

2. У жінок фертильного віку з захворюванням щитоподібно залози спостерігаються порушення репродуктивного здоров'я переважно у вигляді: порушення менструального циклу (23,5 %), хронічні запальні захворювання статевих органів (47,6 %), невиношування вагітності (28,5 %) та безплідності (19,3 %).

3. Ступінь гормонально дисфункції наростає із збільшенням величини дифузного зобу.

4. Гормональні зміни у гіпофізарно-яєчниковій системі свідчать про порушення процесів секреції, росту та дозрівання домінантного фолікулу, овуляції та формування жовтого тіла у обстежених

жінок в залежності від особливостей тиреоидного статусу.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Плануємо пошук нових ланок патогенезу нейроендокринно системи та стану щитовидно залози і х зв'язок з репродуктивною функцією. Подальше вивчення недостатньо функції щитовидно залози, а також вивчення станів, що супроводжуються дисбалансом статевих гормонів. Продовжувати вивчати репродуктивне здоров'я жінок з захворюванням щитоподібно залози, які проживають в регіонах за умови підвищеного йододефіциту, шляхом визначення гормонального гомеостазу і структурних змін даних органів.

Література

1. Богатирьова Р.В., Венцковський Б.М., Вовк І.Б. та ін. Здоров'я дітей та жінок в Україні - К.: Вид. Програми Розвитку ООН, 1997. - 152 с.

2. Подольський В.В. Репродуктивне здоров'я жінок – важлива проблема сучасності // Здоров'я жінки. - 2003. – № 1(13). - С. 100

3. Подольський В.В., Шкіряк-Нижник З.А., Горovenko Н.Г. і ін. Репродуктивне здоров'я жінок і оцінка його стану в сучасних умовах (літогляд). //Здоров'я жінки. - 2002. - № 3(11). - С. 111-116

4. Фера А.В. Эколого-гигиеническая оценка среды обитания на территориях с йод-фторным и витаминным дефицитом // Общественное здоровье и здравоохранение. Сборник научн. тр. – СПб.: СпбМА. – 2000. – С. 46-47

5. Венцівський Б.М., Степанківська Г.К., Яроцький М.Є., Яроцька І.В. Діагностичні особливості доброякісних захворювань матки у жінок з патологією щитоподіб-

но залози // Збірник наукових праць Асоціації акушер-гінекологів України. - 2007. - С.778-782.

6. Боярская О. Йоддефицитные заболевания в Украине // Doctor. Журнал для практикующих врачей. - 2003. - № 5. - С. 72-74

7. Заборовская З.В., Катушкина А.П., Костеева І.А., Губкевич Н.І. Йододефицитные заболевания: новые взгляды на старую проблему. -Здравоохранение. - 2002. - №.2. - С.30-35

8. Фера А.В. Эколого-гигиеническая оценка среды обитания на территориях с йод-фторным и витаминным дефицитом // Общественное здоровье и здравоохранение. Сборник научн. тр. – СПб.: СпбМА. – 2000. – С. 46-47

9. Боднар П.М. Йододефіцитні розлади – актуальна медико-соціальна проблема // Лікарська справа. - 2001. - №3. - С. 8-10

10. Glinoe D. Maternal thyroid function in pregnancy. J. Endocrinol. Invest. 1993; 16: 374-378.

УДК 618.3:616.155.294 – 084 – 08

В.І. Медведь, О.О. Данилків

НОВІ МОЖЛИВОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ТРОМБОТИЧНИХ ВЕНОЗНИХ УСКЛАДНЕНЬ В АКУШЕРСТВІ

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України»

НОВІ МОЖЛИВОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ТРОМБОТИЧНИХ ВЕНОЗНИХ УСКЛАДНЕНЬ В АКУШЕРСТВІ
Перший представник нової генерації низькомолекулярних гепаринів – “Беміпарин” був використаний з профілактичною метою після операції кесаревого розтину у 24 жінок групи середнього та високого ризику тромботичних венозних ускладнень та з лікувальною метою у 5 вагітних з глибоким ілеофemorальним тромбозом (4), штучним клапаном серця (1). Для профілактики при масі тіла вагітної менше 70 кг і середньому ступені ризику вводили по 2500 МЕ/добу, при масі більше 70 кг або високому ризику – 3500 МЕ/добу. Профілактичне введення починали через 6 годин після операції і продовжували 3-7 днів. Для лікування беміпарин вводили по 3500 МЕ/добу протягом 2-5 тижнів. Випадків тромбоемболії легеневої артерії, інших тромботичних венозних ускладнень не було. Масивних кровотеч не було. Незначні кровотечі відмічені в 2 випадках (6,9%),

