

М.Н. КУДЫКИН, д.м.н., вице-президент Ассоциации флебологов России, Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр Минздрава России, г. Нижний Новгород

Низкомолекулярный гепарин Цибор: опыт применения в хирургической практике

Венозные тромбозы и связанные с ними эмболические осложнения (венозные тромбозэмболические осложнения — ВТЭО) продолжают оставаться одними из самых опасных осложнений периоперационного периода у больных хирургического профиля. Тромбоземболия легочных артерий (ТЭЛА), по данным современных эпидемиологических исследований, достигает более чем 1 случая на 1000 оперативных пособий.

Ключевые слова: венозные тромбозы, хирургические вмешательства, венозные тромбозэмболические осложнения, профилактика

M.N. KUDYKIN, MD, Vice-President of Russian Association of Phlebologists
Nizhny Novgorod Research Institute of Traumatology and Orthopedics of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod,

LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN ZIBOR: EXPERIENCE OF ADMINISTRATION IN SURGICAL PRACTICE

Venous thromboses and associated embolic complications (venous thromboembolic complications (VTEC)) remain the most dangerous complications of the perioperative period in patients with surgical profile. According to modern epidemiological studies, the incidence of pulmonary artery thromboembolism (PATE) reaches more than 1 case per 1,000 surgical interventions.

Keywords: venous thrombosis, surgical interventions, venous thromboembolic complications, prevention

Наиболее часто (до 80%) при отсутствии профилактических мероприятий они встречаются при выполнении оперативных пособий на крупных суставах, при тотальном эндопротезировании тазобедренного или коленного суставов и при лечении больных с сочетанной травмой. ВТЭО наблюдают в послеоперационном периоде у трети пациентов со злокачественными новообразованиями. В Европе при анализе причин госпитальной летальности было установлено, что из 10 погибших в условиях стационара 1 пациент погибает от ВТЭО [1—4]. Опасность ВТЭО обусловлена не только собственно ТЭЛА и высокой частотой летальных исходов. Перенесенные ВТЭО — это всегда

тяжелые, угрожающие жизни состояния с очень вероятными серьезными последствиями:

- рецидивами ВТЭО,
- формированием посттромботического синдрома и хронической венозной недостаточности,
- хронической постэмболической легочной гипертензией.

Современные представления о профилактике ВТЭО и ТЭЛА в периоперационном периоде основаны на определении риска их возникновения для каждого пациента и отнесении его к одной из трех категорий: низкого, умеренного или высокого риска развития ВТЭО. Эти представления нашли свое отражение в Российских национальных клинических рекомендациях по профилактике и лечению ВТЭО [5].

Развитие ВТЭО существенно зависит от типа операции и особенно от ее продолжительности. В современной литературе принято выделять неосложненные вмешательства (продолжительностью до 45 мин), большие и расширенные. Апендэктомия, грыжесечение, гистероскопия, трансуретральная резекция предстательной железы, диагностическая лапароскопия и другие эндоскопические операции традиционно относят к неосложненным вмешательствам, но следует отметить, что без профилактики частота развития ВТЭО составляет до 2%, а ТЭЛА развивается у 0,2% оперированных с летальным исходом в 0,002% случаев [6, 7]. К большим операциям продолжительностью свыше 45 мин принято

относить: осложненную аппендэктомию, холецистэктомию, резекцию желудка или кишечника по поводу заболеваний неопухоловой этиологии, кесарево сечение, ампутацию матки, удаление придатков, чреспузырную аденомэктомию, гипсовую иммобилизацию или остеосинтез переломов костей голени и др.

К расширенным вмешательствам, после которых частота развития ВТЭО без проведения профилактических мероприятий может достигать 80%, а ТЭЛА поражать 4—10% больных, относят операции, выполняемые по поводу злокачественных новообразований любой локализации, ортопедические или травматологические вмешательства на длинных трубчатых костях или крупных суставах нижних конечностей.

Основными факторами, помимо самого оперативного пособия и основного заболевания, влияющими на частоту ВТЭО, являются:

- возраст,
- наличие в анамнезе онкологических заболеваний, эпизодов венозного тромбоза и легочной эмболии,
- длительный (4 дня и более) постельный режим,
- ожирение,
- варикозное расширение вен нижних конечностей,
- прием гормональных контрацептивов,
- наследственные либо приобретенные тромбофилические состояния.

