

Бемипарин – низкомолекулярный гепарин второго поколения в лечении и профилактике венозных тромбоэмболий

Е.М.Шулутко

ФГБУ Гематологический научный центр МЗСР,
Москва

Применение гепаринов в клинической практике имеет 72-летнюю историю. Первая публикация об использовании гепарина относится к 1938 году [1], поэтому опыт применения препаратов этой группы чрезвычайно велик. Показания к использованию гепаринов многообразны [2]:

- лечение острого коронарного синдрома;
- предупреждение и лечение тромбоэмболических осложнений трансмурального инфаркта миокарда;
- профилактика тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) 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 тромбоэмболий при протезировании клапанов сердца;
- профилактика тромбозов во время беременности;
- лечение синдрома ДВС (I, начало II и IV стадии);
- предупреждения свертывания крови при проведении гемодиализа и гемофильтрации.

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 [3–6].

Нефракционированный гепарин (НФГ) – гетерогенная смесь полисахаридов со средней молекулярной массой 15 000 дальтон. Гепарин связывается с антитромбином III (АТIII), образуя комплекс, который инактивирует активированные факторы IIa, IXa, Xa, XIa и XIIa. Из них фактор Xa и фактор IIa (тромбин) наиболее чувствительны к ингибированию. НФГ – мощный антикоагулянт с узким терапевтическим окном, коротким периодом полувыведения ($T_{1/2}$) и низкой биодоступностью после подкожного введения. 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 Xa (анти-Xa активность). Фракции выше критической длины проявляют антагонизм как в отношении Xa (анти-Xa), 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-Xa активность, но имеют менее выраженную способность инактивировать фактор IIa, чем НФГ из-за низкого содержания фракций, превышающих критическую молекулярную массу. Соотношение анти-Xa: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.

НФГ и НМГ – антикоагулянты выбора для лечения и профилактики венозных тромбоэмболий (ВТЭ) [7], болезней, которые включают ТГВ и ТЭЛА, когда необходим быстрый анти-тромботический 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].

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 пентасакхариды, 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®).

Фармакология

Бемипарин натрия получен путем щелочной деполимеризации НФГ (коммерческого гепарина натрия из слизистой кишечника свиньи). Он является представителем второго поколения НМГ со средней молекулярной массой 3600 дальтон и узким диапа-

зоном распределения цепей [13]. Более 80% цепей имеют молекулярную массу менее 6000 дальтон. Антикоагулянтный эффект бемипарина зависит от анти-Ха активности, но может модулироваться другими эффектами, например освобождением ингибитора пути тканевого фактора из эндотелиальных клеток [7, 14]. Бемипарин связывается с макрофагами и белками опухолевых клеток в меньшей степени, чем другие НМГ или НФГ [15, 16], что, вероятно, предотвращает снижение антикоагулянтного потенциала и обеспечивает более предсказуемый дозозависимый эффект. В исследовании *in vitro* показано подавление опухолевого ангиогенеза под действием бемипарина [17].

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 (таблица). Дозы бемипарина выражают в Международных единицах (МЕ) анти-Ха активности. Фармакокинетика бемипарина после подкожного введения зависит от доз [19, 20]. 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 [19, 21]. 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 [20]. 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 [21]. В тестированной дозе анти-Па активность бемипарина не выявляется.

Ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ) – это натуральный антикоагулянт, синтезируемый эндотелиальными клетками, который обеспечивает антитромботический потенциал сосудистого эндотелия. Низкий ИПТФ значительно увеличивает риск ТГВ у больных с мутацией фактора Лейден V. Напротив, высокий уровень ИПТФ наблюдается в ответ на терапию НМГ [22]. Однако остаются разночтения в том, зависит ли действие на ИПТФ от антитромботического действия гепаринов. Бемипарин оказался более эффективным, чем НФГ или дальтепарин в модулировании *in vitro* экспрессии, реализации и активности ИПТФ [23]. Бемипарин вызывает 3–5-кратное увеличение свободного ИПТФ у добровольцев [24]. Влияние на ИПТФ является 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* [25], 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* [26], что может быть полезным в лечении больных с повышенной агрегацией эритроцитов, например, пациентов с заболеваниями сердца.