дрібні геморагі в місцях ін'єкцій – в 12-ти (41,4 %). Інших ускладнень терапі беміпарином (тромбоцитопенія, гіперкаліємія) не спостерігали. Зроблено висновок про високу профілактичну ефективність та безпечність беміпарину в акушерській практиці.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ВЕНОЗНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В АКУШЕРСТВЕ. Первый представитель новой генерации низкомолекулярных гепаринов – “Бемипарин” был применен с профилактической целью после операции кесарева сечения у 24 женщин группы среднего и высокого риска тромботических венозных осложнений и с лечебной целью у 5 беременных с глубоким илеофemorальным тромбозом (4), искусственным клапаном сердца (1). Для профилактики при массе тела беременной менее 70 кг и средней степени риска вводили по 2500 МЕ/сут., при массе более 70 кг или высоком риске – 3500 МЕ/сут. Профилактическое введение начинали через 6 часов после операции и продолжали 3-7 дней. Для лечения бемипарин вводили по 3500 МЕ/сут. в течение 2-5 недель. Случаев тромбозов легочной артерии, других тромботических венозных осложнений не было. Обильных кровотечений не было. Незначительные кровотечения отмечены в 2 случаях (6,9 %), мелкие геморрагии в местах инъекций – в 12-ти (41,4 %). Других осложнений терапии бемипарином (тромбоцитопения, гиперкалиемика) не наблюдали. Сделан вывод о высокой профилактической эффективности и безопасности бемипарина в акушерской практике.

NEW POSSIBILITIES IN PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF THROMBOEMBOLIC VEIN COMPLICATIONS IN OBSTETRICS First specimen of a new generation of low-molecular heparin bemyparin was applied with a prophylactic purpose after caesarean sections at 24 women with middle and high risk of thromboembolic vein complications and at 5 pregnant women with a deep ileofemoral thrombosis (4), artificial heart valve (1). For a prophylaxis if mass of body of pregnant women was less than 70 kg and middle degree of risk gave 2500 ME/day, if mass was more than 70 kg or high risk – 3500 ME/day. The prophylaxis began in 6 hours after operation and continued 3-7 days. For treatment of bemyparin gave 3500 ME/day during 2-5 weeks. Cases of pulmonary embolism, other thromboembolic vein complications were not present. The abundant bleeding was not present. The insignificant bleeding is marked in 2 cases (6,9 %), hemorrhage in places of injections – in 12 cases (41,4 %). Other complications of bemyparin therapy (thrombocytopenia, hyperkalemia) were not observed. A conclusion about high prophylactic efficiency and safety of bemyparin in obstetric practice is done.

Ключові слова: тромботичні ускладнення, вагітність, низкомолекулярний гепарин.

Ключевые слова: тромботические осложнения, беременность, низкомолекулярный гепарин.

Keywords: thromboembolic vein complications, pregnancy, low-molecular heparin.

ВСТУП. Статистика щодо розповсюдженості тромбозу глибоких вен (ТГВ) серед вагітних і породіль суперечлива та непевна (за усередненими даними 90-х років від 3 до 12 на 1000 [1]), але життєва небезпека тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), як реального безпосереднього наслідку ТГВ для конкретної жінки, є загальновищезнаною. Так звані акушерські емболії посідають чільне місце в структурі причин материнської смертності у найрозвиненіших країнах [2-4]. В Україні також щороку від ТЕЛА гинуть під час вагітності та після пологів молоді жінки [5,6]. Проте, випадками материнської смерті клінічна значущість венозних тромбозів і тромбоемболій в акушерстві аж ніяк не обмежується, оскільки нефатальні ускладнення, що трапляються значно частіше, мають цілу низку негативних наслідків. До останніх, згідно з сучасними уявленнями, відносяться втрата плода, передчасні пологи, виникнення або прогресування венозної недостатності, формування постемболічно легеневої гіпертензії, а також екстрені хірургічні втручання на венах нижніх кінцівок у післяпологовому періоді, збільшення тривалості перебування породіллі в стаціонарі.

