

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ОНКОЛОГИИ

**О.В. Сомонова¹, В.Ю. Сельчук², А.В. Маджуга¹, А.Л. Елизарова¹,
С.П. Свиридова¹, С.С. Чистяков², Г.В. Титова²**

¹ ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
Министерства здравоохранения России, Москва

Тромбоэмболические осложнения часто развиваются у больных злокачественными новообразованиями, а возникновение тромбоза осложняет противоопухолевое лечение и ухудшает показатели выживаемости. Низкомолекулярные гепарины являются основой специфической профилактики тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. Цибор (бемипарин) — низкомолекулярный гепарин второго поколения имеет наименьшую молекулярную массу (3600 Дальтон), увеличенный до 5,3 ч период полужизни и самую высокую активность в отношении Ха-фактора (8:1). В клинических исследованиях бемипарин продемонстрировал высокую эффективность в профилактике и лечении тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: онкологические больные, тромботические осложнения, низкомолекулярные гепарины, цибор (бемипарин натрия).

LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARINS IN THE PREVENTION AND THERAPY OF THE THROMBOTIC COMPLICATIONS IN ONCOLOGIC PATIENTS

**O.V. Somonova¹, V.U. Selchuk², A.V. Madzhuga¹, A.L. Elizarova¹,
S.P. Sviridova¹, S.S. Chistyakov², G.V. Titova²**

¹ Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center»
of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Moscow State University of Medicine
and Dentistry named after A.I. Evdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Patients with malignant disease often develop thromboembolic complications, and the incidence of thrombosis complicates anti-cancer therapy and affects survival rates. Low molecular weight heparins are the basis of specific prevention of thromboembolic complications in oncologic patients. Zibor (bemiparin) is a second – generation low molecular weight heparin which has the lowest molecular weight (3600 Da), the longest half-life, increased up to 5,3 h and the highest anti-factor Xa activity (8:1). The clinical studies demonstrated that bemiparin has high effectiveness in the prevention and treatment of thromboembolic complications.

Key Words: oncologic patients, thrombotic complications, low molecular weight heparins, Zibor (bemiparin).

Тромбоэмболические осложнения часто развиваются у больных злокачественными новообразованиями, а возникновение тромбоза осложняет противоопухолевое лечение и ухудшает показатели выживаемости. В 1865 году Armand Trousseau установил, что злокачественная опухоль способствует специфической предрасположенности крови больного к гиперкоагуляции даже при отсутствии воспалительных изменений [1, 2]. В современных исследованиях показано, что онкологическое заболевание повышает риск тромбоза глубоких вен

и тромбоэмболии легочной артерии в 4–7 раз [3]. Так, на аутопсии признаки тромбоэмболических осложнений обнаруживаются у 50% онкологических пациентов; тромбоэмболия легочной артерии была причиной смерти у 15% больных и у 43% больных — фоном для других смертельных осложнений [4]. Летальность больных с развившимися тромбоэмболическими осложнениями, особенно в первый год после установления диагноза злокачественной опухоли, в 2–3 раза выше в сравнении с пациентами без тромбозов [5]. По данным

Sorenson H.T. (2000 г.), годовая выживаемость онкологических больных при появлении у них тромбозов вен составляет 12%, тогда как у пациентов без развития тромбоза глубоких вен — 36% [6].

Причины активации свертывания крови у больных злокачественными новообразованиями многообразны. Среди них — выделение опухолевыми клетками высокоактивного тканевого фактора и ракового прокоагулянта, а также прокоагулянтной активностью моноцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток в ответ на опухоль. Активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гемостаза ведет к появлению тромбина и локальному отложению фибрина вокруг опухолевых клеток. Это формирует матрицу для опухолевого роста и ангиогенеза, способствует развитию венозного тромбоза и синдрома диссеминированного свертывания крови (ДВС). Современные исследования свидетельствуют, что постоянная активация свертывания крови — не только фактор риска развития тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии, но и показатель агрессивности опухоли [7, 8]. На фоне имеющейся гиперкоагуляции дополнительные клинические факторы риска, такие как длительная иммобилизация, частые венопункции, продолжительное стояние катетера в подключичной вене, инфекции, сопутствующая патология, опухолевая компрессия венозного кровотока, предрасполагают к развитию тромботических осложнений у онкологических больных [9].

