Бемипарин — эффективный и безопасный низкомолекулярный гепарин: обзор литературы

Бемипарин — низкомолекулярный гепарин (НМГ), который используется в странах Европы уже более 10 лет. Его применяют для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА), а также для профилактики венозной тромбоемболии (ВТЭ). Основными особенностями этого НМГ являются высокое соотношение анти-Ха/анти-IIa-факторной активности, а также способность повышать высвобождение и активность ингибитора пути тканевого фактора, что обеспечивает ему высокую эффективность и безопасность. Данный обзор посвящен оценке доказательной базы бемипарина в различных клинических условиях.

Согласно данным Европейского консенсуса по профилактике ВТЭ в настоящее время заболеваемость ТГВ и ТЭЛА является достаточно высокой, составляя 160 и 60 случаев на 100 тыс. населения в год соответственно. К тому же ВТЭ ассоциируется с очень высоким риском смертности. Данные факты свидетельствуют о крайней необходимости и важности проведения профилактических мероприятий у пациентов с умеренным или высоким риском ВТЭ.

С целью профилактики и лечения ВТЭ может применяться нефракционированный гепарин (НФГ), однако НМГ, в частности бемипарин, обладают улучшенным фармакологическим профилем по сравнению с НФГ, что обеспечивает их более высокую эффективность и безопасность.

Особенности бемипарина

Молекула бемипарина представляет собой цепочку из повторяющихся дисахаридных единиц, состоящих из остатков уроновой кислоты и D-глюкозамина, с невосстанавливающимся концом, образованным 4-эпираносилуронатной группой. Фармакологические свойства бемипарина и других НМГ определяются наличием сульфогрупп и обусловленного ими отрицательного заряда, что позволяет взаимодействовать с рядом белков.

Бемипарин был синтезирован путем щелочной деполимеризации НФГ, полученной из слизистой оболочки кишечника свиньи. Он относится ко второму поколению НМГ, являясь ультра-низкомолекулярным гепарином (молекулярная масса бемипарина составляет 3,6 кДа по сравнению с 4,5 кДа у эноксапарина и 15 кДа у НФГ). Это обеспечивает ему более продолжительный период полураспада (5,2-5,4 vs 4-4,4 ч у эноксапарина и 0,5-1 ч у НФГ) и более высокую селективность в отношении фактора Ха. Так, коэффициент анти-Ха/анти-IIa активности бемипарина составляет 8:1 по сравнению с 3,3-5,3:1 у эноксапарина и 1:1 у НФГ.

На сегодняшний день известно, что за анти-Ха-активность НФГ и НМГ отвечает пентасахаридный фрагмент молекулы, а за ингибирование тромбина (анти-IIa-активность) — последовательность сахаридов, расположенных рядом с пентасахаридным фрагментом. При этом установлено, что для хорошего связывания тромбина необходимо не менее 13 дополнительных сахаридов в цепи. В связи с более короткой сахаридной цепью бемипарин обладает высокой анти-Ха-активностью, за которую отвечает пентасахаридный фрагмент, и более низкой анти-IIa-активностью по сравнению с другими НМГ, тем более с НФГ.

Помимо указанных преимуществ бемипарин также обладает рядом полезных плейотропных эффектов. E. Da Pozzo и соавт. (2012) в исследовании *in vitro* сравнивали влияние бемипарина, фондапаринукса и НФГ на клетки-предшественники эндотелия человека и установили, что только бемипарин способен подавлять ангиогенез. Благодаря этому свойству, обнаруженному также в ходе других исследований (O.T. Dogan et al., 2011; A. Vignoli et al., 2011),

бемипарин может оказывать положительный эффект при онкопатологии.

Кроме того, бемипарин обладает антиоксидантными свойствами. Так, J. Garcia-de-la-Asuncion и соавт. (2009) обнаружили более низкие уровни окисленного глутатиона и малонового диальдегида в плазме крови больных, получавших бемипарин, по сравнению с группой плацебо.

В отличие от НФГ бемипарин не повышает секрецию тканевого фактора, однако способен приводить к уменьшению экспрессии эндотелиальными клетками мРНК ингибитора активатора плазминогена-1 (A. Perez-Ruiz et al., 2002). Следует отметить, что по усилению высвобождения и активности ингибитора пути тканевого фактора бемипарин превосходит дальтепарин и НФГ (A.D. Westmuckett et al., 2001; L. Falkon et al., 1998). Указанные свойства, вероятно, повышают антикоагулянтную активность бемипарина по сравнению с НФГ и другими НМГ.