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 тромбозов 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.

**М БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИН**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД
ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Сравнительные характеристики НМГ					
НМГ	Метод деполимеризации	Средняя ММ, дальтон	Соотношение анти-Ха:анти-IIa	Время полувыведения, ч	Ссылка
Бемипарин	Щелочной	3600	8,0	5,2-5,4	[16–19]
Дальтепарин	Азотистокислотный	6000	1,9-3,2	2,3-2,8	[37, 38]
Эноксапарин	Щелочной	4500	3,3-5,3	4,0-4,4	[37, 38]
Надропарин	Азотистокислотный	4300	2,5-4,0	3,7	[37]

Каждый НМГ характеризуется специфическим антитромботическим 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 антитромботического эффекта препарата. Бемипарин увеличивает кровопотерю в меньшей степени, чем эноксапарин в той же дозе [27]. Бемипарин проявляет минимальную анти-IIa активность в дозах более 5000 МЕ и не удлиняет значительно коагуляционные тесты, такие как АЧТВ, ТВ и ПВ у здоровых добровольцев. Эти результаты подтверждены и у больных [13, 28].

Как и у других НМГ, анти-Ха активность бемипарина частично нейтрализуется протаминсульфатом. У 12 здоровых добровольцев протаминсульфат снижал анти-Ха активность подкожно введенного бемипарина на 30% через 4 ч после введения протаминсульфата в дозе 1,4 мг на каждые 100 МЕ анти-Ха [29]. 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.

Бемипарин в дозах, используемых в клинической практике: от 2500 до 12 500 МЕ, имеет период полувыведения около 5,2–5,4 ч [19, 20], что значительно превышает соответствующие показатели дальтепарина, эноксапарина и надропарина [30, 31]. Анти-Ха активность определяется в течение 12 ч после профилактических доз [19, 21] и в течение более чем 18

часов после лечебных доз [20] 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 бемипарина отсутствует [13, 28], а плазменный уровень анти-Ха активности такой же, как у здоровых добровольцев [19–21]. 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-АТ 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. Нет данных об использовании бемипарина у беременных женщин и у детей. Также 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].

Профилактическая и терапевтическая эффективность

Эффективность бемипарина для профилактики ВТЭ в абдоминальной хирургии изучена в двойном слепом исследовании у 166 рандомизированных больных в сравнении с НФГ [28]. 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 груп-

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 На).

Фармакокинетика. Абсорбция и элиминация препарата описываются линейной кинетикой 1-го порядка. Абсорбция: после подкожного введения бемипарин 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 $0,34 \pm 0,08$ и $0,45 \pm 0,07$ МЕ антифактор-Ха/мл соответственно. Антифактор-На активность при введении препарата в вышеуказанных дозах не обнаруживается. Максимальная антифактор-Ха активность в плазме крови при введении препарата в терапевтических дозах – 5000, 10 000 и 12 500 МЕ – достигается через 3–4 ч с пиками активности порядка $0,54 \pm 0,06$, $1,22 \pm 0,27$, $1,42 \pm 0,19$ и $2,03 \pm 0,25$ МЕ антифактор-Ха/мл соответственно. Антифактор-На 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 имеется.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- профилактика тромбозов у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях;
- профилактика тромбозов у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства);
- вторичная профилактика рецидивов венозной тромбозии 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.

пе 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 ($199 \times 10^9/\text{л}$) без признаков тромбозов или геморрагий. 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 вентилляционно-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.

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 без потери эффективности [33]. Регионарная анестезия использована у 937 больных (92,8%) без осложнений. При билатеральной флебографии ТГВ был выявлен 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.

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 [34]. 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 имела тенденция к преимуществам бемипарина над эноксапарином в частоте симптомного ВТЭ (1,2 против 4,2%). Тяжелые 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 также 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 [35]. Начало профилактики после операции позволяет госпитализировать больного в день операции, а не накануне, что лучше для больного и снижает стоимость пребывания в стационаре.

