

# Бемипарин в профилактике венозных тромбоэмболических осложнений периоперационного периода

Н.П.Шень, В.В.Логвиненко, П.Б.Василенко  
Тюменский государственный медицинский  
университет, Тюмень  
Областная клиническая больница №1,  
Тюмень  
Областная клиническая больница №2,  
Тюмень

Тромбоз глубоких вен и легочная эмболия являются одними из наиболее частых осложнений послеоперационного периода, способных привести к значительной заболеваемости и смертности. Применение низкомолекулярных гепаринов в периоперационном периоде сегодня является золотым стандартом. Тем не менее, имеются противоречивые мнения, касающиеся как эффективности, так и безопасности различных низкомолекулярных гепаринов. Настоящий обзор позволяет сделать заключение о хорошем профиле безопасности бемипарина и дает возможность рекомендовать его как эффективный препарат для монотерапии и в схемах мультиmodalной тромбопрофилактики и лечения тромбоэмболических осложнений у пациентов хирургического профиля, в том числе и у больных высокого риска.

**Ключевые слова:** бемипарин, тромбоз, тромбоземболия, тромбопрофилактика, хирургические пациенты.

## Bemiparin in the Prevention of Venous Thromboembolic Complications during the Perioperative Period

N.P.Shen, V.V.Logvinenko, P.B.Vasilenko  
Tyumen State Medical University, Tyumen  
Regional Clinical Hospital No.1, Tyumen  
Regional Clinical Hospital No.2, Tyumen

The thrombosis of deep veins and pulmonary embolism are some of the most frequent complications of postoperative period, which can lead to significant morbidity and mortality. The use of low-molecular heparins in the surgery is today a gold standard. Nevertheless, there are conflicting opinions concerning both the effectiveness and safety of various low molecular weight heparins. This review makes it possible to draw a conc-

clusion about a good profile of safety of bemiparin and makes it possible to recommend it as effective preparation for the preventive maintenance and treatment of thromboembolic complications in the patients of surgical profile, including the high-risk patients.

**Keywords:** bemiparin, thrombosis, thromboembolism, treatment of thromboembolic complications, surgical patients.

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) и легочная эмболия (ЛЭ), называемые также венозными тромбоземболиями (ВТЭ) являются одними из наиболее частых осложнений послеоперационного периода, способных привести к значительной заболеваемости и смертности, но также могут отмечаться и без хирургического вмешательства при наличии факторов риска [17, 23]. Классическая триада Вирхова, остающаяся актуальной для активации тромбообразования и по сей день, включает в себя венозную застой, повреждение стенки сосуда и состояние гиперкоагуляции. Такие условия могут складываться при динамичном положении пациента в ближайшем послеоперационном периоде или продолжительном пребывании в одной позе, вызывающей застой венозной крови. Активация коагуляции может происходить как при наличии в организме онкологического процесса, так и в результате влияния ряда бытовых факторов, например, авиаперелета (взаимодействия гипобарической гипоксии и индивидуальных факторов риска) [23].

Частота ВТЭ после гинекологической хирургии варьируется как в зависимости от метода тромбопрофилактики, так и метода, используемого для установления диагноза. В среднем частота клинически выявляемых ТГВ после оперативных вмешательств в гинекологии оценивается в 3%. Между тем, частота ТЭО снижается до 0,4% если в качестве профилактики тромбозов использовали низкомолекулярный гепарин. Антикоагулянты сегодня признаны ведущими средствами предупреждения и терапии ВТЭ. Пероральные антикоагулянты (апиксабан, дабигатран) являются одними из лидеров в профилактике инсульта и системной эмболии, превосходя по безопасности варфарин. Так, ривароксабан в исследовании ROCKET-AF не уступил варфарину, а апиксабан был единственным новым пероральным антикоагулянтом (ПА), превосходящим варфарин в отношении общей смертности и кровотечений. Все новые ПА имеют, как правило, меньшую частоту геморрагических инсультов и внутричерепных кровоизлияний по сравнению с варфарином [30, 19].

Показаниями для использования ПА является лечение ТГВ и ЛЭ, а также профилактика рецидивирующего ТГВ у взрослых [10]. Апиксабан, дабигатран и ривароксабан одобрены в ЕС для профилактики ВТЭ после плановых операций по замене тазобедренного или коленного сустава. Эти препараты были исследованы в сравнении со стандартной тромбопрофилактикой подкожными низкомолекулярными гепаринами (МНГ), в частности, эноксапарином [11]. Кроме того, эдоксабан одобрен в Японии для профилактики ВТЭ после ортопедической хирургии нижних конечностей, в то время как страны ЕС добиваются его одобрения для использования в профилактике инсульта и системных эмболических событий.

