

and digestibility a review // Carbohydrate Polymers. – 2005. – №59. – С. 443-458.

6 Яковлев В.И. Технология микробиологического синтеза: Учебное пособие. – Л.: Химия. – 272 с.

РЕЗЮМЕ

У.Б. ДЕРБИСБЕКОВА, У.М. ДАТХАЕВ,
З.Б. САКИПОВА, С.Е. КЕЛИМХАНОВА

Казахский национальный медицинский
университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

ВЫБОР МОДЕЛИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ЗУБНОЙ ПАСТЫ

Цель исследования. Провести моделирование на лечебно-профилактическую зубную пасту на основе CO₂-экстрактов бадана толстолистного и верблюжьей колючки.

Материал и методы. Изучение вышеуказанных образцов проводилось по отношению к штаммам грамположительных бактерии: staphylococcus aureus, sarcina, pseudomonas aeruginosa, candida albicans, bacillus subtilis, escherichia coli, staphylococcus epidermidis, streptococcus pyogenes и подбирались в соответствии с видами микроорганизмов.

Результаты и обсуждение. Исследуемая зубная паста на основе CO₂-экстрактов корня бадана толстолистного и травы верблюжьей колючки обладает достаточно высоким потенциалом антибактериального действия в концентрации 2,5%, что послужило основанием для выбора модели лечебно-профилактической зубной пасты.

Выводы. Таким образом, лечебно-профилактической зубной паста на основе CO₂-экстрактов корня бадана толстолистного и травы верблюжьей колючки может применяться для чистки зубов у людей.

Ключевые слова: зубная паста, оптимальный состав, модель, фармацевтическая технология, микробиологические исследования, микроорганизмы.

SUMMARY

U.B. DERBISBEKOVA, U.M. DATHAEV,
Z.B. SAKIPOVA, S.E. KELIMHANOVA

Kazakh National Medical University
n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c.

CHOOSING A MODEL THERAPEUTIC AND PROPHYLACTIC TOOTHPASTE

The objective. To carry out modeling on a treatment-and-prophylactic toothpaste on the basis of CO₂-extracts of a bergenia of tolstolistny and a camel prickly.

Materials and methods. Studying of the above samples was carried out in relation to strains the grampolozhitelnykh of a bacterium: staphylococcus aureus, sarcina, pseudomonas aeruginosa, candida albicans, bacillus subtilis, escherichia coli, staphylococcus epidermidis, streptococcus pyogenes also were selected according to species of microorganisms.

Results and discussion. The studied toothpaste on the basis of CO₂-extracts of a root of a bergenia of tolstolistny and a grass of a camel prickly possesses rather high potential of antibacterial action in concentration of 2,5% that formed the basis for a choice of model of a treatment-and-prophylactic toothpaste.

Conclusions. Thus, treatment-and-prophylactic tooth paste on the basis of CO₂-extracts of a root of a bergenia of tolstolistny and a grass of a camel prickly can be applied to toothbrushing at people.

Key words: toothpaste, optimum structure, model, pharmaceutical technology, microbiological researches, microorganisms.

ТЕРАПИЯ

УДК 616.151.55-071

В.С. МОИСЕЕВ

Российский университет дружбы народов

ЭНОКСАПАРИН – СТАНДАРТНЫЙ АНТИКОАГУЛЯНТ В СТАЦИОНАРЕ

В статье анализируются клинические исследования эноксапарина, в которых его сравнивали с плацебо или стандартным гепарином в различных выборках пациентов.

Ключевые слова: низкомолекулярные гепарины, эноксапарин, венозные тромбозмболические осложнения, острый коронарный синдром.

Около 100 лет назад J. McLean обнаружил, что гепарин обладает антикоагулянтными свойствами [1]. Позднее было показано, что антикоагулянтная активность гепарина проявляется при наличии кофактора в плазме [2], которым оказался антитромбин III [3]. На протяжении нескольких десятилетий гепарин был стандартным парентеральным антикоагулянтом, который широко использовался в стационарах любого профиля для профилактики и лечения венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО), а также для лечения острого инфаркта миокарда. Позиции гепарина пошатнулись в 90-х гг. прошлого столетия, когда были разработаны новые парентеральные антикоагулянты, прежде всего низкомолекулярные гепарины (НМГ), которые значительно потеснили стандартный гепарин на фармацевтическом рынке. Одним из самых популярных препаратов этой группы является эноксапарин (Клексан), эффективность и безопасность которого установлены в многочисленных

контролируемых клинических исследованиях, проводившихся по широкому спектру показаний.

