

Бемипарин – низкомолекулярный гепарин нового поколения для профилактики тромбоэмболий

О.Л. Романова, Н.В. Стуров
Российский университет дружбы народов,
Москва

Бемипарин – низкомолекулярный гепарин (НМГ) второго поколения со средней молекулярной массой 3600 Да. Анти-Ха-активность бемипарина превышает его анти-Па-активность в 8 раз. В клинических исследованиях бемипарин продемонстрировал высокую эффективность в профилактике венозных тромбозов и эмболий у пациентов общехирургического и ортопедического профиля.

Ключевые слова: бемипарин, эндопротезирование крупных суставов, общая хирургия, эффективность.

Bemiparin – a new low-molecular weight heparin for prevention of thromboembolism

O.L. Romanova, N.V. Sturov
Peoples' Friendship University of Russia,
Moscow

Bemiparin is a second-generation low-molecular weight heparin with mean molecular weight about 3,600 Da. Anti-Xa activity of Bemiparin 8 times higher than its anti-IIa activity. Efficacy of Bemiparin in prevention venous thrombosis and embolism among surgical and orthopedic patients has been shown in number of clinical trials.

Key words: bemiparin, knee replacement, hip replacement, general surgery, efficacy.

Антикоагулянты прямого действия (препараты гепарины) широко используют в разных областях клинической медицины (хирургия, травматология, ортопедия, акушерство, гинекология и пр.), для профилактики и лечения различных состояний, в этиологии которых ведущее место отводится тромбозу.

До конца 90-х годов прошлого столетия для этих целей в основном использовали «обычный», нефракционированный гепарин (НФГ), однако высокая частота осложнений (геморрагии, тромбоцитопения, остеопороз и др.) и неудобство использования

(контроль коагулограммы при подборе дозы) послужили причиной поиска новых средств с высокой противотромботической активностью [1]. На сегодняшний день в качестве альтернативы НФГ применяются низкомолекулярные гепарины (НМГ).

НМГ получают из НФГ путем деполимеризации, условия которой для разных препаратов значительно отличаются, поэтому каждый НМГ уникален по химическому составу, фармакокинетике и динамике. Строго говоря, показания, особенности применения и дозы, рекомендуемые для одного НМГ, нельзя автоматически переносить на других представителей этой группы [2, 3].

Фармакологические свойства НМГ

Обычный гепарин при попадании в системный кровоток соединяется с антитромбином (АТ), увеличивая активность последнего примерно в 1000 раз. Факторы свертывания крови (IIa, Ха, IXa и XIa) перестают участвовать в процессе коагуляции, количество молекул тромбина снижается.

НМГ имеют в своем составе короткие полисахаридные цепи, что значительно увеличивает биодоступность и время действия. Особенностью НМГ является то, что эти препараты преимущественно инактивируют фактор Ха, а непосредственно на фактор IIa (тромбин) влияют значительно меньше. Тем не менее, инактивация одной молекулы фактора Ха может в дальнейшем предотвратить синтез примерно 50 новых молекул фактора IIa. Кроме того, НМГ угнетают высвобождение фактора Виллебранда и ингибитора активатора плазминогена, что расширяет комплексное антитромботическое действие [4–6].

В отличие от НФГ, НМГ в меньшей степени связываются с тромбоцитами и тромбоцитарным фактором IV, а поэтому значительно снижается вероятность развития аутоиммунной тромбоцитопении. НМГ практически не активируют остеокласты, поэтому риск развития остеопороза также минимален [7].

Основным показанием к применению НМГ как в общетерапевтической, так и в хирургической практике является профилактика и лечение глубоких венозных тромбозов и эмболий [8]. Анализ сравнительных испытаний эффективности и безопасности НМГ и НФГ за период с 1980 до 2004 гг. подтвердил, что назначение именно НМГ оказывает положительный эффект после операций на органах брюшной полости и ассоциируется с наименьшим числом осложнений фармакотерапии, в первую очередь, кровотечений [9].

Накопленные данные свидетельствуют в пользу применения НМГ с целью профилактики тромбоэмболий у онкологических больных, а также у хирургических пациентов любого профиля с избыточной массой тела, поскольку эти состояния достоверно повышают риск развития венозных тромбозов [6, 10].

Особенности бемипарина

Бемипарин натрия (Цибор®) представляет собой современный НМГ второго поколения. Его средняя молекулярная масса составляет приблизительно 3600 Да. После подкожного введения бемипарин быстро всасывается, его биодоступность составляет 96%. Максимальная анти-Ха активность наблюдается в среднем через 2–3 ч после введения препарата.