Между тем, в неотложной медицине и многих областях хирургии ПА не продемонстрировали своего превосходства. Так, при наличии гиповолемии или у лиц пожилого и старческого возраста применение ПА повышает риск повреждения по-

чек. Есть ограничения к применению новых ПА у пациентов с печеночной недостаточностью, низкой (<60 кг) или экстремально высокой (>120 кг) массой тела [28]. Существует много противопоказаний для использования ПА, таких как клинически значимое активное кровотечение, состояния, которые могут быть связаны с массивной кровопотерей, заболевания печени с коагулопатией (тяжелая печеночная недостаточность у пациентов с циррозом) и дополнительные факторы риска, повышающие вероятность кровотечения, такие как ингибиторы тромбоцитов и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства [20]. Кроме того, возможна гиперчувствительность к ПА и другие ограничения, связанные с коморбидным статусом [7, 12, 13, 29, 32].

Существуют также противопоказания для ПА, которые могут быть относительными и абсолютными. К относительным противопоказаниям относятся неконтролируемая гипертензия, тяжелые заболевания печени, а также, что принципиально для применения в периоперационном периоде – недавние оперативные вмешательства, связанные с нервной системой, позвоночником и органом зрения. Абсолютные противопоказания включают наличие тяжелого или активного кровотечения, отсутствие приверженности лечению и беременность [33]. Основываясь на этих противопоказаниях, можно сделать заключение, что риски, связанные с применением ПА, не перевешивают преимуществ варфарина и НМГ [16]. Таким образом, гепаринотерапия во всем мире занимает ведущее место в тромбопрофилактике периоперационного периода.

На сегодняшний день у пациентов, требующих применения антикоагулянтов, имеются многочисленные варианты для выбора оптимального средства. При лечении в условиях стационара могут быть использованы как нефракционированный гепарин (НФГ), так и НМГ. Так, у пациентов с высоким риском кровотечения НФГ предпочтительнее, что связано с коротким периодом полураспада и полной обратимости. НФГ может также быть предпочтительным в таких популяциях пациентов, как больные с ожирением, особенно с морбидным (ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>), а также с пониженной массой тела пациента (<50 кг). НМГ предпочтительны также у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или нестабильной функцией почек (клиренс креатинина <30 мл/мин). Между тем, недостаток НФГ связан с необходимостью точного индивидуального дозирования, необходимостью лабораторного мониторинга и титрования дозы. Поскольку чувствительность различных реагентов (чаще всего для мониторинга АЧТВ) при применении НФГ существенно варьирует, для каждой лаборатории имеет место свой собственный терапевтический диапазон, основанный как на особенностях реагентов, так и на эффективности конкретной дозы введенного НФГ [15]. Многие исследования показали, что оптимального управления дозой НФГ в обычной клинической практике достичь весьма сложно [22]. Кроме того, применение НФГ в 8–10 раз повышает риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) в сравнении с НМГ [27, 26]. Именно поэтому на сегодняшний день появляется все больше НМГ, способных обеспечить максимальную безопасность пациентам в периоперационном периоде. Одним из таких НМГ является бемипарин.

Бемипарин – это НМГ, предназначенный как для лечения острого тромбоза глубоких вен с наличием или без легочной эмболии, а также для профилактики ВТЭ у хирургических больных в периопера-

ционном периоде и нехирургических пациентов с целью коррекции нарушений свертывающей системы крови. Имеются данные о его использовании в экстракорпоральном контуре во время гемодиализа. Благодаря своему фармакологическому профилю этот НМГ второго поколения, обладающий самой низкой молекулярной массой, имеет самый длинный период полураспада и наиболее высокую активность в отношении Ха фактора. Такими свойствами препарат наделен благодаря особенностям фракционирования: бемипарин имеет среднюю молекулярную массу 3,6 кДа, причем 74,6% препарата имеет массу 2–6 кДа, а доля гепариновых фракций с массой выше 6 кДа намного ниже, чем у других НМГ, что делает рациональным его безопасное использование не только у пациентов с неосложненным анамнезом, но и у особых категорий больных: детей, людей пожилого и старческого возраста, пациентов с нарушением функции почек и застойной сердечной недостаточностью [9].

