

# Бемипарин — оптимальное решение для профилактики и лечения тромбоземболических осложнений

**Гепарины, особенно низкомолекулярные (НМГ), играют огромную роль в лечении и профилактике венозных тромбоземболических осложнений. В данной публикации представлен обзор наиболее интересных докладов, прозвучавших на специальной конференции, посвященной 10-летию изучения и клинического применения бемипарина — НМГ II поколения. Это мероприятие проходило под эгидой Испанского общества ортопедической хирургии и травматологии (SECOT), Испанского общества тромбоза и гемостаза (SETH) и Испанского общества ангиологии и сосудистой хирургии (SEACV) 18-19 сентября 2009 года в г. Гранаде (Испания).**

Об основных преимуществах и отличиях бемипарина от других НМГ, а также о современных возможностях антикоагулянтной терапии рассказал ученый с мировым именем — директор Института по изучению тромбозов (г. Лондон, Великобритания), профессор **Vijay Kakkar** в докладе «Вторая генерация НМГ».



Тромбоземболия легочной артерии (ТЭЛА) ежегодно становится причиной смерти около 300 тыс. человек в США и не меньшего количества в странах Западной Европы. Венозные тромбоземболии (ВТЭ) — тромбозы глубоких (ТГВ) и ТЭЛА — являются одной из наиболее частых причин смерти у госпитализированных пациентов и одной из наиболее предотвратимых причин госпитальной летальности. При этом наиболее часто встречается бессимптомное развитие ВТЭ, первые клинические проявления которых может быть уже в виде фатальных ТЭЛА. Поэтому прежде всего профилактика ВТЭ, ранняя диагностика и своевременное начало терапии осложнений являются залогом снижения госпитальной летальности.

Для проведения эффективной профилактики ВТЭ необходимо выделение групп риска их развития. Риск развития ТГВ наиболее высок при повреждениях позвоночника (60-80%), тяжелых травмах (40-80%), особенно нижних конечностей и политравме, после операций по поводу перелома шейки бедра (40-60%) и у пациентов отделений интенсивной терапии (до 80%). Умеренный риск ТГВ отмечается при инсульте (20-50%), нейрохирургических, больших урологических, гинекологических и абдоминальных операциях (15-40%), реже ТГВ развивается при проведении малых операций и у пациентов отделений терапевтического профиля (10-20%).

От степени риска развития ТГВ зависит профилактическая тактика. При низком риске специфическая тромбопрофилактика не требуется, необходимы только ранняя мобилизация больных и максимально быстрое их переводение на амбулаторный этап лечения. При средней степени риска рекомендуется применять НМГ, нефракционированный гепарин (НФГ) в низких дозах 2-3 р/сут или фондапаринукс, а также механические методы профилактики; при высоком риске — НМГ в высоких профилактических дозах, фондапаринукс, антагонисты витамина К (целевое значение МНО — 2-3) в комбинации с механическими методами профилактики.

Основными недостатками НФГ являются узкое терапевтическое окно (высокий риск кровотечений), короткий период полувыведения, низкая биодоступность при подкожном введении и необходимость тщательного мониторинга показателей свертываемости крови. Значительно лучшими фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками обладают НМГ.

Особое место в схемах лечения и профилактики ВТЭ занимает НМГ II поколения бемипарин, особенности химического строения которого обуславливают его уникальные фармакологические свойства. Так, бемипарин обладает наименьшей средней

молекулярной массой среди всех имеющихся сегодня НМГ — 3600 Да (рис. 1), а процентное содержание полисахаридных цепей с молекулярной массой менее 6000 Да в бемипарине является наивысшим среди НМГ и составляет 85% (чем больше их количество, тем менее выражено ингибирование тромбоза тромбина и ниже риск кровотечений) (рис. 2). Наименьший вес, наиболее высокий процент цепей с молекулярной массой <6000 Да обеспечивают наивысшее соотношение анти-Ха/анти-IIa факторной активности бемипарина — 8:1, что позволяет отнести его ко второму поколению НМГ (Kakkar, 2000).

