

Выбор метода профилактики тромбоэмболических осложнений в группах риска

Р.М.Арамисова, З.А.Камбачокова,
А.Р.Болотокова
Кабардино-Балкарский Государственный университет им. Х.М.Бербекова, Нальчик

Проблема профилактики и лечения тромбозов продолжает оставаться актуальной для современной медицины. Ранняя диагностика тромботической готовности имеет важное практическое значение для первичной и вторичной профилактики. Опыт применения в клинической практике препаратов, обладающих прямым антикоагулянтным эффектом насчитывает более чем 70-летнюю историю. Однако до сих пор проблема выбора метода терапии тромбоэмболических осложнений заболеваний не теряет своей актуальности. Дальнейшее совершенствование нефракционированных гепаринов (НФГ), направленное на уменьшение молекулярной массы, обеспечение однородности полисахаридных цепей и увеличение продолжительности действия привело к созданию второго поколения низкомолекулярных гепаринов (НМГ), представителем которого является препарат бемипарин (Цибор®). Уникальными свойствами этого препарата являются наименьшая средняя молекулярная масса среди НМГ, пролонгированный, более 5 ч период полувыведения и самая высокая активность в отношении Ха-фактора. Богатый опыт клинического применения препарата Цибор® показал его исключительно высокую эффективность и безопасность, по многим показателям превосходящую известные НМГ первого поколения.

Ключевые слова: атеротромбоз, группы риска, низкомолекулярные гепарины, бемипарин.

unfractionated heparins (UFH), aimed at reducing molecular weight, ensuring homogeneity of polysaccharide chains, and increasing the duration of action led to the creation of a second generation of low molecular weight heparins (LMWH), which is represented by the drug Bemiparin (Cybor®). The unique properties of this drug are as follows: the lowest average molecular weight among LMWHs, the prolonged half-life (more than 5 hours), and the highest activity against the Factor X. The extensive experience of the clinical use of the drug Cybor® has shown its extremely high efficacy and safety, surpassing the well-known first generation LMWHs in many respects.

Keywords: atherothrombosis, risk groups, low molecular weight heparins, bemiparin.

Введение

Актуальность проблемы. Проблема профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений продолжает оставаться актуальной для современной медицины. У 45% всех умерших причиной смерти является артериальная, венозная и системная тромбоэмболия. Гиперкоагуляция играет важную роль в патогенезе атеросклероза, инфаркта миокарда, инсульта мозга и других патологических состояний. Нередко атеротромбоз одновременно поражает мозговые и коронарные артерии, приводя к инсульту и инфаркту миокарда [1–4].

В группу высокого риска входят пациенты с фибрилляцией предсердий, артериальной гипертонией, выраженной дисфункцией левого желудочка, хронической сердечной недостаточностью, искусственными клапанами, пороками митрального клапана, тиреотоксикозом и лица старше 75 лет [5, 6].

За последние три десятилетия благодаря появлению новых лекарственных средств смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы и инсультов сократилась вдвое. Для профилактики образования тромбов в кровеносных сосудах и лечения этих состояний применяются лекарственные препараты различных групп: антиагреганты, антикоагулянты, антагонисты витамина К, «новые» пероральные антикоагулянты. Но, несмотря на успехи, достигнутые в этом направлении, связанные в основном с применением антикоагулянтной и дезагрегантной терапии, степень риска тромбообразования и летальность сохраняются на высоком уровне, в связи с чем, в последние годы значительно возросло число исследований по вопросам лекарственной регуляции функции гемостаза [5, 7].

Целесообразность проведения анти тромботической терапии у больных с высоким и средним риском развития тромбоэмболических осложнений в настоящее время доказана, и поэтому выбор наиболее эффективного и безопасного метода терапии больных в группах риска, оптимальных режимов длительной, а в ряде случаев и пожизненной антикоагулянтной терапии, сможет обеспечить профилактику тромбоза при минимальном риске геморрагических осложнений [8–10].

Эволюция применения антикоагулянтных препаратов

Антикоагулянты – лекарственные препараты, угнетающие активность свертывающей системы крови и препятствующие образованию тромбов. Издавна врачам и аптекарям были известны растения с антикоагулирующими свойствами: донник лекарственный, каштан, черника, смородина, облепиха, одуванчик. Кроме того, распространёнными метода-

Choosing a Method for Preventing Thromboembolic Complications in Risk Groups

R.M.Aramisova, Z.A.Kambachokova,
A.R.Bolotokova
Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik

The problem of prevention and treatment of thrombosis continues to be relevant for modern medicine. Early diagnosis of thrombotic preparedness is of practical importance for primary and secondary prevention. Medications with direct anticoagulant effect have been in clinical practice for more than 70 years. However, the problem of choosing a treatment method for thromboembolic complications of different diseases does not lose its relevance even now. Further improvement of

ми лечения были гирудотерапия и кровопускание, которые нередко используются и в наше время.

