

М.Н. КУДЫКИН, д.м.н., профессор, кафедра экстремальной хирургии НижГМА

Низкомолекулярный гепарин Цибор® – современный опыт применения в хирургической клинической практике

Современную клиническую практику нельзя представить без использования антикоагулянтов, и ведущую роль продолжает играть использование гепаринов. Одно из величайших открытий фармакологии — открытие гепарина, наряду с открытием антибиотиков, определило новый вектор в развитии всей клинической медицины и хирургии. Самые разнообразные свойства гепарина как биологического лекарственного средства природного происхождения изучаются на протяжении столетия, начиная с 1916 г., что способствует пополнению базы данных в отношении его эффектов, но на сегодняшний день наиболее частым показанием для назначения гепарина является профилактика и лечение венозного тромбоза и тромбэмболических осложнений.

Ключевые слова: венозный тромбоз, профилактика, лечение, гепарин, бемипарин, Цибор®

По определению Европейского медицинского агентства (ЕМЕА), к биологическим лекарственным средствам относят лекарственные средства, активной субстанцией которых является биологическое вещество, полученное или выделенное из биологического источника, в т. ч. при помощи одного или нескольких перечисленных биотехнологических методов: технологии рекомбинантной ДНК; контролируемой экспрессии генов, кодирующих выработку биологически активных белков; методов гибридом и моноклональных антител [1]. В современной фармацевтической промышленности гепарин получают из различных тканей домашних животных, в основном из слизистой оболочки кишечника свиньи. Известны две принципиально отличные группы гепаринов: нефракционированный (НФГ) и низкомолекулярный (НМГ) гепарин. Гепарин является катализатором связывания антитромбином — нескольких ферментов, участвующих в процессах свертывания крови.

Соединяясь с молекулой антитромбина, молекула гепарина вызывает изменения последней, в результате чего как минимум в тысячу раз увеличивается способность активного центра антитромбина взаимодействовать с рядом активированных факторов свертывания крови. Образуя комплекс с антитромбином, эти ферменты перестают участвовать в процессе свертывания крови, что в конечном итоге приводит к уменьшению числа молекул тромбина. Нефракционированный гепарин — гетерогенная смесь полисахаридов со средней молекулярной массой 15 000 Да. В отличие от НФГ низкомолекулярный гепарин имеет короткие полисахаридные цепи (менее 18 моносахаридов), что значительно увеличивает биодоступность препарата при подкожном введении и обеспечивает более медленный клиренс, который осуществляется преимущественно почками. Кроме этого, НМГ по сравнению с НФГ теряет часть антитромбиновой активности, взамен приобретая способность селективно подавлять Ха-фактор, благодаря чему риск

геморрагических осложнений значительно снижается.

Применение гепаринов (как НФГ, так и НМГ) включено в регулярно обновляемые рекомендации по диагностике и лечению тромбэмболических осложнений, публикуемые отечественными и зарубежными медицинскими обществами [2—5].

Фракционирование НФГ посредством химической или ферментативной деполимеризации позволяет получать фракции с более короткой длиной полисахаридных цепей и, соответственно, более низкой молекулярной массой. Таким путем был создан новый класс антикоагулянтов — низкомолекулярные гепарины (НМГ). История их клинического применения насчитывает почти 25 лет. Различные НМГ имеют среднюю молекулярную массу в диапазоне от 4 000 до 7 000 Да и различаются диапазоном распределения полисахаридных цепочек вокруг средней величины. Фракции ниже критической длины (молекулярная масса < 5 400 Да) проявляют антагонизм по отношению к активированному

фактору свертывания крови Ха (антиХа-активность). Фракции выше критической длины проявляют антагонизм как в отношении Ха (антиХа), так и в отношении IIa (антиIIa) активированного фактора, как это имеет место у НФГ. Фракции с молекулярной массой ниже критической имеют значительно более продолжительный период полувыведения и большую биодоступность после подкожного введения, чем фракции с молекулярной массой выше критической. НМГ сохраняют антиХа-активность, но имеют менее выраженную способность инактивировать фактор IIa, чем НФГ, из-за низкого содержания фракций, превышающих критическую молекулярную массу. Соотношение антиХа-, антиIIa-активности для НФГ около 1 : 1, а для стандартных НМГ оно обычно располагается в интервале между 2 : 1 — 5 : 1. Еще более высокое соотношение может сопровождаться более выраженной анти-тромботической эффективностью и, следовательно, потенциальным клиническим преимуществом. В сравнении с НФГ, НМГ имеют ряд доказанных преимуществ:

- более высокую биодоступность;
- более продолжительный период полувыведения после подкожной инъекции;
- удобство дозирования из-за более широкого терапевтического диапазона и прогнозируемого ответа;
- отсутствие необходимости рутинного лабораторного контроля действия антикоагулянта;
- однократное ежедневное подкожное введение;
- возможность амбулаторного применения.