Говоря о НМГ в целом, известно, что именно низкомолекулярные фракции определяют анти-Ха-активность, а избыток средне- и высокомолекулярных фракций дает анти-Па-активность, то есть активность в отношении тромбина, что повышает риск развития кровотечений. Анти-Ха-активность бемипарина составляет 80–110 МЕ/мг, а анти-Па-активность – 5–10 МЕ/мг, таким образом, соотношение анти-Ха/анти-Па-активности составляет примерно 8:1, что делает препарат высокоселективным и максимально безопасным в отношении геморрагических осложнений, в то же время биодоступность бемипарина, как и у остальных НМГ, очень высокая и после подкожного введения достигает 96%, что позволяет осуществлять высокоэффективную профилактику ТЭО [2].

Множество исследований, выполненных в отношении НМГ, продемонстрировали их эффективность и безопасность в сравнении с НФГ и между собой, в то время как анализ затрат показал экономические выгоды от лечения бемипарином по сравнению с другими гепаринами. Недавние исследования продемонстрировали доказательства эффективности и безопасности бемипарина даже при проведении лечения диабетической стопы. Показатели полного заживления язв составили 70,3% (26 из 37 пациентов) в группе бемипарина и 45,5% (15 из 33 пациентов) в группе плацебо (абсолютная разница 24,8; 95% доверительный интервал (CI) 2,3, 47,3;  $p=0,035$ ) (число, необходимое для лечения 4, 95% CI 2, 43). При этом количество нежелательных явлений в группе бемипарина не отличалось от плацебо [1, 31].

В мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в абдоминальной хирургии у пациентов средней степени риска ВТЭ применение бемипарина в течение 7 сут в сравнении с группой НФГ показало сокращение объема и частоты трансфузий компонентов крови и повторных оперативных вмешательств вследствие нестабильного гемостаза, а также меньшую частоту гематом в области послеоперационной раны. Аналогичные данные были получены и в абдоминальной хирургии у онкологических пациентов [18, 24]. В травматологии и ортопедии, при эндопротезировании суставов, бемипарин продемонстрировал высокий профиль безопасности у пациентов высокого риска ТЭО. В мультицентровом слепом плацебо-контролируемом исследовании проведено сравнение бемипарина с эноксапарином. Авторами не получено отличий по конечным точкам, при этом частота развития гематом в области раны при использовании

эноксапарина была выше (32,5% против 22,7%,  $p=0,03$  [9]).

В периоперационном периоде при оперативных вмешательствах на бедренном и коленном суставе, при проведении артроскопий и в хирургии позвоночника бемипарин изучали в отношении частоты развития кровотечений, гематом, гепарин-индуцированных тромбоцитопений и других нежелательных событий. В исследовании также были включены и пациенты высокого риска, в частности, больные с ожирением, пожилые и старческого возраста. Оценка 28-дневного интервала лечения бемипарином показала его преимущества над варфарином и НФГ при длительном применении, в том числе и в отношении сокращения размеров уже имевшихся тромбов [8, 21].

Применение бемипарина также связывают с меньшим числом кровотечений в амбулаторной хирургической практике: общий показатель ВТЭ составил 0,5% в амбулаторных условиях против 0,7% в стационарных. Между тем, при долговременной профилактике дополнительное подключение варфарина не вело к увеличению частоты кровотечений. В исследовании FLEBUS было показано, что бемипарин хорошо переносится пациентами и является безопасным препаратом в сравнении с альтернативными в отношении пролонгированной антикоагулянтной терапии [25].

Венозная тромбоземболия является одной из ведущих причин материнской заболеваемости и смертности, причем наиболее высокий уровень заболеваемости отмечается в послеродовом периоде. В связи с этим широкое применение бемипарин нашел и в акушерстве. Так, полученные хорошие результаты по сравнению с использованием низких доз аспирина при лечении рецидивирующих потерь ранней беременности у пациенток с антифосфолипидным синдромом. В частности, была выявлена статистически значимая разница между двумя группами лечения в отношении живорожденных детей: в группе бемипарина живыми родились 86,25% детей против 72,13%. Средняя масса тела при рождении у детей, рожденных от женщин, получавших аспирин, была ниже, чем в группе, получавшей бемипарин [4].

В проспективном клиническом исследовании бемипарина в сравнении с эноксапарином, применяемых в качестве средств тромбопрофилактики при вагинальном и брюшном родоразрешении у пациенток высокого риска ВТЭ, развитие ТЭО произошло в 1 случае (0,042%) в группе бемипарина и в 2 (0,085%) в группе эноксапарина. В то же время ТЭО были выявлены у 9 пациенток (0,384%) контрольной группы, получавших плацебо ( $p=0,017$ ). Регрессионный анализ показал, что женщины, получавшие как бемипарин, так и эноксапарин, имели одинаковый риск развития ВТЭ в сравнении с контролем, между тем, побочные эффекты в группе эноксапарина включали гематомы в области шва и его зияние, в то время как подобных осложнений не отмечено в группе бемипарина. Схожие результаты были получены и при выполнении гинекологических оперативных вмешательств [4-6].

