

УДК 616.25-008.46-032.81/83-02:616-034.72

КИНОШЕНКО Е.И., НИКОНОВ В.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

МЕСТО БЕМИПАРИНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Резюме. В статье уделено внимание применению гепарина в клинической практике. Представлены данные клинических исследований эффективности применения низкомолекулярного гепарина второго поколения бемипарина натрия (Цибор[®]) для лечения и профилактики венозных тромбозных осложнений у различных категорий пациентов.

Ключевые слова: венозная тромбозная эмболия, низкомолекулярный гепарин, бемипарин, клинические исследования.

Венозная тромбозная эмболия (ВТЭ), включая тромбоз глубоких вен (ТГВ) и легочную эмболию, является распространенным заболеванием. Заболеваемость ТГВ составляет приблизительно 5 случаев на 10 тыс. человек в год в общей популяции и резко увеличивается с возрастом — приблизительно 2–3 случая в год на 10 тыс. человек в возрасте 30–49 лет и до 20 случаев на 10 тыс. населения в возрасте 70–79 лет. Частота венозной тромбозной эмболии — приблизительно 7 случаев на 10 тыс. населения в год. ВТЭ — потенциально опасное для жизни осложнение у больных, перенесших хирургическое вмешательство или длительно иммобилизованных после травмы либо иного повреждения. Следовательно, ВТЭ — причина приблизительно 10–12 % всех смертельных исходов среди госпитализированных пациентов. В странах ЕС смертность от тромбозных осложнений составляет около 600 тыс. человек в год и превышает смертность от рака молочной железы, транспортного травматизма и СПИДа. Только 20 % тромбозных осложнений распознаются на ранних стадиях, а 80 % из них прижизненно не диагностируются. Все факторы, влияющие на развитие тромбозных осложнений, объединяются в так называемую триаду Вирхова, состоящую из гемодинамических нарушений, повреждения эндотелия сосудов и гиперкоагуляции.

Поэтому современная клиническая медицина не представляет своего существования без применения гепарина. Его открытие в 1916 г. ознаменовало новую веху в истории медицины. Уникальные свойства этого биологического лекарственного средства природного происхождения изучают на протяжении столетия и постоянно получают новые данные в отношении свойств гепарина, но на сегодняшний день наиболее частым показанием для назначения гепарина является профилактика и лечение венозного тромбоза и венозных тромбозных осложнений (ВТЭО).

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 1 тыс. 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 (НФГ) — гетерогенная смесь полисахаридов со средней молекулярной массой (ММ) 15 000 дальтон. В отличие от НФГ низкомолекулярный гепарин (НМГ) 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.

НФГ и НМГ — антикоагулянты выбора для лечения и профилактики венозных тромбозных осложнений [7], болезней, которые включают ТГВ и ТЭЛА, когда необходим быстрый антитромботический эффект. Основываясь на результатах метаанализов, можно заключить, что НМГ столь же эффективны и безопасны, как НФГ, для предотвращения ВТЭ у пациентов умеренного риска в общей хирургии [8, 9] и более эффективны, чем НФГ, для предотвращения ВТЭ у больных высокого риска в ортопедической хирургии [8, 10]. Лечение НМГ пациентов с острыми ВТЭ может приводить к уменьшению частоты рецидивов [11] и снижению смертности [12].

© Киношенко Е.И., Никонов В.В., 2013

© «Медицина неотложных состояний», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

Показания к использованию гепаринов многообразны:

- лечение острого коронарного синдрома;
- предупреждение и лечение тромбоэмболических осложнений трансмурального инфаркта миокарда;
- профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии после хирургических вмешательств, при длительной иммобилизации или наличии нескольких факторов риска;
- лечение ТГВ, ТЭЛА, острых артериальных тромбозов;
- предупреждение и лечение острых тромбозов у больных в состоянии шока (негеморрагического);
- предупреждение реокклюзии после ангиопластики;
- предупреждение реокклюзии при проведении тромболитической терапии;
- предупреждение тромбозов и тромбоэмболии при протезировании клапанов сердца;
- профилактика тромбозов во время беременности;
- лечение синдрома ДВС (I, начало II и IV стадии);
- предупреждение свертывания крови при проведении гемодиализа и гемофильтрации.