Проспективное исследование эффективности различных доз бемипарина (3500 МЕ и 5000 МЕ/сут) проведено при ортопедических операциях у 750 пациентов, страдающих ожирением [36]. Не выявлено различий в частоте ВТЭ и осложнений при использовании обеих доз.

В многоцентровом исследовании оценивалась эффективность и безопасность 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. Основные причины иммобилизации: сердечная недостаточность (30,4%), острые инфекционные заболевания (29,8%), острая дыхательная недостаточность (19,9%), заболевания суставов (15,4%), острая церебральная патология (14,4%). Средняя продолжительность профилактического введения бемипарина – 33 дня. Частота ВТЭ 0,6% (три случая дистальной ТГВ, выявленных доплерографией), случаев ТЭЛА не отмечено. Осложнения: два случая (0,4%) тяжелых кровотечений, восемь (1,6%) незначительных кровотечений, семь (1,4%) эпизодов умеренной тромбоцитопении. Случаев значительной или глубокой тромбоцитопении не зарегистрировано. У 24 (4,7%) пациентов отмечены умеренные или легкие гематомы в области инъекций. Умер 21 больной (4,1%) от причин, не связанных с лечением бемипарином. Таким образом, бемипарин эффективен и безопасен при 4–5-недельной профилактике ВТЭ у пожилых больных [37].

При хирургических вмешательствах у онкологических больных профилактика ВТЭ бемипарином в дозе 3500 МЕ оказалась более эффективной и не менее безопасной, чем при использовании дозы 2500 МЕ [38]. Увеличение продолжительности введения бемипарина до 28 дней по сравнению со стандартной восьмидневной профилактикой значительно снижало число тяжелых ВТЭ (относительное снижение риска 82,4%) у больных, перенесших абдоминальные операции по поводу рака [39].

Изучение эффективности, безопасности и экономической целесообразности использования бемипарина для лечения и вторичной профилактики ВТЭ проведено в нескольких исследованиях [40–44].

В многоцентровом клиническом исследовании с ослепленным учетом результатов сравнивались два режима использования бемипарина со стандартными режимами гепарина и антагонистов витамина К (АВК) в остром периоде и при длительном лечении

тромбоза глубоких вен [40]. Пациенты с острым симптомным ТГВ рандомизированы на три группы по 126 пациентов в каждой. Начальный этап лечения проводился: НФГ в дозе 5000 МЕ внутривенно болюсно с последующей инфузией 30 000–40 000 в день при ежедневном определении АЧТВ (1,5–2,5 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 3500 МЕ/сут. В группах А, В и С соответственно у 52, 72 и 72% больных при флебографии выявлено уменьшение размеров тромбов к 14 дню, что свидетельствует о преимуществе бемипарина перед НФГ. Венография или Допплеровское исследование показало реканализацию тромба на 84-й день в 75,3; 79,8 и 81,5% в группах А, В и С. Не было достоверной разницы в частоте рецидивов ВТЭ в период изучения (3,6; 0,9 и 2,9% соответственно). Частота геморрагических осложнений и летальных исходов во всех трех группах одинакова. Сравнительная оценка средней стоимости лечения пациентов разных групп показала экономическую целесообразность использования бемипарина в терапии ТГВ как в острой фазе, так и при длительном применении [41].

Современное лечение ВТЭ в остром периоде может проводиться с использованием внутривенной 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 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 [42]. 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 (2,0–3,0). Рецидивы ВТЭ отмечены только в трех случаях за весь период наблюдения (два в амбулаторной группе и один в стационарной группе). Осложнения значимо не различались в обеих группах. 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. Не было случаев ГИТ второго типа. Амбулаторное лечение ВТЭ бемипарином в отобранной группе больных привело к существенному снижению затрат в сравнении со стационарным лечением, сохраняя эффективность и безопасность. Бемипарин может быть более безопасной и равной по стоимости альтернативой АВК для длительной терапии ВТЭ.