По сравнению с другими ультра-низкомолекулярными гепаринами, например семулопарином, бемипарин оказывает более выраженное влияние на активированное частичное тромбопластиновое время, активированное время свертывания крови, уровень антитромбина, тромбин-индуцированную агрегацию тромбоцитов (W.P. Jeske et al., 2011).

Профилактика и лечение ВТЭ

Бемипарин можно использовать как для профилактики, так и лечения ВТЭ. В ходе ряда исследований были продемонстрированы преимущества препарата в отношении эффективности и переносимости по сравнению с НФГ и некоторыми другими НМГ.

Профилактика ВТЭ в общехирургической практике

В ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования E. Mogeno Gonzalez и соавт. (1996) сравнивали эффективность и безопасность профилактического применения бемипарина 2500 МЕ 1 р/сут и НФГ 5000 МЕ 2 р/сут в течение 7 дней у пациентов, перенесших плановую операцию на органах брюшной полости, с низким или умеренным риском ВТЭ (n=100 в каждой группе). Ни в одной из групп не было отмечено ни одного случая ВТЭ или смерти. Однако в группе НФГ зафиксировано большее количество случаев гемотрансфузии и повторных операций в связи с геморрагическими осложнениями, а также более высокая частота гематомы в области послеоперационной раны. Кроме того, в группе НФГ отмечалось большее количество и больший размер гематомы в месте инъекции по сравнению с группой бемипарина. Только у одного пациента при лечении данным препаратом наблюдалась умеренная тромбоцитопения без клинических проявлений.

Таким образом, в общехирургической практике бемипарин продемонстрировал сопоставимую с НФГ эффективность в снижении частоты ВТЭ и более высокую безопасность в отношении риска развития больших и малых кровотечений.

Профилактика ВТЭ в ортопедической практике

Пациенты, перенесшие ортопедические хирургические вмешательства, относятся к группе высокого риска ВТЭ. В нескольких исследованиях оценивалась эффективность и безопасность бемипарина у данной категории больных.

Navarro-Quilis и др. (2003) показали, что бемипарин более экономически эффективен, чем эноксапарин, для профилактики ВТЭ после эндопротезирования суставов. В этом многоцентровом контролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании принял участие 381 пациент, перенесший тотальное эндопротезирование коленного сустава. Участники были рандомизированы для получения бемипарина 3500 МЕ (первая доза через 6 ч после операции) или эноксапарина 40 мг (первая доза за 12 ч до операции) в течение 10±2 дня. В качестве первичной конечной точки эффективности была выбрана частота симптоматического и/или подтвержденного с помощью флебографии ТГВ в течение 10±2 дня после операции, симптоматической ТЭЛА и смерти от любой причины. Между группами не было обнаружено статистически значимых отличий как по данной комбинированной первичной конечной точке (32,1% в группе бемипарина vs 36,9% в группе эноксапарина), так и по вторичным конечным точкам (отдельная частота дистального и проксимального ТГВ, ТЭЛА), а также по общей частоте кровотечений. В то же время в группе эноксапарина была зафиксирована достоверно более высокая частота гематомы в месте инъекции по сравнению с группой бемипарина (32,5 vs 22,7%, p=0,03). Таким образом, введенные бемипарина через 6 ч после ортопедического хирургического вмешательства оказалось высокоэффективным и безопасным. Стоит уточнить, что во многих странах бемипарин является единственным гепарином, одобренным для послеоперационного начала профилактики ВТЭ.