Дальнейшее повышение безопасности и эффективности НМГ связано с уменьшением их молекулярной массы и обеспечением однородности полисахаридных цепей. Работы в этом направлении привели к созданию второй гене-

рации низкомолекулярных гепаринов, представителем которой является бемипарин.

Бемипарин натрий (бемипарин) представляет собой НМГ, получаемый путем щелочной деполимеризации (p-элиминация) НФГ, экстрагируемого из слизистой оболочки кишечника свиней. Бемипарин обладает самой низкой среди НМГ средней молекулярной массой 3 600 Да и однородностью молекулярных цепей, 85% которых весят менее 6 000 Да.

В РФ бемипарин (коммерческое название Цибор®) зарегистрирован для использования в целях профилактики венозных тромботических осложнений (ВТЭО) и предупреждения свертывания крови в системах экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. Цибор® доступен в двух дозировках:

2 500 МЕ (12 500 МЕ/мл шприц 0,2 мл) и 3 500 МЕ (17 500 МЕ/мл шприц 0,2 мл). Максимальный плазменный антиХа-эффект доз 2 500 и 3 500 МЕ наступает через 2—3 ч после подкожного введения [6, 7]. Цибор® 2 500 МЕ предназначен для профилактики ВТЭО у пациентов с умеренным и средним риском, а Цибор® 3 500 — для профилактики ВТЭО у больных высокого риска. У хирургических пациентов 0,2 мл препарата Цибор® вводят подкожно за 2 ч до или через 6 ч после окончания операции. В послеоперационном периоде инъекции препарата продолжают в эквивалентных дозах каждые 24 ч, обычно в течение не менее 7—10 сут. При сохранении риска ВТЭО (послеоперационные осложнения, неподвижность пациента и др.) длительность профилактических инъекций пролонгируют на необходимый срок.

Цибор® быстро всасывается после подкожной инъекции. Биодоступность приближается к 96% [6]. Максимальная плазменная концентрация, оцениваемая по анти-

Ха-активности, достигается через 2—4 ч после подкожной инъекции. Низкий объем распределения — 5,1 л после внутривенного введения свидетельствует о том, что бемипарин распределяется только в пределах сосудистого русла [6]. При этом период полувыведения бемипарина составляет 5,2—5,4 ч [6, 8]. По этому показателю бемипарин намного превышает соответствующие данные, полученные для далтепарина, эноксапарина и надропарина [9, 10]. АнтиХа-активность определяется в течение 12 ч после профилактических доз [6, 7] и в течение более чем 18 ч после лечебных доз [8] бемипарина, введенного подкожно. Длительность периода полувыведения и антиХа-активности обеспечивает использование Цибора в виде однократной ежедневной подкожной инъекции.

Клиническая эффективность препарата Цибор® изучена в целом ряде исследований. Применение бемипарина для профилактики ВТЭО в абдоминальной хирургии изучено в двойном слепом рандомизированном испытании у 166 больных в сравнении с НФГ [11]. Однократное подкожное введение через 2 ч после окончания операции бемипарина в дозе 2 500 МЕ на протяжении 7 дней привело к тому, что случаев ТГВ (при ультразвуковом сканировании) и ТЭЛА не было. При этом частота геморрагических осложнений в группе, где использовался Цибор®, была значительно ниже, чем в группе НФГ: гематома в зоне операции — у 5 и 15% больных соответственно; тяжелые кровотечения — у 6,1% больных группы НФГ и отсутствовали в группе бемипарина. Рандомизированное проспективное двойное слепое клиническое исследование проведено для сравнения эффективности и безопасности Цибора и НФГ у больных при операциях тотального эндопротез-

