

# Бемипарин в профилактике венозных тромбозов после ортопедических вмешательств

Н.В.Стуров, Т.В.Ляпунова  
РУДН, Москва

Необходимость профилактики венозных тромбозов и эмболий (ВТЭ) с помощью антикоагулянтов после ортопедических вмешательств не вызывает сомнений. Бемипарин относится ко II поколению низкомолекулярных гепаринов. Препарат можно использовать в режиме введения первой дозы как до, так и после операции, без потери эффективности, что важно в снижении риска таких осложнений, как спинальная гематома. В статье приводится обзор исследований, показавших эффективность бемипарина в качестве средства тромбопрофилактики после эндопротезирования крупных суставов, участие в которых в основном принимали пациенты старших возрастных групп с высоким риском развития ВТЭ.

**Ключевые слова:** бемипарин, Цибор®, ортопедическая хирургия, венозные тромбозы и эмболии, ВТЭ, профилактика, эндопротезирование коленного сустава, эндопротезирование тазобедренного сустава.

## Bemiparin in prevention of venous thrombosis after orthopedic surgery

N.V.Sturov, T.V.Lyapunova  
PFUR, Moscow

The necessity of venous thrombosis (VT) prevention after orthopedic surgery using anticoagulants is not in doubt to the date. Bemiparin belongs to low-molecular-weight heparins of 2nd generation. The 1st dose of bemiparin might be injected either 2 h before or 6 h after surgery without efficacy loss, so this benefits in reduction of such complications, as spinal hematoma. The article reviews clinical trials that have shown bemiparin efficacy in VT prevention after major joint replacement; most of the patients included in these trials were of older ages and of high risk of VT developing.

**Keywords:** bemiparin, Cibor®, orthopedic surgery, venous thrombosis, prevention, total knee replacement, total hip replacement.

Необходимость проведения тромбопрофилактики после хирургических вмешательств общепризнана давно, хотя первые современные отечественные рекомендации по профилактике венозных тромбозов и эмболий (ВТЭ) вышли только в 2010 г.

[1]. Риск развития ВТЭ напрямую зависит как от вида патологии и хирургического вмешательства, так и характеристик самого пациента (возраст, масса тела, сопутствующие заболевания).

В ортопедической практике при выполнении операций эндопротезирования крупных суставов риск развития ВТЭ является очень высоким даже у соматически практически здоровых пациентов, поэтому назначение антикоагулянтов является обязательным [2]. Показано, что риск тромбообразования сохраняется длительное время после операции (рис. 1), поэтому назначается продленная медикаментозная тромбопрофилактика: как минимум 14 дней после эндопротезирования коленного сустава (ЭКС) и 30–35 дней после эндопротезирования тазобедренного сустава (ЭТС) [3].

Известно, что в отсутствии тромбопрофилактики после ЭТС тромбозы глубоких вен (ГВТ) развиваются более чем у 50% пациентов, а частота тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) варьирует, по разным данным, в пределах от 0,7 до 30%, в зависимости от сопутствующих факторов риска [4]. После ЭКС с помощью различных методов визуализации ТГВ регистрируются у 40–84% больных, хотя значительная их часть протекает бессимптомно; ТЭЛА является у 1,8–7% [4].

### Сроки формирования тромбов

В исследовании [6] был рассмотрен вопрос о сроках формирования тромбов и последующего развития ВТЭ. Было установлено, что в отсутствии у пациента патологии систем гемостаза и фибринолиза мелкие тромбы на створках глубоких вен голени начинают формироваться уже в ходе операции, однако протекают бессимптомно и в последующем в большинстве своем лизируются самостоятельно [6].

Формирование стабильного тромба уже в послеоперационном периоде занимает около 8 ч и более [7]. Установлено, что оптимальным сроком начала тромбопрофилактики с помощью низкомолекулярных гепаринов (НМГ) следует считать период от 2 ч до операции до 6–8 ч после операции (рис. 2) [8].