В ходе многоцентрового открытого проспективного обсервационного исследования, проведенного Otero-Fernandez и соавт. (2008), были проанализированы результаты тромбопрофилактики у 7959 пациентов, перенесших какое-либо ортопедическое вмешательство: гипсовую иммобилизацию нижней конечности (n=2052), эндопротезирование коленного сустава (n=1082), эндопротезирование тазобедренного сустава (n=876), оперативное лечение перелома шейки бедра (n=437), другие операции на нижней конечности (n=1569), артроскопию коленного сустава (n=769), операцию на позвоночнике (n=231). Бемипарин в дозе 3500 МЕ/сут и 2500 МЕ/сут применяли 84,9 и 15,1% больных соответственно. Пациентов наблюдали в среднем в течение 28 дней. Исследование продемонстрировало низкую частоту ВТЭ (0,91%), нефатальных больших кровотечений (0,17%), случаев смерти (0,37%), легкой/умеренной тромбоцитопении (0,51%). Не было зафиксировано ни одного случая фатального кровотечения, кровотечения в жизненно важных органах или кровотечения, требовавшего

повторной операции. Доза бемипарина, сопутствующее лечение (например, нестероидными противовоспалительными препаратами), возраст и ожирение не оказывали влияния на частоту ВТЭ и кровотечений. Результаты данного исследования позволили сделать вывод, что тромбопрофилактика бемипарином в течение 3-4 нед у пациентов травматологического и ортопедического профиля ассоциируется с низкой частотой ВТЭ, кровотечений и других неблагоприятных событий.

Лечение острой ВТЭ и вторичная профилактика

Безопасность и эффективность бемипарина в лечении острой ВТЭ как минимум не уступает НФГ. Кроме того, его можно рассматривать в качестве эффективной альтернативы варфарину для проведения вторичной тромбопрофилактики, в частности, у тех пациентов, которым противопоказано применение антагонистов витамина К, или в тех случаях, когда нет возможности для проведения регулярного лабораторного мониторинга.

В многоцентровом открытом проспективном рандомизированном исследовании V.V. Kakkar и соавт. (2003) сравнивали применение бемипарина и НФГ при остром ТГВ, а затем бемипарина с варфарином в качестве средств длительной вторичной профилактики рецидива ВТЭ. В исследовании приняли участие 378 пациентов, которые были разделены на три группы: первая получала НФГ в течение 7±2 дня, затем проводилась длительная терапия варфарином; вторая применяла бемипарин в течение 7±2 дня в дозе 115 мг/кг/сут, затем — длительно варфарин; третьей группе назначали бемипарин в течение 10 дней 115 мг/кг/сут, затем — длительно бемипарин 3500 МЕ/сут.

На 14 сут терапии данные флебографии указали на уменьшение размера тромба у достоверно большего количества пациентов в группе бемипарина (72 vs 52% в группе НФГ; p=0,004). Через 84 сут наблюдения не было обнаружено каких-либо существенных различий между группами контроля и бемипарина по частоте рецидивов ВТЭ и кровотечений. Таким образом, установлено, что бемипарин в острой фазе ТГВ превосходил НФГ, а в качестве препарата для длительной вторичной профилактики не уступал по эффективности и безопасности варфарину.

В многоцентровом открытом проспективном обсервационном исследовании FLEBUS принимали участие 352 пациента, перенесших первый эпизод ВТЭ и имеющих транзиторные факторы риска. Для вторичной профилактики рецидива ВТЭ им назначали бемипарин 3500 МЕ/сут в течение 3 мес. Как свидетельствуют результаты этого клинического испытания, терапия бемипарином ассоциировалась с низкой частотой рецидивов ВТЭ (только у одного пациента, 0,3%), кровотечений (одно большое и три незначительных, 1,1%) и других нежелательных явлений. Также было установлено, что длительное лечение бемипарином было хорошо принято как пациентами, так и врачами, и не требовало регулярного лабораторного мониторинга.

В ходе еще одного многоцентрового открытого проспективного исследования ESFERA бемипарин сравнивали с антагонистами витамина К у 583 больных, перенесших ВТЭ. В остром периоде все пациенты получали бемипарин, затем часть больных была переведена на варфарин, а часть продолжала принимать

бемипарин (амбулаторно или в условиях стационара). В группе бемипарина за период наблюдения (в среднем 98 дней) была отмечена более низкая частота больших кровотечений (0,4 vs 1,7%; $p=0,047$), малых кровотечений (1,8 vs 6%; $p=0,032$) и в целом неблагоприятных событий (2,9 vs 9,5%; $p=0,007$) по сравнению с группой варфарина. В амбулаторной и стационарной подгруппах пациентов, получавших бемипарин, частота нежелательных явлений была сопоставимой (5,1 vs 7,4%; $p=0,196$). Таким образом, исследование ESFERA продемонстрировало, что бемипарин является более безопасной альтернативой антагонистам витамина К для долгосрочной вторичной профилактики ВТЭ и может успешно применяться в амбулаторных условиях.