Антитромботический эффект бемипарина обусловлен в основном его анти-Ха активностью, однако он может модулироваться и другими факторами, например влиянием на секрецию эндотелием ингибитора пути тканевого фактора коагуляции (TFPI), обладающего выраженными антикоагулянтными свойствами. Показано, что бемипарин в большей степени, чем НФГ и дальтепарин, повышает высвобождение и активность TFPI (A.D. Westmuckett et al., 2001). Для бемипарина, применяемого в лечебных дозах, также характерны и профибринолитические свойства за счет увеличения высвобождения активатора плазминогена I типа (A. Gomez-Outes et al., 2006).

Появление бемипарина позволило разработать и внедрить новую схему профилактики ВТЭ — послеоперационного старта. Такой режим тромбопрофилактики уменьшает интраоперационную кровопотерю при сопоставимом с дооперационным началом введения НМГ превентивации ВТЭ.

Отдельное место НМГ отводится при пролонгированной тромбопрофилактике. Так, НМГ могут быть эффективной альтернативой пероральным антагонистам витамина К (АВК) при необходимости длительного применения антикоагулянтов (вторичная профилактика ВТЭ). Так, в исследовании J.W. Eikelboom и соавт. (2001) продленная тромбопрофилактика НМГ после выписки из стационара позволила сократить частоту ТГВ при тотальном протезировании коленного сустава на 28%, а при протезировании тазобедренного сустава — в 3 раза. Похожие результаты были получены и при проведении продленного курса тромбопрофилактики бемипарином (4 нед) при хирургических вмешательствах по поводу онкопатологии — снижение больших ВТЭ на 82%, всех ВТЭ — на 40% (рис. 3).

НМГ, в том числе и бемипарин, продемонстрировали себя как эффективные и безопасные лекарственные средства для профилактики ВТЭ у пациентов стационаров не только хирургического, но и терапевтического профиля (исследования MEDENOX, PREVENT, ARTEMIS и др.).

Что касается лечения ВТЭ, то доказано, что начальная антикоагулянтная терапия позволяет сократить частоту фатальных случаев ТЭЛА, осложнений, ассоциирующихся с острым тромбозом вен нижних конечностей или ТЭЛА, снизить риск рецидива ВТЭ и поздних осложнений. Наибольшие успехи в начальной терапии острой ВТЭ достигнуты при использовании НМГ.

НМГ в отличие от НФГ можно применять не только в стационаре, но и в амбулаторных условиях, так как терапия НМГ более удобна (подкожное введение один или два раза

в сутки без необходимости мониторинга показателей коагуляции, за исключением пациентов с тяжелой почечной недостаточностью).

Необходимо отметить, что ВТЭ следует считать скорее хроническим, чем острым заболеванием. Риск рецидива после острого эпизода ВТЭ остается очень высоким в течение 6-12 мес, и даже в течение последующих 5 лет он составляет 25%, 10 лет — 30%. В случае рецидивирующего ТГВ существенно повышается вероятность развития посттромботического синдрома. Смертность при рецидивирующей ВТЭ составляет 4-9% (Z. Tienan et al., 2009). Эффективность длительной антикоагулянтной терапии в профилактике рецидивов ВТЭ показана в исследовании S. Schulman и соавт. (1995).

Так, в группе, где терапия была продолжена до 12 и до 24 мес, частота рецидивов была в 2 раза ниже, чем в группе 6-месячного курса. Похожие результаты получены и в исследовании G. Agnelli и соавт. (2001), в котором пациенты после первого эпизода идиопатического ТГВ получали антикоагулянты в течение 3 мес или года. Существенная разница в частоте рецидивов между группами сохранялась в течение 2 лет наблюдения. Имеющиеся сегодня данные по вторичной тромбопрофилактике ВТЭ с применением бемипарина показывают, что этот препарат является не менее эффективной альтернативой АВК (V. Kakkar, 2003; R. Lecumberri, 2006; Santamaria et al., 2006).

Представитель украинской делегации на данной конференции — **заведующий кафедрой анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, член-корреспондент АМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Ильич Черний** прокомментировал наиболее интересные доклады по доказательной базе бемипарина в хирургической и терапевтической практике.

— Уникальные свойства, эффективность и безопасность бемипарина в лечении и профилактике ВТЭ были продемонстрированы в целом ряде экспериментальных и клинических исследований, общее

количество участников которых на сегодня достигло 12,5 тыс. человек, а клинический опыт применения бемипарина перешагнул за 8 млн пациентов.