Благодаря выгодным фармакокинетическим характеристикам назначение бемипарина через 6 ч после операции обеспечивает достаточный уровень анти-Ха-активности в период 6–12 ч после операции, то есть в период стабилизации и прогрессирования бессимптомных тромбов. В крупном обзоре исследований с участием пациентов, которым бемипарин назначался через 6 ч после операции ЭТС (n=421) или ЭКС (n=843) была подтверждена клиническая эффективность и безопасность данного подхода к тромбопрофилактике. Продолжительность терапии бемипарином составила в среднем 38 дней, средний возраст больных – 70,6 лет (28–85 лет), женщин 67,4%. Нейроаксиальная анестезия была использована у 1166 пациентов (92,2%). По результатам наблюдали 0,4% документально подтвержденных симптомных ТГВ (0,2% после ЭТС и 0,5% после ЭКС), ни одного случая подтвержденных симптомных ТЭЛА и смертельных исходов; кровотечения наблюдались у 1,3% больных [9].

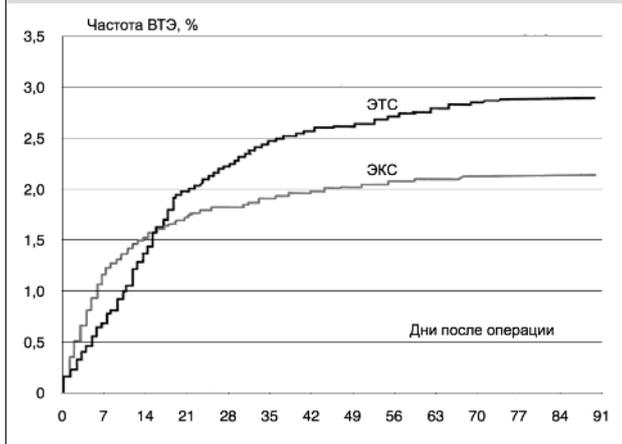
### Безопасность проведения спинальной анестезии

Возможность использования бемипарина в режиме введения первой дозы после операции так же

Сведения об авторе:

Стуров Николай Васильевич – к.м.н., РУДН, Москва

Рис. 1. Частота развития ВТЭ в зависимости от срока, прошедшего со дня операции ЭТС или ЭКС (в отсутствие продленной тромбопрофилактики) [5]



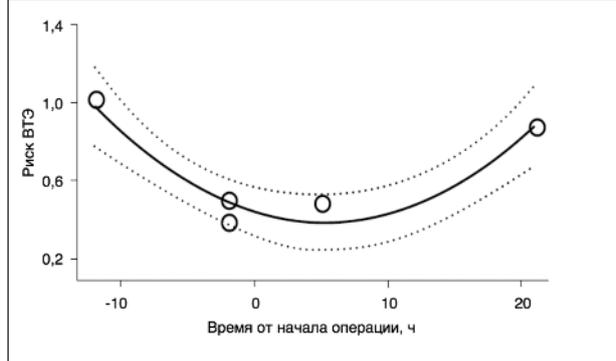
исключает вероятность развития гематом при проведении спинальной анестезии, которая в ортопедической практике выполняется уже более чем в половине случаев. Хотя спинальные гематомы на фоне НМГ развиваются редко, данное осложнение является крайне тяжелым и ассоциируется с очень неблагоприятным прогнозом [10]. Соответствующие западные рекомендации прописывают отсроченное на несколько часов введение нефракционированного гепарина (НФГ) и НМГ после удаления спинального катетера с целью профилактики спинальных гематом [11]. Бемипарин является единственным НМГ, первая доза которого, согласно инструкции, может быть введена большинству пациентов уже после оперативного вмешательства, без потери противотромботической эффективности. При этом возможно и предоперационное введение бемипарина.

### Эффективность бемипарина при послеоперационном введении первой дозы

Оценка эффективности послеоперационного начала тромбопрофилактики бемипарином 3500 МЕ/сут в ортопедии (введение первой через 6 ч после окончания операции ЭТС) была проведена в исследовании с участием 65 пациентов старше 45 лет. В качестве метода визуализации тромбов использовалась билатеральная флебография на 10-е сутки после оперативного вмешательства [12]. Для сравнения полученное исследование V.V.Kakkar и соавт., в котором первая доза бемипарина вводилась за 2 ч до операции ЭТС [13]. В итоге частота развития ТГВ в обоих исследованиях оказалась почти одинаковой: 7,0% при введении препарата после операции и 7,2% при введении до операции. Частота больших кровотечений и гематом в области операционного шва была меньше у пациентов, получавших первую дозу бемипарина после операции.