Відомо, що вагітність та пологи за рахунок цілком фізіологічних змін в організмі жінки створюють передумови для ТГВ. До таких змін належать:

- гіперестрогенемія,
- сповільнення кровотоку і збільшення гідростатичного тиску у венах нижніх кінцівок,
- значне підвищення вмісту в крові фактора згортання VIII, помірне підвищення фібриногену, протромбіну, факторів XI і XIII,

- зниження фібринолітичної активності крові (наприкінці вагітності та у I періоді пологів),

- надходження в кров тканинного тромбoplastину (після відділення плаценти).

Особливо важливою стає проблема ТГВ у клініці екстрагенітальної патології, оскільки, з одного боку, багато які захворювання вагітності характеризуються підвищеною схильністю до тромбоутворення (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, мітральний стеноз, фібриляція передсердь, застійна серцева недостатність, нефротичний синдром, ожиріння, системні захворювання сполучної тканини, тромбофілія, поліцитемія), з іншого – до нього призводять численні медикаментозні засоби, які вимушено застосовуються у хворих жінок.

До чинників ризику тромботичних ускладнень в акушерстві, окрім вищеперелічених екстрагенітальних захворювань та медикаментозних впливів, відносяться такі: вік понад 35 років, вагітність п'ята чи більше, прееклампсія, антифосфоліпідний синдром, тривалий малорухомий режим, кесарів розтин, післяпологова кровотеча, масивна гемотрансфузія, післяпологова супресія лактації, тромбоцитоз після операції кесаревого розтину.

Зважаючи на високу розповсюдженість чинників ризику і надзвичайну клінічну значущість тромботичних/тромбоемболічних ускладнень, при Міністерстві охорони здоров'я України було створено мультидисциплінарну робочу групу, яка розробила клінічний протокол з профілактики тромботичних ускладнень в хірургії, ортопедії і травматології, акушерстві та гінекології. Протокол набув

чинності після затвердження наказом МОЗ від 15.06.2007 року №329 [7].

Відповідно до цього наказу, усіх вагітних жінок поділено на чотири категорії ризику ТЕЛА, і регламентовано профілактичні заходи, що х слід проводити пацієнткам кожної категорії. Лише пацієнткам, віднесеним до категорії низького ризику в плановому порядку не рекомендовано гепаринопрофілактику. Решті жінок слід вводити стандартний нефракціонований гепарин (у I триместрі за дуже високого ризику) або один з низькомолекулярних гепаринів (у пізніші терміни вагітності у разі високого ризику; після вагінальних пологів або кесаревого розтину при середньому, високому та дуже високому ризику). Таким чином, досить чисельному контингенту вагітних та породіль рекомендовано профілактичне застосування низькомолекулярних гепаринів (НМГ).

На час розробки та підписання наказу, що цитується, в Україні було зареєстровано три препарати НМГ – еноксапарин, надропарин, дальтепарин. Усі вони належать до першої генерації препаратів цієї, відносно нової фармакотерапевтичної групи, і саме вони зазначені у наказі. Проте у другому півріччі 2008 року в Україні офіційно з'явився перший представник нової другої генерації НМГ – беміпарин (цибор). Розроблений і уведений до клінічної практики лише 10 років тому, беміпарин вже достатньо добре вивчений і апробований, особливо в хірургії, ортопедії і травматології [8-14]. Досвід застосування препарату в акушерстві українців незначний, публікації поодинокі [14,15]. Проте доведено, що беміпарин не проникає через плаценту, не має тератогенно та фітотоксично дії [16].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. У період з жовтня 2008 р. по січень 2009 року беміпарин призначали 29 жінкам, які перебували у відділенні внутрішньої патології вагітних Інституту педіатрії, акушерства і гінекології АМН України. Вік жінок становив у середньому 29,3 роки (від 21 до 39 років). У 24 випадках НМГ призначали з метою профілактики післяопераційних тромботичних/тромбоеMBOLІЧНИХ ускладнень у жінок середнього чи високого ризику ТЕЛА, у чотирьох – для тривалого лікування вагітних, в яких мали місце ідіопатичні тромботичні ускладнення (венозний ілеофеморальний тромбоз проксимальний – 3, дистальний – 1), в одному – для так зв. «терапії перекриття» (на період між відміною орального непрямого антикоагулянта за 10 днів до родів і повнення його прийому на 3-ю добу

післяродового періоду у хворої зі штучним клапаном серця).