зирования тазобедренного сустава [12]. В исследование были включены 289 больных, получавших бемипарин в дозе 3 500 МЕ 1 раз в сутки и инъекцию плацебо (группа бемипарина) или НФГ 5 000 МЕ 2 раза в день (группа НФГ) с началом введения за 2 ч до операции. Исследуемые группы были репрезентативны по величине риска ВТЭО и риску кровотечений. Конечной точкой исследования считалась частота ТГВ, определяемая по данным ультразвукового сканирования на 12-й день, или симптомной ТЭЛА, подтвержденной вентиляционно-перфузионным сканированием легких. Послеоперационный период осложнился ВТЭО у 34 больных: 9 (7,2%) в группе бемипарина и 25 (18,7%) в группе гепарина. Авторы не отметили статистически значимой разницы в частоте кровотечений и гематом в ране. Сравнение коагуляционных параметров между группами показало значительно более высокую антиХа-активность (0,3 против 0,1 МЕ/мл) в группе, где использовался бемипарин. Проспективное открытое многоцентровое исследование у 1 009 больных с тотальным эндопротезированием тазобедренного или коленного сустава показало, что профилактическое введение бемипарина продолжительностью 5—6 нед. в дозе 3 500 МЕ/сут подкожно можно начинать через 6 ч после операции с хорошим уровнем безопасности и эффективности [13]. Проведение флебографического исследования венозной системы нижних конечностей позволило выявить ТГВ у 0,3% больных, случаев смертельной ТЭЛА не было. Серьезные кровотечения возникли в 1,4% случаев, умеренная тромбоцитопения — в 0,6% случаев, тромбоцитопения II типа не отмечена. Для оценки эффективности и безопасности бемипарина и эноксапарина для профилактики ВТЭО при эндопротезировании коленного сустава

было проведено многоцентровое сравнительное рандомизированное двойное слепое исследование у 381 пациента [14]. Оба препарата вводили подкожно 1 раз в сутки: бемипарин в дозе 3 500 МЕ с началом введения через 6 ч после операции; эноксапарин в дозе 4 000 МЕ (40 мг) с началом введения за 12 ч до операции. Частота ВТЭО была 32,1 и 36,9% соответственно. Частота проксимального глубокого венозного тромбоза была 1,8 против 4,2% у бемипарина и эноксапарина соответственно. Частота ТЭЛА также была ниже в группе бемипарина (0 против 1,2%). Интересно, что имела тенденция к преимуществам бемипарина над эноксапарином в частоте симптомного тромботического поражения глубоких вен нижних конечностей (1,2 против 4,2%). Тяжелые геморрагические осложнения статистически значимо не отличались (1,6%) в обеих группах; была выявлена тенденция к меньшему числу гематом в области оперативного пособия и осложнений в местах инъекций в группе бемипарина. На основании проведенного исследования авторы утверждают, что бемипарин при первом введении через 6 ч после операции так же эффективен и безопасен для профилактики ВТЭО, как эноксапарин при первоначальном введении за 12 ч до операции. Таким образом, начало профилактики после операции позволяет госпитализировать больного в день операции, а не накануне, что лучше для больного и снижает стоимость пребывания в стационаре. Это преимущество расширяет возможности применения бемипарина в амбулаторной хирургической практике у пациентов с высоким риском ВТЭО. Сравнительное проспективное исследование эффективности различных доз бемипарина (3 500 МЕ и 5 000 МЕ/сут), проведенное при ортопедических операциях у 750 пациентов, стра-

дающих ожирением, не выявило различий в частоте ВТЭО и осложнений при использовании обеих доз [15]. При изучении в многоцентровом исследовании эффективности и безопасности бемипарина в дозах 3 500 МЕ (63%) и 2 500 МЕ (37%) для профилактики ВТЭО у 507 пациентов старше 65 лет с терапевтическими и неврологическими заболеваниями, требующими постельного режима не менее 4 сут., выявлено два случая (0,4%) тяжелых кровотечений, восемь (1,6%) незначительных кровотечений, семь (1,4%) эпизодов умеренной тромбоцитопении. Частота ВТЭО 0,6% (три случая дистального ТГВ, выявленного при проведении дуплексного сканирования), случаев ТЭЛА не отмечено. При этом средняя продолжительность профилактического введения бемипарина составила 33 дня. Таким образом, авторы установили, что бемипарин эффективен и безопасен при 4—5-недельной профилактике ВТЭО у пожилых больных при выполнении им хирургического вмешательства профилактика ВТЭО бемипарином в дозе 3 500 МЕ оказалась более эффективной и столь же безопасной, как и при использовании дозы 2 500 МЕ [17]. Увеличение продолжительности введения бемипарина до 28 дней по сравнению со стандартной восьмидневной профилактикой значительно снижало число тяжелых ВТЭО (относительное снижение риска 82,4%) у больных, перенесших абдоминальные операции по поводу онкологического заболевания [18]. Результаты лечения и вторичной профилактики ВТЭО с использованием Цибора изучались в нескольких крупных исследованиях. В многоцентровом клиническом исследовании проводилось сравнение двух режимов использования Цибора: со стандартными режимами гепарина и антагонистов вита-

