

## Использование бемипарина натрия в профилактике венозных тромбозов при полостных операциях у онкологических больных

Ю.А.Винник, В.А.Маланов, А.Г.Лобортас, С.А.Фомина

Харьковская медицинская академия последипломного образования (ректор — профессор А.Н.Хвисюк), Харьковский областной клинический онкологический диспансер Харьков, Украина

---

Применение низкомолекулярных гепаринов — бемипарина натрия (Цибор 3500 МЕ) — в профилактике тромбозов является методом выбора у больных с высокой степенью риска тромбозов и исходным онкологическим процессом, который не увеличивает количество послеоперационных кровотечений.

**Ключевые слова:** профилактика тромбозов, антиагреганты, низкомолекулярные гепарины.

---

### Введение

Проблема тромбопрофилактики при хирургических вмешательствах у онкологических больных остается актуальной и в настоящее время. Венозные тромбозы являются одной из основных причин смертности онкологических больных, занимая второе место после гнойно-септических осложнений.

Несмотря на появление новых групп антикоагулянтов (синтетические пентасакхариды, прямые ингибиторы тромбина и др.), гепарины остаются лидирующими в схемах профилактики и лечения тромбозов у онкологических больных [8].

В последние годы в профилактике тромбозов стали широко применяться низкомолекулярные гепарины (НМГ), характеризующиеся выраженной активностью в отношении антифактора Ха и слабой активностью в отношении антифактора Па [11, 12]. Наиболее часто используются в практике являются: фраксипарин производства фирмы «ГлаксоСмитКляйн» (Великобритания) и клексан производства фирмы «Санофи Авентис» (Франция).

Несмотря на то, что НМГ похожи во многих аспектах, разница в молекулярной структуре обуславливает разную антифактор Ха и антифактор Па активность, отличия в фармакокинетике [13, 15, 16].

С этих позиций представляет интерес недавно появившийся на рынке Украины препарат второго поколения группы НМГ — цибор (бемипарин натрия) производства фирмы Бер-

лин-Хеми/Менарини (Германия).

Все эти препараты должны трактоваться как абсолютно разные лекарства. При этом НМГ не могут быть взаимозаменяемыми как с гепарином, так и между собой!

По литературным данным, бемипарин натрия среди НМГ обладает наименьшей молекулярной массой 3600 дальтон, связывается с макрофагами и белками опухолевых клеток в меньшей степени, чем другие НМГ или нефракционированные гепарины (НФГ) [15, 16], что предотвращает снижение антикоагулянтного потенциала, делая его применение более привлекательным у онкологических больных.

Соотношение анти-Ха к анти-Па активности у бемипарина 8:1 [15] выше, чем у дальтепарина (3,2:1), эноксапарина (4:1) и надропарина (3,7:1).

Биодоступность бемипарина после подкожного введения достигает 96%, максимальная плазменная концентрация достигается через 2-3 ч, а период полувыведения составляет около 5,2-5,4 ч [15, 16], что значительно превышает соответствующие показатели других НМГ.

У хирургических больных старших возрастных групп кумулятивный эффект бемипарина отсутствует [11]. У больных с сердечной недостаточностью профилактическая доза 2500 МЕ в день к 5-9 сут. вызывает подавление маркеров гиперкоагуляции со значительным снижением образования тромбина [17].

Больные с опухолевыми заболеваниями органов брюшной полости, подлежащие хирургическому лечению (это в основном лица

Таблиця 1

## Демографічні показателі досліджуваних груп

Показателі	1 група (Беміпарин 3500 МЕ 1 раз в сут. підкожно)	2 група (НФГ 5000 МЕ 3 рази в сут. підкожно)
Кількість пацієнтів	58	60
Мужчин	15 (25,9%)	24 (40%)
Женщин	43 (74,1%)	36 (60%)
Вік:		
до 39 років	1 (1,7%)	2 (3,3%)
40-59 років	21 (36,2%)	19 (31,7%)
старше 60 років	36 (62,1%)	39 (65,0%)
Сопутуюча патологія (наблюдений, %)	42 (72,4%)	44 (73,3%)
Операції на шлунку	14 (24,1%)	10 (16,7%)
Операції на товстій кишці	16 (27,6%)	19 (31,7%)
Онкогінекологічні операції	28 (48,3%)	31 (51,6%)

пожилого і старчого віку з важкою супутуючою патологією), мають в основному високий і дуже високий ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень (ТЭО). Ураховуючи кращі фармакокінетичні властивості беміпарина в порівнянні з іншими НМГ роблять його найбільш привабливим в профілактиці ТЭО у онкологічних хворих. В українській літературі практично відсутні дані за застосування беміпарина в тромбопрофілактиці онкологічних хворих.