Исследования системы гемостаза, проведенные нами у 1200 онкологических больных, показали, что у больных еще до начала лечения повышена концентрация фибриногена в 1,5 раза по сравнению со здоровыми людьми. Отмечаются изменения со стороны тромбоцитарного звена в виде усиления агрегационной способности тромбоцитов. У онкологических больных выявлено повышение маркеров внутрисосудистого свертывания крови: увеличено содержание РКМФ и концентрации Д-димера, одного из надежных и чувствительных маркеров тромбообразования, в 4–4,5 раза. Кроме того, у больных установлено снижение уровня антитромбина III и протеина С, защищающих организм от тромбообразования. Названные изменения свидетельствуют о развитии у онкологических больных гиперкоагуляции с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови. Наиболее выраженные признаки внутрисосудистого свертывания крови наблюдались у больных с распространенными стадиями заболевания [10].

Длительная иммобилизация в процессе оперативного вмешательства и выброс тканевого тром-

бопластина в кровоток при иссечении тканей дополнительно значимо активируют систему свертывания крови у больных злокачественными новообразованиями. Анализ исследований, опубликованных как часть согласительных руководящих положений по профилактике и лечению венозной тромбоэмболической болезни под руководством Nicolaidas, показал, что у 50–60% онкологических больных, подвергающихся операциям, развивается тромбоз глубоких вен нижних конечностей, протекающий бессимптомно [11, 12]. Среди больных, не получавших профилактики тромботических осложнений перед операцией, 1–5% умерли от послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии [13].

К настоящему времени есть достаточно сообщений об увеличении тромбоэмболических осложнений не только при хирургическом лечении, но и при использовании различных схем лекарственной противоопухолевой терапии. Частота смертельных тромботических осложнений при противоопухолевом лечении составляет 11–20% и зависит от класса и комбинации назначаемых препаратов и методов. Неблагоприятными с точки зрения возможного развития тромбозов представляются сочетания цитостатических агентов с гормональными средствами, а также комбинация противоопухолевой лучевой и химиотерапии [14]. Тромбоэмболические осложнения нередко бывают причиной снижения эффективности и даже прекращения лечения злокачественной опухоли.

Для профилактики тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями используются две группы мер: механические (физические), направленные на ускорение венозного кровотока, и фармакологические. Механические способы профилактики тромботических осложнений дополняют медикаментозные методы; в виде монотерапии они могут использоваться только в случае, когда применение антикоагулянтов невозможно из-за высокого риска кровотечения.

Из медикаментозных методов профилактики тромботических осложнений в последнее время широкое распространение получили гепарины. Различают нефракционированный и низкомолекулярный гепарины.

Нефракционированный гепарин (НФГ) получают из биологического сырья — различных тканей домашних животных, в основном из слизистой оболочки кишечника свиньи.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) изготавливают из НФГ с помощью различных процессов химической или ферментной деполимеризации.

Состав НМГ более сложен, чем состав НФГ, поскольку даже при сопоставимой длине молекулы особенности процесса деполимеризации неповторимо изменяют структуру полисахаридных цепей. Различные низкомолекулярные гепарины отличаются не только от НФГ, но и между собой по составу полисахаридов, особенностям фармакокинетики и фармакодинамики. Их считают отдельными, клинически не взаимозаменяемыми лекарственными средствами благодаря уникальности химического состава и фармакологических свойств каждого препарата НМГ [15].

Соединяясь с естественным антикоагулянтом антитромбином III (АТ), молекула гепарина вызывает конформационные изменения последнего, резко увеличивается способность активного центра АТ взаимодействовать с рядом активированных факторов свертывания крови, что в конечном итоге приводит к уменьшению числа молекул тромбина. В отличие от НФГ низкомолекулярный гепарин имеет короткие полисахаридные цепи (менее 18 моносахаридов), что значительно увеличивает биодоступность препарата при подкожном введении и обеспечивает более медленный клиренс, который осуществляется преимущественно почками. НМГ по сравнению с НФГ теряет часть антитромбиновой активности, взамен приобретая способность селективно подавлять Ха-фактор свертывания крови, благодаря чему риск геморрагических осложнений значительно снижается.