мина К (АВК) в остром периоде и при длительном лечении тромбоза глубоких вен [19]. Пациенты с острым симптомным ТГВ были распределены на три группы по 126 пациентов в каждой. Начальный этап лечения проводился следующим образом: НФГ в дозе 5 000 МЕ внутривенно болюсно с последующей инфузией 30 000—40 000 в день при ежедневном определении АЧТВ (1,5—2,5 значения нормы) в течение 1 нед. (группа А); бемипарином 115 МЕ/кг/сут подкожно в течение 1 нед. (группа В) и бемипарином 115 МЕ/кг/сут подкожно в течение 10 дней (группа С). Пациенты групп А и В получали варфарин внутрь с третьего дня в дозе 10 мг/сут в течение первых трех дней с последующей коррекцией дозы до стабилизации показателя международного нормализованного отношения (МНО) в интервале от 2,0 до 3,0 в течение 12 нед. Больные группы С продолжали лечение бемипарином с 11-го дня до 12 нед. в дозе 3 500 МЕ/сут. В группах А, В и С у 52, 72 и 72% больных соответственно при флебографии выявлено уменьшение размеров тромботических масс к 14-му дню, что свидетельствует о преимуществе бемипарина перед НФГ. Флебография или ультразвуковое исследование показало реканализацию тромботических масс на 84-й день в 75,3; 79,8 и 81,5% в группах А, В и С. При этом не было выявлено статистически значимой разницы в частоте рецидивов ВТЭО в период изучения (3,6; 0,9 и 2,9% соответственно). Частота геморрагических осложнений и летальных исходов во всех трех группах была одинаковой.

Современное лечение ВТЭО в остром периоде должно проводиться с использованием инфузии НФГ или подкожных инъекций НМГ. Последние имеют преимущество благодаря простоте дозирования и отсутствию необходимости лабораторного контроля у большинства

больных, что позволяет проводить лечение в амбулаторных условиях. Оценка клинических и экономических результатов применения бемипарина для лечения ВТЭО в амбулаторных условиях была проведена в проспективном открытом нерандомизированном исследовании у 583 больных, 149 из которых по медицинским показаниям проходили лечение в стационаре, а 434 были отобраны для амбулаторного лечения [20]. У 19 (3,3%) из 583 пациентов ТГВ различной локализации был осложнен ТЭЛА. Бемипарин назначался в дозе 115 МЕ/кг/сут подкожно в течение 7—10 дней. В дальнейшем часть больных продолжала лечение бемипарином в средней дозе 5 000 МЕ/сут в течение трех месяцев. В другой группе пациенты на второй день лечения начинали прием АВК под контролем МНО (с достижением целевого значения в интервале 2,0—3,0). Рецидивы ВТЭО отмечены только в трех случаях за весь период наблюдения (два в амбулаторной группе и один в стационарной группе), при этом статистически значимого отличия в частоте развития осложнений не выявлено в разных группах. Авторы отмечают, что длительное лечение бемипарином сопровождалось значительно меньшим числом и тяжестью осложнений, чем лечение АВК: тяжелые кровотечения 0,4 и 1,7% ($p = 0,047$), общее число кровотечений 1,4 и 5,2% ($p = 0,041$), всего осложнений 2,2 и 6,0% ($p = 0,043$) соответственно. Амбулаторное лечение ВТЭО бемипарином в отобранной группе больных привело к существенному снижению затрат в сравнении со стационарным лечением, сохраняя эффективность и безопасность. Польза бемипарина для длительной вторичной профилактики ТГВ изучена в проспективном исследовании у 352 больных [21]. После лечения острого тромбоза с использованием бемипарина или другого НМГ в течение 8 сут

профилактика рецидива тромбоза проводилась бемипарином в дозе 3 500 МЕ/сут на протяжении 3 мес. Рецидив проксимального ТГВ выявлен только у 1 больного (0,3%) в период лечения бемипарином и у 3 больных (0,9%) в течение трех месяцев после окончания профилактики. Осложнения наблюдались в 2,1% случаев: тяжелое кровотечение — 0,3%, незначительное кровотечение — 0,9%, тромбоцитопения первого типа — 0,9%. Смертельных исходов авторы не зафиксировали.