Беміпарин (Цибор виробництва компанії Berlin-Chemie AG, Menarini Group) з профілактичною метою вводили підшкірно через 6 годин після кесаревого розтину у таких дозах: середній ризик ТЕЛА, маса тіла <70 кг – 2500 МО, високий ризик ТЕЛА або маса тіла >70 кг 3500 МО. Ін'єкції продовжували раз на добу упродовж 3-7 днів: середній ризик, рання активізація після операції, повне відновлення рухової активності – 3 доби; високий ризик, продовжений ліжковий або напівліжковий режим, пригнічення лактації, запальні ускладнення – до 7 днів.

З лікувальною метою або для «перекриття» періоду відміни орального антикоагулянту беміпарин вводили по 3500 МО/доб упродовж 14-35 днів, залежно від показань та згідно з рекомендаціями судинних хірургів. В усіх випадках чергову ін'єкцію препарату не проводили після початку пологів (4) або у день планового кесаревого розтину (1), а відновлювали лікування через 6 годин після родів, або пізніше, якщо беміпарин було введено менш ніж за 6 годин до закінчення родів (тобто менш ніж за 12 годин до настання 6-годинного терміну після родів). Хворій зі штучним клапаном серця на 3-ю добу після родів відновили призначення орального непрямого антикоагулянта, продовжуючи введення беміпарину до 7 днів.

Дослідження мало характер проспективного обсерваційного. Усі вагітні були обстежені клініко-лабораторно за схемою, прийнятою в клініці для пізніх термінів вагітності. У відповідності до інструкції з медичного застосування препарату Цибор, якщо тривалість лікування перевищувала 7 днів, в подальшому контролювали концентрацію калію і кількість тромбоцитів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Оскільки беміпарин є допоки єдиним в Україні представником другої генерації НМГ і до того ж зовсім новим для нашої країни лікарським засобом, доцільно ознайомити читачів з особливостями його фармакокінетики й фармакодинаміки, порівняти з іншими відомими препаратами даної групи.

Беміпарин отримано шляхом лужно-деполімеризації та фракціонування стандартного нефракціонованого гепарину. Середня молекулярна маса складає 3600 дальтон і є найнижчою серед інших НМГ (табл.1). Відсоток полісахаридних ланцюгів з молекулярною масою <6000 дальтон становить 86. Специфічна анти-Ха-факторна активність (80-120 МО/мг) в середньому у вісім разів перевищує анти-

Таблиця 1. Порівняльна характеристика низькомолекулярних гепаринів [17,18]

Препарат	Середня молекулярна маса, Да	Період на пів виведення, год.	Співвідношення активності анти-Ха/анти-ІІа
Беміпарин	3600	5,2-5,4	8,0
Дальтепарин	6000	2,3-2,8	1,9-3,2
Еноксапарин	4500	4,0-4,4	3,3-5,3
Надропарин	4300	3,7	2,5-4,3

IIa-активність (5-20 МО/мг), що є найвищим показником серед усіх існуючих НМГ. Причому в разі введення беміпарину в профілактичних дозах 2500 МО або 3500 МО анти-IIa-факторна активність зовсім не виявляється. Слід зазначити, що саме переважний вплив на активність Ха-фактора за мінімально ді на IIa-фактор є головною перевагою НМГ над НФГ. Завдяки цій властивості НМГ володіють виразною антитромботичною дією і досить незначним впливом на згортання крові (антикоагулянтний ефект), отже істотно рідше спричиняють кровотечі. Як видно з таблиці, беміпарину ця перевага притаманна найбільше.

Після підшкірного введення вищезазначених профілактичних доз максимальна плазмова концентрація беміпарину досягається через 2-3 години. Період напіввиведення препарату є найдовшим, тому за однократно ін'єкції концентрація в крові упродовж доби є найстабільнішою, порівняно з іншими НМГ: достатня анти-Ха-активність утримується при профілактичних дозах 12 годин, при лікувальних – 18 годин.