Метою дослідження було порівняти ефективність і переносимість низькомолекулярного гепарина — беміпарина натрію («Цібор») і нефракціонованого гепарина в поєднанні з супровідною інфузійною терапією препаратами, що мають антиагрегантні властивості, у онкологічних хворих з високою ступенем ризику тромбоемболічних ускладнень, перенесли оперативні втручання на органах порожньої порожнини.

### Матеріали і методи дослідження

В дослідженні прийняло участь 118 пацієнтів, що пройшли лікування в хірургі-

чних відділеннях Харківського обласного клінічного онкологічного центру в 2008-2009 рр.

Групи хворих, що отримували лікування препаратами гепарину і його поєднанням з різними антиагрегантними препаратами, не мали суттєвих відмінностей за статтю, віком, ступенем ризику ТЭО, обсягом проведених операцій, наявності злоякісних новоутворень і проведеним неoadьювантним лікуванням в передопераційний період.

Серед досліджуваних пацієнтів чоловіків — 20,5%, жінок — 79,5%, осіб старше 60 років — 63,6%. Хворих з високою і дуже високою ступенем ризику ВТЭО було 111 (94%), з наявністю злоякісних опухолей — 115 (97,5%), супутуючою соматичною патологією — 86 (72,9%), після проведеного неoadьювантного лікування — 49 (41,5%) (табл. 1, 2).

Для об'єктивної оцінки ступеня ризику виникнення ТЭО розроблена бальна шкала факторів ризику застосовано до хворих з онкологічними захворюваннями [5]: до 9 балів — незначительна; від 10 до 19 балів — середня; від 20 до 26 балів — висока; більше 27 балів — дуже висока.

Таблиця 2

## Розподіл пацієнтів за факторами ризику ТЭО

Ступінь ризику ТЭО	1 група (Беміпарин 3500 МЕ 1 раз в сут. підкожно)	2 група (НФГ 5000 МЕ 3 рази в сут. підкожно)
Кількість пацієнтів	58	60
Середнє значення (балів)	29,8±3,6	26,2±3,8
Середня, кількість, (%)	3 (5,1%)	4 (6,7%)
Висока, кількість, (%)	25 (43,1%)	25 (41,7%)
Дуже висока, кількість, (%)	30 (51,8%)	31 (51,6%)

## ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Основой инфузионной терапии во всех исследуемых группах явились кристаллоидные растворы: Рингера раствор, ионостерил, 5% раствор глюкозы. Последние вводились в расчете 12-30 мл/кг в сут. в сочетании с препаратами, обладающими антиагрегантными свойствами: пентоксифиллин (трентал, агапурин) по 50-100 мг 1-2 раза в сут. внутривенно капельно. В качестве плазмолитика использовали препараты гидроксиэтилкрахмала (рефортан 6% и 10%, стабизол 6%, венофундин, гекодез) из расчета 4-5 мл/кг в сут.

При исходной гипопроотеинемии в комплекс терапии включались растворы аминокислот (инфезол, аминоклазмаль, аminosол).

В 1 группе (58 пациентов) в качестве антикоагулянта использовался бемипарин натрия (препарат «Цибор») в дозе 3500 МЕ подкожно 1 раз в сут.

При высокой и очень высокой степени риска ТЭО больные получали однократно фиксированную дозу Цибора 3500 МЕ (0,2 мл) подкожно через 6 ч после операции и на протяжении последующих 10 дней. В дальнейшем переводили пациентов на оральный прием 0,2 г ацетилсалициловой кислоты 1 раз в сут. и агапурина 400 мг в сут.

Во 2 группе исследуемых (60 пациентов) в качестве антикоагулянта использовался НФГ.

Антикоагулянтная терапия проводилась подкожным введением 5000 МЕ НФГ через 8-12 ч после операции 3 раза в сут. Курс терапии продолжался 7 дней с последующим назначением 0,2 г ацетилсалициловой кислоты внутрь 1 раз в сут. и агапурина 400 мг в сут. внутрь.

Эффективность и переносимость препаратов определялась по критериям, используемым нами ранее в исследованиях других НМГ.