Лечение ВТЭ у отдельных подгрупп больных

Благодаря фармакологическим характеристикам бемипарин можно эффективно и безопасно использовать в особых популяциях пациентов, в частности у пожилых лиц, больных с почечной или сердечной недостаточностью, у беременных и детей. Эти пациенты редко включаются в обычные клинические испытания, в связи с чем существует недостаток в соответствующих протоколах лечения.

Результаты клинических исследований показывают, что пациенты пожилого возраста часто не получают адекватную терапию антикоагулянтами ввиду опасений по поводу возможного развития сопутствующих заболеваний и общего состояния здоровья. При принятии решения относительно применения антикоагулянтов врачам не следует переоценивать риск кровотечений у лиц пожилого возраста, хотя во время лечения все же необходим тщательный мониторинг. Более предпочтительными для этой категории больных являются НМГ и фондапаринукс в связи с меньшим риском гепарин-индуцированной тромбоцитопении и кровотечений по сравнению с НФГ. Имеющиеся данные свидетельствуют о безопасности применения бемипарина у пожилых больных, причем без необходимости коррекции дозы как для профилактики, так и для лечения ВТЭ (J. Fontcuberta Voj, 2010).

Использование бемипарина в профилактических дозах является безопасным для пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью, при этом корректировка дозы препарата не требуется (J. Fontcuberta Voj, 2010; M.M. Samama, 2011). На сегодняшний день еще нет данных по его применению у лиц с тяжелой почечной недостаточностью. У этой категории больных в настоящее время может быть безопасно использован НФГ, даже в случае клиренса креатинина <30 мл/мин. Другие НМГ ассоциируются с повышенным риском системного накопления. Фондапаринукс противопоказан при тяжелой почечной недостаточности. Результаты исследований с дабигатраном и ривароксабаном у пациентов с острым коронарным синдромом продемонстрировали, что эти новые пероральные антикоагулянты противопоказаны в случае тяжелой почечной недостаточности.

В 2012 году Американская коллегия торакальных врачей (АССР) представила новое руководство по антитромботической терапии и профилактике тромбозов во время беременности и в послеродовом периоде. По мнению экспертов АССР, при лечении ВТЭ во время беременности предпочтительно отдавать НМГ, а не НФГ. В отношении бемипарина получены положительные данные по его использованию у беременных. Как и другие НМГ, он разрешен для лечения ВТЭ у данной категории пациенток. Применение антикоагулянта должно продолжаться по крайней мере 6 нед после родов и не менее 3 мес после диагностики ВТЭ, без необходимости лабораторного контроля, за исключением женщин из группы высокого риска.

По данным J. Fontcuberta Voj (2010), бемипарин был успешно применен у новорожденного с тромбозом почечной вены, что указывает на потенциальную возможность назначения этого препарата для лечения ВТЭ в педиатрической практике.

Признано, что застойная сердечная недостаточность (ЗСН) ассоциируется с гиперкоагуляцией. У пациентов с ЗСН частота ТГВ при отсутствии тромбопрофилактики составляет от 10 до 22%. В соответствии с рекомендациями АССР (2008) пациенты, госпитализированные в отделения интенсивной терапии с острой ЗСН, должны получать профилактику тромбоэмболических осложнений с помощью НМГ, низких доз НФГ или фондапаринукса (рекомендация класса I, уровень доказательств А).

Оценке эффективности бемипарина при ЗСН было посвящено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное F. De Lorenzo и соавт. (2002). В нем приняли участие 100 больных с ЗСН II-IV функционального класса по классификации NYHA, которым назначали бемипарин в дозе 3500 МЕ/сут или плацебо. Уже через 24 ч были выявлены статистически значимые различия между группами бемипарина и плацебо по динамике концентрации таких гемостатических факторов, как фактор VIIc (-1,7 vs 0,0%; $p=0,04$), D-димер (-14 vs +24,3 нг/мл; $p=0,009$), фрагменты протромбина 1 и 2 (-0,11 vs +0,11 нмоль/л; $p=0,01$) и протеин С (+3,5 vs -4,0%; $p=0,01$). Похожие результаты были получены и к моменту выписки пациентов. Авторы пришли к выводу, что бемипарин эффективно модифицирует гиперкоагуляционное состояние, свойственное больным ЗСН.