Низкомолекулярные гепарины также обладают способностью стимулировать выход из клеток эндотелия сосудов ингибитора пути тканевого фактора (ТФPI), что для онкологических больных имеет особое значение. Кроме стандартного антикоагулянтного действия, НМГ оказывают ряд позитивных плейотропных эффектов на тканевый активатор плазминогена и его ингибитор, фактор Виллебранда, систему активированного протеина С, эндотелиальные факторы роста, а также обеспечивают противовоспалительное, антипролиферативное и иммунологическое действие [16, 17, 18]. Очевидно, что дальнейшее повышение безопасности и эффективности НМГ напрямую связано с уменьшением их молекулярной массы и обеспечением однородности полисахаридных цепей. Работы в этом направлении и привели к созданию новой (II-й) генерации низкомолекулярных гепаринов, представителем которой является бемипарин (цибор).

Бемипарин натрий (бемипарин) представляет собой НМГ нового поколения, получаемый путем щелочной деполимеризации коммерческого НФГ,

экстрагируемого из слизистой оболочки кишечника свиней. Благодаря самой низкой среди НМГ средней молекулярной массе 3600 Да, однородности молекулярных цепей, 85% которых весят менее 6000 Да, и самому продолжительному периоду полувыведения (5,3 ч) бемипарин относят к НМГ II поколения.

Бемипарин ингибирует фактор Ха в большей степени, чем другие НМГ, соотношение анти-Ха: анти-IIa составляет 8:1. Специфическая анти-Ха-факторная активность бемипарина составляет 80–120 МЕ/мг, анти-IIa-факторная активность — 5–20 МЕ/мг. Кроме того, бемипарин значительно увеличивает плазменные уровни свободного и общего ингибитора пути тканевого фактора (ТФPI). При сравнительном анализе *in vitro* запуска образования тромбина, вызванного низкой концентрацией тканевого фактора в присутствии тромбоцитов, было установлено, что в эквивалентных анти-IIa-факторных концентрациях бемипарин, эноксапарин, надропарин и далтепарин демонстрировали сходное ингибирующее действие во всех фазах образования тромбина. В то же время бемипарин оказался наименее мощным по влиянию на образование тромбина (анти-IIa-факторной активности), что определяет минимальный риск развития кровотечений [19].

Бемипарин быстро абсорбируется после подкожной инъекции, его биодоступность достигает 96%. Однократное подкожное введение бемипарина (2500–12 500 МЕ) здоровым добровольцам дозозависимо увеличивает анти-Ха-факторную активность, которая достигает максимума в течение 2–6 часов. Измеряемые плазменные уровни анти-Ха-факторной активности сохраняются более 18 часов после профилактического и терапевтического подкожного введения бемипарина.

В Российской Федерации бемипарин (коммерческое название Цибор®, производитель ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини») зарегистрирован прежде всего для использования в целях профилактики ВТЭО и предупреждения свертывания крови в системах экстракорпорального кровообращения при гемодиализе.

Цибор® доступен в двух дозировках: 2500 МЕ (12 500 МЕ/мл шприц 0,2 мл) и 3500 МЕ (17 500 МЕ/мл шприц 0,2 мл). Цибор® 2500 МЕ предназначен для профилактики ВТЭО у пациентов с умеренным и средним риском, а Цибор® 3500 — для профилактики ВТЭО у больных высокого риска.

У хирургических пациентов 0,2 мл препарата Цибор® вводят подкожно за 2 часа до или через

6 часов после окончания операции. В послеоперационном периоде инъекции препарата продолжают в эквивалентных дозах каждые 24 часа, обычно в течение не менее 7–10 суток. При сохранении риска ВТЭО (послеоперационные осложнения, неподвижность пациента и т.п.) длительность профилактических инъекций пролонгируют на необходимый срок [20].