Эффективность и безопасность бемипарина по сравнению с НФГ была доказана у пациентов с умеренным и высоким риском ВТЭ. В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании M. Gonzalez и соавт. (1996) сравнивали эффективность бемипарина в дозе 2500 МЕ и НФГ 5000 МЕ дважды в сутки у пациентов с умеренным риском ВТЭ при проведении абдоминальных операций. Ни в одной из групп не было зарегистрировано ни одного случая ТГВ и ТЭЛА. Кровотечения, необходимость в трансфузионной терапии и проведении повторных операций вследствие кровотечения, образование гематом в области послеоперационной раны отмечались достоверно реже в группе бемипарина. В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании V.V. Kakkar и соавт. (2000) было показано преимущество бемипарина по сравнению с НФГ у пациентов с высоким риском ВТЭ — при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава.



Рис. 1.

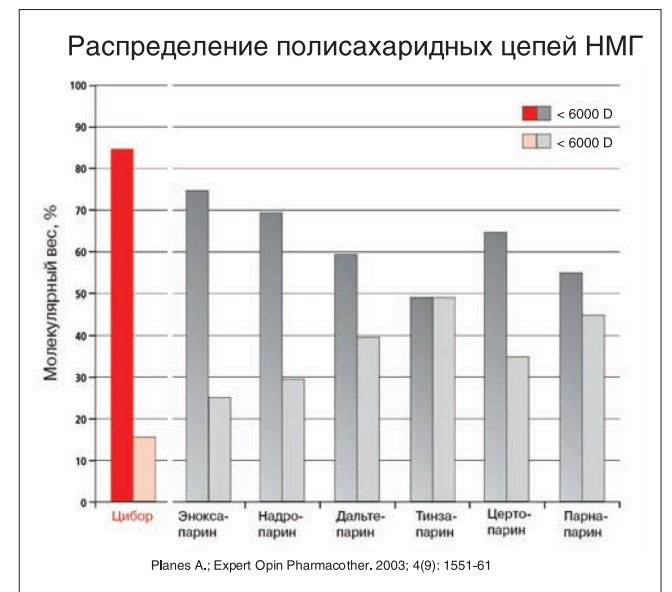


Рис. 2.

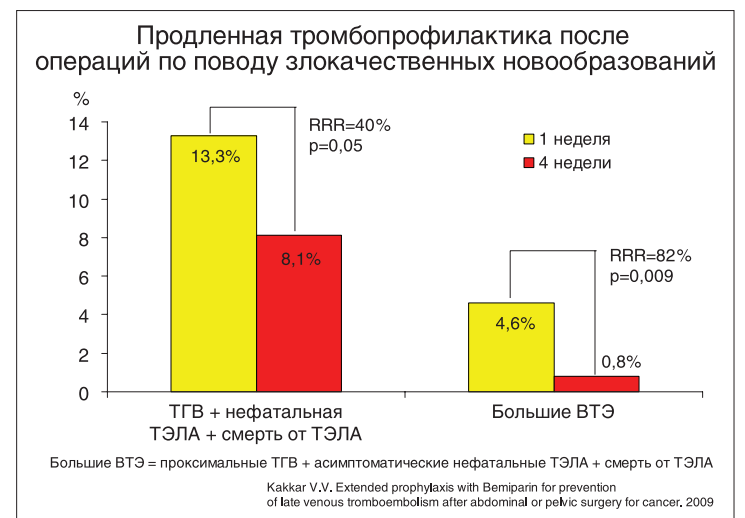


Рис. 3.



Применение бемипарина в дозе 3500 МЕ п/к 1 р/сут (первое введение — за 2 ч до операции) позволило достоверно ( $p=0,03$ ) снизить частоту ТГВ по сравнению с применением НФГ — с 18,7 до 7,2%, при этом не

было достоверной разницы между группами по частоте больших кровотечений.

Эффективность бемипарина при послеоперационном старте была показана в пилотном исследовании (A. Planes, 2001), в котором этот препарат назначали в дозе 3500 МЕ 1 р/сут п/к пациентам после проведенного тотального протезирования тазобедренного сустава. Первую дозу бемипарина вводили через 6 ч после завершения операции. Контроль за эффективностью проводили с помощью венографии. Частота ТГВ составила 7,02%, что было сопоставимым с предоперационным стартом в исследовании V.V. Kakkar.

