

ЦИБОР

беміпарин

ДРУГА ГЕНЕРАЦІЯ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНИХ ГЕПАРИНІВ¹

Профілактика венозної тромбоемболії з помірним²/високим³ ступенем ризику при оперативних втручаннях

Профілактика венозної тромбоемболії у нехірургічних пацієнтів з помірним²/високим³ ризиком розвитку венозної тромбоемболії

Вторинна профілактика рецидивів венозної тромбоемболії у пацієнтів з тромбозом глибоких вен і перехідними факторами ризику³

Лікування тромбозу глибоких вен, що супроводжується або не супроводжується емболією легеневої артерії, у тяжкій фазі⁴



Інформація про рецептурні лікарські засоби для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціаліста під час проведення конференції.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦИБОР 2500/3500(ЦИБОР 2500/3500)

Склад: Цибор 2500: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 12500 МО антифактора-Ха; 1 попередньо заповнений шприц містить беміпарину натрію 2500 МО (антифактора-Ха/0,2 мл). Цибор 3500: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 17500 МО антифактора-Ха; 1 попередньо заповнений шприц по 0,2 містить беміпарину натрію 3500 МО антифактора-Ха. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Група гепарину. Код АТХ B01A B12. **Клінічні характеристики. Показання.** Цибор 2500: Профілактика венозної тромбоемболії з помірним ступенем ризику при оперативних втручаннях. Профілактика згортання крові в системі екстракорпорального кровообігу при проведенні гемодіалізу. Профілактика венозної тромбоемболії у нехірургічних пацієнтів з помірним ризиком розвитку венозної тромбоемболії. Цибор 3500: Профілактика венозної тромбоемболії з високим ступенем ризику при оперативних втручаннях. Профілактика згортання крові в системі екстракорпорального кровообігу при проведенні гемодіалізу. Профілактика венозної тромбоемболії у нехірургічних пацієнтів з високим ризиком розвитку венозної тромбоемболії. Вторинна профілактика рецидивів венозної тромбоемболії у пацієнтів з тромбозом глибоких вен і перехідними факторами ризику. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до беміпарину натрію, гепарину або до речовин свинячого походження; наявність в анамнезі підтвердженої імунологічно зумовленої гепарином тромбоцитопенії (ПТ) чи підозра на неї; активні кровотечі або підвищений ризик кровотеч зумовлений порушенням згортання крові; тяжкі порушення функції печінки і підшлункової залози; ушкодження або оперативні втручання у ділянці центральної нервової системи, органів зору або органів слуху протягом останніх 2-х місяців; синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВС), що супроводжує гепариніндуковану тромбоцитопенію; гострий бактеріальний ендокардит та підгострий бактеріальний ендокардит; будь-які органічні порушення з високим ризиком кровотеч (наприклад активна пептична виразка, геморагічний інсульт, церебральна аневризма або церебральна неоплазія). **Побічні реакції.** Найчастіше були повідомлення про такі побічні реакції як гематома та/або екімоз у місці ін'єкції, що спостерігалися приблизно у 15 % пацієнтів, які застосовували Цибор. Довготривале застосування гепарину може спричинити розвиток остеопорозу. Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування. **Виробник.** ROVI КОНТРАКТ МЕНЮФЕКЧЕРІНГ, С.Л. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** С/Хуліан Камарію, 35, Мадрид 28037 (Мадрид), Іспанія. **Заявник.** Менаріні Інтернаціонал Оперейшонс Люксембург С.А. **Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.** 1, Авеню де ла Гар, Л-1611 Люксембург, Люксембург. **Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату Цибор 2500 № UA/6624/01/01, Цибор 3500 № UA/6625/01/01 згідно наказу МОЗ від 13.01.2016 № 14.**

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦИБОР (ЦИБОР)