Эффективность бемипарина в качестве средства послеоперационной профилактики тромбозов у онкологических пациентов была изучена в ретроспективном исследовании (n=197) [21]. Большинство пациентов (n=134) было выполнено оперативное вмешательство по поводу рака толстой кишки. Первая доза бемипарина вводилась стандартно до операции или через шесть часов после операции. 73 пациента (37,1%) имели высокий риск развития ВТЭ и получали бемипарин в дозе 3500 МЕ/сутки. У трех пациентов, отнесенных к группе среднего риска развития ВТЭ и получавших бемипарин в дозе 2500 МЕ/сутки, развился венозный тромбоз.

У пациентов было зарегистрировано четыре случая больших и пять случаев малых кровотечений. Меньшая частота кровотечений и побочных эффектов наблюдалась у пациентов, которым бемипарин был назначен после операции. Частота кровотечений статистически не зависела от дозы бемипарина (4,0% против 5,5%; $p=0,72$). Был сделан вывод, что у онкологических больных профилактику ВТЭ с помощью бемипарина целесообразно начинать после оперативного вмешательства.

Изучению эффективности бемипарина для профилактики ВТЭ у пациентов высокого риска после больших ортопедических операций посвящено несколько исследований. Отметим, что риск тромботических осложнений у онкологических больных сопоставим с риском развития тромбозов после ортопедических операций. Рандомизированное проспективное двойное слепое клиническое исследование проведено для сравнения эффективности и безопасности бемипарина и НФГ у больных при операциях тотального эндопротезирования тазобедренного сустава [22].

В исследование включено 289 больных, получавших бемипарин в дозе 3500 МЕ один раз в сутки и инъекцию плацебо (группа бемипарина) или НФГ 5000 МЕ два раза в день (группа НФГ). Послеоперационный период осложнился ВТЭ у 34 больных: 9 (7,2%) в группе бемипарина и 25 (18,7%) в группе гепарина. Не было разницы в частоте кровотечений и гематом в ране, не потребовалось повторных операций для остановки кровотечения. Один больной

в группе бемипарина умер после операции от желудочного кровотечения. Сравнение коагуляционных параметров между группами показало значительно более высокую анти-Ха активность (0,3 против 0,1 МЕ/мл) и более высокий уровень TFPI (198% против 176%) в группе бемипарина.

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование проведено с целью сравнения эффективности и безопасности бемипарина и эноксапарина для профилактики ВТЭ при эндопротезировании коленного сустава у 381 пациента [23]. Оба препарата вводили подкожно один раз в сутки: бемипарин в дозе 3500 МЕ с началом введения через шесть часов после операции; эноксапарин в дозе 4000 МЕ (40 мг) с началом введения за 12 часов до операции. Частота ВТЭ была 32,1 и 36,9% соответственно. Частота проксимального глубокого венозного тромбоза была 1,8 против 4,2% у бемипарина и эноксапарина соответственно. Частота ТЭЛА также была ниже в группе бемипарина (0 против 1,2%). Тяжелые геморрагические осложнения были одинаковы (1,6%) в обеих группах; отмечена тенденция к меньшему числу гематом в области операции и осложнений в местах инъекций в группе бемипарина. Смертей в исследовании не было. Таким образом, бемипарин при первом введении через шесть часов после операции также эффективен и безопасен для профилактики ВТЭ, как эноксапарин при первоначальном введении за 12 ч до операции.

Бемипарин был также оценен для профилактики тромботических осложнений у нехирургических пациентов. В многоцентровом исследовании оценивались эффективность и безопасность бемипарина в дозах 3500 МЕ (63%) и 2500 МЕ (37%) для профилактики ВТЭ у 507 пациентов старше 65 лет с терапевтическими и неврологическими заболеваниями, требующими постельного режима не менее четырех суток. Основные причины иммобилизации: сердечная недостаточность (30,4%), острые инфекционные заболевания (29,8%), острая дыхательная недостаточность (19,9%), заболевания суставов (15,4%), острая церебральная патология (14,4%). Средняя продолжительность профилактического введения бемипарина — 33 дня. У больных наблюдалось три случая дистального тромбоза глубоких вен, случаев ТЭЛА не отмечено. Осложнения: два случая тяжелых кровотечений, восемь незначительных кровотечений, семь эпизодов умеренной тромбоцитопении. Случаев значительной или глубокой тромбоцитопении не зарегистрировано. У 24 (4,7%) пациентов отмечены умеренные или легкие гематомы в области

инъекций. Таким образом, бемипарин эффективен и безопасен при 4–5-недельной профилактике ВТЭ у пожилых больных [24].