Последующие исследования доказали преимущества послеоперационного старта тромбопрофилактики бемипарином. В рандомизированном сравнительном исследовании у пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование коленного сустава, бемипарин применялся в дозе 3500 МЕ п/к 1 р/сут, первая доза вводилась через 6 ч после завершения операции, во второй группе назначался эноксапарин 40 мг 1 р/сут (первое введение за 12 ч до операции) (A. Navarog-Quilis et al., 2003). Частота негативных событий, таких как проксимальный ТГВ, ТЭЛА и связанные с ВТЭ фатальные случаи, была достоверно выше в группе эноксапарина (5,4%) по сравнению с бемипарином (1,8%,  $p=0,02$ ). Частота симптомной ВТЭ составила соответственно 4,2 и 1,2% ( $p=0,032$ ). Достоверно реже в группе бемипарина по сравнению с эноксапарином отмечались гематомы и другие местные нежелательные реакции (22,7 vs 32,5%,  $p=0,03$ ).

В докладе профессора J.I. Abad были представлены результаты многоцентрового исследования по оценке эффективности и безопасности послеоперационного начала тромбопрофилактики бемипарином в условиях повседневной клинической практики. В исследовании приняли участие врачи и пациенты 23 медицинских центров Испании. Всем 1009 больным, которым выполнялось тотальное протезирование коленных или тазобедренных суставов, первая доза бемипарина вводилась через 6 ч после операции. Послеоперационный старт тромбопрофилактики позволял госпитализировать пациентов в день операции в 29,3% случаев, что сократило расходы на лечение и пребывание в стационаре. Что касается результатов тромбопрофилактики, то среди всей популяции пациентов отмечено только 3 случая ТГВ (0,3%) и ни одного случая ТЭЛА. Частота больших кровотечений составила 1,39%, при этом не было ни одного случая спинальной гематомы или фатального кровотечения. Приведенные результаты по сравнению с другими исследованиями с применением НМГ свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности бемипарина.

Еще большая когорта пациентов, которым выполнялись плановые ортопедические операции или оперативные вмешательства по поводу переломов костей нижних конечностей и/или таза ( $n=7959$ ), была включена в многоцентровое проспективное исследование Otero-Fernandez (2008). Средняя продолжительность тромбопрофилактики бемипарином в этом исследовании составила 28 дней. Препарат назначали 84,9% пациентов в дозе 3500 МЕ/сут (высокий риск ВТЭ) и 15,1% больных в дозе 2500 МЕ/сут (умеренный риск). Частота ВТЭ составила всего 0,91% (в том числе 7 случаев проксимального ТГВ, 50 — дистального ТГВ, 4 — нефатальной ТЭЛА); частота кровотечений — 4,74% (преимущественно кровотечения из послеоперационной раны);

больших кровотечений, требовавших отмены антикоагулянта, — 0,17%. Не зафиксировано ни одного случая фатального кровотечения, кровотечения в жизненно важных органах или кровотечения, требовавшего повторного проведения операции. 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 нежелательных явлений.

Что касается оптимальных сроков начала тромбопрофилактики бемипарином при ортопедических операциях, объединенный анализ результатов 5 рандомизированных исследований ( $n=1759$ ), в которых в качестве объективного контроля использовалась венография или ультразвуковое исследование, показал, что введение первой дозы препарата через 6 ч после завершения операции ассоциируется с более низкой (на 50%) частотой серьезных нежелательных событий по сравнению с предоперационным началом тромбопрофилактики (3,01 vs 6,04%;  $OR=0,50$ ;  $p=0,05$ ) (A. Gomez-Outes et al., 2008).

Известно, что приблизительно 25% всех случаев ВТЭ в стационарах приходится на больных нехирургического профиля. Более 10% госпитальных смертей связано с ТЭЛА, при этом 75% из них — у пациентов отделений терапевтического профиля. Наиболее высокий риск ВТЭ отмечается у лиц пожилого и старческого возраста.

Эффективность бемипарина в профилактике ВТЭ у пациентов отделений терапевтического профиля и гериатрических центров показана в нескольких исследованиях. В одном из них — исследовании ANCIANOS — принимали участие 507 пожилых больных нехирургического профиля с высоким риском ВТЭ (сердечная недостаточность, острая дыхательная недостаточность, ревматические, цереброваскулярные, острые инфекционные заболевания и др.). Было показано, что применение бемипарина в течение  $30 \pm 3$  дня в дозе 3500 МЕ/сут позволяет существенно сократить частоту случаев ВТЭ (до 0,6%, при этом ни одного случая ТЭЛА зарегистрировано не было). Частота нежелательных реакций на фоне применения бемипарина, несмотря на пожилой возраст пациентов, была очень низкой, в том числе больших кровотечений — 0,4%, малых — 2,6% (половина из них — небольшие гематомы) (L. Rodriguez-Manas et al., 2007).