Механизм свертывания крови был выяснен во второй половине XIX столетия, после чего начался целенаправленный поиск эффективных антикоагулянтов. Первооткрывателем в этой области стал выдающийся немецкий ученый Рудольф Вирхов, впервые предложивший термины «тромбоз» (образование сгустков крови – тромбов внутри сосудов) и «эмболия» (закупорка сосуда кусочком тромба, оторвавшимся от места своего прикрепления). В 1861 г. А.Шмидт опубликовал свою теорию о ведущей роли ферментов в свертывании крови.

Открытие гепарина ознаменовало новую эру в развитии клинической медицины. Уникальные свойства гепарина, являющегося биологическим лекарственным средством, изучаются с 1916 г. Более 100 лет прошло с того времени, когда Джей Мак Лин, студент медицинский факультета Университета Джона Хопкинса в Балтиморе, случайно обнаружил антитромботические свойства эфирных экстрактов липоидов печени, а его наставник Виллиам Хауэлл в дальнейшем детально исследовал их свойства и назвал данную субстанцию «гепарином».

Эпоха клинического применения гепарина началась в 1935 г., первые публикации о котором датируются 1937 г. Уже в годы второй мировой войны гепарин применялся для профилактики тромботических осложнений, с конца 60 годов препарат был выпущен в форме для подкожного введения. В 1975 г. в журнале *Lancet* была опубликована блестящая работа V.Kakkar, в которой была убедительно показана ведущая роль гепарина (кальципарина – высококонцентрированной кальциевой соли гепарина) в предотвращении послеоперационных тромбозов [8, 11, 12].

В современной фармацевтической промышленности гепарин получают из различных тканей домашних животных, в основном из слизистой оболочки кишечника свиньи. Антикоагулянтный эффект гепарина заключается в том, что, соединяясь с молекулой антитромбина, молекула гепарина вызывает увеличение как минимум в 1000 раз способность активного центра антитромбина взаимодействовать с рядом активированных факторов свертывания крови, в результате чего образует комплекс с антитромбином, и в конечном итоге ферменты перестают участвовать в процессе свертывания крови [6].

В 1976 г. практически одновременно в трех зарубежных лабораториях было сделано открытие, что гепарин неоднороден, обнаружено существование множества гепаринов, отличающихся по своей молекулярной массе, которая в свою очередь определяется длиной мукополисахаридной цепи и колеблется от 2000 до 30000 Да. С химической точки зрения все гепарины представляют собой цепочки полимеров гликозамоногликанов, включающих остатки D-глицоамина и уроновой (гликуроновой или идуроновой) кислоты. НФГ представлены смесью полисахаридных цепей с молекулярной массой от 5 до 30 кД, и большая их часть – молекулы с массой более 15 кД.

Фракционирование НФГ посредством химической или ферментативной деполимеризации позволяет получать фракции с более короткой длиной полисахаридных цепей и, соответственно, более низкой молекулярной массой. Различные НМГ имеют среднюю молекулярную массу в диапазоне от 4000 до 7000 дальтон [13].

Фракционирование гепаринов показало, что ингибирование Ха-фактора происходит в основном под действием гепарина с низкой молекулярной массой, а

гепарины с большей молекулярной массой способны в большей степени угнетать функцию тромбина. Вскоре стал возможным выпуск лекарственных препаратов низкомолекулярных гепаринов, первый из них получил название надропарин (коммерческое название «Фраксипарин», 1982 г.), затем фирма KABI создала свой НМГ – дальтепарин («Фрагмин»), а фирма Ron-Poulenc-Rorer – эноксапарин («Клексан»).

Уменьшение размера и стандартизация молекул НМГ позволяют им оказывать более предсказуемое антикоагулянтное действие благодаря лучшей биодоступности и независимому от введенной дозы клиренсу. Стабильный антикоагулянтный эффект позволяет назначать препараты этой группы в стандартных дозировках без лабораторного контроля свертывания.

Изменение размеров молекул гепаринов повлекло также изменение некоторых их биологических свойств, не связанных с блокадой коагуляции.