В сравнении с НФГ НМГ имеют ряд 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.

Несмотря на появление в последние годы новых групп антикоагулянтов (синтетические пентасахариды, прямые ингибиторы тромбина и др.), гепарины остаются лидирующими в схемах профилактики и лечения сосудистых заболеваний у разных категорий больных. С этих позиций представляет интерес препарат второго поколения из группы НМГ — бемипарин натрия (Цибор®).

Каждый НМГ отличается от других средней молекулярной массой, распределением цепей и соотношением анти-Ха/анти-Па-активности, что обусловлено различиями методов производства. Соотношение анти-Ха/анти-Па-активности у бемипарина 8 : 1 [18], выше, чем у дальтепарина, эноксапарина и надропарина (табл. 1). Дозы бемипарина выражают в международных единицах (МЕ) анти-Ха-активности. Фармакокинетика бемипарина после подкожного введения зависит от доз [19]. Максимальный плазменный анти-

Ха-эффект профилактических доз 2500 и 3500 МЕ наступает через 2–3 часа после подкожного введения, достигая пика активности при 0,34 и 0,45 МЕ/мл соответственно [5, 6, 19]. Анти-Па-активность при этих дозах не обнаруживается. Максимальный плазменный анти-Ха-эффект при лечебных дозах 5000, 7500, 10 000 и 12 500 МЕ (60, 90, 120 и 150 мг) наступает через 3–4 ч после подкожного введения, достигая пика активности при 0,54; 1,22; 1,42; 2,03 МЕ/мл [1, 2]. Максимальная плазменная анти-Па-активность 0,01 МЕ/мл обнаружена при дозах 7500, 10 000 и 12 500 МЕ. При исследовании у здоровых добровольцев бемипарин в дозе 3500 МЕ проявляет более значимую анти-Ха-активность, чем эноксапарин в дозе 4000 МЕ [3, 4]. В тестированной дозе анти-Па-активность бемипарина не выявляется.

Ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ) — это натуральный антикоагулянт, синтезируемый эндотелиальными клетками, который обеспечивает анти-тромботический потенциал сосудистого эндотелия. Низкий уровень ИПТФ значительно увеличивает риск ТГВ у больных с мутацией фактора Лейден V. Напротив, высокий уровень ИПТФ наблюдается в ответ на терапию НМГ [8, 9]. Однако остаются разночтения в том, зависит ли действие на ИПТФ от анти-тромботического действия гепаринов. Бемипарин оказался более эффективным, чем НФГ или дальтепарин, в модулировании *in vitro* экспрессии, реализации и активности ИПТФ [7, 8, 10]. Бемипарин вызывает 3–5-кратное увеличение свободного ИПТФ у добровольцев [9, 12]. Влияние на ИПТФ выявляется на 2 ч раньше, чем анти-Ха-эффект, и оба эффекта сохраняются в течение 8 ч, что приводит к выраженному антикоагулянтному синергизму. У пациентов, получающих бемипарин, выявляется значительно более высокий уровень ИПТФ, чем у пациентов, получающих НФГ [13]. Бемипарин снижает генную экспрессию ингибитора активатора плазминогена-1 *in vitro* [3, 7, 11], что позволяет предполагать фибринолитические возможности этого препарата. Повышение доз бемипарина от 0,5 до 5 МЕ/мл сопровождается тенденцией к снижению агрегации эритроцитов *in vitro* [16], что может быть полезным в лечении больных с повышенной агрегацией эритроцитов, например пациентов с заболеваниями сердца.

Каждый НМГ характеризуется специфическим анти-тромботическим и геморрагическим профилем. Бемипарин вызывает дозозависимое увеличение кровопотери на модели желудочного кровотечения у крыс после внутривенного введения в дозах 2,4 и 8 мг/кг. Эти дозы выше, чем используемые для достижения анти-тромботического эффекта препарата. Бемипарин

Таблица 1. Сравнительные характеристики НМГ

НМГ	Метод деполимеризации	Средняя ММ, дальтон	Соотношение анти-Ха/анти-Па	Время полувыведения, ч
Бемипарин	Щелочной	3600	8,0	5,2–5,4
Дальтепарин	Азотистокислотный	6000	1,9–3,2	2,3–2,8
Эноксапарин	Щелочной	4500	3,3–5,3	4,0–4,4
Надропарин	Азотистокислотный	4300	2,5–4,0	3,7

увеличивает кровопотерю в меньшей степени, чем эноксапарин в той же дозе [15, 16]. Бемипарин проявляет минимальную анти-Ха-активность в дозах более 5000 МЕ и не удлиняет значительно коагуляционные тесты, такие как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ) и протромбиновое время у здоровых добровольцев. Эти результаты подтверждены и у больных [13, 14].