В многочисленных исследованиях было показано, что в лечении острого ТГВ НМГ как минимум не уступают НФГ, а возможно, и превосходят его. Сравнению бемипарина с НФГ при остром ТГВ, а также оценке эффективности и безопасности длительной терапии препаратом при данном заболевании (как альтернативы пероральным АВК), было посвящено международное открытое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах (V.V. Kakkar et al., 2003). В нем приняли участие 378 пациентов с острым симптомным ТГВ, которым назначали три различные схемы лечения:

- группа А — НФГ  $7 \pm 2$  дня, затем длительная терапия варфарином;
- группа В — бемипарин  $7 \pm 2$  дня в дозе 115 мг/кг/сут, затем длительно варфарин;
- группа С — бемипарин 10 дней 115 мг/кг/сут, затем длительно бемипарин 3500 МЕ/сут.

К 14-му дню лечения количество пациентов, у которых отмечено клинически значимое уменьшение размера тромба по данным флебографии, составило 52% в группе А, 72% — в группе В и 72% — в группе С. Эффективность терапии острого ТГВ у больных, получавших бемипарин, была достоверно ( $p=0,004$ ) выше по сравнению с пациентами, принимавшими НФГ. На 84-й день наблюдения частота частичной или полной реканализации пораженной вены (по данным флебографии или доплерографии) в группах А, В, С составила 75,3; 79,8 и 81,5% соответственно. Показатели смертности, частота ВТЭ, кровотечений были сопоставимы во всех группах. Таким образом, бемипарин в острой фазе лечения ТГВ превосходит

НФГ, а в качестве препарата для длительной терапии (вторичной профилактики) не уступает по эффективности варфарину.

Для оценки эффективности и безопасности применения бемипарина для вторичной профилактики ТГВ (длительной терапии ТГВ) было проведено еще одно обсервационное проспективное исследование FLEBUS, в котором бемипарин в дозе 3500 МЕ/сут назначали пациентам, перенесшим первый эпизод ВТЭ ( $n=445$ ). Курс лечения составлял  $90 \pm 7$  дней. В течение 3 мес применения бемипарина был зарегистрирован только 1 случай рецидива ВТЭ (0,3%, проксимальный ТГВ), в течение всего периода наблюдения (180 дней) — 4 случая (1,1%, 2 проксимальных и 2 дистальных ТГВ). Ни одного случая ТЭЛА и ни одного летального случая ВТЭ зафиксировано не было. Частота больших кровотечений на фоне бемипарина составила 0,3%, малых — 0,9%. В течение периода наблюдения после отмены антикоагулянта зафиксировано 4 дополнительных случая малых кровотечений, не связанных с приемом бемипарина. Ни один из 5 летальных случаев за весь период исследования также не был связан с антикоагулянтной терапией. Таким образом, результаты этого исследования подтвердили, что применение бемипарина в фиксированной дозе 3500 МЕ в течение 3 мес является эффективным и безопасным методом вторичной профилактики у лиц, перенесших первый эпизод ВТЭ (R. Lecumberri et al., 2006).

Об особенностях применения антикоагулянтов и антиагрегантов при проведении регионарной анестезии рассказал ассистент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, кандидат медицинских наук Юрий Леонидович Кучин.



— Широкое применение препаратов, препятствующих свертыванию крови (антиагрегантов, антикоагулянтов), у пациентов, подвергающихся оперативным вмешательствам,

является серьезным вызовом для анестезиологов и требует очень взвешенного подхода к выбору метода анестезии.

При проведении нейроаксиальной блокады или периферической блокады в зонах, где невозможна механическая компрессия, у больных, которые принимают препараты, влияющие на систему свертывания крови, необходима особая осторожность и соблюдение ряда принципиальных правил. Наибольший риск отмечается при проведении нейроаксиальной (спинальной или эпидуральной) анестезии с катетеризацией.