Склад: діюча речовина: 1 мл розчину для ін'єкцій містить беміпарину натрію 25000 МО антифактора-Ха; 1 попередньо заповнений шприц по 0,2 мл містить беміпарину натрію 5000 МО антифактора-Ха; по 0,3 мл містить 7500 МО антифактора-Ха; по 0,4 мл містить 10000 МО антифактора-Ха відповідно. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Група гепарину. Код АТХ B01A B12. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування тромбозу глибоких вен, що супроводжується або не супроводжується емболією легеневої артерії, у тяжкій фазі. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до беміпарину натрію або до гепаринів. Підтверджена тромбоцитопенія або підозра на тромбоцитопенію, що імунологічно обумовлена гепарином, в анамнезі. Активні кровотечі або підвищений ризик кровотеч через порушення згортання крові. Тяжкі порушення функції печінки і підшлункової залози. Ушкодження або оперативні втручання в ділянці нервової системи, органів зору або органів слуху протягом останніх 2 місяців. Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВС) за наявності індукованої гепарином тромбоцитопенії. Гострий бактеріальний ендокардит та затяжний ендокардит. Різні стани з високим ризиком кровотеч, наприклад, активна пептична виразка, геморагічний інсульт, церебральна аневризма або церебральна неоплазія. Хворим, які застосовують гепарин для лікування, а не для профілактики, регіональна анестезія та планове хірургічне втручання протипоказані. **Побічні реакції.** Дуже часто, $\geq 1/10$ випадків, спостерігається: екімоз у місці ін'єкції. Часто, $\geq 1/100$, $\leq 1/10$ випадків, спостерігається: гематома і біль у місці ін'єкції; кровотеча в ділянці шкіри, слизових оболонок, ран, травного тракту, сечостатевого тракту; легке, мінуще підвищення рівня трансаміназ (АСТ, АЛТ) і гама-глутамілтрансферидази. Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування. **Виробник.** ROVI КОНТРАКТ МЕНЮФЕКЧЕРІНГ, С.Л. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** С/Хуліан Камарію, 35, Мадрид 28037 (Мадрид), Іспанія. **Заявник.** Менаріні Інтернаціонал Оперейшонс Люксембург С.А. **Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.** 1, Авеню де ла Гар, Л-1611 Люксембург, Люксембург. **Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату Цибор Р.П. № UA/12257/01/01 згідно наказу МОЗ від 12.05.2016 № 436.**

1. Planès A. Review of bemiparin sodium – a new second-generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. Expert Opin. Pharmacother. 4(9), 1551–1561 (2003).
2. Інструкція для медичного застосування препарату Цибор 2500 № UA/6624/01/01 згідно наказу МОЗ від 13.01.2016 № 14.
3. Інструкція для медичного застосування препарату Цибор 3500 № UA/6625/01/01 згідно наказу МОЗ від 13.01.2016 № 14.
4. Інструкція для медичного застосування препарату Цибор № UA/12257/01/01 згідно наказу МОЗ від 12.05.2016 № 436.

Представництво “Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ”.

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 354-17-17, факс: (044) 354-17-18

UA_ZIB-001-2017_V1_Visual. Затверджено до друку 17.01.2017 р.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

W.S. Richardson, G.G. Hamad, D. Stefanidis и др.

Рекомендации SAGES по профилактике тромбозмемболических осложнений при лапароскопической хирургии



Рекомендации Американского общества гастроинтестинальной эндоскопической хирургии (SAGES), посвященные профилактике венозной тромбозмемболии (ВТЭ) после проведения лапароскопических вмешательств, были опубликованы в 2007 году. Позже, в 2012 году, очень подробное руководство по профилактике ВТЭ, в том числе у пациентов, перенесших различные операции, представила Американская коллегия торакальных врачей (АССР). После тщательного анализа экспертный комитет SAGES принял решение одобрить рекомендации АССР, а не обновлять собственное клиническое руководство.