Другие показания к применению бемипарина

Результаты проспективного тройного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, проведенного M. Rullan и соавт. (2003), указывают на возможность применения бемипарина при диабетических язвах нижних конечностей. Препарат назначался в стартовой дозе 3500 МЕ/сут в течение 10 дней, а затем 2500 МЕ/сут в течение 3 мес в дополнение к стандартным методам лечения трофических язв. Было показано, что добавление бемипарина обеспечивает более высокую частоту клинического улучшения (уменьшение площади язвы $\geq 50\%$ и/или снижение класса по Вагнеру) по сравнению с применением плацебо в сочетании со стандартной терапией (70,3 vs 45,5%; $p=0,035$).

Кроме того, бемипарин может быть использован в качестве бридж-терапии при необходимости прерывания приема антагонистов витамина К (аценокумарола и варфарина), например, при проведении инвазивных процедур, таких как колоноскопия или гастроскопия. С целью минимизации риска кровотечений прием антагонистов витамина К прекращается за 3-5 дней до процедуры и возобновляется на следующие сутки после ее проведения. На этот период назначаются профилактические дозы НФГ или НМГ. В проспективном открытом обсервационном исследовании M. Constan и соавт. (2007) изучалась возможность применения бемипарина в качестве бридж-терапии у 98 пациентов, принимающих варфарин, во время проведения колоноскопии и/или гастроскопии (всего 103 процедуры). При применении НМГ не было зафиксировано ни одного тромбоэмболического или геморрагического осложнения. Таким образом, это исследование показало, что бемипарин может быть безопасным и эффективным средством для бридж-терапии у пациентов, вынужденных временно прервать прием пероральных антагонистов витамина К для проведения инвазивных процедур.

Связь между злокачественными новообразованиями и тромбозом является хорошо известным фактом, поскольку раковые клетки способны активировать систему гемостаза путем выработки прокоагулянтных факторов и других механизмов. В свою очередь, тромбин способствует пролиферации раковых клеток, ангиогенезу и метастазированию. Все это обуславливает необходимость проведения тромбопрофилактики у онкологических пациентов, особенно у больных высокого риска, перенесших хирургическое вмешательство, получающих химиотерапию или имеющих метастазы.

В обзоре J.M. Walenga и G.H. Lyman (2013) были проанализированы результаты исследований по оценке эффективности и безопасности антикоагулянтов у онкологических больных. Было продемонстрировано, что НМГ способствуют снижению риска развития ВТЭ без существенного повышения риска геморрагических осложнений по сравнению с группой плацебо. В то же время, по данным метаанализа, выполненного Phan и соавт. (2013), применение гепаринов у пациентов с солидным раком приводило к снижению риска ТГВ, однако повышался риск кровотечений.

Бемипарин продемонстрировал не только эффективность, но и безопасность в качестве средства тромбопрофилактики у онкологических пациентов, а также способность подавлять ангиогенез. Кроме того, его преимуществом является однократное применение в сутки, что важно в связи с необходимостью длительного использования.

Целью проспективного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования CANBESURE была оценка эффективности и безопасности краткосрочного и продленного курса послеоперационной тромбопрофилактики бемипарином у больных высокого риска, прооперированных по поводу злокачественных опухолей брюшной полости или таза. Пациенты применяли 3500 МЕ бемипарина подкожно 1 раз/сут в течение 8 дней, а затем были рандомизированы для получения бемипарина или плацебо в течение 20 дополнительных дней. Результаты продемонстрировали, что продление до 4 нед тромбопрофилактики бемипарином (3500 МЕ 1 р/сут) достоверно снижает риск развития ВТЭ без повышения риска геморрагических осложнений по сравнению с 7-дневным курсом. Таким образом, пациенты с онкологическими заболеваниями, перенесшие большие операции, должны получать 4-недельную тромбопрофилактику с целью снижения риска ВТЭ.