Переносимость лечения определялась на основании симптомов кровотечения и оценивалась в баллах.

Переносимость препарата оценивалась в баллах по следующей шкале:

- 3 балла — хорошая — не отмечаются побочные эффекты;
- 2 балла — удовлетворительная — наблюдаются незначительные побочные эффекты, не причиняющие серьезных проблем пациенту и не требующие отмены препарата;
- 1 балл — неудовлетворительная — имеет место нежелательный побочный эффект, оказывающий значительное отрицательное влияние на состояние больного, требующий отмены препарата и применения дополнительных медицинских мероприятий.

Оценка эффективности проводилась по следующим параметрам: динамика нормализа-

Таблица 3

### Гемодинамические и гемоконцентрационные показатели

Показатели		1 группа (Цибор 3500 МЕ 1 раз в сут.)	2 группа (Гепарин 5000 МЕ 3 раза в сут.)
Количество пациентов		58	60
Среднее АД, мм рт.ст.	Предоперационно	106±13,1	108±8,5
	1 п/о сутки	108±12,9	102±9,9
	5 п/о сутки	104±11,1	105±12,1
ЧСС, уд. в 1 мин.	10 п/о сутки	110±11,9	109±10,9
	Предоперационно	78,3±7,6	80,4±8,4
	1 п/о сутки	89,9±7,5	89,4±9,0
ЦВД, мм вод. ст.	5 п/о сутки	83,5±7,3	89,6±7,9
	10 п/о сутки	76,2±7,0	80,4±8,1
	Предоперационно	37,6±12,7	39,4±13,1
Гемоглобин, г/л	1 п/о сутки	25,3±13,0	23,6±14,6
	5 п/о сутки	50,6±12,6	44,5±13,0
	10 п/о сутки	44,2±11,4	42,6±12,8
Гематокрит, %	Предоперационно	117,1±19,2	119,0±11,4
	1 п/о сутки	109,2±17,9	106,3±12,1
	5 п/о сутки	111,0±10,7	105,3±14,2
Гематокрит, %	10 п/о сутки	112,4±10,3	109,7±12,3
	Предоперационно	36,2±4,8	35,9±3,8
	1 п/о сутки	30,9±6,5	30,2±6,1
Гематокрит, %	5 п/о сутки	31,6±3,9	30,1±5,4
	10 п/о сутки	32,4±4,6	31,2±5,1

Таблиця 4

## Показатели свертывающей системы крови

Показатели		1 группа (Цибор 3500 МЕ 1 раз в сут.)	2 группа (Гепарин 5 тыс. ЕД 3 раза в сут.)
Количество пациентов		58	60
Тромбоциты, *10 <sup>9</sup>	Предоперационно	297±48,1	292±39,6
	1 п/о сутки	329±45,4	322±42,0
	5 п/о сутки	308±47,1	318±48,0
	10 п/о сутки	294±43,3	279±46,1
Время свертывания по Ли-Уайту, с	Предоперационно	332,4±45,0	334,2±35,4
	1 п/о сутки	308,6±39,5	296±37,8
	5 п/о сутки	326,6±28,7	318,1±34,4
	10 п/о сутки	365,7±40,2	367,6±42,3
Протромбиновое время, с	Предоперационно	18,4±1,6	18,1±1,4
	1 п/о сутки	18,0±1,3	18,0±1,2
	5 п/о сутки	18,9±1,1	18,2±1,3
	10 п/о сутки	18,4±0,98	18,6±1,1
Протромбиновый индекс, %	Предоперационно	98,1±5,4	98,8±5,7
	1 п/о сутки	95,8±6,4	98,1±6,2
	5 п/о сутки	94,7±5,3	96,2±4,7
	10 п/о сутки	94,3±4,9	97,1±5,6
МНО	Предоперационно	1,06±0,08	1,03±0,05
	1 п/о сутки	1,04±0,05	1,00±0,04
	5 п/о сутки	1,10±0,06	1,00±0,05
	10 п/о сутки	1,14±0,05	1,1±0,04
Фибриноген, г/л	Предоперационно	4,20±0,3	4,17±0,5
	1 п/о сутки	3,17±0,4	3,44±0,5
	5 п/о сутки	4,42±0,6	4,62±0,6
	10 п/о сутки	3,91±0,5	4,0±0,4
РФМК, мг %	Предоперационно	7,78±3,41	-
	1 п/о сутки	7,9±2,88	-
	5 п/о сутки	10,5±1,5	-
	10 п/о сутки	9,4±2,7	-
АЧТВ, с	Предоперационно	32,2±3,0	31,9±4,0
	1 п/о сутки	34,1±6,0	32,9±5,0
	5 п/о сутки	33,3±2,1	35,1±2,9
	10 п/о сутки	34,6±3,1	41,2±3,4