В руководстве АССР используются системы стратификации риска ВТЭ, предложенные Rogers [3] и Carpi [4], и стратегии тромбозпрофилактики на основе рассчитанного риска. Так, пациентам с очень низким риском развития ВТЭ не показаны ни медикаментозная, ни механическая профилактика. У лиц с низким риском предлагается применять метод интермиттирующей пневматической компрессии. Для пациентов с умеренным риском развития ВТЭ рекомендованы низкомолекулярные гепарины (НМГ), нефракционированный гепарин (НФГ) или механическая профилактика. В случае высокого риска необходимы НМГ или НФГ в сочетании с механической профилактикой эластическими чулками или интермиттирующей пневматической компрессией.

Рекомендации АССР-2012 просты в применении, более подробны и основаны на более убедительных доказательствах, чем рекомендации SAGES-2007, однако они не ориентированы непосредственно на пациентов, перенесших лапароскопическую операцию. Известно, что лапароскопические и открытые операции отличаются степенью риска возникновения ВТЭ. Так, исследование, сравнивавшее частоту ВТЭ после лапароскопического и лапаротомического вмешательства у 138 595 пациентов, показало статистически значимое снижение риска ВТЭ в случае мини-инвазивной хирургии [5].

Что касается отдельных видов вмешательств, то один из метаанализов позволил сделать вывод, что при лапароскопической холецистэктомии рутинное использование медикаментозной профилактики ВТЭ, вероятно, является излишним; авторы предлагают рассматривать ее применение только у пациентов с высоким риском развития ВТЭ [6]. Так, общая частота клинически явного тромбоза глубоких вен (ТГВ) без проведения профилактических мероприятий в этой популяции пациентов составила всего 1,6%. В двух рандомизированных исследованиях, включенных в этот анализ, сообщалось о частоте больших кровотечений; в одном из них не зафиксировано серьезных кровотечений, в другом их частота составила 2% в группе медикаментозной профилактики по сравнению с 3% в группе без медикаментозной профилактики. При использовании систем стратификации риска, предлагаемых рекомендациями АССР, большинство участников этих исследований имели низкий или умеренный риск развития ВТЭ.

Среди пациентов, перенесших лапароскопическую операцию на толстом кишечнике (по поводу онкологической патологии или другого заболевания), отмечено существенное снижение риска возникновения ВТЭ при использовании комбинации интермиттирующей пневматической компрессии и медикаментозной профилактики. Так, в когорте из 3464 пациентов, которым проводилась лапароскопическая колэктомия, риск развития ВТЭ составил 1,7% при левостороннем вмешательстве и 0,5% при правостороннем [7]. В этом исследовании более высокий риск наблюдался у пожилых пациентов, у лиц с более высоким индексом массы тела, стенокардией и послеоперационной инфекцией. При использовании только одного метода профилактики (интермиттирующей пневматической компрессии или медикаментозной профилактики) риск развития ВТЭ оказался почти в два раза выше, чем в случае применения их комбинации. Повышения риска кровотечений отмечено не было. Большинство участников исследования могли быть отнесены в группы умеренного и высокого риска развития ВТЭ по Carpi, поэтому двойная профилактика у них была адекватной.

Оптимальную продолжительность тромбозпрофилактики определяли в рандомизированном

исследовании у 225 пациентов, перенесших лапароскопическую колэктомию в связи с раком толстого кишечника. Частота развития ВТЭ при длительности медикаментозной профилактики в одну неделю составила 9,7% по сравнению с 0% в случае 4-недельного курса. Авторы пришли к выводу, что более длительная медикаментозная профилактика является безопасной и снижает риск ВТЭ по сравнению с недельным курсом [8]. Эти выводы согласуются с рекомендациями АССР, хотя небольшое количество участников в этом единственном исследовании пока не дает возможности строго рекомендовать продленную медикаментозную профилактику этой категории больных.