С развитием медицины появляется все большее число больных, которым требуется длительный прием не прямых антикоагулянтов, при этом в клинической практике нередко необходимо выполнение инвазивных лечебных и диагностических процедур этим пациентам. Для минимизации риска тромботических и геморрагических осложнений прием не прямых антикоагулянтов прекращается за 3—5 дней до процедуры и возобновляется на следующие сутки после ее проведения. На период снижения эффекта АВК назначаются профилактические дозы НФГ или НМГ, проводится т. н. «терапия моста».

В качестве такого средства изучена эффективность препарата Цибор® у 98 пациентов при проведении колоноскопии или/и гастроскопии (всего 103 процедуры) [22]. Авторами не отмечено ни одного случая тромбозомболических или геморрагических осложнений, связанных с бемипарином.

Особую категорию больных составляют женщины, находящиеся в послеродовом периоде, особенно после кесарева сечения. У больных этой группы, которые также нуждаются в активной профилактике ВТЭО, к выбору антикоагулянтной терапии приходится подходить очень тщательно, учитывая целый ряд факторов. Тем более интересным является прямое сравнение эффективности и

безопасности популярных НМГ [23]. Изучив в прямом проспективном сравнении эффективность бемипарина и эноксапарина, авторы установили, что статистически значимо чаще ВТЭО возникают на фоне приема эквивалентных доз эноксапарина, чем бемипарина, что свидетельствует о большей эффективности бемипарина. При этом отмечено, что количество раневых осложнений и клинически значимых кровотечений было меньше в группе, где назначался бемипарин. Современные систематические обзоры показывают, что из-за превосходного фармакологического профиля бемипарина он может безопасно и эффективно применяться у особых категорий больных (дети, пожилые, пациенты с почечной недостаточностью и застойной сердечной недостаточностью) [24].

Заключение

Низкомолекулярные гепарины получили заслуженно высокую репутацию у практикующих врачей за отличную клиническую эффективность и безопасность. Именно поэтому они являются основой профилактики ВТЭО у больных, получающих лечение в стационаре и в амбулаторных условиях. Дальнейшее совершенствование НМГ направлено на уменьшение молекулярной массы и обеспечение однородности полисахаридных цепей. Увеличение продолжительности действия привело к созданию второго поколения НМГ — бемипарина (Цибор®). Уникальными свойствами Цибора являются наименьшая молекулярная масса (3 600 Да), увеличенный до 5,3 ч период полувыведения и самая высокая активность в

отношении Ха-фактора (8 : 1). Богатое научное досье, обобщающее опыт клинического применения препарата Цибор®, показало его исключительно высокую эффективность и безопасность, по многим показателям превосходящую известные НМГ первого поколения, в то время как анализ затрат на лечение и профилактику ВТЭО показывает существенную экономическую выгоду применения бемипарина по сравнению с другими гепаринами. Указанные отличия и представленные преимущества позволяют рассчитывать на то, что низкомолекулярный гепарин второго поколения бемипарин (Цибор®) займет достойное место в современной хирургической клинической практике.



ИСТОЧНИКИ

1. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low molecular weight heparins. London, 19 March 2009. EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007.
2. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Ассоциация флебологов России, Всероссийское общество хирургов. М.: Медиа Сфера, 2010.
3. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al. Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 381–453.
4. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition). *Chest*. 2012. 141. 419–494.
5. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008; 29: 2276–2315.
6. Falkon L, Saenz-Campos D, Antonijoan R, Martin S, Barbanoj M, Fontcuberta J. Bioavailability and pharmacokinetics of a new low molecular weight heparin (RO-11). A three way cross-over study in healthy volunteers. *Thromb. Res*. 1995; 78: 77–86.
7. Borrell M, Antonijoan RM, Ortin R et al. Pharmacokinetic profiles of two LMWH: Bemiparin 3,500 IU and Enoxaparin 4,000 IU after subcutaneous administration in healthy volunteers. *Thromb. Haemost.* 2001; 86: Suppl.: CD3578.
8. Falkon L, Bayes M, Frontera G, Gari M, Barbanoj M, Fontcuberta J. Pharmacokinetics and tolerability of a new low molecular mass heparin (RO-11) in healthy volunteers — a dose-finding study within the therapeutic range. *Thromb. Haemost.* 1997; 77: 133–136.
9. Collignon F, Frydman A, Caplain H et al.: Comparison of the pharmacokinetic profiles of three low molecular mass heparins — dalteparin, enoxaparin, nadroparin — adminis-