Как и у других НМГ, анти-Ха-активность бемипарина частично нейтрализуется протаминасульфатом. У 12 здоровых добровольцев протаминасульфат снижал анти-Ха-активность подкожно введенного бемипарина на 30 % через 4 ч после введения протаминасульфата в дозе 1,4 мг на каждые 100 МЕ анти-Ха [18, 19]. Не было отмечено удлинения ТВ или времени кровотечения в этой дозе. Бемипарин натрия быстро всасывается после подкожной инъекции. Биодоступность приближается к 96 % [19]. Максимальная плазменная концентрация, оцениваемая по анти-Ха-активности, достигается через 2–4 ч после подкожной инъекции бемипарина. Низкий объем распределения — 5,1 л после внутривенного введения [19] свидетельствует о том, что бемипарин распределяется только в пределах сосудистого русла.

Цибор® в дозах, используемых в клинической практике (от 2500 до 12 500 МЕ), имеет период полувыведения около 5,2–5,4 ч [19], что значительно превышает соответствующие показатели дальтепарина, эноксапарина и надропарина [12, 15, 17]. Анти-Ха-активность определяется в течение 12 ч после профилактических доз [19] и в течение более чем 18 часов после лечебных доз [5, 8] бемипарина, введенного подкожно. Длительность периода полувыведения и анти-Ха-активности позволяет использовать бемипарин в виде однократной ежедневной подкожной инъекции.

У хирургических больных старших возрастных групп кумулятивный эффект препарата отсутствует [13, 18], а плазменный уровень анти-Ха-активности такой же, как у здоровых добровольцев [19]. У пожилых больных с сердечной недостаточностью профилактическая доза 3500 МЕ/сут в течение 4–10 дней вызывает подавление маркеров гиперкоагуляции со значительным снижением образования тромбина [32]. Бемипарин снижает плазменный уровень D-димеров, тромбин-антитромбин комплексов, фрагментов протромбина 1 и 2, а также фактора VIIa. В то же время уровень протеина С, инактивирующего фактор Va и фактор VIIa, существенно повышается. Так же как и для других НМГ, целесообразно контролировать степень анти-Ха-активности у пациентов с тяжелым ожирением, почечной недостаточностью [7] и массой менее 50 кг [14].

Эффективность бемипарина для профилактики ВТЭ в абдоминальной хирургии изучена в двойном слепом исследовании у 166 рандомизированных больных в сравнении с НФГ [8]. Введение препаратов начинали через 2 ч после окончания операции и продолжали в течение 7 дней: бемипарин в дозе 2500 МЕ 1 раз в сутки подкожно, НФГ — 5000 МЕ 2 раза в сутки подкожно. Оба варианта профилактики оказались одинаково эффективны: случаев ТГВ

(при ультразвуковом контроле), ТЭЛА или смерти больных не было. Частота геморрагических осложнений в группе бемипарина 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. У одного больного на 7-й день лечения бемипарином выявлена тромбоцитопения средней степени тяжести ($199 \cdot 10^9/\text{л}$) без признаков тромбозов или геморрагии. Послеоперационная анти-Ха-активность была значительно выше в группе бемипарина, чем в группе НФГ (0,26 и 0,06 МЕ/мл соответственно; $p < 0,001$). Разница в других биологических параметрах не зарегистрирована.