В рандомизированном (двойном слепом), многоцентровом исследовании с участием 381 пациента старше 18 лет сравнили эффективность бемипарина и эноксапарина в качестве средств тромбопрофилактики после операции ЭКС [14]. Бемипарин назначался в дозе 3500 МЕ/сут подкожно (первая доза вводилась через 6 ч после операции), эноксапарин использовался в дозе 40 мг/сут подкожно (первая доза вводилась за 12 ч до операции). Для выявления венозных тромбов использовали ультразвуковую доплерографию, флебографию и ангиографию легочных артерий.

Рис. 2. Эффективность тромбопрофилактики с помощью НМГ у хирургических больных в зависимости от времени введения первой дозы препарата



В итоге было показано, что оба препарата одинаково эффективны в профилактике ВТЭ: общее количество пациентов с выявленными тромбами (симптомными и бессимптомными) оказалось статистически идентичным, хотя частота проксимальных ТГВ была ниже в группе бемипарина (рис. 3). Частота клинически значимых ВТЭ (проксимальные ТГВ и ТЭЛА) оказалась меньшей на фоне бемипарина (1,8% против 5,4% в группе эноксапарина), хотя и не достигла статистически значимого превосходства из-за малого размера выборки ( $p=0,17$ ).

Общая частота геморрагических осложнений на фоне использования бемипарина и эноксапарина оказалась одинаковой, но бемипарин приводил к развитию меньшего количества гематом в месте инъекции ( $p=0,03$ ). Это связано так же и с тем, что объем вводимого препарата бемипарина в целом меньше, чем объем эквивалентных доз других НМГ.

В целом, можно выделить следующие преимущества послеоперационного введения бемипарина:

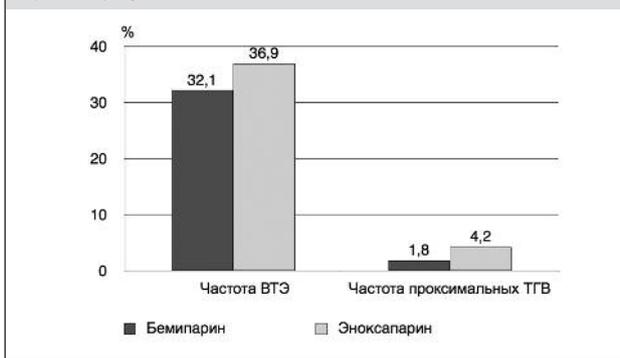
- Данный подход по эффективности и безопасности не уступает методике назначения эноксапарина за 12 ч до операции [14].
- Облегчается проведение нейроаксиальной анестезии у хирургических больных, так как предоперационный гемостаз остается интактным, риск развития спинальной гематомы сводится к минимуму [15].
- Не развиваются интраоперационные кровотечения, спровоцированные антикоагулянтами [16].
- Позволяет в трети случаев провести операцию в день госпитализации, что снижает общие расходы на лечение [17].
- Показано, что после операции ЭКС данный подход снижает риск развития гематом в области операционной раны и инфицирования протеза, по сравнению с методикой начала тромбопрофилактики за 2–12 ч до начала операции [18].

### Эффективность бемипарина при предоперационном введении первой дозы

В некоторых случаях, в частности, у пациентов высокого риска тромбообразования, возможно предоперационное введение первой дозы бемипарина. Эффективность данной схемы была показана в более ранних сравнительных исследованиях.

Так, в упомянутой выше работе V.V.Kakkar и соавт. [13] описаны результаты двойного слепого исследования с участием 298 больных высокого риска ВТЭ после ЭТС, которых рандомизировали в группы бемипарина (3500 МЕ/сут подкожно, первая доза за 2 ч до операции) и НФГ (5000 МЕ/сут подкожно дважды в сутки). Большинству пациентов эндопротезирование выполнялось под общей анестезией.