У лиц пожилого и старческого возраста частота ВТЭО в 4 раза выше, чем у пациентов среднего возраста. Измененный гормональный фон следует также учитывать при определении риска ВТЭО. Некоторые гормональные препараты, например оральные контрацептивы, способны увеличивать концентрацию факторов свертывания в плазме крови: фибриногена, протромбина, VII, IX, X, XII, что суще-

ственно повышает риск тромбозов в периоперационном периоде. Выбор методов профилактики должен проводиться соответственно степеням риска.

Причины возникновения тромбоза были открыты и описаны в классической работе Р. Вирхова (1886 г.), и они включают следующие нарушения:

- изменение состава крови, высокая тромбогенная готовность,
- повреждение стенки сосудов,
- нарушение скорости кровотока (стаз).

А основой профилактики ВТЭО служат методы, направленные на коррекцию этих нарушений, предотвращение развития острого венозного тромбоза. В современной клинической практике их принято подразделять на две основные группы: медикаментозные (фармакологические) и физические (механические).

Триада Вирхова совершенно адекватно описывает состояние пациента в периоперационном периоде, обусловленное как самим состоянием пациента, так и теми изменениями в организме больного, которые приносят хирургическое пособие и ограничения, накладываемые проведенной операцией. Поэтому основой профилактики венозных тромбозов у больных хирургического профиля является их ранняя активизация, эластическая компрессия нижних конечностей (мероприятия, направленные на коррекцию венозного застоя и уменьшение влияния фактора повреждения сосудистой стенки) и гепаринотерапия (для обеспечения уменьшения влияния явлений высокой тромбогенной готовности).

Физические методы профилактики должны быть использованы у всех без исключения больных в интра- и послеоперационном периоде вплоть до полной активизации. Они включают эластическую компрессию нижних конечностей и

пережимающую пневмокомпрессию. При этом наблюдается уменьшение венозной емкости нижних конечностей, улучшение скоростных и вязкостных характеристик крови.

Открытие гепарина определило принципиально новое направление в развитии всей клинической медицины, и особенно хирургии. Свойства гепарина как уникального субстрата естественного происхождения изучаются более ста лет, 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 тромбоэмболических осложнений.

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 1000 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 дальтон. 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 отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах», а также в регулярно обновляемые рекомендации по диагностике и лечению тромбоэмболических осложнений, публикуемые отечественными и зарубежными медицинскими обществами [5, 8, 9].

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 20 лет. Различные НМГ имеют среднюю молекулярную массу в диапазоне от 4000 до 7000 дальтон и различаются диапазоном распределения полисахаридных цепочек вокруг средней величины. Фракции ниже критической длины (молекулярная масса <5400 дальтон) проявляют антагонизм по отношению к активированному фактору свертывания крови Ха (анти-Ха-активность). Фракции выше критической длины проявляют антагонизм как в отношении Ха (анти-Ха), так и в отношении IIa (анти-IIa) активированных факторов, 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 анти-Ха-активность, но имеют менее выраженную способность инактивировать фактор IIa, чем НФГ, из-за низкого содержания фракций, превышающих критическую молекулярную массу. Соотношение анти-Ха : анти-IIa-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 генерации низкомолекулярных гепаринов, представителем которой является бемипарин.

Бемипарин натрий (бемипарин) представляет собой НМГ, получаемый путем щелочной деполимеризации (р-элиминация) НФГ, экстрагируемого из слизистой оболочки кишечника свиней. Бемипарин обладает самой низкой среди НМГ средней молекулярной массой 3600 Да и однородностью молеку-

лярных цепей, 85% которых весят менее 6000 Да.

В Российской Федерации бемипарин (коммерческое название Цибор®) зарегистрирован для использования в целях профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) и предупреждения свертывания крови в системах экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. Цибор® доступен в двух дозировках: 2500 МЕ (12 500 МЕ/мл шприц 0,2 мл) и 3500 МЕ (17 500 МЕ/мл шприц 0,2 мл). Максимальный плазменный анти-Ха-эффект доз 2500 и 3500 МЕ наступает через 2–3 ч после подкожного введения [8, 9]. Цибор® 2500 МЕ предназначен для профилактики ВТЭО у пациентов с умеренным и средним риском, а Цибор® 3500 — 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% [10, 11]. 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 [12]. При этом период полувыведения бемипарина составляет 5,2—5,4 ч [13]. По этому показателю бемипарин намного превышает соответствующие данные, полученные

для дальтепарина, эноксапарина и надропарина. Анти-Ха-активность определяется в течение 12 ч после профилактических доз и в течение более чем 18 ч после лечебных доз бемипарина, введенного подкожно. Длительность периода полувыведения и анти-Ха-активности обеспечивает использование Цибор® в виде однократной ежедневной подкожной инъекции [14—16].