Сведения об авторе:

Стуров Николай Владимирович – к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики РУДН
Романова Ольга Леонидовна – ассистент кафедры общей врачебной практики РУДН

Анти-Па-активность обнаруживается при введении препарата в дозах выше 7500 МЕ. Период полувыведения бемипарина составляет 5–6 ч, препарат назначают 1 раз в сутки [11].

Антикоагулянтные свойства бемипарина обусловлены наличием специфической последовательности пентасахаридов, имеющей высокое сродство к антитромбину и потенцирующей его анти-Ха-факторную активность. Препарат демонстрирует самое высокое среди НМГ соотношение анти-Ха/Па-факторных активностей (8:1), что объясняет высокую противотромботическую активность и низкий риск развития кровотечений (не воздействует на тромбин). Сравнение основных характеристик бемипарина и других НМГ представлены в табл. 1.

Бемипарин используют при общехирургических вмешательствах, ортопедических операциях и проведении гемодиализа.

Для профилактики тромбоэмболий после общехирургических операций в день хирургического вмешательства вводят 2500 МЕ препарата путем подкожной инъекции за 2 ч до начала или через 6 ч после окончания операции, а затем продолжают профилактику препаратом в дозе 2500 МЕ каждые 24 ч. Профилактику проводят на протяжении всего периода повышенного риска развития тромбоэмболии или до полного восстановления двигательной активности пациента. Обычно длительность лечения бемипарином составляет как минимум 7–10 дней после операции. Аналогичный режим используется при проведении больших ортопедических вмешательств с использованием дозы 3500 МЕ. Препарат вводят в переднебоковую область живота или в заднебоковую поясничную область, попеременно с правой и левой стороны. Иглу вводят в складку кожи строго перпендикулярно [11].

Бемипарин также применяют в целях профилактики свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. У больных, которым проводят многократный гемодиализ продолжительностью не более 4 ч, при условии отсутствия риска кровотечений, показана профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения. Это достигается путем однократного введения дозы препарата путем болюсной инъекции в артериальное русло в начале сеанса гемодиализа. В этом случае для пациентов с массой тела ≤ 60 кг доза бемипарина составляет 2500 МЕ, а с массой тела выше 60 кг – 3500 МЕ.

Клинические исследования с участием бемипарина

Эффективность и безопасность бемипарина в профилактике венозных тромбозов и эмболий после эндопротезирования коленного или тазобедренного сустава оценивалась в проспективном многоцентровом исследовании с участием 1009 пациентов [12]. Средняя длительность госпитализации составила 9 дней; у 92,5% пациентов терапия бемипарином была продолжена после выписки из больницы и по продолжительности составила в среднем 30 дней.

Тромбоз наблюдался у 3 пациентов из 1009 (0,3%): в 2 случаях проксимальный ТГВ, в 1 случае дистальный ТГВ. Не было отмечено ни одного случая подтвержденного тромбоза легочной артерии. В ходе исследования не было выявлено ни одного случая кровоизлияний в спинной мозг, кровоизлияний в жизненно важные органы или кровотечений со смертельным исходом. Кровотечения были отмечены в 14 случаях (1,39%), при этом отмена препарата потребовалась лишь в 1 случае (кровотечение в ЖКТ).

БЕМИПАРИН
ЦИБОР®

**Первый выбор
в профилактике венозной
тромбоэмболии**

Ежегодно в мире
вследствие ТЭЛА
погибает более
6 000 000 человек
В стационарах
России
профилактику
ВТЭ получают
только
24% больных



Веский повод использовать **Цибор®**



*Доброхотова Ю. В., Ли А. Д. Некоторые аспекты профилактики и лечения тромботических осложнений в акушерстве (клиническая лекция) // Проблемы репродукции. № 2. 2006.

Распространенность и профилактика тромбоэмболий в клинической практике: российские результаты международного регистра ENDORSE / В. А. Сулимов [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. 2008. Том 17, N 3. С. 32–38.

**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД
ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Таблица 1. Сравнительные свойства бемипарина и других НМГ [11]

НМГ	Метод деполимеризации	Средняя молекулярная масса, Да	Анти-Ха/IIa	Период полувыведения, ч
Бемипарин	Щелочная деполимеризация (β-элиминация)	3600	8,0	5,2–5,4
Далтепарин	Деполимеризация азотистой кислотой	6000	1,9–3,2	2,3–2,8
Эноксапарин	Бензилирование с последующей щелочной деполимеризацией	4500	3,3–5,3	4,0–4,4
Нандропарин	Деполимеризация азотистой кислотой	4300	2,5–4,0	3,7

