

Тромбозы глубоких вен нижних конечностей исключались с помощью ультразвуковой доплерографии, которую выполняли на 2-е сутки после оперативного вмешательства. Далее состояние пациентов контролировали клинически.

В качестве лабораторного критерия эффективности профилактики антикоагулянтами использовали показатель активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) [11]. Также оценивали состояние микроциркуляторного русла с помощью неинвазивного метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), определяя показатель микроциркуляции (ПМ). Использовали аппарат ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Россия). Датчик устанавливали по передней поверхности проксимальной части первого межплюсневого промежутка пораженной конечности. Исследование проводили в одно и то же время при одинаковой температуре в помещении (21°C) в течение 7–10 мин. Перед исследованиями испытуемые не принимали пищу или напитки, не курили [12].

Исследования осуществляли при поступлении, на 2, 5, 10 и 30-е сутки после оперативного вмешательства.

Для оценки психологического состояния пациентов использовали опросника Спилбергера — Ханина. Тестирование выполняли всем пациентам

Табл. 1. Распределение пациентов по характеру и локализации переломов

Группа	Открытые переломы			Закрытые переломы					Итого
	IO2, MT2, NT1	IO3, MT2, NT1	IO4, MT3, NT1	32A2	33C2	41C2	42A2	42C1	
Сравнения	7	7	1	2	1	3	8	7	36
Основная	6	7	1	2	1	2	7	6	32

перед оперативным вмешательством, через 10 и 30 дней после него.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программы BIOSTAT. Для описания характера распределения количественных параметров определяли средние величины (M) и их стандартные отклонения (SD). Данные пациентов в разные сроки посттравматического периода сравнивали с помощью критерия Ньюмена — Кейлса. Для межгруппового сравнения количественных показателей использовали критерий Манна — Уитни, качественных — χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 1-е сутки после травмы уровень АЧТВ в группе сравнения был ниже, чем в контроле в 1,1 раза, а ПМ — в 2 раза ($p < 0,05$), не отличаясь от аналогичных показателей основной группы (табл. 2).

На 2-е сутки после операции АЧТВ и ПМ в обеих группах оставались неизменными при сопоставлении с 1-ми сутками после травмы. В основной группе на этом сроке зафиксировано повышение АЧТВ в 1,1 раза относительно группы сравнения ($p < 0,01$). К 5-м суткам значение АЧТВ статистически значимо повысилось по сравнению как с первым днем после травмы, так и с контролем только в основной группе. К 10-м суткам в основной группе регистрировали повышение АЧТВ ($p < 0,03$, см. табл. 2), тогда как на 30-е сутки увеличение АЧТВ, напротив, регистрировали в группе сравнения ($p < 0,0001$). Что касается ПМ, то на 5, 10 и 30-е сутки послеоперационного периода разницы между группами не выявлено (см. табл. 2).

Прием дабигатрана этексилата характеризовался отсутствием ВТЭО и кровотечений, тогда как в группе больных, принимавших варфарин, в 1 случае зарегистрировано развитие носового кровотечения на 20-е сутки после операции.

Анализ данных анкетирования по опроснику Спилбергера — Ханина перед операцией в группе

сравнения выявил очень высокую тревожность (ОВТ) у 15,6% пациентов, высокую тревожность (ВТ) у 73,9%, среднюю тревожность (СТ) у 10,5%. Показатели основной группы оказались сопоставимы и составили 15,9, 74,2 и 9,9% соответственно. На 10-е сутки после операции в группе сравнения ВТ зафиксирована у 47,2% пациентов, СТ — у 52,8%, тогда как в основной группе ВТ регистрировали в 15,6% наблюдений, СТ — в 40,6%, низкую тревожность (НТ) — в 28,1% и очень низкую тревожность (ОНТ) — в 15,6% ($p < 0,05$). При контрольном анкетировании через 1 мес после операции в группе сравнения СТ диагностировали у 19,4% обследованных, НТ — у 66,7%, ОНТ — у 13,9%. В основной группе соответствующие показатели составили 3,1, 34,4 и 62,5% ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Используемые нами показатели состояния системы гемостаза достоверно отражают течение процессов тромбообразования [13, 14].