Частота развития геморрагических осложнений (прежде всего спинальной гематомы) при проведении нейроаксиальной анестезии относительно невелика (в среднем 1:100 000), но возрастает до 1:8000 и менее при сочетании приеме с ацетилсалициловой кислотой, а также при использовании эпидурального катетера по сравнению с одномоментной эпидуральной или спинальной анестезией. Эти осложнения в большинстве случаев имеют катастрофические последствия для больного в виде необратимых неврологических нарушений, приводящих к инвалидизации.

Возможность для предотвращения тяжелых осложнений при проведении регионарной анестезии у пациентов, принимающих антикоагулянты, антиагреганты и другие препараты, влияющие на свертывающую систему крови, существуют, причем одним из наиболее простых методов предупреждения осложнений является соблюдение безопасных интервалов между введением препарата и проведением нейроаксиальной анестезии.

Согласно современным руководствам по проведению послеоперационной тромбопрофилактики при применении НМГ и введении нейроаксиальной анестезии необходимо придерживаться следующих правил:

- последнее введение НМГ — за 10-12 ч до оперативного вмешательства;
- если НМГ вводился в лечебной, а не в профилактической дозе, операцию проводят не ранее чем через 24 ч;
- послеоперационное введение НМГ — не менее чем через 4 ч после завершения операции/извлечения катетера;
- если манипуляция была травматичной, введение НМГ следует отложить на 12 ч;
- послеоперационное введение НМГ — не менее чем через 6 ч после завершения операции и 4 ч после извлечения катетера.

Кроме того, стратегия нейроаксиальной анестезии должна базироваться на фармакокинетических свойствах применяемого антикоагулянта, включая время достижения максимальной концентрации, время полувыведения и режим дозирования. Нейроаксиальная блокада или удаление эпидурального (спинального) катетера не должны осуществляться ранее чем через 2 периода полувыведения препарата. У пациентов, принимающих АСК, более предпочтительно послеоперационное начало тромбопрофилактики, так как в данном случае риск развития спинальной гематомы ниже.

Непрямые антикоагулянты (АВК) отмечают за 4-5 дней до оперативного вмешательства, переводя пациентов на НМГ в высоких профилактических дозах (так называемая bridging therapy); оперативное вмешательство можно проводить после достижения значений МНО  $< 1,5$ , при этом перерыв между последней введенной дозой НМГ должен составлять 10-12 ч.

Фондапаринукс при проведении нейроаксиальной анестезии с катетером можно вводить только спустя 12 ч после его извлечения, при проведении общей анестезии или одномоментной регионарной анестезии (без катетера) — через 6 ч.

После выполнения атравматичной одномоментной нейроаксиальной анестезии первую дозу ривароксабана можно вводить через 6-8 ч после операции, перед операцией препарат применяют не менее чем за 18 ч.

Что касается антиагрегантов, то до проведения регионарной анестезии необходимо временно отменить клопидогрель (за 7 дней), тиклопидин (за 10-14 дней) и ингибиторы GР IIb/IIIa (за 2-6 ч), в то время как для применения АСК в виде монотерапии (без НМГ) и нестероидных противовоспалительных препаратов никаких ограничений нет.

При блокаде периферических нервов в зоне, в которой невозможна механическая компрессия, рекомендации по применению антикоагулянтов и антиагрегантов аналогичны таковым при нейроаксиальной анестезии, хотя риск геморрагических осложнений при периферической блокаде значительно ниже.

Таким образом, большинство пациентов при проведении оперативных вмешательств нуждаются в медикаментозной тромбопрофилактике (НМГ, НФГ, пентасахариды, пероральные АВК). Но следует помнить, что применение этих препаратов повышает риск геморрагических осложнений при проведении регионарной анестезии. Предупредить развитие данных осложнений позволяет соблюдение безопасных интервалов между введением антикоагулянта или дезагреганта и проведением анестезии. Безопасный период специфичен для каждого лекарственного средства и базируется на особенностях фармакокинетики.

Оптимальным препаратом для профилактики послеоперационной ВТЭ можно считать бемипарин, обладающий высокой эффективностью и отличным профилем безопасности. Это единственный НМГ, который можно начинать применять в послеоперационном периоде (в случае регионарной анестезии — через 6 ч после операции) и вводить всего 1 р/сут, что минимизирует риск развития спинальных гематом.

Подготовила Наталья Мищенко