На сегодняшний день наиболее частыми показаниями для назначения группы гепаринов являются профилактика и лечение венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. За счет укорочения полисахаридных цепей и низкой молекулярной массы НМГ, в отличие от НФГ, имеет значительно большую биодоступность препарата при подкожном введении и обеспечивает более медленный клиренс, осуществляемый в основном почками. Кроме этого, НМГ в организме теряет часть антитромбиновой активности, приобретая способность селективно подавлять Ха-фактор, что способствует снижению риска геморрагических осложнений. Причем, фракции с молекулярной массой <5400 Да проявляют антагонизм по отношению к активированному фактору свертывания крови Ха (анти-Ха активность), а фракции выше критической длины проявляют антагонизм как в отношении Ха (анти-Ха), так и в отношении IIa (анти-IIa) активированных факторов, как это имеет место у НФГ [14–16].

Соотношение анти-Ха – анти-IIa активности для НФГ – около 1:1, а для стандартных НМГ оно обычно в интервале между 2:1–5:1. Еще более высокое соотношение может сопровождаться более выраженной антитромботической эффективностью и, следовательно, потенциальным клиническим преимуществом.

Таким образом, НМГ имеют ряд доказанных преимуществ в сравнении с НФГ:

- более высокую биодоступность;
- более продолжительный период полувыведения после подкожной инъекции;
- удобство дозирования из-за более широкого терапевтического диапазона и прогнозируемого ответа;
- отсутствие необходимости рутинного лабораторного контроля действия антикоагулянта;
- однократное ежедневное подкожное введение;
- возможность амбулаторного применения [13–15].

Работы по дальнейшему повышению безопасности и эффективности НМГ были связаны с уменьшением их молекулярной массы и повышением однородности полисахаридных цепей. Так, была создана вторая генерация НМГ. В Российской Федерации зарегистрирован единственный представитель 2-го поколения данной группы лекарственных средств бемипарин натрия (Цибор®). Бемипарин натрия был получен путем щелочной деполимеризации НФГ, экстрагируемого из слизистой оболочки кишечника свиней. Его отличительными особенностями перед другими НМГ (эноксапарин, надропарин, дальтепарин) являются: наименьшая молекулярная масса (ММ) (3600 Да), минимальный «разброс» ее распре-

деления по цепям (около 85% молекул бемипарина имеют ММ менее 6000 Да) и наибольшее соотношение анти-Ха/анти-Па-активности (8:1) [16, 17]. Эти свойства определяют принадлежность бемипарина ко второму поколению НМГ и позволяют рассчитывать на лучшее соотношение эффективность/профиль безопасности [18, 19]. Преимущества НМГ 2-го поколения перед другими НМГ и нефракционированным гепарином (НФГ) во многом связаны с их большей способностью не только инaktivировать фактор Ха в плазме, но и способствовать высвобождению эндотелием ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), в меньшей степени связываться с макрофагами и белками опухолевых клеток, обладать меньшей иммуногенностью [13, 20, 21].

Бемипарин быстро всасывается после подкожной инъекции, биодоступность приближается к 96% [21]. Максимальная плазменная концентрация, оцениваемая по анти-Ха активности, достигается через 2–4 ч после подкожной инъекции. Низкий объем распределения – 5,1 л после внутривенного введения свидетельствует о том, что бемипарин распределяется только в пределах сосудистого русла. При этом период полувыведения бемипарина составляет 5,2–5,4 ч [21, 22]. По этому показателю бемипарин намного превышает соответствующие данные, полученные для дальтепарина, эноксапарина и надропарина [20, 23, 24]. Анти-Ха активность определяется в течение 12 ч после профилактических доз и более чем 18 ч – после лечебных доз бемипарина, введенного подкожно. Длительность периода полувыведения и анти-Ха активности обеспечивает использование бемипарина в виде однократной ежедневной подкожной инъекции [13, 21, 22].

Бемипарин (Цибор[®], фармацевтическая компания «Берлин-Хеми») зарегистрирован для использования в целях профилактики венозных тромбозов и осложнений (ВТЭО) и предупреждения свертывания крови в системах экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. Цибор[®] используется в двух дозировках: 2500 МЕ (12 500 МЕ/мл шприц 0,2 мл) и 3500 МЕ (17 500 МЕ/мл шприц 0,2 мл). Максимальный плазменный анти-Ха эффект доз 2500 и 3500 МЕ наступает через 2–3 ч после подкожного введения [21, 22, 25].