В педиатрической практике также появились исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности препарата. В том числе и у детей грудного возраста [9, 14]. Между тем, исследования носят единичный характер, в связи с чем в инструкции к препарату указано, что безопасность и эффективность применения бемипарина у детей не установлены, поэтому применение в педиатрии не рекомендуется.

## Заключение

Низкомолекулярные гепарины являются ведущими препаратами для профилактики и лечения ТЭО во многих областях медицины, в том числе и у хирургических пациентов, демонстрируя меньшее количество побочных эффектов, чем НФГ. Среди всех НМГ бемипарин обладает, безусловно, самым высоким соотношением анти-Ха/анти-Ша факторных активностей и самым длинным периодом полувыведения. Исследования, представленные в данном обзоре, продемонстрировали, что частота ВТЭ при использовании бемипарина была ниже, чем в клинических испытаниях по изучению других НМГ. Вместе с тем, в ряде исследований использовался плацебо-контроль или сравнение с НФГ, что на сегодняшний момент представляется не совсем корректным и несколько ограничивает значимость полученных выводов. Небольшое количество исследований бемипарина с другими НМГ, впрочем, не умаляет современные представления о препарате как о безопасном и эффективном средстве лечения и профилактики ТЭО у пациентов хирургического профиля, в том числе, и в таких группах, как пациенты высокого риска, пожилые больные или лица с морбидным ожирением. Препарат можно использовать для профилактики свертывания крови в экстракорпоральном контуре во время гемодиализа, он единственный препарат, разрешенный в Европе для использования в первые 6 ч после оперативного вмешательства. Некоторые данные также указывают на его фармакоэкономические превосходства в сравнении с другими НМГ, что позволяет рекомендовать бемипарин к широкому применению в периоперационном периоде.

## Литература

1. Горобейко М.Б. Антикоагулянтная терапия бемипарином в комплексном лечении больных с периферической нейропатией и ишемией тканей нижних конечностей. Международный эндокринологический журнал, ISSN 2224-0721. 2014; 5 (61): 18-21. / Gorobejko M.B. Antikoaguljantnaja terapija bemparinom v kompleksnom lechenii bol'nyh s perifericheskoj nejrropatijej i ishemijej tkanej nizhnih konechnostej. Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal, ISSN 2224-0721. 2014; 5 (61): 18-21. [in Russian]
2. Стуров Н.В., Кузнецов В.И., Кобыляну Г.Н. Клиническая фармакология и основные области применения бемипарина. Consilium Medicum. Трудный пациент. 2013; 1: 31-35. / Sturov N.V., Kuznecov V.I., Kobyljanu G.N. Klinicheskaja farmakologija i osnovnyje oblasti primenenija bempartna. Consilium Medicum. Trudnyj pacient. 2013; 1: 31-35. [in Russian]
3. Abadi S., Einarson A., Koren G. Use of warfarin during pregnancy. Can Fam Physician. 2002; 484 (4): 695-697.
4. Alalaf S. Bemiparin versus low dose aspirin for management of recurrent early pregnancy losses due to antiphospholipid antibody syndrome. Arch Gynecol Obstet. 2012 Mar; 285 (3): 641-647.
5. Alalaf S.K., Jawad A.K., Jawad R.K., Ali M.S., Tawil N. Bemiparin for thromboprophylaxis after benign gynecologic surgery: a randomized clinical trial. J Thromb Haemost. December 2015; 13: 12: 2161-2167.
6. Alalaf S.K., Jawad R.K., Muhammad P.R., Ali M.S., Tawil N. Bemiparin versus enoxaparin as thromboprophylaxis following vaginal and abdominal deliveries: a prospective clinical trial. BMC Pregnancy Childbirth. 2015; 15: 72.
7. Bayer Pharma A.G. Xarelto (Rivaroxaban) Xarelto®: Summary of Product Characteristics-EU. 2013. [Accessed May 1, 2014]. Available from: <http://www.xarelto.com/en/information-on-xarelto/summary-of-product-characteristics/>
8. Chapman T.M., Goa K.L. Bemiparin: a review of its use in the prevention of venous thromboembolism and treatment of deep vein thrombosis. Drugs. 2003;63(21):2357-77.