Изменение показателей АЧТВ и ПМ в 1-й день травмы при переломах длинных костей конечностей происходит вследствие тотального спазма сосудов [2, 12], что может быть связано с ответом организма на стресс и характерно для первой стадии адаптационного синдрома [15]. На 2-е сутки после оперативного вмешательства изучаемые параметры не отличались от показателей первых суток, что также обусловлено стрессом, в роли которого выступала операция [15]. Кроме того, переломы длинных костей конечностей и операционная травма сопровождаются механическим повреждением сосудов с нарушением макро- и микроциркуляции и являются мощным фактором активации окислительных и иммунных процессов, что служит дополнительным предрасполагающим фактором к нарушению процессов свертывания крови [12, 14, 16].

Значимое отличие АЧТВ в основной группе при сопоставлении с группой сравнения на 2-е сутки

Табл. 2. Динамика показателя АЧТВ и ПМ у пациентов с переломами длинных костей нижних конечностей ($M \pm SD$)

Показатель	Срок исследования	Группа сравнения	Основная группа
АЧТВ, с	Контроль ($n=30$)	36,02 $\pm$ 2,06	
	1-е сутки после травмы	33,9 $\pm$ 3,16 ¹	34,1 $\pm$ 3,48 ¹
	2-е сутки после операции	34,6 $\pm$ 3,26 ¹	37 $\pm$ 4,28 ⁶
	5-е сутки после операции	36,9 $\pm$ 4,07	38,8 $\pm$ 5,40 ^{1,2}
	10-е сутки после операции	39,6 $\pm$ 5,07 ^{1,2,3}	43,7 $\pm$ 9,60 ^{1,2,3,4,6}
	30-е сутки после операции	64,9 $\pm$ 15,90 ^{1,2,3,4,5}	53,2 $\pm$ 10,90 ^{1,2,3,4,5,6}
ПМ, перф. ед.	Контроль ($n=30$)	4,81 $\pm$ 1,25	
	1-е сутки после травмы	2,38 $\pm$ 1,34 ¹	2,39 $\pm$ 1,37 ¹
	2-е сутки после операции	2,45 $\pm$ 0,65 ¹	2,59 $\pm$ 1,15 ¹
	5-е сутки после операции	4,43 $\pm$ 1,48 ^{1,3}	4,41 $\pm$ 1,53 ^{2,3}
	10-е сутки после операции	4,85 $\pm$ 1,54 ^{2,3}	4,59 $\pm$ 1,38 ^{2,3}
	30-е сутки после операции	4,87 $\pm$ 1,41 ^{2,3}	4,76 $\pm$ 1,02 ^{2,3}

Примечание. Достоверность различий: 1 — по сравнению с контролем; 2 — с 1-ми сутками; 3 — со 2-ми сутками; 4 — с 5-ми сутками, 5 — с 10-ми сутками после операции; 6 — с группой сравнения.

связано с быстрым развитием фармакологического эффекта дабигатрана этексилата, который принимали через 4 ч после операции [8].

К 5-м суткам исследуемые показатели в группах не различались, что свидетельствует о сопоставимом эффекте применяемых препаратов [17, 18]. На фоне консервативного лечения купируется сосудистый спазм, вследствие чего возрастает приток крови к поврежденному сегменту конечности и модулируется системный ответ организма. Усиление нутритивного кровообращения ускоряет элиминацию продуктов тканевого распада [12], повышает эффективность иммунных реакций [19].

На 10-е сутки после операции показатель АЧТВ превышал контрольные значения, что указывает на развитие гипокоагуляции на фоне применения антикоагулянтов и отсутствие тромботических осложнений [2, 13]. Мощный антитромботический эффект прямых ингибиторов тромбина обусловлен их особым блокирующим действием на тромбин (ключевой белок, участвующий в процессе свертывания крови), причем не только на свободный, но и на связанный с тромбом [20]. Нормализация ПМ свидетельствует об уменьшении застоя крови и улучшении местного кровообращения, что сопровождается нормализацией процессов ангиогенеза и репарации [12, 14].

Значимое различие показателей АЧТВ и объективные клинические данные (отсутствие ВТЭО и кровотечений в основной группе) к 30-м суткам послеоперационного периода подтверждают тот факт, что в отличие от антагонистов витамина К дабигатрана этексилат обеспечивает эффективный, прогнозируемый и стойкий антикоагулянтный эффект. Препарат не взаимодействует с пищевыми продуктами, практически не взаимодействует с лекарствами, не требует рутинного контроля параметров коагуляции и корректировок дозы [17, 18, 20].