Эффективность бемипарина для длительной вторичной профилактики ТГВ изучена в проспектив-

ном исследовании у 352 больных [43]. 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 трех месяцев после окончания профилактики. Осложнения наблюдались в 2,1% случаев: тяжелое кровотечение – 0,3%, незначительное кровотечение – 0,9%, тромбоцитопения первого типа – 0,9%. Случаев смерти пациентов не было.

В клинической практике нередко необходимо выполнение инвазивных процедур пациентам, принимающим АВК. Для минимизации риска кровотечений или тромбозов прием АВК прекращается за 3–5 дней до процедуры и возобновляется на следующие сут после ее проведения. На период снижения эффекта АВК назначаются профилактические дозы НФГ или НМГ. В качестве «терапии моста» бемипарин использован у 98 пациентов среднего возраста 71 (39–87) год при проведении колоноскопии или/и гастроскопии (всего 103 процедуры) [44]. Схема профилактики: дни -5, -4: отмена варфарина; дни -3, -2, -1, 0: бемипарин 3500 МЕ/сут подкожно; дни +1, +2, +3, +4: бемипарин 3500 МЕ/сут и варфарин; день +5 и далее только варфарин. Не было тромбоэмболических или геморрагических осложнений, связанных с бемипарином. Предложенная схема использования бемипарина признана эффективной и безопасной.

Предупреждение коагуляции в экстракорпоральном контуре при гемодиализе

Сравнение эффективности и безопасности бемипарина и НФГ для предупреждения коагуляции в экстракорпоральном контуре при гемодиализе у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН) выполнено у 67 больных во время 2815 сеансов гемодиализа (1426 сеансов с бемипарином и 1389 – с НФГ). Бемипарин в дозе 2500 МЕ или 3500 МЕ у больных с массой тела <60 кг или >60 кг соответственно вводили в артериальную линию экстракорпорального контура однократно в начале сеанса гемодиализа. Введение НФГ начинали с инъекции 1000 МЕ в артериальную линию в начале сеанса, затем продолжали введение НФГ в дозе 1000 МЕ/ч. Средняя продолжительность сеанса гемодиализа – 3,9 ч. Процент диализов, при которых выявлялись признаки коагуляции в контуре, определялся по визуальной шкале, градуированной от 0 (отсутствие сгустков) до 4 (тотальная обструкция). Результаты в группах бемипарина и НФГ были одинаковы: 3,5% против 4,1% соответственно. Уровни анти-Ха активности были значительно выше во время сеансов с бемипарином (0,5 МЕ/мл против 0,2 МЕ/мл соответственно; $p<0,001$). Тяжелых кровотечений не было. Частота и степень кровоточивости в области артерио-венозной фистулы была одинакова в обеих группах.

Безопасность и переносимость

Различные варианты кровотечений представлены в разных исследованиях как основные осложнения гепаринотерапии. У больных при абдоминальных операциях бемипарин в дозе 2500 МЕ/сут подкожно оказался безопаснее, чем НФГ, в отношении как тяжелых кровотечений, так и раневых гематом. В ортопедии при эндопротезировании тазобедренного сустава бемипарин в дозе 3500 МЕ в день подкожно

был столь же безопасен, как НФГ в дозе 5000 МЕ 2 раза в сутки подкожно. При эндопротезировании коленного сустава бемипарин в дозе 3500 МЕ через 6 часов после операции был также безопасен как эноксапарин 40 мг за 12 ч до операции [34]. Создается впечатление, что бемипарин дает меньше гематом в зоне операции и статистически достоверно меньше осложнений в местах инъекций.

При использовании гепарина описаны два типа гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) [45]. Первый тип – неиммунная ГИТ, характеризуется умеренным снижением числа тромбоцитов в периферической крови (10–30%), которое не сопровождается какими-либо клиническими проявлениями. В отличие от первого, второй тип ГИТ, иммунообусловленный, проявляется значительным снижением числа тромбоцитов (на 50% и более) и клинически связан с серьезными кровотечениями, тромботическими осложнениями и летальными исходами. В сравнительных исследованиях частота первого типа ГИТ у больных группы бемипарина была одинаковой с группой НФГ или эноксапарина. Кровотечений и тромботических осложнений, связанных с тяжелой ГИТ второго типа не было.