Цибор[®] 2500 МЕ предназначен для профилактики ВТЭО у пациентов с умеренным и средним риском, а Цибор[®] 3500 – для профилактики ВТЭО у больных высокого риска. Период полувыведения бемипарина составляет около 5–6 ч [20], что значительно превышает соответствующие показатели дальтепарина, эноксапарина и надропарина [23, 26, 27], максимальный плазменный анти-Ха эффект профилактических доз 2500 и 3500 МЕ наступает через 2–3 ч после подкожного введения, достигая пика активности при $0,34 \pm 0,08$ и $0,45 \pm 0,07$ МЕ/мл, соответственно.

У хирургических пациентов 0,2 мл препарата Цибор[®] вводят подкожно за 2 ч до или через 6 ч после окончания операции. В послеоперационном периоде инъекции препарата продолжают в эквивалентных дозах каждые 24 ч, обычно не менее 7–10 сут. При сохранении риска ВТЭО (послеоперационные осложнения, неподвижность пациента и др.) длительность профилактических инъекций пролонгируют на необходимый срок [19].

На современном этапе появляется все большее число больных, которым требуется длительный прием непрямых антикоагулянтов, при этом в клинической практике нередко необходимо выполнение этим пациентам инвазивных лечебных и диагностических процедур. Для минимизации риска тромботических

и геморрагических осложнений прием непрямых антикоагулянтов прекращается за 3–5 дней до процедуры и возобновляется на следующие сутки после ее проведения. Подкожные инъекции НМГ предпочтительнее благодаря простоте дозирования и отсутствию необходимости лабораторного контроля у большинства больных, что позволяет проводить лечение в амбулаторных условиях [28].

Клиническая эффективность препарата Цибор[®] изучена в целом ряде исследований [19, 23, 24].

Применение бемипарина натрия в кардиологической и ревматологической практике

Были проведены исследования по изучению противовоспалительной и антитромботической активности Бемипарина натрия для коррекции риска сердечно-сосудистых осложнений. Было отмечено, что факт активации коагуляции недооценивается как в ревматологии, так и в кардиологии. Несмотря на значительное количество тромбозов, осложняющих ревматологических, так и у кардиологических больных, применение антикоагулянтов в России и за рубежом практически не прописано в национальных и международных рекомендациях даже для профилактики венозных тромбозов. Национальные рекомендации по применению антикоагулянтов в кардиологии также несколько ограничены, длительное их назначение определяется в основном для варфарина, а применение группы гепаринов рекомендуется на кратковременный период и в основном в лечебных дозах.

Показаниями для использования группы гепаринов в кардиологии являются профилактика ВТЭ при хронической сердечной недостаточности (ХСН), инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) на фоне тромболитической терапии (ТЛТ); транслюминальная баллонная ангиопластика, в т. ч. со стентированием; ранняя постинфарктная стенокардия; лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъема сегмента ST в течение 2–8 сут в острую фазу болезни; в качестве подготовки или в случае невозможности выполнить реваскуляризацию миокарда (низкомолекулярные гепарины до второй недели заболевания в сочетании с максимальной антиишемической терапией, аспирином и клопидогрелем); при повышенном риске артериальных тромбозов (больным с обширным и/или передним ИМ, особенно если при обследовании находят тромб в полости левого желудочка, при предшествующих эпизодах периферических артериальных тромбозов, фибрилляции предсердий, если больной не получал антикоагулянтов непрямого действия, выраженной сердечной недостаточности, а также у больных с механическими искусственными клапанами сердца); легочная гипертензия при ТЭЛА (как альтернатива варфарину) [5, 6].

В рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов также указывается, что более длительное применение гепарина после тромболитической терапии снижает риск повторной окклюзии, повторного ИМ и ишемических событий. Также указано, что существуют пациенты, у которых длительное введение НМГ может оказать положительное действие, приводятся данные исследований по эффективному продолжительному введению НМГ (до 90 дней) у больных с эпизодами ишемии при мониторинговании ЭКГ [4, 14].

Существующие подходы к применению антикоагулянтов и «пробелы» в рекомендациях по их назначе-

нию открывают клиницистам новые горизонты по использованию данной группы лекарственных средств как в кардиологии, ревматологии, так и в других областях медицины. В этом отношении наиболее интересной группой антитромботических средств являются низкомолекулярные гепарины благодаря их способности эффективно корректировать тромбинемию и гиперкоагуляцию в целом, устранять ее протромбогенное действие и другие звенья гемостаза (тромбоциты и систему фибринолиза), нивелировать отрицательное воздействие продуктов воспаления на сосудистую стенку.

Другие группы антикоагулянтов или уступают гепаринам по скорости наступления эффекта, и/или оказывают негативное влияние на систему протеина С, обладающую противовоспалительным действием (варфарин), либо еще недостаточно изучены в отношении биодоступности и профиля безопасности (группа так называемых «новых» пероральных антикоагулянтов – ривароксабан, дабигатран, апиксабан) [26].