Изучению эффективности бемипарина для профилактики ВТЭ у пациентов высокого риска после больших ортопедических операций посвящено несколько исследований. Рандомизированное проспективное двойное слепое клиническое исследование проведено для сравнения эффективности и безопасности бемипарина и НФГ у больных при операциях тотального эндопротезирования тазобедренного сустава [13]. В исследование 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. Группы идентичны по риску ВТЭ и риску кровотечений. Окончательная эффективность определялась по частоте ТГВ по данным ультразвукового контроля на 12 ± 4 день или симптомной ТЭЛА, подтвержденной вентилиционно-перфузионным сканированием легких. Послеоперационный период осложнился ВТЭ у 34 больных: 9 (7,2 %) в группе бемипарина и 25 (18,7 %) в группе гепарина. Не было разницы в частоте кровотечений и гематом в ране. Не потребовалось повторных операций для остановки кровотечения. Один больной в группе бемипарина умер после операции от желудочного кровотечения. Ни один из 72 больных, которым выполнена эпидуральная анестезия, не имел неврологических осложнений. Сравнение коагуляционных параметров между группами показало значительно более высокую анти-Ха-активность (0,3 против 0,1 МЕ/мл) и более высокий уровень ИПТФ (198 против 176 %) в группе бемипарина.

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование проведено с целью сравнения эффективности и безопасности бемипарина и эноксапарина для профилактики ВТЭ при эндопротезировании коленного сустава у 381 пациента [7, 8, 13]. 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 ВТЭ 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 имелась тенденция к преимуществам бемипарина над эноксапарином в частоте симптомной ВТЭ (1,2 против 4,2 %). Тяже-

лые геморрагические осложнения были одинаковы (1,6 %) в обеих группах; отмечена тенденция к меньшему числу гематом в области операции и осложнений в местах инъекций в группе бемипарина. Смертей в исследовании не было. Таким образом, бемипарин при первом введении через 6 часов после операции так же эффективен и безопасен для профилактики ВТЭ, как эноксапарин при первоначальном введении за 12 ч до операции. Очевидно, что послеоперационное введение НМГ минимизирует риск возникновения спинальных гематом при проведении спинальной и эпидуральной анестезии, что совпадает с рекомендациями по снижению риска этих осложнений [1, 18]. Начало профилактики после операции позволяет госпитализировать больного в день операции, а не накануне, что лучше для больного и снижает стоимость пребывания в стационаре.

При изучении в многоцентровом исследовании эффективности и безопасности бемипарина в дозах 3500 МЕ (63 %) и 2500 МЕ (37 %) для профилактики ВТЭ у 507 пациентов старше 65 лет с терапевтическими и неврологическими заболеваниями, требующими постельного режима не менее 4 сут., выявлено 2 случая (0,4 %) тяжелых кровотечений, 8 (1,6 %) случаев незначительных кровотечений, 7 (1,4 %) эпизодов умеренной тромбоцитопении. Частота ВТЭ была 0,6 % (3 случая дистального ТГВ, выявленные 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 ВТЭ у пожилых больных [16]. У онкологических больных при выполнении им хирургического вмешательства профилактика ВТЭ бемипарином в дозе 3500 МЕ оказалась более эффективной и столь же безопасной, как и при использовании дозы 2500 МЕ [17]. Увеличение продолжительности введения бемипарина до 28 дней по сравнению со стандартной 8-дневной профилактикой значительно снизило число тяжелых ВТЭ (относительное снижение риска 82,4 %) у больных, перенесших абдоминальные операции по поводу онкологического заболевания [18]. Результаты лечения и вторичной профилактики ВТЭ с использованием препарата Цибор® (бемипарин) изучались в нескольких крупных исследованиях. В многоцентровом клиническом исследовании проводилось сравнение двух режимов использования препарата Цибор® (бемипарин) со стандартными режимами гепарина и антагонистов витамина К (АВК) в остром периоде и при длительном лечении ТГВ [19]. Пациенты с острым симптомным ТГВ были распределены на 3 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 МЕ/сут при ежедневном определении активированного частичного тромбопластинового времени (1,5–2,5 значения нормы) в течение 1 нед. (группа А). Пациентам из группы В проводилось подкожное введение бемипарина один раз в день в течение 7 ± 2 дней. Бемипа-

рин вводился в дозе 115 МЕ активности подавления фактора Ха на 1 кг. Введение осуществлялось за одну инъекцию каждые 24 часа на основе данных о 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 10 000 МЕ активности подавления фактора Ха для массы тела более 70 кг). Пациентам из группы С бемипарин вводился так же, как пациентам из группы В, в течение 10 дней. После этого начиналось введение бемипарина в поддерживающих дозах (3500 МЕ активности подавления фактора Ха), продолжавшееся до окончания 90-дневного периода исследования. Пациенты групп А и В получали варфарин внутрь с 3-го дня в дозе 10 мг/сут в течение первых 3 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 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 показали реканализацию тромботических масс на 84-й день в 75,3; 79,8 и 81,5 % случаев соответственно в группах А, В и С. При этом не было выявлено статистически значимой разницы в частоте рецидивов ВТЭ в период изучения (3,6; 0,9 и 2,9 % соответственно). Частота геморрагических осложнений и летальных исходов во всех 3 группах была одинаковой.