Таблица 2. Эффективность бемипарина в сравнении с НФГ у пациентов, включенных в исследование [14]

Осложнение	Количество пациентов		Достоверность различий между группами (p)
	бемипарин (n=125)	НФГ (n=134)	
Всего пациентов с венозными тромбозами и эмболиями	9 (7,2%)	25 (18,7%)	0,01
Тромбоз легочных артерий	1 (0,8%)	2 (1,5%)	1,00
Тромбоз глубоких вен (ТГВ)	9 (8,9%) (n=101)	24 (20,7%) (n=116)	0,03
проксимальный	3 (3,0%)	5 (4,3%)	0,73
дистальный	4 (4,0%)	13 (11,2%)	0,08
проксимальный и дистальный	2 (2,0%)	6 (5,2%)	0,23

В ходе данного исследования был также проведен экономический анализ. Было показано, что назначение первой дозы бемипарина уже после операции (а не за день до ее проведения) позволяет уменьшить пребывание пациентов в стационаре на 1 койко-день, что в пересчете на 1000 госпитализаций дает выгоду в 89 000 евро.

Сходные результаты были получены в другом крупном исследовании (347 пациентов из 19 клинических центров; средний возраст 69 лет, продолжительность – 6 мес) с участием пациентов, прошедших операцию эндопротезирования коленного (49,3%) или тазобедренного (50,4%) суставов [13]. В 38,9% случаев хирургическое вмешательство проводилось под общим наркозом, в 61,1% случаев применялась эпидуральная анестезия.

В итоге тромбозы глубоких вен нижних конечностей (верификация с помощью ультразвукового исследования) были отмечены только у 5 пациентов (1,4%). Не было выявлено ни одного случая легочных тромбозов. Кровотечения в течение первых 48 ч после операции наблюдались у 17 (5,2%) пациентов; в 2 (0,6%) случаях они носили серьезный характер.

В двойном слепом рандомизированном исследовании (n=298) с участием пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, пациенты были распределены в группы терапии бемипарином в дозе 3500 МЕ/сут однократно или НФГ в дозе 5000 МЕ дважды в сутки [14]. Результаты исследования приведены в табл. 2.

В рамках крупного открытого нерандомизированного исследования с участием 7959 пациентов была изучена эффективность бемипарина у пациентов, перенесших различные виды операций на колене и бедре (эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов, операции по поводу перелома бедра и пр.), позвоночнике, а также другие вмешательства, требующие последующей иммобилизации [15]. Средняя длительность терапии бемипарином составила 28 дней. Факт тромбоземболии подтверждался при помощи ультразвуковых исследований, венографии, артериографии легких.

Итоговые данные о числе тромбоземболических осложнений при терапии бемипарином представлены в табл. 3.

Венозные тромбозы в результате лечения бемипарином наблюдались только у 80 пациентов. Отмена

Информация о препарате

ЦИБОР®

Бемипарин натрий

Раствор для подкожного введения 2500 МЕ, 3500 МЕ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Фармакодинамика. Бемипарин натрия является антикоагулянтом прямого действия и относится к группе низкомолекулярных гепаринов. Снижение свертываемости крови под влиянием бемипарина натрия связано с тем, что он усиливает угнетающее действие антитромбина III на ряд факторов свертывания крови (Ха и в меньшей степени на IIa).

Фармакокинетика. Абсорбция и элиминация препарата описываются линейной кинетикой 1-го порядка. Абсорбция: после подкожного введения бемипарина натрия быстро всасывается, биодоступность составляет 96%. Максимальная антифактор-Ха активность в плазме крови при введении препарата в профилактических дозах – 2500 МЕ и 3500 МЕ – достигается через 2–3 ч с пиками активности порядка 0,34±0,08 и 0,45±0,07 МЕ антифактор-Ха/мл соответственно. Антифактор-IIa активность при введении препарата в вышеуказанных дозах не обнаруживается. Максимальная антифактор-Ха активность в плазме крови при введении препарата в терапевтических дозах – 5000, 7500, 10 000 и 12 500 МЕ – достигается через 3–4 ч с пиками активности порядка 0,54±0,06, 1,22±0,27, 1,42±0,19 и 2,03±0,25 МЕ антифактор-Ха/мл соответственно. Антифактор-IIa активность порядка 0,01 МЕ/мл была обнаружена при введении препарата в следующих дозах: 7500, 10 000 и 12 500 МЕ. Элиминация:

при введении бемипарина натрия в дозе 2500–12 500 МЕ период полувыведения составляет около 5–6 ч, поэтому препарат назначают 1 раз в сутки. В настоящее время данных, описывающих способность бемипарина натрия связываться с белками плазмы, его метаболизм и выведение у человека, не имеются.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- профилактика тромбоземболии у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях;
- профилактика тромбоземболии у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства);
- вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоземболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска;
- профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа.