ВТЭ является актуальной проблемой после бариатрических вмешательств, однако в этой популяции пациентов пока проведено небольшое количество рандомизированных контролируемых исследований по оценке эффективности и безопасности тромбозпрофилактики. Следует отметить, что большинство пациентов, которым показана бариатрическая хирургия, имеют множественные факторы риска ВТЭ и, следовательно, как минимум умеренный риск в послеоперационном периоде. Метаанализ 19 исследований с участием в общей сложности 3991 пациента показал, что среди лиц с морбидным ожирением, которым проведена лапароскопическая бариатрическая операция, частота тромбозмемболии легочной артерии (ТЭЛА) при проведении медикаментозной профилактики ВТЭ в фиксированной дозе составляет 0,5%, а частота возникновения симптоматической ВТЭ при химиопрофилактике с расчетом дозы на основании массы тела — 0,6% [9]. Риск ВТЭ после лапароскопических операций ниже, чем в случае открытых вмешательств (0,34 vs 1,54%) [10]. Согласно руководству АССР у этой категории пациентов рекомендуется использовать НМГ, НФГ или механическую профилактику [2]. Консенсуса по выбору препарата, дозы, режима и продолжительности медикаментозной профилактики пока нет. Дозирование средств фармакологической тромбозпрофилактики у пациентов, перенесших бариатрическую операцию, — сложная задача, поскольку расчет дозы по массе тела может привести к чрезмерной антикоагуляции и кровотечению. В некоторых исследованиях использовались уровни анти-Ха-активности для оценки адекватности антикоагуляции, однако его целевые уровни не обязательно предсказывают снижение риска ВТЭ. Руководство АССР рекомендует консультацию клинического фармаколога для определения дозы у пациентов с ожирением [2].

Применение съемного кава-фильтра ранее рекомендовалось пациентам, перенесшим бариатрические операции, с высоким риском развития ВТЭ (ИМТ >60 кг/м², тяжелая легочная гипертензия, ВТЭ в анамнезе) [11]. Однако более поздние данные свидетельствуют против профилактического использования кава-фильтров у этой категории больных. Так, у пациентов, которым был установлен кава-фильтр после шунтирования или банджирования желудка, было отмечено повышение риска развития ТГВ, увеличение продолжительности пребывания в стационаре и смертности по сравнению с группой больных, которым были проведены такие же бариатрические операции, но не устанавливали кава-фильтр [12]. Метаанализ, посвященный оценке эффективности и безопасности профилактической установки кава-фильтров после бариатрических операций, показал повышение риска развития ТГВ в 3 раза, в то время как рост смертности не был статистически значимым [13]. С кава-фильтрами ассоциируются долгосрочные

неблагоприятные последствия [14], но большинство фильтров никогда не извлекаются [15].

Таким образом, у всех хирургических пациентов должен быть оценен риск ВТЭ и рассмотрен вопрос тромбозпрофилактики из-за вероятности появления летальных тромбозмемболических осложнений. Эксперты SAGES одобрили рекомендации АССР с несколькими оговорками. Во-первых, к настоящему времени проведено очень мало проспективных рандомизированных исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности профилактики ВТЭ после мини-инвазивных вмешательств. Лапароскопические операции не представлены в двух системах стратификации риска развития ВТЭ, предложенных в рекомендациях АССР. При выборе препарата для тромбозпрофилактики и его дозы у послеоперационных пациентов следует обязательно учитывать риск кровотечений, возникающих в результате чрезмерной антикоагуляции. Оптимальный препарат, дозы, режим и продолжительность фармакологической тромбозпрофилактики после лапароскопических вмешательств еще не определены. Индивидуальные специфические факторы риска ВТЭ, сопутствующие заболевания и тип вмешательства должны учитываться в тех случаях, когда в клиническом руководстве нет конкретных рекомендаций.