Результаты нескольких исследований указывают на то, что бемипарин эффективен для лечения острой фазы глубокого венозного тромбоза и может быть надежной альтернативой для долгосрочной профилактики ВТЭ. Оценка клинических и экономических результатов применения бемипарина для лечения ВТЭ в амбулаторных условиях проведена в проспективном открытом нерандомизированном исследовании у 583 больных [25]. У 19 (3,3%) из 583 пациентов ТГВ различной локализации был осложнен ТЭЛА. Бемипарин назначался в дозе 115 МЕ/кг/сутки подкожно в течение 7–10 дней. В дальнейшем часть больных продолжала лечение бемипарином в средней дозе 5000 МЕ/сут в течение трех месяцев.

В другой группе пациенты на второй день лечения начинали прием непрямых антикоагулянтов под контролем МНО (2,0–3,0). Рецидивы ВТЭ отмечены только в трех случаях за весь период наблюдения. Осложнения не различались в обеих группах. Длительное лечение бемипарином сопровождалось значительно меньшим числом и тяжестью осложнений, чем лечение непрямыми антикоагулянтами: тяжелые кровотечения 0,4 и 1,7% ($p=0,047$), общее число кровотечений 1,4 и 5,2% ($p=0,041$), всего осложнений 2,2 и 6,0% ($p=0,043$) соответственно. Амбулаторное лечение ВТЭ бемипарином в отобранной группе больных привело к существенному снижению затрат в сравнении со стационарным лечением, сохраняя эффективность и безопасность. Бемипарин может быть равной по стоимости и обладающей более высоким профилем безопасности

альтернативой непрямым антикоагулянтам для длительной терапии ВТЭ.

В последние годы появляются сообщения, что антикоагулянтная терапия у онкологических больных может не только снижать риск ВТЭ, но и улучшать выживаемость, влияя на ангиогенез, апоптоз, инвазию опухолевых клеток. Выраженный противоопухолевый эффект бемипарина, установленный в опытах *in vitro*, послужил основанием для инициирования многоцентрового рандомизированного исследования ABEL (26). Представленные результаты исследования позволяют утверждать, что добавление бемипарина в дозе 3500 МЕ/сутки в течение 26 дней пациентам, получающим химио- и лучевую терапию по поводу ограниченного мелко-клеточного рака легкого, достоверно увеличивает выживаемость пациентов. Так, средний показатель общей выживаемости в группе бемипарина составил 161,8 недели против 49,3 недели в группе только химио- и лучевой терапии ($p=0,012$), а показатель двухлетней выживаемости — 68,6% против 29,4% соответственно ($p=0,0042$). Бемипарин уменьшал частоту ВТЭ без роста риска кровотечений.

Таким образом, низкомолекулярные гепарины у больных злокачественными новообразованиями высокоэффективны, обладают хорошо изученным профилем безопасности и препаратами для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений. Низкомолекулярный гепарин нового поколения — препарат бемипарин (цибор) имеет оптимальный фармакологический профиль: выраженный антитромботический эффект при минимальном риске развития кровотечений, позволяющий рассчитывать на перспективность применения в современной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris // London: New Sydenham Society. 1872. P. 281–295.
2. Levine M.N., Rickles F., Kakkar A.K. Thrombosis in cancer patients// American Society of Clinical Oncology, 38 Annual Meeting, Orlando. 2002. May 18–21. P. 57–60.
3. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A. et al Prevention of venous thromboembolism The Seventh ACCR Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // Chest. 2004. V. 126 (Suppl). P. 338. S–400S.
4. Kakkar A.K., Haas S., Walsh D. et al. Prevention of perioperative venous thromboembolism: outcome after cancer and non-cancer surgery (abstract)// Thromb. Haemost. 2001. V. 86 (suppl). P. 1732.
5. Arcelus J.I. Recognizing the risk of VTE in surgical patients // International Surgical Thrombosis Meeting «Optimizing VTE Management in surgical patients» (abstract). Greece, 2007. P. 13–17.
6. Cohen A.T., Nandini B., Wills J.O. et al. VTE prophylaxis for the medical patients: where do we stand? A focus on cancer patients // Thromb. Res.-2010. V.125 (Suppl 2). P. S21-S29.
7. Ten C.H., Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis // Pathophysiol. Haemost. Thromb. 2007. V.36. P. 122–130.