В многоцентровом ретроспективном исследовании Valibrea и соавт. (2007) было установлено, что 3500 МЕ/сут является оптимальной дозой бемипарина для профилактики ВТЭ у онкологических больных, перенесших операцию. Применение такой дозы ассоциировалось с более низкой частотой ВТЭ при отсутствии увеличения риска геморрагических осложнений по сравнению с дозой 2500 МЕ/сут. Послеоперационное начало тромбопрофилактики бемипарином было столь же эффективным, как и предоперационное, но отличалось лучшей безопасностью.

Следует еще раз упомянуть о потенциальном противоопухолевом эффекте НМГ, который может обеспечиваться путем различных механизмов, таких как ингибирование пролиферации и индуцирование апоптоза опухолевых клеток, подавление ангиогенеза и ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса, предотвращение метастатического распространения опухоли посредством адгезии злокачественных клеток к эндотелию или белкам экстрацеллюлярного матрикса. В ряде исследований было продемонстрировано, что сочетание НМГ и химиотерапевтических препаратов увеличивает выживаемость онкологических больных. По данным E. Da Pozzo и соавт. (2012), бемипарин оказался

единственным препаратом, способным значительно подавлять ангиогенез в отличие от фондапаринукса и НФГ.

Фармакоэкономическая эффективность бемипарина

Подкожное введение бемипарина демонстрирует большую эффективность в регрессии тромба, чем внутривенное введение НФГ при остром ТГВ. Более высокая эффективность бемипарина способна сократить продолжительность пребывания в стационаре и, соответственно, расходы на лечение пациентов с ТГВ (V.V. Kakkar и соавт., 2003).

В ряде исследований также изучалась фармакоэкономическая эффективность бемипарина в качестве средства профилактики ВТЭ у хирургических больных. Например, в исследовании Belibrea и соавт. (2007) послеоперационный старт тромбопрофилактики бемипарином в дозе 3500 МЕ/сут обеспечивал экономию 909 евро на 1 пациента по сравнению с предоперационным стартом, в основном за счет меньшей продолжительности пребывания в стационаре (9 против 11 дней) и меньшей частоты осложнений.

J. Bonal и R. Gisbert (2000) установили, что благодаря более низкой частоте осложнений со стороны хирургической раны ($p=0,003$) и меньшей кровопотере через дренажи ($p=0,046$) у пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, бемипарин позволяет уменьшить затраты, связанные с пребыванием больных в стационаре.

В исследовании J. Nonogato и соавт. (2004) сравнивалось применение бемипарина и эноксапарина в качестве профилактического средства у пациентов, которым было проведено тотальное эндопротезирование коленного сустава. В течение первых 6 нед после операции прием бемипарина позволил сократить частоту ВТЭ на 42 случая в расчете на 1000 пациентов. В итоге применение бемипарина сэкономило 144,84 евро на каждого пациента по сравнению с эноксапарином.

Navarro-Quilis и соавт. (2003) также продемонстрировали фармакоэкономическое преимущество бемипарина над эноксапарином за счет снижения продолжительности госпитализации.

В исследовании ESFERA длительная терапия бемипарином была сравнима по затратам с кратковременным использованием бемипарина с дальнейшим переходом на антагонисты витамина К. Амбулаторное лечение бемипарином ассоциировалось с более низкими общими затратами по сравнению со стационарным лечением и приводило к экономии 3985 евро на каждого пациента ($p<0,001$).

Фармакоэкономический анализ, проведенный V.V. Kakkar и соавт. (2003), показал, что по сравнению с применением НФГ и пероральных антагонистов витамина К назначение бемипарина позволяет сэкономить 769 евро на одного пациента, если этот НМГ применяется только в остром периоде ТГВ (с дальнейшим переходом на пероральные антагонисты витамина К), и 908 евро, если бемипарин используется и в остром периоде, и для вторичной профилактики.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют сделать вывод о том, что применение бемипарина является более экономически эффективным при профилактике и лечении ВТЭ, чем НФГ и эноксапарин, а также может стать хорошей альтернативой пероральным антагонистам витамина К для длительной вторичной профилактики.

Подготовила Наталья Мищенко

По материалам статьи: Ciccone M.M., Cortese F., Corbo F. et al. Bempiparin, an effective and safe low molecular weight heparin: a review. *Vascul Pharmacol.* 2014 Jul; 62(1): 32-7.