Данные группы ЛС в большей степени подходят для длительного применения на амбулаторном этапе лечения пациентов в качестве поддерживающей терапии, тогда как группа гепаринов обладает доказанной антитромботической эффективностью в ситуациях как острого, так и персистирующего тромбогенного риска благодаря быстрому наступлению антикоагулянтного эффекта, высокой биодоступности и адекватной продолжительности антитромботического действия [19, 20, 23, 24].

Доказательная база эффективности и безопасности НМГ 2-го поколения

За 20-летний период применения бемипарина в клинической практике накоплена достаточная доказательная база эффективности его применения для профилактики ВТЭ в абдоминальной хирургии при операциях тотального эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов, в том числе в виде продленной профилактики 5–6 нед, начиная с шестого часа после операции [22, 27].

Профиль безопасности и эффективность бемипарина продемонстрированы при применении его для профилактики ВТЭ у пациентов старше 65 лет с терапевтическими и неврологическими заболеваниями, требующими постельного режима, при хирургических вмешательствах у онкологических больных, а также с целью лечения и вторичной профилактики ВТЭ [10, 12, 23].

В данных исследованиях бемипарин показал высокую эффективность суточных доз 2500 и 3500 МЕ, обладал одинаковым профилем безопасности в отношении развития кровотечений у пациентов хирургического и нехирургического профиля по сравнению с нефракционированным гепарином (НФГ) и другими НМГ (эноксапарином), вызывал кровотечения реже, чем НФГ при большей антитромботической эффективности, имел преимущества над эноксапарином по частоте симптомного ВТЭ (1,2 против 4,2%, соответственно, при эндопротезировании коленного сустава) [10, 14].

Доказано, что тромбопрофилактика бемипарином одинаково эффективна как при предоперационном (за 2 ч), так и послеоперационном (через 6 ч) старте [4]. Это очень важно с учетом концепции «just in time», согласно которой оптимальное время назначения тромбопрофилактики совпадает с началом повышения риска ВТЭО, что соответствует примерно 5–6 ч после операции. Поэтому именно бемипарин можно рекомендовать в качестве препарата первого

выбора в ситуациях, когда послеоперационный старт медикаментозной тромбопрофилактики НМГ более предпочтителен.

Кроме того, у больных со злокачественными новообразованиями органов брюшной полости и малого таза бемипарин по сравнению с другими НМГ характеризуется лучшими показателями эффективности и хорошо изученным профилем безопасности [24].

В 2009 г. в г. Бостоне (США) на XXII конгрессе Международного общества по изучению тромбозов и гемостаза (ISTH) были представлены результаты исследования CANBESURE с бемипарином (CANcer, BEmiparin and SURgery Evaluation) – многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, целью которого было оценить эффективность и профиль безопасности продленного курса тромбопрофилактики НМГ II поколения бемипарином у онкологических больных, подвергшихся хирургическим вмешательствам на брюшной полости или полости малого таза [19, 18, 23].

Высокую эффективность пролонгированной профилактики у онкологических больных, перенесших хирургическое лечение, можно объяснить тем, что после выписки таких пациентов из стационара происходит резкое повышение риска ВТЭ, причем риск сохраняется повышенным в течение около 3–4 нед.

Отдельно необходимо отметить данные, полученные ранее при применении бемипарина у пациентов с ХСН II–IV ФК [26]. Результаты исследования свидетельствовали об эффективной коррекции гиперкоагуляционного состояния в исследуемой группе пациентов применением суточной дозы бемипарина 3500 МЕ подкожно 1 раз в сутки.

Преимущества новых представителей группы НМГ должны касаться не только высокой антитромботической активности при низком риске развития кровотечений на фоне их применения, но и возможности их влияния на течение основного патологического процесса, определяющего риск развития и прогрессирования ВТЭ, так как не вызывает сомнений участие системы гемостаза во всех патологических процессах организма, в первую очередь – воспаления, а также метастазировании опухолей, патологии беременности и др. Именно противовоспалительные эффекты современных НМГ способны дать им преимущество перед уже хорошо известными и широко назначаемыми клиницистами эноксапарином, надропарином и дальтепарином [13].

Интересными оказались результаты исследования по изучению антикоагулянтных и противовоспалительных эффектов бемипарина у больных с ревматическими болезнями. Известно, что при ревматоидном артрите и других ревматических заболеваниях отмечается дисбаланс системы гемостаза: гиперкоагуляция, гиперагрегация тромбоцитов и протромбогенные сдвиги в системе фибринолиза [29].