Разделы: Режим дозирования, Противопоказания, Особые указания, Передозировка, Лекарственное взаимодействие – см. в инструкции по медицинскому применению препарата.

Таблица 3. Число тромбозмемболических осложнений при применении бемипарина у пациентов в исследовании [15]

Вид операции	Подтвержденный венозный тромбоз	Проксимальный ТГВ	Дистальный ТГВ	Легочная тромбозмемболия
Эндопротезирование коленного сустава (n=1082)	18 (1,1%)	2 (0,2%)	15 (1,4%)	2 (0,2%)
Эндопротезирование тазобедренного сустава (n=876)	15 (1,7%)	4 (0,5%)	11 (1,3%)	0 (0,0%)
Артроскопия коленного сустава (n=769)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)
Перелом бедра (n=437)	7 (1,6%)	1 (0,2%)	6 (1,4%)	0 (0,0%)
Другие хирургические вмешательства на нижних конечностях (n=1569)	10 (0,6%)	0 (0,0%)	10 (0,6%)	0 (0,0%)
Операции на позвоночнике (n=231)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Другие ортопедические операции (n=420)	3 (0,7%)	1 (0,2%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)
Травмы нижних конечностей (n=2065)	8 (0,4%)	0 (0,0%)	7 (0,3%)	2 (0,1%)
Другие травмы, требующие иммобилизации (n=523)	18 (3,4%)	1 (0,2%)	3 (2,5%)	0 (0,0%)
Всего (n=7959)	80 (1,0%)	13 (0,2%)	65 (0,8%)	4 (0,1%)

Таблица 4. Результаты метаанализа 21 клинического исследования, оценивающего эффективность и безопасность бемипарина [16]

Препарат	Отношение шансов (доверительный интервал 95%)		
	ТГВ	ТГВ	Легочные тромбозмемболии
Бемипарин	0,42 (0,18–0,93)	0,38 (0,15–0,90)	0,50 (0,02–7,06)
Дальтепарин	0,94 (0,58–1,50)	0,87 (0,54–1,42)	0,71 (0,31–1,60)
Эноксапарин	0,71 (0,57–0,89)	0,69 (0,55–0,87)	–
Надропарин	0,95 (0,68–1,32)	0,84 (0,59–1,29)	0,24 (0,05–0,94)

препарата в связи с геморрагическими осложнениями потребовалась у 17 пациентов. Кровоизлияний в спинной мозг и жизненно важные органы, а также кровотечений со смертельным исходом отмечено не было.

Эффективность и безопасность наиболее часто применяемых НМГ для профилактики тромбозов после ортопедических операций была оценена при проведении метаанализа 21 исследования (n=4605) [16, 17], результаты которого приведены в табл. 4. Бемипарин показал сравнительно высокую эффективность и сравнимую с другими препаратами хорошую переносимость.

Есть работы, в которых показана эффективность бемипарина в профилактике тромбозических осложнений после операций на брюшной стенке по поводу грыж [18]. В частности, в одной из них (n=203) бемипарин назначался в дозе 2500 МЕ в случае умеренной угрозы тромбозмемболических осложнений и 3500 МЕ в случае высокого риска подобных осложнений. Первая инъекция бемипарина делалась за 2 ч до оперативного вмешательства, курс лечения продолжался в среднем 3 дня. В итоге тромбозмемболические осложнения были отмечены только в 2 случаях (ТГВ и эмболия легочной артерии). Смертельных исходов не отмечалось.

В одном из исследований было проведено экономическое сравнение эффективности использования бемипарина (первая доза через 6 ч после операции) и эноксапарина (первая доза за 12 ч до операции) при проведении больших ортопедических вмешательств (эндопротезирование крупных суставов) [19]. В ходе анализа учитывались затраты на лечение в стационаре и после выписки (учитывался весь период тромбозпрофилактики).

Общая стоимость лечения бемипарином (весь курс тромбозпрофилактики и лечение осложнений) в течение 6 нед оказалась дешевле на 144,48 евро на пациента, чем лечение эноксапарин (4675,01 против 4819,49 евро). Применение бемипарина позволило избежать развития 42 новых случаев венозных тромбозов на 1000 больных. Применение бемипарина в качестве средства тромбозпрофилактики было признано у изучаемой катего-

рии больных клинически эффективным и экономически более обоснованным.