При более детальном рассмотрении данных анкетирования отмечено, что основные беспокойства больных группы сравнения были связаны, во-первых, с длительной подборкой оптимальной дозы варфарина, во-вторых, с необходимым контролем показателей свертывания на амбулаторном этапе. Что касается результатов анкетирования, полученных на 30-е сутки, то практически две трети пациентов указали на значительные трудности при выполнении лабораторного контроля, которые были связаны как с социальными условиями, так и с особенностями организации помощи на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Таким образом, эффективность дабигатрана этексилата выше, чем у антагонистов витамина К (варфарин) и сопоставима с таковой низкомолекулярных гепаринов при профилактике ВТЭО не только после ортопедических операций, но и при острой травме. Данный факт позволяет рекомендовать препарата Прадакса® к более широкому

применению у пациентов ортопедо-травматологического профиля.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Копенкин С.С. Профилактика венозных тромбозных осложнений в ортопедической хирургии: новые возможности. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2010; 1: 35-8 [Kopyonkin S.S. Prevention of venous thromboembolic complications in orthopaedic surgery: new possibilities. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2010; 1: 35-8 (in Russian)].
2. Гуманенко Е.К., Немченко Н.С., Бояринцев В.В., Гаврилин С.В. Нарушения в системе гемостаза при тяжелых ранениях и травмах: диагностика и лечение СПб: Фолиант; 2006 [Gumanenko E.K., Nenchenko N.S., Boyarintsev V.V., Gavrilin S.V. Disorders of hemostasis system in severe wounds and injuries: diagnosis and treatment. St. Petersburg: Foliant; 2006 (in Russian)].
3. Терещенко С.Н., ред. Тромбоземболия легочной артерии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010 [Tereshchenko S.N., ed. Pulmonary thromboembolism. Moscow: GEOTAR-Media; 2010 (in Russian)].
4. Pellegrini V.D. Jr, Donaldson C.T., Farber D.C., Lehman E.B., Evarts C.M. The Mark Coventry Award: Prevention of readmission for venous thromboembolism after total knee arthroplasty. Clin. Orthop. Relat. Res. 2006; 452: 21-7.
5. Galster H., Kolb G., Konrystorz A., Seidlmayer C., Paal V. The pre- and postsurgical activation of coagulation and thromboembolic risk for different risk groups. Thromb. Res. 2000; 1000: 381-8.
6. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A., Bergqvist D., Lassen M.R., Colwell C.W., Ray J.G. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004; 126 (3): 338S-400S.
7. Миронов С.П. Состояние ортопедо-травматологической службы в Российской Федерации и перспективы внедрения инновационных технологий в травматологию и ортопедию. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2010; 4: 10-3 [Mironov S.P. State of orthopaedic-traumatologic service in Russian Federation and perspectives for introduction of innovative technologies in traumatology and orthopaedics. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2010; 4: 10-3 (in Russian)].
8. Российские клинические рекомендации: профилактика венозных тромбозных осложнений в травматологии и ортопедии. Травматология и ортопедия России. 2012; 1: 1-24 [Russian clinical guidelines. Prevention of venous thromboembolic complications in traumatology and orthopedics. Travmatologiya i ortopediya Rossii 2012; 1: 24 (in Russian)].
9. Кулинчик Т.В., Реброва О.Ю., Маргиева А.В., Авксентьева М.В., Воскресенский О.Ю., Петрова Н.В., Рейно Е.В. Клиническая эффективность и безопасность первичной профилактики тромботических осложнений после ортопедических операций. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2012; 3: 39-47 [Kulinchik T.V., Rebrova O.Yu., Margieva A.V., Avksent'eva M.V., Voskresenskiy O.Yu., Petrova N.V., Reino E.V. Clinical efficacy and safety of primary thrombotic complications prevention after orthopaedic operations. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2012; 4: 39-47 (in Russian)].
10. Muller M.E., Nazarian S., Koch P. The Comprehensive classification of fractures of long bones. Heidelberg-New York: Springer-Verlag; 1996.
11. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007 [Kishkush A.A.