Рис. 3. Частота формирования тромбов при использовании бемипарина и эноксапарина в качестве средств тромбопрофилактики после ЭКС



Тромбопрофилактика продолжалась, в среднем, 12 дней.

Частота ВТЭ, подтвержденных венографически, оказалась достоверно меньшей в группе бемипарина (7,2% против 18,7% в группе НФГ,  $p=0,01$ ). Относительный риск развития ВТЭ на фоне НФГ оказался почти в два раза выше. Частота геморрагических осложнений оказалась сопоставимой.

В многоцентровом фармакоэпидемиологическом исследовании изучили опыт повседневного использования бемипарина после операций ЭКС и ЭТС в режиме введения первой дозы препарата до операции ( $n=347$ ) [19]. Средний возраст больных составил  $69\pm 8,5$  лет. По итогам тромбопрофилактики, ни у одного пациента не было выявлено проксимального ТГВ или ТЭЛА. Всего было зафиксировано 5 тромбозов в виде дистальных ТГВ, подтвержденных с помощью ультразвуковой доплерографии. Геморрагические осложнения развились у 5,2%, только 0,6% были классифицированы как большие кровотечения.

### Заключение

Бемипарин (Цибор®) является современным средством тромбопрофилактики в ортопедии, которое может использоваться в режиме введения первой дозы как до, так и после операции, что позволяет дифференцированно подходить к выбору режима дозирования в зависимости от факторов риска ВТЭ

и анестезиологического пособия. Значительная часть исследований, показавших эффективность бемипарина в ортопедической практике, проводилась с участием пациентов старших возрастных групп и высокого риска развития ВТЭ, что говорит о высоком противотромботическом потенциале препарата.

### Литература

1. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Флебология. 2010; 4: 1: 42.
2. Стуров Н.В., Кузнецов В.И., Кобыляну Г.Н. Клиническая фармакология и основные области применения бемипарина. Трудный пациент. 2013; 11: 1: 31–35.
3. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F. et al. Prevention of Venous Thromboembolism. Chest 2008; 133: 381S–453S.
4. Gil Garay E. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica en la cirugía de cadera y rodilla. Rev Ortop Traumatol. 2001; 2: 137–143.
5. White R.H., Romano P.S., Zhou H. et al. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. Arch Intern Med. 1998 Jul 27; 158 (14): 1525–31.
6. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. Circulation. 2003; 107: 23: Suppl 1: I22–30.
7. Bouma B.N., Mosnier L.O. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) – how does thrombin regulate fibrinolysis? Annals of Medicine. 2006; 38: 378–88.
8. Hull R.D., Pineo G.F., Stein P.D. et al. Timing of initial administration of low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep vein thrombosis in patients following elective hip arthroplasty: a systematic review. Arch Intern Med. 2001; 161: 1952–60.
9. Martínez-González J., Rocha E., Prandoni P. Thromboprophylaxis with bemiparin started 6 hours after hip or knee replacement surgery: review of clinical and postmarketing experience. J Thromb Haemost. 2007; 5: Suppl. 2: P-M-676.
10. Checketts M.R., Wildsmith J.A. Central nerve block and thromboprophylaxis – is there a problem? Br J Anaesth. 1999; 82 (2): 164–167.
11. Lumpkin M.M. FDA Public Health Advisory: reports of epidural or spinal hematomas with the concurrent use of low molecular weight heparin and spinal/epidural anaesthesia or spinal puncture. Anesthesiology. 1998; 88: 27–28A.
12. Planès A., Vochelle N., González de Suso M.J. et al. Profilaxis antitrombótica poscirugía ortopédica con Bemiparina, heparina de bajo peso molecular de segunda generación. Rev Esp Anestesiología Reanimación. 2001; 48: 258–263.