ции показателей свертывающей системы крови; отсутствие развития в послеоперационном периоде явлений тромбоза и других тромбозоэмболических осложнений; динамика субъективных жалоб и проявлений нарушения венозного кровотока; хорошая послеоперационная переносимость лечения; отсутствие осложнений и побочных реакций при лечении; снижение смертности от тромбозоэмболических осложнений.

Эффективность исследуемой схемы терапии проводилась на основании вышеперечисленных критериев и оценивалась как высокая, умеренная и низкая.

В течение всего периода терапии антикоагулянтами проводился мониторинг показателей гемоглобина, гематокрита, клинического анализа мочи. Время свертывания крови определялось по Ли-Уайту. Контроль количества тромбоцитов проводился у пациентов до операции, в 1, 5 и 10 послеоперационный день. Из показателей коагулограммы особое внимание обращалось на активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновое время, протромбиновый индекс, время образования сгустка, уровень фибриногена крови и растворимые фибринмономерные комплексы (РФМК).

## Результаты исследования и их обсуждение

Анализ проведенных исследований показал, что гемодинамические показатели в исследуемых группах не претерпевают существенных изменений (табл. 3). Это свидетельствует о выраженном и длительном гемодилюционном эффекте при использовании препаратов ГЭК (Рефортан, Стабизол) в качестве плазмопротектора.

При анализе показателей свертывающей системы крови установлено, что в 1-е послеоперационные сут. в исследуемых группах отмечено незначительное увеличение количества тромбоцитов крови от исходного уровня (на 11% в 1 группе и 10% во 2 группе). К 5-м послеоперационным сут. на фоне проведения инфузионной терапии количество тромбоцитов снизилось незначительно, оставаясь выше исходных цифр в 1 группе на 10%, а во 2 — на 9%. Только к 10 сут. в 1 группе количество тромбоцитов снизилось до исходных значений, а в группе с терапией НФГ количество тромбоцитов стало недостоверно ниже исходных значений на 5% (табл. 4).

Во всех группах больных в 1-е послеоперационные сут. произошло укорочение времени свертывания крови по Ли-Уайту, однако наиболее существенное снижение отмечено в группе с использованием НФГ — с  $334,2 \pm 35,4$  с до  $296 \pm 37,8$  с ( $p > 0,05$ ). К 5-м послеоперационным сут. сохраняется укорочение времени

свертывания крови во всех исследуемых группах, однако более выраженное снижение времени свертывания наблюдалось во 2 группе. И только к 10-м послеоперационным сут. показатели времени свертываемости стабилизируются на уровне выше исходных цифр.

Исследование показателей коагулограммы в группах с использованием в качестве антикоагулянта Цибора не установило существенных изменений протромбинового индекса.

В 1 группе он снизился с 98,1% до 94,3%, а во 2-й — с 98,8% до 97,1%. Наименее значимое снижение протромбинового индекса отмечено во 2 группе больных с использованием в качестве антикоагулянта НФГ.

Во всех исследуемых группах показатели протромбинового времени были в пределах нормальных значений. После проведения предоперационной инфузионной терапии и снижения уровня фибриногена показатели протромбинового времени нормализовались и не претерпевали существенных изменений на протяжении всего периода введения антикоагулянтов.

Показатели МНО в исследуемых группах во время эксперимента колебались незначительно, находясь в пределах нормальных значений.