Доказано, что оценка показателей острой фазы воспаления (в первую очередь определение концентрации высокочувствительного СРБ как наиболее информативного, изученного, доступного для лабораторной диагностики белка острой фазы воспаления) является важным инструментом контроля состояния тромботической готовности пациентов, в том числе на фоне проведения антитромботической профилактики. В связи с этим, наибольший интерес представляют результаты изучения динамики острофазовых белков уровня D-димерана фоне лечения бемипарином, свидетельствующие о нормализации этих показателей. Это значит, что наряду с антикоагу-

лянтным эффектом отмечается снижение уровня СРБ и фибриногена, свидетельствующее о дополнительном противовоспалительном эффекте бемипарина [21].

Данное положительное влияние препарата на активность воспаления может объясняться коррекцией тромбинемии и фибринообразования. Однако механизмы этого противовоспалительного влияния еще не до конца изучены, и могут быть связаны со снижением экспрессии провоспалительных цитокинов синовиоцитами и лейкоцитами, увеличением экспрессии противовоспалительных молекул эндотелием, снижением активации комплемента, снижением микровезикуляции тромбоцитов и др. Нормализация уровня фибриногена на фоне инъекций бемипарина является важным фактором профилактики тромбозомболических осложнений у данной категории больных.

Также зафиксировано достоверное снижение уровня ингибитора активатора плазминогена PAI-1 на фоне применения бемипарина, свидетельствующее об улучшении состояния системы фибринолиза, что также важно для профилактики как венозного тромбообразования, так и атеротромбоза. Еще одним фактором коррекции сосудистых тромботических осложнений, в первую очередь атеротромбоза, является положительное влияние применения бемипарина на степень агрегации тромбоцитов [16].

Полученные результаты исследований, свидетельствуют об отчетливой противовоспалительной активности бемипарина натрия (Цибор®) и о возможности его длительного применения в группах риска, особенно в тех случаях, когда воспаление поддерживает тромбогенный риск (помимо ревматических заболеваний, это, в первую очередь, сердечно-сосудистая патология, а также онкопатология, патология беременности, послеоперационный период, критические состояния и др.), а также является одной из мотиваций приоритетного использования НМГ 2-го поколения в качестве антитромботической поддержки при наличии показаний [10, 12, 14].

Многочисленную группу больных, угрожаемых по тромбозомболическим осложнениям, составляют пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП). ФП – наиболее распространенное в клинической практике нарушение ритма сердца. За последние десятилетия распространенность этой формы аритмии значительно выросла и достигла 1–1,5% в общей популяции. Частота госпитализаций по поводу ФП составляет не менее 40% всего количества госпитализаций по поводу нарушений сердечного ритма. Клиническое значение ФП заключается не только в ухудшении гемодинамических показателей работы сердца, прежде всего, опасность связана с возможностью развития тромбозомболических осложнений, в первую очередь ишемических инсультов, частота которых также с возрастом повышается от 1,5% в 50–59 лет до 23,5% в год в 80–89 лет. У пациентов старше 80 лет не менее 35% ишемических инсультов обусловлены ФП. При ревматическом поражении сердца и наличии ФП годовая частота развития инсульта составляет 17% [9].

По разным данным, 15–20% случаев развития ишемического инсульта обусловлены наличием у больных ФП. Приблизительно 1 из 6 всех ишемических инсультов приходится на часть кардиогенных тромбозомболий у пациентов с ФП, а главным источником эмболов является ушко левого предсердия, где локализуется до 90% всех внутрисердечных тромбов. В этой связи применение НМГ имеет важное медицинское и социальное значение [4, 5].

Заключение

Таким образом, наибольшие успехи в профилактике и лечении тромбозомболических осложнений в группах риска достигнуты при использовании препаратов из класса низкомолекулярных гепаринов. По данным многочисленных исследований, эти препараты зарекомендовали себя как эффективные и безопасные лекарственные средства по сравнению с другими антикоагулянтными препаратами у пациентов не только хирургического, но и терапевтического профиля. НМГ обладают рядом потенциальных преимуществ перед нефракционированным гепарином, включая высокую анти-Ха активность, прогнозируемый антикоагулянтный эффект, более длительный период полувыведения, лучшую биодоступность и меньшую частоту развития кровотечений.