В остром периоде лечение ВТЭ 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 ВТЭ 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 [7–9]. 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 3 месяцев. В другой группе пациенты на 2-й день лечения начинали прием АВК под контролем МНО (с достижением целевого значения в интервале 2,0–3,0). Рецидивы ВТЭ отмечены только в 3 случаях за весь период наблюдения (2 в амбулаторной группе и 1 — в стационарной), при этом статистически значимого отличия в частоте развития осложнений не выявлено в обеих 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. Эффективность бемипарина для длительной вторичной профилактики ТГВ изучена в проспективном исследовании у 352 больных [1, 2]. После лечения острого тромбоза с использованием бемипарина или другого НМГ в течение 8 сут. профилактика 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 3 месяцев после окончания профилактики. Осложнения наблюдались в 2,1 % случаев: тяжелое кровотечение — 0,3 %, незначительное кровотечение — 0,9 %, тромбоцитопения 1-го типа — 0,9 %. Смертельных исходов авторы не зафиксировали.

Ниже приводим некоторые обобщенные сравнительные лабораторные и клинические данные по эффективности бемипарина и эноксапарина.

Результаты

В обеих группах не было зарегистрировано случаев ВТЭО (табл. 2), развития спинальных гематом, негативной динамики показателей коагулограммы.

Таблица 2. Частота ВТЭО в группах, %

Осложнение	Бемипарин	Эноксапарин
ТГВ	8,9	20
ТЭЛА	0,8	1,2
ТЭЛА (летально)	0,2	0,4

Таблица 3. Кровопотеря в группах

	Бемипарин	Эноксапарин
Интраоперационное кровотечение (мл)	520 ± 70	590 ± 100
Послеоперационное кровотечение (мл)	350 ± 110	480 ± 130
Гематома, к-во больных (%)	0	3 (10)

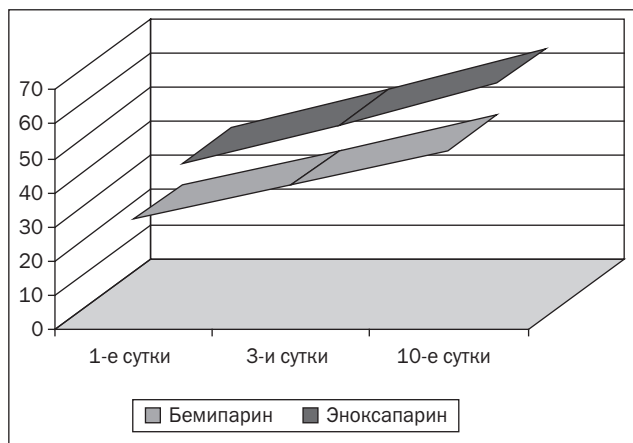


Рисунок 1. Динамика АЧТВ на фоне бемипарина и эноксапарина

Послеоперационная кровопотеря была достоверно меньше на 150–200 мл в исследуемой группе у пациентов, принимавших бемипарин. Гематом в области операции также не отмечено (табл. 3).

В обеих группах не отмечена негативная динамика показателей коагулограммы. В то же время в группе бемипарина [1] по сравнению с группой эноксапарина [6] быстрее происходила нормализация показателей РФМК (рис. 4) и коагулограммы (рис. 1–4, табл. 4).