Снижение уровня фибриногена в исследуемых группах в 1-е послеоперационные сут., по видимому, связано с гемодилюционным эффектом инфузионной терапии. Повышение концентрации фибриногена в плазме крови к 5-м послеоперационным сут. свидетельствует о возрастании коагуляционного потенциала кро-

Таблица 5

### Осложнения, наблюдаемые в исследуемых группах

Показатели	1 группа (Цибор 3500 МЕ 1 раз в сут.)	2 группа (Гепарин 5000 МЕ 3 раза в сут.)
Количество пациентов	58	60
Общее количество осложнений (n, %)	7 (12,0%)	18 (30,0%)
Гнойно-воспалительные:	3 (5,2%)	8 (13,3%)
Нагноение промежностной раны	1 (1,72%)	2 (3,32%)
Несостоятельность анастомоза с перитонитом	-	1 (1,66%)
Некроз нисходящей кишки	1 (1,72%)	1 (1,66%)
Пневмония	1 (1,72%)	3 (5%)
Декомпенсация сопутствующей патологии	1 (1,72%)	1 (1,66%)
Геморрагические:	2 (3,4%)	5 (8,3%)
Раневые гематомы	1 (1,72%)	1 (1,66%)
Кровоточивость ран	1 (1,72%)	3 (5%)
Внутренние кровотечения	-	1 (1,66%)
Тромбоэмболические:	1 (1,72%)	3 (5%)
Тромбофлебит вен голени	-	2 (3,32%)
ТЭЛА	1	1 (1,66%)
Количество летальных исходов:	1 (1,72%)	2 (3,33%)
Перитонит	-	1 (1,66%)
Ишемический инсульт	-	-
ТЭЛА	1 (1,72%)	1 (1,66%)

ви и сохранении высокой тромбоопасности. К моменту окончания введения гепаринов (10-е послеоперационные сут.) уровень фибриногена снизился до нормальных значений в обеих группах:  $3,91 \pm 0,5$  г/л в 1 группе и  $4,0 \pm 0,4$  г/л во 2-й.

Увеличение времени АЧТВ отмечено во всех исследуемых группах больных, однако статистически достоверным оно оказалось только в группе с применением НФГ — с  $31,9 \pm 4,0$  до  $41,2 \pm 3,4$  с.

Показатели уровня концентрации РФМК, исследованные в группе с использованием в качестве антикоагулянта раствора Цибора, показали их высокую концентрацию до операции ( $7,78 \pm 3,41$  мг% — в 2 раза выше нормальных значений) и на протяжении всего послеоперационного периода введения НМГ Цибор. Данный результат подтверждает как исходную высокую тромбоопасность у онкологических больных, так и длительную послеоперационную опасность развития тромбоэмболических осложнений у онкохирургических пациентов. Поэтому необходимо рассматривать пролонгирование профилактики ВТЭО после выписки до 28-30 дней согласно последним данным рандомизированных исследований [18].

Необходимо отметить, что показатели РФМК в периоды исследования варьировали в достаточно широких пределах и были статистически не достоверны. РФМК не являются специфическими маркерами гиперкоагуляции, но их повышение отмечается и при воспалительном ответе организма, возможно, это и объясняет широкое колебание показателей в эксперименте.

При анализе осложнений, развившихся во время проведения исследования (табл. 5), установлено, что наибольшее их количество встречалось в группе с использованием НФГ (28,3%). В группе с использованием НМГ (Цибор 3500 МЕ) осложнения наблюдались только в 12% случаев.

Гнойно-воспалительные осложнения чаще наблюдались при использовании НФГ (2 группа — 13,3%), тогда как в 1 группе (антикоагулянтная терапия НМГ) их количество составило 5,2%.

Различия, наблюдавшиеся в количестве геморрагических и тромбоэмболических осложнений, характеризовались зависимостью от вводимых антикоагулянтов (табл. 5).

При использовании сочетания инфузионной антиагрегантной терапии с подкожным введением НМГ Цибор 3500 МЕ 1 раз в сут. (1 группа) в одном случае (1,72%) развилась значимая послеоперационная гематома, потребовавшая ревизии операционной раны и снижения суточной дозы бемипарина до 2500 МЕ в сут., и в 1 случае (1,72%) со 2 послеоперационных сут. отмечена значимая кровоточивость ран, потребовавшая отмены препарата.

В одном случае у больной на 5-е послеоперационные сут. после брюшно-анальной резекции прямой кишки развился острый тромбофлебит глубоких вен голени с исходом в смертельную ТЭЛА (1,47%).

Незначительные экхимозы в местах подкожного введения бемипарина отмечались у 6 пациентов.

Во 2 группе, где применялся в качестве антикоагулянтной терапии НФГ, чаще наблюдались геморрагические осложнения (15 случаев — 25,0%). У 1 пациента в послеоперационном периоде развилось внутреннее кровотечение, потребовавшее повторного оперативного вмешательства, в 1 (1,66%) случае отмечалась раневая гематома и в 3 (5%) случаях отмечена кровоточивость ран.