- Manual of laboratory methods for diagnosis. Moscow: GEOTAR-Media; 2007 (in Russian)].
12. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М.: Медицина; 2005 [Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Laser Doppler flowmetry of microcirculation. Moscow: Meditsina; 2005 (in Russian)].
 13. Нетесин Е.С., Кузнецов С.М., Голуб И.Е. Клинико-лабораторный контроль антикоагулянтной терапии. Сибирский медицинский журнал. 2007; 3: 109–13 [Netesin E.S., Kuznetsov S.M., Golub I.E. Clinical and laboratory control of anticoagulant therapy. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2007; 3: 109–13 (in Russian)].
 14. Миromanов А.М., Глушченко И.А., Миromanова Н.А., Шаповалов К.Г. Значение показателей микроциркуляции и компонентов сосудистого тонуса в диагностике тромбозомболических осложнений у больных с переломами длинных трубчатых костей. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2011; 4: 127–32 [Miromanov A.M., Glushchenko I.A., Miromanova N.A., Shapovalov K.G. Value of indices of microcirculation and components of vascular tonus in diagnostics of tromboembolic complications in patients with fractures of long tubular bones. Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS. 2011; 4: 127–32 (in Russian)].
 15. Кузник Б.И., Лиханов И.Д., Цепелев В.Л., Сизоненко В.А. Теоретические и клинические аспекты биорегулирующей терапии в хирургии и травматологии. Новосибирск: Наука; 2008 [Kuznik B.I., Likhanov I.D., Tsepelev V.L., Sizonenko V.A. Theoretical and clinical aspects of bioregulating therapy in surgery and traumatology. Novosibirsk: Nauka; 2008 (in Russian)].
 16. Ахтямов И.Ф., Гарифуллов Г.Г., Миронова И.В., Юсеф А.И., Коваленко А.Н. Изменение свертывающей системы крови при эндопротезировании тазобедренного сустава (предварительное сообщение). Травматология и ортопедия России. 2006; 4 (42): 38–42 [Akhtyamov I.F., Garifullov G.G., Mironova I.V., Yuosef A.I., Kovalenko A.N. The change of coagulant system of blood at hip replacement (preliminary report). Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2006; 4 (42): 38–42 (in Russian)].
 17. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosensch N., Kurth A.A., van Dijk C.N., Frostick S.P. et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2007; 370 (9591): 949–56.
 18. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosensch N., Kurth A.A., van Dijk C.N., Frostick S.P. et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. J. Thromb. Haemost. 2007; 5 (11): 2178–85.
 19. Петрищев Н.Н., ред. Дисфункция эндотелия: причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб: Издательство СПбГМУ; 2003 [Petrishchev N.N., ed. Dysfunction of endothelium: causes, mechanisms, pharmacologic correction. St.Petersburg: St.Petersburg GMU; 2003 (in Russian)].
 20. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. Clin. Pharmacocinet. 2008; 47: 285–95.

Сведения об авторе: Миromanов Александр Михайлович — доктор мед. наук, доцент, зав. кафедрой травматологии и ортопедии.

Для контактов: 672090, Чита, ул. Горького, 39а, ЧГМА. Тел.: +7 (924) 386–18–16. E-mail: miromanov_a@mail.ru.

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статей в редакцию просим обращать особое внимание на правильность представления материала.

Все термины и определения должны быть научно достоверны, их написание (как русское, так и латинское) должно соответствовать «Энциклопедическому словарю медицинских терминов» (в 3-х томах, под ред. акад. Б.В. Петровского).

Лекарственные препараты должны быть приведены только в международных непатентованных названиях, которые употребляются первыми, затем в случае необходимости приводятся несколько торговых названий препаратов, зарегистрированных в России (в соответствии с информационно-поисковой системой «Клифар-Госреестр» [Государственный реестр лекарственных средств]).

Желательно, чтобы написание ферментов соответствовало стандарту Enzyme Classification, названия наследуемых или семейных заболеваний — международной классификации наследуемых состояний у человека (Mendelian Inheritance in Men [<http://ncbi.nlm.nih.gov/Omim>]).

Названия микроорганизмов должны быть выверены в соответствии с «Энциклопедическим словарем медицинских терминов» (в 3 томах, под ред. акад. Б.В. Петровского) или по изданию «Медицинская микробиология» (под ред. В.И. Покровского).

Написание Ф.И.О. авторов, упоминаемых в тексте, должно соответствовать списку литературы.

Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, физических, химических и математических величин и терминов (например, ДНК), допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте. Все вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются.

Дозы лекарственных средств, единицы измерения и другие численные величины должны быть указаны в системе СИ.