Заключение

НМГ получили заслуженно высокую репутацию 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, направленное на уменьшение молекулярной массы, обеспечение однородности полисахаридных цепей и увеличение продолжительности действия, привело к созданию второго поколения НМГ — бемипарина (Цибор®). Его уникальными свойствами являются наименьшая средняя молекулярная масса (3600 Да) среди НМГ, 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 безопас-

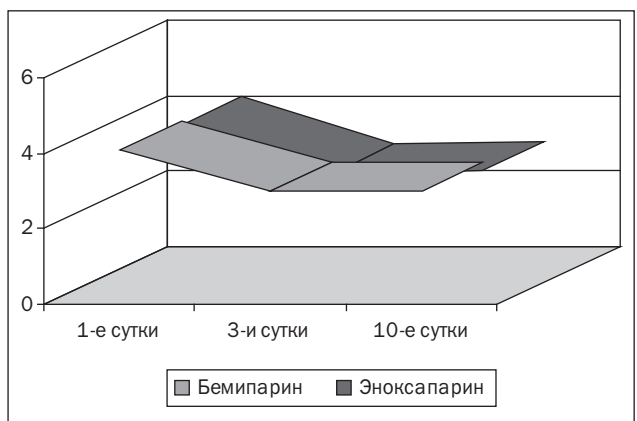


Рисунок 2. Динамика фибриногена на фоне бемипарина и эноксапарина

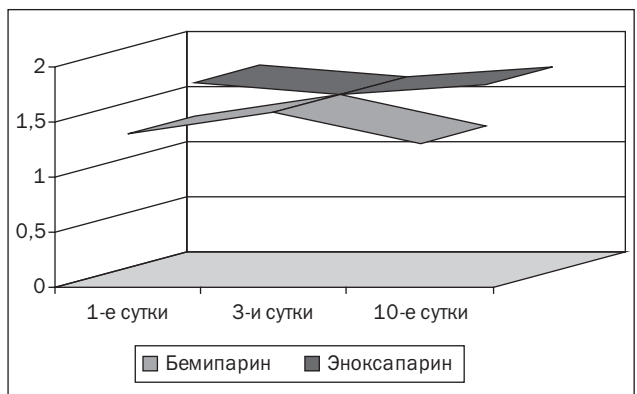


Рисунок 3. МНО на фоне бемипарина и эноксапарина

Таблица 4. Коагулограмма после операции у обследуемых больных

Показатель	Бемипарин			Эноксапарин		
	1-е сут.	3-и сут.	10-е сут.	1-е сут.	3-и сут.	10-е сут.
МНО	1,40 ± 0,02	1,60 ± 0,04	1,30 ± 0,02	1,70 ± 0,03	1,60 ± 0,02	1,69 ± 0,04
Фибриноген, г/л	4,1 ± 0,3	3,0 ± 0,4	3,0 ± 0,2	4,0 ± 0,3	2,7 ± 0,2	2,78 ± 0,30
АЧТВ, с	32,2 ± 2,7	42,1 ± 3,9	52,4 ± 3,5	38,3 ± 5,7	49,3 ± 4,7	61,4 ± 4,9
РФМК, мг/100 мл	3,7 ± 0,2	5,1 ± 0,4	2,1 ± 0,4	5,5 ± 0,3	5,2 ± 0,1	4,9 ± 0,3

Примечание: РФМК — растворимый фибрин-мономерный комплекс.

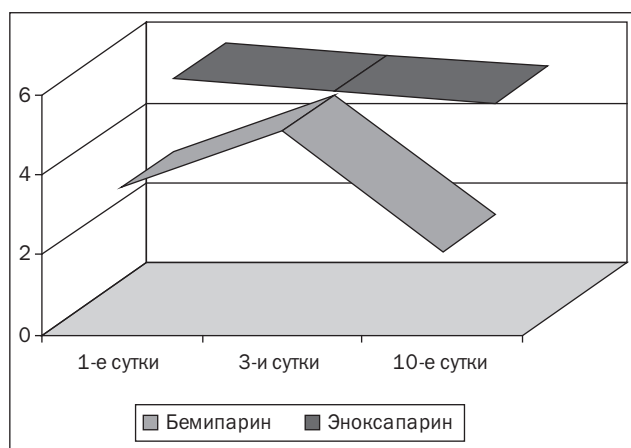


Рисунок 4. Динамика растворимых фибрин-мономерных комплексов на фоне бемипарина и эноксапарина

ность, по многим показателям превосходящую известные НМГ первого поколения.

Указанные отличия и представленные преимущества позволяют рассчитывать на то, что НМГ нового поколения — бемипарин (Цибор®) займет достойное место в современной практической медицине.