9. Ciccone M.M., Corbo F., Corrales N.E., Al-Momen A.K., Silva A., Zito A., Pinto M., Gesualdo M., Scicchitano P. Review: Bemiparin, an effective and safe low molecular weight heparin: A review *Vascular Pharmacology*. 2014; 62 (1): 32–37.
10. Cohen A.T., Spiro T.E., Büller H.R., et al. Rivoroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2013; 368 (6): 513–523.
11. Cowell R.P. Direct oral anticoagulants: integration into clinical practice. *Postgrad Med J*. 2014; 90 (1067): 529–539.
12. European Medicines Agency Eliquis® – Summary of Product Characteristics. 2014. [Accessed June 2, 2013]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf).
13. European Medicines Agency PradaxaR – Summary of Product Characteristics. 2014. [Accessed March 13, 2012]. Available from: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf).
14. Fontcuberta Boj J. New frontiers with bemiparin: use in special populations. *Drugs*. 2010 Dec 14; 70: Suppl 2: 43–7.
15. Garcia D.A., Baglin T.P., Weitz J.I., Samama M.M. American College of Chest Physicians Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012; 141 (2): Suppl: e24S–e43S.
16. Garwood C.L., Corbett T.L. Use of anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Ann Pharmacother*. 2008; 42 (4): 523–532.
17. Gavish I., Brenner B. Air travel and the risk of thromboembolism. *Intern Emerg Med*. 2011 Apr; 6 (2): 113–6.
18. González M. Prophylaxis of Thromboembolic Disease with RO-11 (ROVI), during Abdominal Surgery. *Hepatogastroenterology*. 1996 May-Jun; 43 (9): 744–7.
19. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M., et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 981–992.
20. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013; 15 (5): 625–651.
21. Huang T.-J., Kim K.-T., Nakamura H., Yeung A.T., Zeng J. The State of the Art in Minimally Invasive Spine Surgery. *BioMed Research International*. 2017; Article ID 6194016, 4.
22. Hylek E.M., Regan S., Henault L.E., et al. Challenges to the effective use of unfractionated heparin in the hospitalized management of acute thrombosis. *Arch Intern Med*. 2003; 163 (5): 621–627.
23. Kahn S.R., Lim W., Dunn A.S., Cushman M., Dentali F., Akl E.A., et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141 (2): Suppl: e195S–226S.
24. Kakkar V.V., Balibrea J.L., Martínez-González J., Prandoni P.; CANBESURE Study Group. 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.
25. Lecumberri R., Rosario E., Pacho J., Rocha E.; FLEBUS Investigators. 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 Nov; 4(11): 2504–8. Epub 2006 Aug 16.
26. Linkins L.A., Dans A.L., Moores L.K., et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012; 141 (2): Suppl: e495S–e530S.
27. Martel N., Lee J., Wells P.S. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood*. 2005; 106 (8): 2710–2715.
28. Mekaj Y.H., Mekaj A.Y., Duci S.B., Miftari E.I. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 967–977.
29. Nisio M.D. Es N., Büller H.B. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *The Lancet*. 2016; 10063: 388: 3060–3073.
30. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., Breithardt G., Halperin J.L., Hankey G.J., Piccini J.P., Becker R.C., Nessel C.C., Paolini J.F., Berkowitz S.D., Fox K.A., Califf R.M.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8; 365 (10): 883–91.
31. Rullan M., Cerdà L., Frontera G., Masmiquel L., Llobera J. Treatment of chronic diabetic foot ulcers with bemiparin: a randomized, triple-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Diabet Med*. 2008 Sep; 25 (9): 1090–5.
32. SAVAYSA(TM) (edoxaban) tablets [prescribing information] Parsippany N.J. Daiichi Sankyo, Inc.; 2015. [Accessed February 9, 2015]. Available from: <http://dsi.com/prescribing-information-portal/getPIContent?productName=Savaysa&inline=true>.
33. Tadros R., Shakib S. Warfarin-indications, risks and drug interactions. *Aust Fam Physician*. 2010; 39 (7): 476–479.

**Сведения об авторах:**

**Шень Наталья Петровна** – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии Тюменского государственного медицинского университета; руководитель анестезиолого-реанимационной службы ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1», Тюмень

**Логвиненко Владимир Владимирович** – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Тюменского государственного медицинского университета; врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2», Тюмень

**Василенко Павел Борисович** – аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии Тюменского государственного медицинского университета; заведующий отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2», Тюмень