Тромбофлебит глубоких вен голени наблюдался в 2 (3,33%) случаях, и в 1 (1,66%) случае — массивная ТЭЛА с летальным исходом.

Введение в схему профилактики ВТЭО препаратов гепарина в комбинации с объемной

Таблица 6

## Переносимость и эффективность лечения в исследуемых группах

Показатели	1 группа (Цибор 3500 МЕ 1 раз в сут.)	2 группа (Гепарин 5000 МЕ 3 раза в сут.)
Количество пациентов	58	60
Эффективность:		
высокая (3 балла)	52 (89,66%)	47 (78,3%)
умеренная (2 балла)	3 (5,17%)	8 (13,3%)
низкая (1 балл)	2 (3,45%)	5 (8,3%)
неэффективное (0 баллов)	1 (1,72%)	3 (5,0%)
Переносимость:		
хорошая (3 балла)	50 (86,3%)	40 (66,7%)
удовлетворительная (2 балла)	6 (10,3%)	15 (25,0%)
неудовлетворительная (1 балл)	2 (3,4%)	5 (8,3%)

инфузионной терапией и использованием антиагрегантных препаратов является высокоэффективным (табл. 6).

Наилучшая эффективность и переносимость отмечена в группе с использованием в качестве антикоагулянта НМГ, а именно бемипарина натрия (Цибор) в дозе 3500 МЕ 1 раз в сут.

Суммируя данные клинико-лабораторных исследований, количество и характер возникших осложнений, отмечены увеличение коагуляционного потенциала крови во всех исследуемых группах больных в первые пять послеоперационных сут. и нормализация основных гемокоагуляционных показателей к 10 сут., что требует проведения антикоагулянтной НМГ на протяжении не менее 10-ти послеоперационных сут.

Предложенная схема коррекции макро- и микроциркуляторных расстройств препаратами на основе гидроксипрохлорида (Рефортан 6% 4-7 мл/кг массы тела) в сочетании с антиагрегантами позволила в более короткие сроки компенсировать гиповолемические расстройства, о чем свидетельствует нормализация показателей ЦВД к 5 послеоперационным сут. —  $50,6 \pm 12,6$  мм вод.ст. в 1 группе и  $44,5 \pm 13,0$  мм вод.ст. во 2 группе.

Совместное применение НМГ и антиагрегантных препаратов не вызывало осложнений со стороны свертывающей системы крови и не ухудшало переносимость проводимой терапии.

## Выводы

1. Оперативные вмешательства по поводу злокачественных опухолей органов брюшной полости усиливают коагуляционный потенциал крови, особенно в первые пять суток. Медикаментозная профилактика тромбоэмболических осложнений должна воздействовать на все звенья механизма развития тромбозов в достаточном временном промежутке, как минимум 10 сут.

2. Использование в качестве низкомолекулярного гепарина бемипарина натрия (препарат «Цибор») в сравнении с нефракционированными гепаринами является более эффективным средством профилактики тромбоэмболических осложнений.

3. Пациентам, оперируемым по поводу злокачественных опухолей органов брюшной полости с высокой степенью риска развития тромбоэмболических осложнений, «Цибор» должен назначаться в дозе не меньше 3500 МЕ в сут.

4. Сочетанное применение бемипарина натрия (Цибор) с препаратами, обладающими антиагрегантными свойствами, является более эффективным в профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, не вызывая при этом достоверного увеличения осложнений со стороны свертывающей системы крови, и сопоставимо с другими низкомолекулярными гепаринами. Послеоперационный старт антикоагулянтной терапии Цибором позволяет уменьшить риск интраоперационных кровотечений.