Список литературы

1. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Кондратьев Т.Б. Венозный тромбоз: лечение и профилактика // *Cons. Med. Хирургия*. — 2005. — 7. — 1.
2. Hidalgo M. Prophylaxis of venous thromboembolism in abdominal wall surgery // *Hernia*. — 2000. — 4. — 242-7.
3. Llau J.V. Anesthesia and surgical prophylaxis of VTE // *Program Review of the Venous Thromboembolic Disease*. — 2007. — P. 212-34.
4. Загородний Н.В. Профилактика тромбозомболических осложнений у ортопедических больных при эндопротезировании крупных суставов // *Материалы городского симпозиума «Профилактика тромбозомболических осложнений в травматологии и ортопедии»*. — М., 2003. — С. 34.

5. Kim V., Spandorfer J. Epidemiology of venous thromboembolic disease // *Emerg. Med. Clin. North Amer.* — 2001. — 19 (4). — 839-59.

6. Дзяк Г.В., Клизуненко Е.Н., Снисарь В.И. Фракционированные и нефракционированные гепарины в интенсивной терапии. — М.: Медпресс-информ, 2005.

7. Кондратьева Т.Б., Макаров В.А. Применение гепаринов в клинической практике // *Интернет-сайт InteLabs: Рус. мед. журн.* — 2006–2007.

8. Яковлев В.В. Тромбоз легочной артерии. Диагностика, лечение, профилактика // *Рус. мед. журн.* — 1998. — 6 (16).

9. Geerts W.H. et al. Prevention of venous thromboembolism // *J. Chest*. — 2004. — 126. — 338S-400S.

10. Kakkar W. et al. A comparative double-blind, randomized trial of a new second generation LMWH (bempiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism. The Bempiparin Assessment group // *Tromb. Haemost.* — 2000. — 83 (4). — 523-9.

11. Navarro-Quilis A. et al. Efficacy and safety of bempiparin compared with enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind clinical trial // *J. Thromb. Haemost.* — 2003. — 1. — 425-32.

12. Planes A. Review on bempiparin sodium — a new second generation low-molecular-weight heparin and its applications in venous thromboembolism // *Exp. Opin. Pharmacother.* — 2003. — 4. — 1551-61.

13. Gonzalez M.J. Clinical experience with bempiparin and new research lines // *Program Review of the Venous Thromboembolic Disease*. — 2007. — P. 262-341.

14. Honorato J. et al. Pharmacoeconomic analysis of bempiparin and enoxaparin as prophylaxis for venous thromboembolism in total knee replacement surgery // *Pharmacoeconomics*. — 2004. — 22 (13). — 885-94.

15. Futterman L., Lemberg L. A silent killer-often preventable // *Amer. J. Crit. Care*. — 2004. — 13 (5). — 431-6.

16. Bergqvist D. et al. Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin twice daily. A prospective double-blind multicentre trial on prevention of postoperative thrombosis // *Br. J. Surg.* — 1986. — 73 (3). — 204-8.

17. Lassen M.R., Borris L.C., Nacov R.L. Use of the low molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — 347. — 726-30.

18. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in western France // *J. Thromb. Haemost.* — 2000. — 83. — 657-60.

19. White R.H. et al. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996 // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — 93. — 298-305.

Получено 25.08.13 □

Кіношенко О.І., Ніконов В.В.

Харківська медична академія післядипломної освіти

МІСЦЕ БЕМІПАРИНУ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Резюме. У статті приділено увагу застосуванню гепарину в клінічній практиці. Наведено дані клінічних досліджень ефективності застосування низькомолекулярного гепарину другого покоління беміпарину натрію (Цибор®) для лікування й профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень у різних категорій пацієнтів.

Ключові слова: венозна тромбоемболія, низькомолекулярний гепарин, беміпарин, клінічні дослідження.

Kinoshenko Ye.I., Nikonov V.V.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

PLACE OF BEMIPARIN IN CLINICAL PRACTICE

Summary. In the article the authors paid attention to the use of heparin in clinical practice. Data from clinical trials on the efficacy of second-generation low-molecular weight heparin, bempiparin sodium (Zibor®), for the treatment and prevention of venous thromboembolic events in various categories of patients are provided.

Key words: venous thromboembolism, low-molecular weight heparin, bempiparin, clinical studies.