### Информация о препарате

### ЦИБОР®

#### Бемипарин натрия

#### 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 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-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  $0,54\pm 0,06$ ,  $1,22\pm 0,27$ ,  $1,42\pm 0,19$  и  $2,03\pm 0,25$  МЕ антифактор-Ха/мл соответственно. Антифактор-IIa активность порядка 0,01 МЕ/мл была обнаружена при введении препарата в сле-

дующих 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, Состав, Характеристика – см. в инструкции по медицинскому применению препарата.

13. Kakkar V.V., Howes J., Sharma V. et al. A comparative, double blind, randomised trial of a new second generation LMWH (Bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2000; 83: 523–529.

14. Navarro-Quilis A., Castellet E., Rocha E., Paz-Jiménez J., Planès 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: 425–32.

15. Horlocker T.T., Wedel D.J., Benzon H. et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med.* 2003; 28: 172–97.

16. Kearon C., Hirsh J. Starting prophylaxis for venous thromboembolism postoperatively. *Arch Intern Med.* 1995; 155: 366–72.

17. Abad J.I., Gómez-Outes A., Martnez-González J. et al. Observational study of bemiparin, first dose administered 6 hours after surgery, in hip or knee replacement surgery. 18th International Congress on Thrombosis. June 20–24, 2004, Ljubljana (Slovenia). *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003; 33: Suppl. 2: 73.

18. Asensio A., Ramos A., Múñez E. et al. Preoperative low molecular weight heparin as venous thromboembolism prophylaxis in patients at risk for prosthetic infection after knee arthroplasty. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005; 26: 903–9.

19. Fenollosa J., Seminario P. Eficacia y seguridad de Bemiparina en la profilaxis del tromboembolismo venoso en cirugía ortopédica. *Rev Ortop Traumatol.* 2001; 6: 460–465.

### Календарный план мероприятий непрерывного повышения квалификации медицинских работников на 2013 год

#### Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации

#### II полугодие 2013

11 сентября	<b>Ежегодная конференция «Фармакотерапия заболеваний органов пищеварения с позиций доказательной медицины»</b>
	<b>Руководитель:</b> Профессор О.Н.Минушкин, главный гастроэнтеролог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ
	<b>Место проведения:</b> Здание Правительства Москвы, ул.Новый Арбат, д.36/9
25 сентября	<b>Актуальные вопросы неврологии и психиатрии</b>
9 октября	<b>Ежегодная конференция «Актуальные проблемы репродуктивного здоровья женщин»</b>
	<b>Руководитель:</b> Профессор В.Н.Прилепская, заместитель директора по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им.акад.В.И.Кулакова» МЗ РФ
	<b>Место проведения:</b> Здание Правительства Москвы, ул.Новый Арбат, д.36/9
24-25 октября	<b>Всероссийская конференция «Качество и эффективность судебно-психиатрической профилактики в Российской Федерации»</b>
7-8 ноября	<b>Научно-практическая конференция содружества независимых государств «Актуальные вопросы эндокринологии в современном мире»</b>
	<b>Руководитель:</b> Профессор А.М.Мкртумян, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ЛФ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» МЗ РФ
	<b>Место проведения:</b> Здание Правительства Москвы, ул.Новый Арбат, д.36/9
14 ноября	<b>Актуальные инновационные медицинские технологии в области неврологии и смежных медицинских специальностей.</b>
	<b>Руководитель:</b> Профессор В.И.Шмырев, главный невролог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой неврологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ
	<b>Место проведения:</b> ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ, пер.Сивцев Вражек, д.26/28
26 ноября	<b>Ежегодная конференция «Профилактика и лечение гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций»</b>
	<b>Руководители:</b> академик РАМН В.И.Покровский, главный инфекционист Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, профессор А.В.Девяткин, главный врач инфекционного корпуса ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента
	<b>Место проведения:</b> Здание Правительства Москвы, ул.Новый Арбат, д.36/9
17 декабря	<b>Ежегодная конференция «Диагностика и лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы. Проблемы и решения»</b>
	<b>Руководители:</b> Профессор Б.А.Сидоренко, заместитель главного кардиолога Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой кардиологии и общей терапии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ; профессор С.Н.Терещенко, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ
	<b>Место проведения:</b> Здание Правительства Москвы, ул.Новый Арбат, д.36/9