Повышение трансаминаз сыворотки – обычный и хорошо известный эффект гепаринотерапии. По доступной литературе это биохимическое отклонение не связано с повышением билирубина или снижением функции печени и не похоже, чтобы связанное с НФГ или НМГ повышение трансаминаз прямо происходило от гепатоцеллюлярного повреждения [46]. Однако это повышение требует дальнейших тестов для исключения других причин повышения трансаминаз (гепатит, печеночная недостаточность, ТЭЛА или инфаркт). В сравнительном исследовании [34] больные, получавшие бемипарин, имели меньшее повышение аланиновой аминотрансферазы, чем пациенты, получавшие эноксапарин ($p=0,05$). Всего 4 больных: 3 в группе эноксапарина и 1 в группе бемипарина имели повышение аланиновой или аспаргата аминотрансфераз более чем в три раза от нормы.

Аллергические реакции на бемипарин не характерны, хотя не могут быть исключены [47]. Гиперкалиемия и метаболический ацидоз могут возникать у больных с почечной недостаточностью и сахарным диабетом [48]. Эти состояния требуют дальнейших исследований.

Рекомендации

Бемипарин эффективен для профилактики и лечения ВТЭ, а также предотвращения коагуляции в экстракорпоральном контуре во время гемодиализа. Рекомендуемая профилактическая доза при общехирургических операциях и среднем риске ВТЭ – 2500 МЕ в день подкожно. Для профилактики ВТЭ у больных с высоким риском при ортопедических операциях доза бемипарина составляет 3500 МЕ в день подкожно. В обоих случаях первичная доза вводится за 2 ч до или через 6 ч после операции. Профилактическое лечение продолжается 7–10 дней после операции до тех пор, пока больной становится мобильным и риск ВТЭ снижается. Инъекции лучше проводить в жировую ткань брюшной стенки поочередно слева и справа.

Для профилактики коагуляции в экстракорпоральном контуре при гемодиализе достаточна однократная инъекция бемипарина в артериальную линию в начале диализа. Доза бемипарина 2500 МЕ или 3500 МЕ при массе тела до 60 кг или больше 60 кг соответственно.

Как и другие НМГ, бемипарин противопоказан при аллергии к гепаринам, ГИТ второго типа, тяжелых поражениях печени или поджелудочной железы, активном кровотечении или бактериальном эндокардите. Необходима особая осторожность у больных с печеночной или почечной недостаточностью, неконтролируемым высоким артериальным давлением, анамнестическими данными о гастродуоденальных язвах, тромбоцитопенией и другими состояниями, повышающими риск развития кровотечений или у пациентов, которым предстоит спинальная или эпидуральная анестезия или люмбальная пункция. У больных с тяжелой почечной недостаточностью следует определять уровень анти-Ха активности в связи с возможностью замедленного выведения препарата. Рекомендуется регулярный подсчет числа тромбоцитов. Одновременное применение бемипарина и оральных антикоагулянтов, НПВС, антагонистов рецепторов гликопротеина IIb/IIIa, системных глюкокортикоидов или декстранов увеличивает риск кровотечения. Если комбинации нельзя избежать, следует усилить клинический и лабораторный контроль.