Литература

1. Society of American Gastrointestinal & Endoscopic Surgeons Guidelines Committee. Guidelines for deep venous thrombosis prophylaxis during laparoscopic surgery. Surg Endosc. 2007; 21 (6): 1007-9.
2. Gould M.K., Garcia D.A., Wren S.M., Karanicolas P.J., Arcelus J.I., Heit J.A., et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141 (2 Suppl): e227S-77S.
3. Rogers S.O.Jr., Kilaru R.K., Hosokawa P., Henderson W.G., Zinner M.J., Khuri S.F. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. J Am Coll Surg. 2007; 204 (6): 1211-21.
4. Caprini J.A. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. Am J Surg. 2010; 199 (1 Suppl): S3-10.
5. Nguyen N.T., Hinojosa M.W., Fayad C., Varela E., Konyalian V., Stamos M.J., et al. Laparoscopic surgery is associated with a lower incidence of venous thromboembolism compared with open surgery. Ann Surg. 2007; 246 (6): 1021-7.
6. Rondelli F., Manina G., Agnelli G., Becattini C. Venous thromboembolism after laparoscopic cholecystectomy: clinical burden and prevention. Surg Endosc. 2013; 27 (6): 1860-4.
7. Henke P.K., Arya S., Pannucci C., Kubus J., Hendren S., Engelsbe M., et al. Procedure-specific venous thromboembolism prophylaxis: a paradigm from colectomy surgery. Surgery. 2012; 152 (4): 528-34; discussion 34-6.
8. Vedovati M.C., Becattini C., Rondelli F., Boncompagni M., Camporese G., Balzarotti R., et al. A randomized study on 1-week versus 4-week prophylaxis for venous thromboembolism after laparoscopic surgery for colorectal cancer. Ann Surg. 2014; 259 (4): 665-9.
9. Becattini C., Agnelli G., Manina G., Noya G., Rondelli F. Venous thromboembolism after laparoscopic bariatric surgery for morbid obesity: clinical burden and prevention. Surgery for obesity and related diseases: official journal of the American Society for Bariatric Surgery. 2012; 8 (1): 108-15.
10. Winegar D.A., Sherif B., Pate V., DeMaria E.J. Venous thromboembolism after bariatric surgery performed by Bariatric Surgery Center of Excellence Participants: analysis of the Bariatric Outcomes Longitudinal Database. Surgery for obesity and related diseases: official journal of the American Society for Bariatric Surgery. 2011; 7 (2): 181-8.
11. Sapala J.A., Wood M.H., Schuhknecht M.P., Sapala M.A. Fatal pulmonary embolism after bariatric operations for morbid obesity: a 24-year retrospective analysis. Obesity surgery. 2003; 13 (6): 819-25.
12. Li W., Gorecki P., Semaan E., Briggs W., Tortolani A.J., D'Ayala M. Concurrent prophylactic placement of inferior vena cava filter in gastric bypass and adjustable banding operations in the Bariatric Outcomes Longitudinal Database. J Vasc Surg. 2012; 55 (6): 1690-5.
13. Kaw R., Pasupuleti V., Wayne Overby D., Deshpande A., Coleman C.I., Ioannidis J.P., et al. Inferior vena cava filters and postoperative outcomes in patients undergoing bariatric surgery: a meta-analysis. Surgery for obesity and related diseases: official journal of the American Society for Bariatric Surgery. 2014; 10 (4): 725-33.
14. Nicholson W., Nicholson W.J., Tolerico P., Taylor B., Solomon S., Schryver T., et al. Prevalence of fracture and fragment embolization of Bard retrievable vena cava filters and clinical implications including cardiac perforation and tamponade. Arch Intern Med. 2010; 170 (20): 1827-31.
15. Karmy-Jones R., Jurkovich G.J., Velmahos G.C., Burdick T., Spaniolas K., Todd S.R., et al. Practice patterns and outcomes of retrievable vena cava filters in trauma patients: an AAST multicenter study. J Trauma. 2007; 62 (1): 17-24; discussion — 5.

W.S. Richardson, G.G. Hamad, D. Stefanidis et al.
SAGES VTE prophylaxis for laparoscopic surgery guidelines:
an update. Surg Endosc (2017) 31: 501-503.

Реферативный перевод с англ. Натальи Мищенко