## Литература

1. Алексеев В.О., Ковальчук А.П., Гудзь О.С. Досвід хірургічного лікування раку ободової кишки / Матеріали Х з'їзду онкологів України. — К., 2001. — С. 93.
2. Бойко В.В., Гуц С.В., Гуц В.Т., Горбунко В.Н. Способ наложения колоректального анастомоза в хирургии осложненного рака толстой кишки / Матеріали Х з'їзду онкологів України. — К., 2001. — С. 95.
3. Лождарь Г.И., Яковец Ю.И., Байнев В.Х. [и др.]. / Материалы I съезда онкологов СНГ. — М., 1996. — Т.1. — С. 348.
4. Голотюк І.А., Гончар В.Г. [та ін.]. Безпосередні і віддалені результати хірургічного лікування хворих на ускладнений рак ободової кишки / Матеріали Х з'їзду онкологів України. — К., 2001. — С. 103.
5. Маланов В.А. Котенко О.Є., Калапуц В.І. Застосування гідроксипрохлорида у комплексній терапії інтраопераційної крововтрати як метод заощадження крові при операціях на органах малого тазу в онкологічних хворих // Лікарська справа. — 2001. — №2. — С. 121-126.
6. Пойда А.И. Колоректальный рак: современное состояние проблемы // Здоров'я України. — 2009. — №1/2. — С. 15.
7. Саенко В.Ф., Костилен М.В., Смержевський В.Й. Профілактика венозних тромбозів та емболій. — К.: Юмана, 2001. — 117 с.
8. Шулуто Е.М. Бемипарин — низкомолекулярный гепарин второго поколения в лечении и профилактике венозных тромбоэмболий // Трудный пациент. — 2007. — Т.5, №15-16. — С. 73-79.
9. Agnelli G. Venous thromboembolism and cancer; a two-way clinical association // Thrombosis and Haemostasis. — 1997. — Vol. 78 (1). — P. 177-120.
10. Clagett G.P. Reish J.S. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients // Ann. Surg. — 1998. — Vol. 208. — P. 227-240.
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. Hemost. — 2000. — Vol. 83. — P. 523-529.

12. Gebbska M.A., Titley I., Paterson H.F. et al. High affinity binding sites for heparin generated on leukocytes during apoptosis arise from nuclear structures segregated during cell death // *Blood*. — 2002. — Vol. 99. — P. 2221-2227.
13. Sorensen H.T. Venous thromboembolism and the concepts of the incidence and mortality // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. — 2007. — №5 (4). — P. 690-691.
14. Morita S., Gebbska M.A., Kakkar A.K., Scully M.F. High affinity binding of heparin by necrotic tumor cells neutralizes anticoagulant activity — implications for cancer related thromboembolism and heparin therapy // *Thromb. Hemost.* — 2001. — Vol. 86. — P. 616-622.
14. Falkon L., Saens-Campos D., Antonijoan R. [et al.]. 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.
15. Falkon L., Bayes M., Frontera G. [et al.]. Pharmacokinetics and tolerability of a new low molecular mass heparin (RO-11) in healthy volunteers — a dose-finding study within the therapeutical range // *Thromb. Hemost.* — 1997. — Vol. 77. — P. 133-136.
16. De Lorenzo F., Newberry D., Scully M. [et al.]. Low molecular weight heparin (bemiparin sodium) and the coagulation profile of patients with heart Mure // *Am. Heart Journal*. — 2002. — Vol. 143. — P. 689-695.
17. Kakkar V.V., Balibrea J., Martinez-Gonzalez J., Prandoni P. Late breaking clinical trial: a randomized double blind trial to evaluate the efficacy and safety of prolonging the thromboprophylaxis with bemiparin in patients undergoing cancer abdominal or pelvic surgery (the CANBESURE study) // *International Society on Thrombosis and Haemostasis*. — 2009. — №7 (suppl. 2). — P. 1202.

**Ю.О.Вінник, В.А.Маланов, А.Г.Лобортас, С.А.Фоміна. Використання беміпарину натрію в профілактиці венозних тромбоемболій при порожнинних операціях в онкологічних хворих. Харків, Україна.**

**Ключові слова:** профілактика тромбоемболії, антиагреганти, низькомолекулярні гепарини.

Застосування низькомолекулярних гепаринів — беміпарину натрію (Цибор 3500 МО) — у профілактиці тромбоемболічних ускладнень є методом вибору у хворих з високим ступенем ризику тромбоемболічних ускладнень та вихідним онкологічним процесом, що не впливає на розвиток післяопераційних кровотеч.

**Yu.A.Vinnik, V.A.Malanov, A.G.Lobortas, S.A.Fomin. Bemiparin sodium in the prevention of venous thromboembolism during abdominal operations in cancer patients. Kharkiv, Ukraine.**

**Key words:** prophylaxis of tromboembolism, antiplatelets, low-molecular heparins.

Application of low molecular heparin — bemiparin sodium (Zibor 3500 IU) is a method of choice at patients with high risk of tromboembolic complications and initial oncologic process and does not influence on development of post-operative bleedings.

Надійшла до редакції 19.02.2010 р.