Клиническая эффективность препарата Цибор® изучена в целом ряде исследований. Применение бемипарина для профилактики ВТЭО в абдоминальной хирургии изучена в двойном слепом рандомизированном испытании у 166 больных в сравнении с НФГ [17]. Однократное подкожное введение через 2 ч после окончания операции бемипарина в дозе 2500 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 Цибор и НФГ у больных при операциях тотального эндопротезирования тазобедренного сустава [18]. В исследование были включены 289 больных, получавших бемипарин в дозе 3500 МЕ 1 раз в сутки и инъекцию плацебо (группа бемипарина) или НФГ 5000 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 день, или симптомной ТЭЛА, подтвержденной вентилляционно-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 анти-Ха активность (0,3 против 0,1 МЕ/мл) в группе, где использовался бемипарин. Проспективное открытое многоцентровое исследование у 1009 больных с тотальным эндопротезированием тазобедренного или коленного сустава показало, что профилактическое введение бемипарина продолжительностью 5—6 нед в дозе 3500 МЕ/сут подкожно можно начинать через 6 ч после операции с хорошим уровнем безопасности и эффективности [19]. 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 [20]. Оба препарата вводили подкожно 1 раз в сутки: бемипарин в дозе 3500 МЕ с началом введения через 6 часов после операции; эноксапарин в дозе 4000 МЕ (40 мг) с началом введения за 12 ч до операции. Частота ВТЭО была 32,1 и 36,9% соответственно. Частота проксимального глубокого венозного тромбо-

за 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 имелась 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 также 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. Сравнительное проспективное исследование эффективности различных доз бемипарина (3500 МЕ и 5000 МЕ/сут), проведенное при ортопедических операциях у 750 пациентов, страдающих ожирением, не выявило различий в частоте ВТЭО и осложнений при использовании обеих доз [21]. При изучении в многоцентровом исследовании эффективности и безопасности бемипарина в дозах 3500 МЕ (63%) и 2500 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 была 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 [22]. У онкологических больных при выполнении им хирургического вмешательства профилактика ВТЭО бемипарином в дозе 3500 МЕ оказалась более эффективной и столь же безопасной, как и при использовании дозы 2500 МЕ [23]. 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 [24]. Результаты лечения¹ и вторичной профилактики ВТЭО с использованием бемипарина изучались в нескольких крупных исследованиях. В многоцентровом клиническом исследовании проводилось сравнение двух режимов использования бемипарина: со стандартными режимами гепарина и антагонистов витамина К (АВК) в остром периоде и при длительном лечении тромбоза глубоких вен [25]. Пациенты с острым симптомным ТГВ были распределены на три группы по 126 пациентов в каждой. Начальный этап лечения проводился следующим образом: НФГ в дозе 5000 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. Введение бемипарина в группах В и С осуществлялось за одну инъекцию каждые 24 ч, основываясь на массе тела пациентов (5000 МЕ активности подавления фактора Ха для массы тела менее 50 кг, 7500 МЕ активности подавления фактора Ха для массы тела от 50 до 70 кг и 10000 МЕ активности подавления фактора Ха для массы тела более 70 кг). Больные группы С продолжали лечение бемипарином с 11-го дня до 12 нед. в дозе 3500 МЕ/сут. В группах А, В и С, соответственно, у 52, 72 и 72% больных 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% соответ-

ственно). 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 [26]. 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 5000 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

¹ В Российской Федерации зарегистрированы только препараты Цибор®2500 и Цибор®3500, имеющие следующие показания: - профилактика тромбоэмболии у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях; профилактика тромбоэмболии у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства); вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоэмболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска; профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. Другие препараты, содержащие бемипарин в более высоких дозах (5000 МЕ, 7500 МЕ и 10000 МЕ), на территории Российской Федерации не зарегистрированы.

в отобранной группе больных привело к существенному снижению затрат в сравнении со стационарным лечением, сохраняя эффективность и безопасность. Эффективность бемипарина для длительной вторичной профилактики ТГВ изучена в проспективном исследовании у 352 больных [27]. После лечения острого тромбоза с использованием бемипарина или другого НМГ в течение 8 суток профилактики рецидива тромбоза проводилась бемипарином в дозе 3500 МЕ/сут в течение 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 непрямых антикоагулянтов, при этом в клинической практике нередко необходимо выполнение инвазивных лечебных и диагностиче-

ских процедур этим пациентам. Для минимизации риска тромботических и геморрагических осложнений прием непрямых 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) [28]. Авторами не отмечено ни одного случая тромбозомболических или геморрагических осложнений, связанных с бемипарином. Современные многочисленные исследования эффективности и безопасности бемипарина подтверждают ранее полученные данные [29—32].