Біодоступність беміпарину у разі підшкірно ін'єкції сягає 96 % [18]. Об'єм розподілу 5,1 л є низьким, що свідчить про виключно внутрішньосудинне перебування препарату [9].

Слід відзначити також потужний стимулюючий вплив беміпарину на інгібітор шляху тканинного фактора (ІПТФ). ІПТФ – це природний антикоагулянт, що синтезується ендотеліальними клітинами і забезпечує антитромботичний потенціал судинного ендотелію. Низький рівень ІПТФ збільшує ризик ТГВ, високий, навпаки, спостерігається у відповідь на терапію НМГ. Беміпарин виявився найбільш ефективним щодо експресії ІПТФ, викликаючи 3-5-кратне його збільшення [19,20]. Причому вплив на ІПТФ виявляється раніше ніж анти-Ха-ефект, зберігається щонайменше 8 годин, що забезпечує потужний антитромботичний синергізм.

Отже, беміпарин у багатьох відношеннях є оптимальним, ефективним засобом попередження та лікування венозних тромботичних ускладнень, дозволеним до застосування у вагітних.

У наших спостереженнях усі 29 хворих добре переносили підшкірне введення цибору, жодного випадку передчасно відмови від лікування не було. Ефективність профілактики ТЕЛА у жінок груп середнього та високого ризику після операції кесаревого розтину та після вагінальних родів на госпітальному етапі була повною: легеневих емболічних ускладнень не трапилось. Також не спостерігалось жодного випадку ТГВ у післяродовому періоді.

Щодо безпечності цибору, ми не спостерігали випадків масивних кровотеч ані в тих жінок, які тривало отримували препарат перед родами, ані у тих, хто розпочав профілактику через 6 год. після операції. Незначні кровотечі мали місце у 2 випадках (6,9 %). Це була підвищена кровоточивість з епізіотомно рани в жінок, яким останню ін'єкцію цибору було зроблено менш, ніж за 12 годин до виконання цієї операції. При цьому слід підкреслити, що загальна крововтрата в усіх випадках вагінальних родів, включаючи вищеописані, не перевищила фізіологічну і була в середньому $270 \pm 63,5$ мл.

Дрібні геморагі у місцях ін'єкцій цибору відзначено у 12 жінок (41,4 %), гіперкаліємі та тромбоцитопенії не було, навіть при тривалому, кількатижневому застосуванні препарату.

В усіх 29 жінок, які отримували післяопераційну/післяпологову профілактику, перебіг пуерперію був неускладненим, випадків гематометри не спостерігали. 23 породіллі годували дітей материнським молоком.

У новонароджених від матерів, які отримували цибор у допологовому періоді, жодних клінічних особливостей виявлено не було. У тому числі не було випадків геморагічних ускладнень.

ВИСНОВКИ. 1). Беміпарин є ефективним і безпечним представником нової генерації НМГ, що має великі перспективи застосування в акушерській практиці.

2). Переваги беміпарину перед іншими НМГ полягають у найнижчій молекулярній масі, найдовшому періоді напіввиведення та найвищому співвідношенні активності анти-Ха/анти-IIa. Ці переваги клінічно визначають високу тривалість, стійкість й потужність протитромботичного ефекту за низького ризику геморагічних ускладнень.

3). Зручність застосування беміпарину обумовлена малим об'ємом розчину препарату, можливістю однократного на добу введення та післяопераційного початку профілактики.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

На основі подальшого вивчення чинників ризику тромботичних ускладнень в акушерстві: вік понад 35 років, вагітність п'ята чи більше, прееклампсія, антифосфоліпідний синдром, тривалий малорухомиї режим, кесарів розтин, післяпологова кровотеча, масивна гемотрансфузія, післяпологова супресія лактації, тромбоцитоз після операції кесаревого розтину, дозволить оцінити лікувально-профілактичну ефективність та безпечність антикоагулянта прямо ді беміпарину у вагітних та породіль.

Література

1. Акушерство: Справочник Калифорнийського університету/Под. ред. К. Нисквардера, А. Эванса (пер. с англ.). – Москва: Практика, 1999. – 703 с.

2. Что кроется за цифрами? Исследование случаев материнской смертности и осложненной в целях обеспечения безопасности беременности. Т. 1. –

Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2003.