Междисциплинарные вопросы

8. Agnelii G., Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer // *Thrombosis Research*. 2010. V. 125 (Suppl.2). P. S17–S20.
9. Weitz J.I. Potential of new anticoagulants in patients with cancer // *Thrombosis Research*. 2010. V. 125 (Suppl.2). P. S30–S35.
10. Соменова О.В., Маджуга А.В., Елизарова А.Л., Зубрихина Г.Н. Тромботические осложнения и их профилактика в онкологии // Новые возможности лекарственного лечения онкологических больных. Материалы школы по онкологии (химиотерапия опухолей). XIV Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство». М. 2007. С. 135–137.
11. Lee A.Y. The roles of anticoagulants in patients with cancer // *Thromb Res*. 2010. V.125 (Suppl.2). P. S8–S11.
12. Agnelii G., Bergqvist D., Cohen A. et al. Randomized double-blind study to compare the efficacy and safety of postoperative fondaparinux (Arixtra) and preoperative dalteparin in the prevention of venous thromboembolism after high risk abdominal surgery: the PEGASUS Study (abstract) // *Blood*. 2003. V. 102. P. 15–18.
13. Connolly G.C., Khorana A.A. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score // *Thrombosis Research*. 2010; 125 (Suppl.2): S1–S8.
14. Bloom J.W., Vanderschoot J.P., Oostindier M.J. et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66329 cancer patients: results of a record linkage study // *J.Thromb. Haemost.* 2006. V. 4. P. 529–35.
15. Becker R.C., Fintel D.J., Green D. Antithrombotic therapy. 2th ed. U.S.A. 2002. 352 P.
16. Hirsh J., Warkentin T.E., Shaughnessy S.G. et al. Heparin and low molecular weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy and safety // *Chest*. 2001. 119. Suppl. 1. P. 64S–94S.
17. Hirsh J., Anand S.S., Halperin J.L., Fuster V. Guide to Anticoagulant therapy: Heparin. A Statement for healthcare Professionals from the American Heart Association // *Circulation*. 2001. P. 2994–3018.
18. Mismetti P., Laporte S., Darmon J.Y. et al. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery // *Br. J. Surg.* 2001. V.88. P. 913–930.
19. Martinez-Gonzalez J., Vila L., Rodriguez C. Bemiparin: second-generation, low-molecular-weight heparin for treatment and prophylaxis of venous thromboembolism // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2008. Jul. 6(6). P. 793–802.
20. Morita S., Gebbska M.A., Kakkar A.K., Scully M.F. High affinity binding sites for heparin generated on leukocytes during apoptosis arise from nuclear structures segregated during cell death // *Blood*. 2002. 99. P. 2221–7.
21. Balibrea J.L., Altimiras J., Larruzea I. 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). P. 114–119.
22. 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. P. 523–529.
23. Navarro-Quilis A., Castellet E., Rocha E., Paz-Jimenez J., Planes A. Efficacy and safety of bemiparin compared with enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A randomized double-blind clinical trial // *Thromb. Haemost.* 2003. 1. P. 425–432.
24. Rodriguez-Manas L., Gomez-Huelgas R., Veiga-Fernandez F., Ruiz G.M., Gonzalez J.M. Thromboprophylaxis with the low-molecular-weight heparin bemiparin sodium in elderly medical patients in usual clinical practice: the ANCIANOS study // *Clin. Drug Investig.* 2010. 30 (5). P. 337–45.
25. Monreal B.M., Vignoli A., Lecumberri V.R. et al. Bemiparin in oncology // *Drugs*. 2010. Dec.14. 70 Suppl 2. P. 35–42. (26).
26. ABEL trial: A phase II randomized trial adding bemiparin to chemo-radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer (SCLC) — Final results // 2912 ASCO Annual Meeting. Abstr.7095. Cit. In *J. Clin. Oncol.* 2012. P. 30.