Заключение

Низкомолекулярные гепарины получили заслуженно высокую репутацию за отличную клиническую эффективность и безопасность. Именно поэтому они являются ос-

новой 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 (3600 Да), увеличенный до 5,3 ч период полувыведения и самая высокая активность в отношении Ха-фактора (8:1). Богатое научное dossier, обобщающее опыт клинического применения препарата Цибор®, показало его исключительно высокую эффективность и безопасность, по многим показателям превосходящую известные НМГ первого поколения. Указанные отличия и представленные преимущества позволяют рассчитывать на то, что низкомолекулярный гепарин нового поколения бемипарин (Цибор®) займет достойное место в современной практической медицине, и в частности в хирургии, травматологии, ортопедии, и особенно в онкологии.



ИСТОЧНИКИ

1. Baglin T. Venous thromboembolism in hospitalised patients: a public health crisis. *Br J Haematol*, 2008, 141(6): 764-770.
2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. *Thromb Haemost*, 2007, 98(4): 756-764.
3. Khan MI, O'Leary C, Silvani V, O'Brien A, O'Connor M, Duggan C, O'Shea Venous Thromboembolism - Risk Assessment Tool and Thromboprophylaxis Policy: A National Survey. *S. Ir Med J.*, 2017 Jan 11, 110(1): 499.
4. Schulman S, Ageno W, Konstantinides SV. Venous thromboembolism: Past, present and future. *Thromb Haemost*, 2017 Jun 28, 117(7): 1219-1229.
5. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений. *Флебология*, 2010, 1: 2-37.
6. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*, 2001, 119 (suppl. 1): 132-75.
7. Nakamura M, Yamada N, Ito M. Novel Anticoagulant Therapy of Venous Thromboembolism: Current Status and Future Directions. *Ann Vasc Dis*, 2017 Jun 25, 10(2): 92-98.
8. 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: e419S-e494S.
9. 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.
10. Falcon L, Saenz-Campos D, Antonijoan R, Martin S, Barbanjo 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.
11. 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.
12. Falcon L, Saenz-Campos D, Antonijoan R, Martin S, Barbanjo 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.
13. Falcon L, Bayes M, Frontera G, Gari M, Barbanjo M, Fontcuberta J. Pharmacokinetics and tolerability of a new low molecular mass

- heparin (RO-11) in healthy volunteers — a dose-finding study within the therapeutical range. *Thromb. Haemost.*, 1997, 77: 133-136.
14. Abbas MS. Bemiparin versus Enoxaparin in the Prevention of Venous Thromboembolism among Intensive Care Unit Patients. *Indian J Crit Care Med*, 2017 Jul, 21(7):419-423.
15. Collignon F, Frydman A, Caplain H et al. Comparison of the pharmacokinetic profiles of three low molecular mass heparins — dalteparin, enoxaparin, nadroparin — administered subcutaneously in healthy volunteers (doses for prevention of thromboembolism). *Thromb. Haemost.*, 1995, 73: 630-640.
16. Qureshi W, Ali Z, Amjad W, Alirhayim Z, Farooq H, Qadir S, Khalid F, Al-Mallah MH. Venous Thromboembolism in Cancer: An Update of Treatment and Prevention in the Era of Newer Anticoagulants. *Front Cardiovasc Med*, 2016 Jul 28, 3: 24.
17. 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.
18. 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.
19. Abad JJ, Gomez-Outes A, Martinez-Gonzalez J, Rocha E. A prospective observational study on the effectiveness and safety of bemiparin, first dose administered 6 h after knee or hip replacement surgery. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2007 Oct, 127(8): 665-670.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Balibrea JL, Altamiras 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Constans M, Santamaria A, Mateo J, Pujol N, Souto JC, Fontcuberta 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.
29. Alalaf SK, Jawad AK, Jawad RK, Ali MS, Al Tawil NG. Bemiparin for thromboprophylaxis after benign gynecologic surgery: a randomized clinical trial. *J Thromb Haemost*, 2015 Dec, 13(12): 2161-7.
30. 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.
31. Monreal Bosch M, Vignoli A, Lecumberri Villamediana R, Prandoni P. Bemiparin in oncology. *Drugs*, 2010 Dec 14, 70(Suppl 2): 35-42.
32. Abad Rico JJ, Lozano Sánchez FS, Rocha E. Clinical experience with bemiparin. *Drugs*, 2010 Dec 14, 70(Suppl 2): 25-33.