3. Strategies to reduce pregnancy-related deaths: from identification and review to action/ Ed. by C. Berg, I. Danel, H. Atrash et al. – Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2001.

4. Why Mothers Die 1997- 1999: The Fifth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. – London: Royal college of Obstetrics and Gynaecologists Press, 2001.

5. Жилка Н.Я., Медведь В.І., Леуш С.С. та ін. Аналіз основних причин смерті жінок, пов'язано з вагітністю в Укра ні в 2007 р. та шляхи вирішення проблеми//Меди-ко-соціальні проблеми сім'ї. – 2008. - №1-2. – С. 3-18

6. Медведь В.І., Ісламова О.В., Данилків О.О. Серцево-судинні хвороби як причина материнської смерті// Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2008. - №2. - С. 65-69.

7. Наказ МОЗ Укра ни від 15.06.2007 №329 «Про затвердження клінічних протоколів надання медично до-помоги з профілактики тромботичних ускладнень в хірургії, ортопедії і травматології, акушерстві та гінекології». Ки в, 2007.

8. Planes A., Vochelle N., Gonzalez De Suso M.J., Clarag J.P. Profilaxis antitrombotica posciruha ortopedica con bemiparina, heparina de bajo peso molecular de segunda generacion// Rev. Anesthesiol. Reanim. – 2001/ -V. 48. –P. 258-263.

9. Navarro-Quilis A., Castellet E., Rocha E. et al. Efficacy and safety of bemiparin compared with enoxaparin in prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A randomized doubleblind clinical trial//J. Thromb. Haemost. – 2003. – V. 1. – P. 425-432.

10. Kakkar W., Geddes M., Kadziola Z. et al. Low-molecular-weight heparin in the acute and long-term treatment of deep-vein-thrombosis// Thromb. Haemost. - 2003. – V. 89. – P. 674-680.

11. Gomez-Outes A., Rocha E., Martinez-Gonzalez J., Kakkar V.V. Cost effectiveness of bemiparin sodium versus unfractionated heparin and oral anticoagulants in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis// Pharmacoeconomics. – 2006. – V. 24. – P. 81-92.

12. Santamaria A., Juarez S., Reche A. et al. Low-molecular-weight heparin, bemiparin, in the outpatient

treatment and secondary prophylaxis of venous thromboembolism in standard clinical practice: the ESFERA study// Int. J. Clin. Pract. – 2006. – V. 60. – P. 518-525.

13. Lecumberri R., Rosario E., Pacho J., Rocha E. 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. – V. 4. – P. 2504-2508.

14. Hernando E.R. Bemiparina (Hibor®) in Thromboembolic Venous Disease and other Clinical Situations. //Madrid: 2008. Grupo Acciyn Médica. 212 p.

15. Santamaria A., Vilela J., Marco A. et al. Clinical management using low-molecular-weight heparin (LMWH) in pregnant women with thrombophilia, thromboembolic disease (DVT) or thrombophilia-related maternoplacental syndrome: experience in one center//J. Thromb. Haemost. - 2007. – V. 5 (suppl 2). - P.W-587 (abstract).

16. Zapatero J., Canut L., Reig V. et al. Absence of embryofetal-toxicity in rats and rabbits following s.c. administration of bemiparin//Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol. - 2004. – V. 26 (suppl A). - P-1-30 (abstract).

17. Colligmon 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. – V.73. – P.630-640.

18. Borrell M., Antonijoan R.M., Ortin R. et al. Pharmacokinetic profiles of two LMWH: Bemiparin 3,500IU and Enoxaparin 4,000 IU after subcutaneous administration in healthy volunteers// Thromb. Haemost.- 2001. – V. 86, Suppl: CD3578 (Abstract).

19. Perez-Ruiz A., Montes R., Carrasco P., Rocha E. Effects of a low molecular weight heparin, bemiparin, and unfractionated heparin on hemostatic properties of endothelium//Clin. Appl. Thromb. Hemost. – 2002. – V. 8. – P.65-71.

20. Martinez-Gonzales J., Vila L., Rodriguez C. Bemiparin: second-generation, low-molecular-weight heparin for treatment and prophylaxis of venous thromboembolism//Expert Review of Cardiovascular Therapy.- 2008. – V.6, №6. – P. 793-802.