Заключение

Бемипарин имеет самую низкую молекулярную массу (3600 дальтон), самый длинный период полувыведения и наибольшее соотношение анти-Ха : анти-IIIa активности (8:1) из всех НМГ. Бемипарин увеличивает выделение ИПТФ из клеток эндотелия в большей степени, чем НФГ или дельтепарин. Эти свойства подтверждают принадлежность его ко второму поколению НМГ и позволяют иметь лучшее соотношение эффективность/безопасность, чем другие НМГ. В дозе 2500 МЕ/сут бемипарин также эффективен как НФГ в профилактике ТГВ при среднем риске в абдоминальной хирургии и безопаснее в плане кровотечений и гематом. В дозе 3500 МЕ в день бемипарин значительно снижает риск ВТЭ по сравнению с НФГ у больных с высоким риском в ортопедии. Возможность послеоперационного начала профилактики снижает риск гематомы при спинальной или эпидуральной анестезии. Бемипарин более эффективен, чем НФГ, в уменьшении массы тромба при лечении острого ТГВ. Эффективность и безопасность бемипарина для профилактики рецидива венозного тромбоза одинаковы с НФГ. Бемипарин может служить альтернативой варфарину при длительном лечении ТГВ. Бемипарин эффективно профилактирует образование сгустков в экстракорпоральном контуре во время гемодиализа при однократном введении в артериальную линию.

Литература

1. Murray G., Best C. Heparin and thrombosis: the present situation. JAMA. 1938; 110: 118–22.
2. Руксин В.В. Гепарины в клинической практике. Санкт-Петербург, 2000.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений. Ассоциация флебологов России, Всероссийское общество хирургов. М.: Медиа Сфера, 2010.
4. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F., et al. Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008; 133:381S–453S.
5. Kearon C., Kahn S.R., Agnelli G., et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008; 133: 454S–545S.