Заключение

НМГ являются современными средствами профилактики венозных тромбозов и эмболий. Уникальными свойствами бемипарина, отличающими его от других НМГ, являются наименьшая молекулярная масса (3600 Да), наиболее высокий период полувыведения (5–6 ч) и самая высокая активность в отношении фактора Ха, которая в 8 раз превышает активность препарата в отношении тромбина. К дополнительным достоинствам бемипарина может быть отнесена простота выбора оптимальной профилактической дозы (2500 МЕ при низком и умеренном риске тромбозмемболий, 3500 МЕ при высоком риске). Бемипарин обладает убедительной доказательной базой по эффективности использования в ортопедии и общей хирургии, что должно обеспечить препарату достойное место в современной клинической практике.

Литература

1. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей / Под общей редакцией Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. М.: Литера, 2004; 972.
2. Богачев В.Ю. Бемипарин (Цибор®) – низкомолекулярный гепарин нового поколения. Приложение consilium medicum. Хирургия; 2011; 1: 3–6.
3. Шулуток Е.М. Бемипарин – низкомолекулярный гепарин второго поколения в лечении и профилактике венозных тромбозмемболий. Трудный пациент. 2007; 15 (5): 2–10.
4. Shafiq N., Malhotra S., Pandhi P. et al. A Randomized Controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, Cost-Effectiveness and Effect on PAI-1 Levels of the Three Low-Molecular-Weight Heparins – Enoxaparin, Nadroparin and Dalteparin. The ESCAPE-END Study. Pharmacology. 2006 Oct 20; 78 (3): 136–143.
5. Frydman A. Low-molecular-weight heparins: an overview of their pharmacodynamics, pharmacokinetics and metabolism in humans. Haemostasis. 1996; 26: Suppl 2: 24–38.
6. Моисеев В.С. Низкомолекулярные гепарины. Клин. фармакол. тер. 2000; 9(1): 72–79.
7. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 2-е изд., перераб.

и доп. М.: Издательство Бином – СПб.: Невский Диалект, 2002; 926.

8. Zidane M., van Hulsteijn L.H., Brenninkmeijer B.J., Huisman M.V. Out of hospital treatment with subcutaneous low molecular weight heparin in patients with acute deep-vein thrombosis: a prospective study in daily practice. *Haematologica*. 2006 Aug; 91 (8): 1052–8.

9. Bergqvist D. Low-molecular-weight heparin for the prevention of postoperative venous thromboembolism after abdominal surgery: a review. *Curr Opin Pulm Med*. 2005 Sep; 11 (5): 392–7.

10. Hiller E. Cancer and thrombosis: managing the risks and approaches to thromboprophylaxis. *Onkologie*. 2006 Oct; 29 (10): 474–8.

11. Planes A. Review of bemiparin sodium – a new second-generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. *Expert Opin.Pharmacother*. 2003; 4 (9): 1551–61.

12. Abad J., Gomez –Dutes A., Martinez-Gonzalez J.et al. Observational study of bemiparin, first dose administrated 6 hours after surgery in hip or knee replacement surgery Bemiparin proceeding book, 18th congress of thrombosis, June 2004; 20–24.

13. Fenollosa J., Seminario P. Efficacy and safety of bemiparin in the prophylaxis of venous thromboembolism in orthopaedic surgery *Revista de ort opedia y traumatologia. Journal of orthopaedics and thraumatology*. 2001; 45: 460–465.

14. Kakkar V., Howes J., Sharma V. et al. A Comparative, Double blind, Randomized Trial of a new Second Generation LMWH as UFH in the prevrntion of post operative Venous Thromboembolism *Thromb Haemos*. 2000; 83: 523–9.

15. Otero-Fernanez R., Gomez-Outes A., Martinez-Gonzalez J. Evaluation of the effectiveness and safety of bemiparin, a second-generation low-molecular-weight heparin, in several orthopaedic settings Bemiparin proceeding book. 18th International Congress on Thrombosis; June 2004; 20–24.

16. Ferriols-Lisart R., Ferriols-Lisart F. Effectiveness and safety of bemiparin versus low-molecular weight heparins in orthopaedic surgery. *Pharm World Sci*. 2002; 24 (3): 87–94.

17. Chapman T., Goa K. Bemiparin: a review of its use in the prevention of venous thromboembolism and treatment of deep vein thrombosis. *Drugs*. 2003; 63 (21): 2357–2377.

18. Hidalgo M. et al. Prophylaxis of venous thromboembolism in abdominal wall surgery. *Herina*. 2000; 4: 242–47.

19. Gomez-Outez A., Berto P., Prandoni P. Cost-effectiveness of bemiparin in the prevention and treatment of venous thromboembolism. *Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2006; 6 (3): 249–59.