- tered subcutaneously in healthy volunteers (doses for prevention of thromboembolism). *Thromb. Haemost.* 1995; 73: 630–640.
10. Eriksson BI, Soderberg K, Widlund L, Wandeli B, Tengborn L. A comparative study of three low-molecular weight heparins (LMWH) and unfractionated heparin (UH) in healthy volunteers. *Thromb. Haemost.* 1995; 73: 398–401.
 11. Moreno Gonzalez E, Fontcuberta J, De La Llama F. Prophylaxis of thromboembolic disease with RO-11 (ROVI), during abdominal surgery. *Hepatogastroenterology.* 1996; 43: 744–747.
 12. Kakkar W, Howes J, Sharma V, Kadziola Z. A comparative, double-blind, randomized trial of a new-second generation LMWH (Bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism in patients undergoing hip arthroplasty. *Thromb. Haemost.* 2000; 83: 523–529.
 13. Abad JI, Gomez-Outes A, Martinez-Gonzalez J, Rocha E. A prospective observational study on the effectiveness and safety of be-miparin, first dose administered 6 h after knee or hip replacement surgery. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2007 Oct; 127 (8): 665–670.
 14. Navarro-Quilis A, Castellet E, Rocha E, Paz-Jimenez J, Planes A. Efficacy and safety of bemiparin compared with Enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A randomized double-blind clinical trial. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1: 425–432.
 15. Vavken P, Lunzer A., Grohs JG. A prospective cohort study on the effectiveness of 3500 IU versus 5000 IU bemiparin in the prophylaxis of postoperative thrombotic events in obese patients undergoing orthopedic surgery. *Wien Klin Wochenschr.* 2009; 121 (13–14): 454–458.
 16. Rodriguez-Manas L, Gomez-Huelgas R, Veiga-Fernandez F, Ruiz GM, Gonzalez JM. Thromboprophylaxis with the low-molecular-weight heparin bemiparin sodium in elderly medical patients in usual clinical practice: the ANCIANOS study. *Clin Drug Investig.* 2010; 30 (5): 337–345.
 17. Balibrea JL, Altimiras J, Larruzea I, Gomez-Outes A, Martinez-Gonzalez J, Rocha E. Optimal dosing of bemiparin as prophylaxis against venous thromboembolism in surgery for cancer: an audit of practice. *Int J Surg.* 2007 Apr; 5 (2): 114–119.
 18. Kakkar W, Balibrea JL, Martinez-Gonzalez J, Prandoni P. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBE-SURE randomized study. *J Thromb Haemost.* 2010 Jun; 8 (6): 1223–1229.
 19. Kakkar W, Gebbska M, Kadziola Z, Saba N, Carrasco P. Lowmolecular weight heparin in the acute and long-term treatment of deep- vein-thrombosis. *Thromb. Haemost.* 2003; 89: 674–680.
 20. Santamaria A, Juarez S, Reche A, Gomez-Outes A, Martinez-Gonzalez J, Fontcuberta J. Low-molecular-weight heparin, bemiparin, in the outpatient treatment and secondary prophylaxis of venous thromboembolism in standard clinical practice: the ESFERA study. *Int J Clin Pract.* 2006; 60 (5): 518–525.
 21. Lecumberri R, Rosario E, Pacho J, Rocha E. Fixed-dose low- molecular-weight heparin, bemiparin, in the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with transient risk factors in standard clinical practice: the FLEBUS study. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 2504–2508.
 22. Constans M, Santamaria A, Mateo J, Pujol N, Souto JC, Font-cuberta J. Low-molecular-weight heparin as bridging therapy during interruption of oral anticoagulation in patients undergoing colonoscopy or gastroscopy. *Int J Clin Pract.* 2007; 61: 212–217.
 23. Alalaf SK, Jawad RK, Muhammad PR, Ali MS, Al Tawil NG. Bemiparin versus enoxaparin as thromboprophylaxis following vaginal and abdominal deliveries: a prospective clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015 Mar 28; 15: 72.
 24. Ciccone MM, Cortese F, Corbo F, Corrales NE, Al-Momen AK, Silva A, Zito A, Pinto M, Gesualdo M, Scicchitano P. Bemiparin, an effective and safe low molecular weight heparin: a review. *Vascul Pharmacol.* 2014 Jul; 62(1): 32–7.