6. Guidelines of 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.
7. Hirsh J., Warkentin T.E., Shaughnessy S.G. et al: Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. 2001; 119: Suppl. 1: 64S–94S.
8. Nurmohamed M.T., Rosendaal F.R., Buller H.R. et al: Low molecular weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet*. 1992; 340: 152–156.
9. Mismetti P., Laporte S., Darmon J.Y., Buchmuller A., Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br. J. Surg.* 2001; 88: 913–930.
10. Howard A.W., Aaron S.D. Low molecular weight heparin decreases proximal and distal deep venous thrombosis following total knee arthroplasty. A meta-analysis of randomized trials. *Thromb. Haemost.* 1998; 79: 902–906.
11. Lensing A.W., Prins M.H., Davidson B.L., Hirsh J. Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins. A meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155: 601–607.
12. Gould M.K., Dembitzer A.D., Doyle R.L., Hastie T.J., Garber A.M. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 800–809.
13. 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.
14. Weitz J.L. Low-molecular-weight heparins. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 688–699.
15. Gebbska M.A., Titley I., Paterson H.F. et al. High-affinity binding sites for heparin generated on leukocytes during apoptosis arise from nuclear structures segregated during cell death. *Blood*. 2002; 99: 2221–2227.
16. Morita S., Gebbska M.A., Kakkar A.K., Scully M.F. High affinity binding of heparin by necrotic tumour cells neutralises anticoagulant activity – implications for cancer related thromboembolism and heparin therapy. *Thromb. Haemost.* 2001; 86: 616–622.
17. Vignoli A., Marchetti M., Russo L., Cantalino E., Diani E., Bonacina G., Falanga A. LMWH bemiparin and ULMWH RO-14 reduce the endothelial angiogenic features elicited by leukemia, lung cancer, or breast cancer cells. *Cancer Invest.* 2011 Feb; 29 (2): 153–61.
18. Canovas M., Luna M., Basi N. RO-11, a new low molecular weight heparin. Proceedings of the 13th International Congress on Thrombosis. Bilbao, Spain. 1994.
19. 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; 77: 77–86.
20. 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 therapeutic range. *Thromb. Haemost.* 1997; 77: 133–136.
21. Borrell M., Antonijoan R.M., 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 (Abstract).
22. Kakkar W., Hoppenstead D., Fareed J. et al. Randomized trial of different regimens of heparin and in vivo thrombin generation in acute deep vein thrombosis. *Blood*. 2002; 99: 1965–1970.
23. Westmuckett A.D., Kakkar V.V., Hamuro T., Lupu F., Lupu C. Bemiparin and fluid flow modulate the expression, activity and release of tissue factor pathway inhibitor in human endothelial cells in vitro. *Thromb. Haemost.* 2001; 86: 1547–1554.
24. Falcon L., Gari M., Barbanjo M., Amiral J., Fontcuberta J. Tissue factor pathway inhibitor and anti-FXa kinetic profiles of a new low-molecular-mass heparin, bemiparin, at therapeutic subcutaneous doses. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 1998; 9: 137–141.
25. Perez-Ruiz A., Montes R., Carrasco P., Rocha E. Effects of a low molecular weight heparin, bemiparin, and unfractionated heparin on hemostatic properties of endothelium. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2002; 8: 65–71.
26. Martinez M., Vaya A., Lopez-Camacho C., Coll-Sangrona E., Mira Y., Aznar J. High and low molecular weight heparins do not modify red blood cell aggregability in vitro. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2000; 23: 67–70.
27. Canovas M., DE Luna M., Basi N., Lopez-Belmonte L. RO-11, a new low molecular weight heparin. Proceedings of Advances in Anticoagulant, Antithrombotic and Thrombolytic Drugs. Boston, USA. 1992.
28. 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.
29. Antonijoan R.M., Borrell M., Zsolt I. et al.: Interaction between protamine sulphate and a new LMWH at therapeutic doses in healthy volunteers: Bemiparin 7500 IU. *Thromb. Haemost.* 2001; 86: Suppl.: CD3581 (Abstract).
30. 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.
31. Eriksson B.I., 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.
32. De Lorenzo F., Newberry D., Scully M. et al.: Low molecular weight heparin (bemiparin sodium) and the coagulation profile of patients with heart failure. *Am. Heart J.* 2002; 143: 689–695.
33. Abad J.I., Gómez-Outes A., Martínez-González 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): 665–70.
34. 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.
35. Lumpkin M.M. FDA public health advisory. *Anesthesiology*. 1998; 88: 27A–28A.
36. Vavken P., Lunzer A., Grohs J.G. 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): 454–8.
37. Rodríguez-Mañas L., Gómez-Huelgas R, Veiga-Fernández F, Ruiz GM, González 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): 337–45.
38. Balibrea J.L., Altamiras J., Larruzea I., Gómez-Outes A., Martínez-González 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): 114–9.
39. Kakkar V.V., Balibrea J.L., Martínez-González J., Prandoni P. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study. *J Thromb Haemost.* 2010 Jun; 8 (6): 1223–9.
40. Kakkar W., Gebbska M., Kadziola Z., Saba N., Carrasco P. Low-molecular-weight heparin in the acute and long-term treatment of deep-vein-thrombosis. *Thromb. Haemost.* 2003; 89: 674–680.
41. Gómez-Outes A., Rocha E., Martínez-González J., Kakkar V.V. Cost effectiveness of bemiparin sodium versus unfractionated heparin and oral anticoagulants in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis. *Pharmacoeconomics*. 2006; 24: 81–92.
42. 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): 518–25.
43. Lecumberri R., Rosario E., Pachó 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: 2504–8.

44. Constans M., Santamaría A., Mateo J., Pujol N., Souto J.C., 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: 212–7.

45. Bick R.L., Frenkel P. Clinical aspects of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis and other side effects of heparin therapy. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 1999; 5: Suppl. 1: S7–S15.

46. Carlson M.K., Gleason P.P., Sen S. Elevation of hepatic transaminases after enoxaparin use: case report and review of unfractionated and low-molecular-weight heparin-induced hepatotoxicity. *Pharmacotherapy.* 2001; 21: 108–113.

47. Moreno Escobosa M.C., Moya Quesada M.C., Granados S.C., Amat Lpez J. Delayed hypersensitivity challenged by subcutaneous Bemiparin. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2010 Dec; 1 [Epub ahead of print].

48. Torres O.H., Hernandez N., Francia E., Barcelo M., Mateo J., Ruiz D. Effect of prophylactic treatment with low-molecular-weight heparin bemiparin sodium on serum potassium levels: a prospective observational study. *Drugs Aging.* 2010 May; 27 (5): 399–406.