Низкомолекулярный гепарин второго поколения бемипарин натрия (Цибор®) является эффективным и обладающим высоким профилем безопасности средством антитромботической профилактики. Препарат нормализует или значительно улучшает показатели ключевых компонентов системы гемостаза (фибринообразования, фибринолиза и тромбоцитарно-сосудистого гемостаза), тем самым корректируя состояние тромботической готовности у пациентов в группах риска тромбоза. Также бемипарин натрия (Цибор®) обладает отчетливой противовоспалительной активностью, что может служить важной мотивацией его применения в группах пациентов, у которых воспаление вносит существенное негативное влияние в поддержание тромбогенного риска (послеоперационный период, критические состояния, онкопатология, патология беременности, острый коронарный синдром, аутоиммунные заболевания и др.).

Результаты многочисленных исследований выявили, что низкомолекулярный гепарин 2-го поколения бемипарин натрия (Цибор®) является эффективным и обладающим высоким профилем безопасности средством коррекции состояния тромботической готовности и противовоспалительной защиты у пациентов группы риска атеротромбоза.

Литература

1. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Козлова Т.В. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009; 512. / Bokarev I.N., Popova L.V., Kozlova T.V. Trombozy i protivotromboticheskaya terapiya v klinicheskoy praktike. – М.: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo», 2009; 512. [in Russian]
2. Диагностика, лечение и профилактика тромбозов и тромбозомболий. Под ред. Г.Т.Каирова. Томск, 2011. С. 33–36. / Diagnostika, lechenie i profilaktika trombozov i tromboembolii / Pod red. G. T. Kairova. Tomsk, 2011. S. 33–36. [in Russian]
3. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012. – 288 с. / Parfenov V.A., Khasanova D.R. Ishemicheskii insul't. M.: MIA, 2012. – 288. [in Russian]
4. Скворцова В.И., Губский Л.В., Стаховская Л.В. и др. Ишемический инсульт. В кн.: Неврология, национальное руководство. Под ред. Гусева Т.В., Коновалова А.И., Скворцовой В.И. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. с. 592–615. / Skvortsova V.I., Gubskiy L.V., Stakhovskaya L.V. i dr. Ishemicheskii insul't. V kn.: Nevrologiya, natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Guseva T.V., Konovalova A.I., Skvortsovoy V.I. Moskva: GEOTAR-Media; 2009. s. 592–615. [in Russian]
5. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений. М.: Издательство Медиа Сфера, 2010. – 56 с. / Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy. M.: Izdatel'stvo Media Sfera, 2010. – 56. [in Russian]

6. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Флебология. 2010; 4: 1–42. / Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy. Flebologiya. 2010; 4: 1–42. [in Russian]
7. Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. / Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii po profilaktike i lecheniyu venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy u onkologicheskikh bol'nykh. [in Russian]
8. Кондратьева Т.Б., Макаров В.А. Применение гепаринов в клинической практике. Интернет-сайт IntelLabs: Рус. мед. журн. – 2006–2007. / Kondrat'eva T.B., Makarov V.A. Primenenie geparinov v klinicheskoy praktike. Internet-sayt IntelLabs: Rus. med. Zhurn. 2006–2007. [in Russian]
9. Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. М.: МЕДИ Экспо, 2013. – 389 с. / Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii Vserossiyskogo nauchnogo obshchestva kardiologov. M.: MEDI Ekspo, 2013; 389. [in Russian]
10. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии. Российские клинические рекомендации. Травматология и ортопедия России. – 2012; 1 (63): 1–24. / Profilaktika venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy v travmatologii i ortopedii. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2012; 1 (63): 1–24. [in Russian]
11. Kakkar W., Howes J., Sharma V., Kadziola Z. A comparative, double-blind, randomized trial of a new-second generation LMWH (Bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism in patients undergoing hip arthroplasty. Thromb. Haemost. 2000; 83: 523–529.
12. Kakkar V.V., Balibrea J.L., Martínez-González J. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study. J Thrombosis Haemostasis, 2010; 8: 1223–9.
13. Borrell M., Antonijoan R.M., Ortin R. et al. Pharmacokinetic profiles of two LMWH: Bemiparin 3,500 IU and Enoxaparin 4,000 IU after subcutaneous administration in healthy volunteers. Thromb. Haemost. 2001; 86. Suppl: CD3578.
14. Стуров Н. В. Использование бемипарина в качестве средства профилактики венозных тромбозов в общей хирургии и оперативной онкологии. Трудный пациент. 2012. № 12, Т. 10. С. 16–20. / Sturov N. V. Ispol'zovanie bemiparina v kachestve sredstva profilaktiki venoznykh trombozov v obshchey khirurgii i operativnoy onkologii. Trudnyy patsient. 2012; 12: 10: 16–20. [in Russian]
15. Тарабрин О. А., Туренко А. В., Щербак С. С. Использование бемипарина в комплексной профилактике и коррекции нарушений гемокоагуляции у больных раком тела матки на этапах хирургического лечения. Здоровье женщины. 2010. № 4 (50). С. 130–133. / Tarabrin O. A., Turenko A. V., Shcherbakov S. S. Ispol'zovanie bemiparina v kompleksnoy profilaktike i korrektsii narusheniy gemokoagulyatsii u bol'nykh rakom tela matki na etapakh khirurgicheskogo lecheniya. Zdorov'e zhenshchiny. 2010; 4 (50): 130–133. [in Russian]
16. Шулуто Е.М. Бемипарин – низкомолекулярный гепарин второго поколения в лечении и профилактике венозных тромбозов. Трудный пациент. 2011; 4: 9: 42–48. / Shulutko E.M. Bemiparin – nizkomolekulyarnyy geparin vtorogo pokoleniya v lechenii i profilaktike venoznykh tromboemboliy. Trudnyy patsient. 2011; 4: 9: 42–48. [in Russian]
17. Abad J.I et al. A prospective observational study on the effectiveness and safety of bemiparin, first dose administered 6 h after knee or hip replacement surgery. Arch Orthop Trauma Surg. 2007 Oct; 127 (8): 665–70.
18. Balibrea J.L. et al. Optimal dosing of bemiparin as prophylaxis against venous thromboembolism in surgery for cancer: an audit of practice. Int J Surg. 2007 Apr; 5 (2): 114–9.
19. Vavken P. et al. A prospective cohort study on the effectiveness of 3500 IU versus 5000 IU bemiparin in the prophylaxis of postoperative thrombotic events in obese patients undergoing orthopedic surgery. Wien Klin Wochenschr. 2009; 121 (13–14): 454–8.
20. Collignon F., Frydman A., Caplain H. et al. Comparison of the pharmacokinetic profiles of three low molecular mass heparins – dalteparin, enoxaparin, nadroparin - administered subcutaneously in healthy volunteers (doses for prevention of thromboembolism). Thromb. Haemost. 1995; 73: 630–640.
21. Falcon L., Saenz-Campos D., Antonijoan R., Martin S., Barbanjo M., Fontcuberta J. Bioavailability and pharmacokinetics of a new low molecular weight heparin (RO-11). A three way cross-over study in healthy volunteers. Thromb. Res. 1995. Vol. 78. P. 77–86.
22. Falcon L., Bayes M., Frontera G., Gari M., Barbanjo M., Fontcuberta J. Pharmacokinetics and tolerability of a new low molecular mass heparin (RO-11) in healthy volunteers - a dose-finding study within the therapeutic range. Thromb. Haemost. 1997; 77: 133–136.
23. Kase C.S., Albers G.W., Bladin C. et al. Neurological outcomes in patients with ischemic stroke receiving enoxaparin or heparin for venous thromboembolism prophylaxis: subanalysis of the prevention of VTE After Acute Ischemic Stroke With LMWH (PREVAIL) Study. Stroke. 2009; 40 (11): 3532–40.
24. Planes A. Review on bemiparin sodium – a new second generation low-molecular-weight heparin-and its applications in venous thromboembolism. Exp. Opin. Pharmacother. 2003; 4: 1551–61.
25. Honorato J. et al. Pharmacoeconomic analysis of bemiparin and enoxaparin as prophylaxis for venous thromboembolism in total knee replacement surgery. Pharmacoeconomics. 2004; 22 (13): 885–94.
26. Deitelzweig SB, Becker R, Lin J, Benner J. Comparison of the two-year outcomes and costs of prophylaxis in medical patients at risk of venous thromboembolism. Thromb Haemost. 2008; 100 (5): 810–20. DOI: 10.1160%2FTH08-04-0248.
27. Geerts W.H. et al. Prevention of venous thromboembolism. J. Chest. 2004; 126: 338S-400S.
28. Diener H.C., Ringelstein E.B., von Kummer R. et al. PROTECT Trial Group. Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the PROTECT Trial. Stroke. 2006; 37 (1): 139–44. Epub 2005 Nov 23.
29. Gonzalez M.J. Clinical experience with bemiparin and new research lines. Program Review of the Venous Thromboembolic Disease. 2007; 262–341.

Сведения об авторах:

Арамисова Р.М. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М.Бербекова», Нальчик

Камбачокова З.А. – д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М.Бербекова», Нальчик

Болотокова А. – студентка 6 курса медицинского факультета, лечебное дело, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М.Бербекова», Нальчик