Все НМГ производятся путем химической или ферментативной деполимеризации стандартного гепарина, которая позволяет получить вещества с меньшей молекулярной массой (в среднем 4000-5000 кДа). От 50 до 75% цепей НМГ имеют недостаточную длину для связывания антитромбина III с тромбином, поэтому по ингибирующей активности в отношении этого фактора свертывания они уступают стандартному гепарину. Однако НМГ в полной мере усиливают инактивацию фактора Ха под действием антитромбина III. В связи с этим НМГ отличаются от нефракционированного гепарина и друг от друга по соотношению анти-Ха/анти IIa активности (1:1 и 2:1-4:1, соответственно). При подкожном введении НМГ по биодоступности (90%) значительно превосходят нефракционированный гепарин и оказывают более предсказуемое антикоагулянтное действие, что позво-

ляет назначать их подкожно один или два раза в день. К преимуществам НМГ перед стандартным гепарином относят также пониженный риск развития некоторых осложнений, в частности тромбоцитопении, индуцированной гепарином, и остеопороза.

Эффективность и безопасность эноксапарина изучаются в рандомизированных клинических исследованиях на протяжении более 25 лет по следующим основным показателям:

- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии;
- профилактика ВТЭО после хирургических вмешательств, в том числе в травматологии и ортопедии;
- профилактика ВТЭО у пациентов терапевтического профиля;
- лечение острого коронарного синдрома (ОКС) с подъемом и без подъема сегмента ST.

В последние годы проводились также крупные клинические исследования для изучения эффективности продленной тромбопрофилактики эноксапарином у пациентов терапевтического профиля (EXCLAIM) и эффективности и безопасности препарата у больных ишемическим инсультом (PREVAIL). Были проведены дополнительные клинические исследования у больных ОКС (STEEPLE, ATOLL, SYNERGY), необходимость которых была связана с изменениями тактики лечения этого состояния, в частности с увеличением частоты инвазивных вмешательств на коронарных артериях. Кроме того, эноксапарин применяли в качестве стандартного антикоагулянта во многих контролируемых клинических исследованиях, в которых изучали новые антитромботические средства. Ниже обобщены результаты наиболее важных рандомизированных клинических исследований эноксапарина.

Лечение венозных тромбоэмболических осложнений

При лечении ВТЭО нефракционированный гепарин вводят внутривенно путем непрерывной инфузии. Одновременно назначают пероральный антикоагулянт, прием которого следует продолжать в течение длительного времени (по крайней мере 6 мес). Эноксапарин по крайней мере не уступал внутривенной инфузии стандартного гепарина по эффективности в лечении ТГВ и/или тромбоэмболии легочной артерии. В сравнительных клинических исследованиях эноксапарин применяли подкожно в дозе 1 мг/кг два раза в сутки или 1,5 мг/кг один раз в сутки. В международном рандомизированном исследовании эноксапарин в указанных дозах сравнивали с внутривенной инфузией стандартного гепарина у 900 больных ВТЭО (у трети имелась подтвержденная тромбоэмболия легочной артерии) [4]. В течение 72 ч всем больным назначали пероральные антикоагулянты. Результаты этого исследования подтвердили сопоставимые эффективность и безопасность трех схем лечения. В течение 3 месяцев рецидивы ВТЭО были отмечены у 4,4%, 2,9% и 4,1% больных, получавших эноксапарин один или два раза в день или нефракционированный гепарин, соответственно (разница между тремя группами была незначительной). Частота геморрагических осложнений также не отличалась.

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений

Показания к профилактике ВТЭО достаточно четко определены в хирургической практике [5], однако риск их развития высокий и у иммобилизованных больных инсультом, и в некоторых группах больных терапевтического профиля. Эффективность и безопасность тромбопрофилактики эноксапарином у таких пациентов были установлены в сравнительных исследова-

ниях с нефракционированным гепарином и плацебо-контролируемых клинических исследованиях.

Хирургические пациенты. В хирургической практике тромбопрофилактика гепарином обоснована перед большими операциями (длительностью более 60 минут) у пациентов в возрасте старше 40 лет и малыми операциями у пациентов в возрасте старше 60 лет (или старше 40 лет при наличии дополнительных факторов риска). В таких случаях риск развития ВТЭО считают средним или высоким [5]. Очень высокая частота ВТЭО у пациентов любого возраста отмечается при больших ортопедических (протезирование коленного и тазобедренного суставов, операции при переломе бедренной кости) и онкологических операциях. Условием профилактики гепарином является низкий риск геморрагических осложнений. Эффективность эноксапарина в хирургической (в том числе ортопедической) практике была установлена в многочисленных исследованиях, которые проводились в 80-90-х гг. прошлого века [6,7]. В хирургии эноксапарин сегодня фактически стал эталонным антикоагулянтом, который использовали в качестве препарата сравнения при изучении эффективности новых антитромботических препаратов, в том числе фондапаринукса и пероральных антикоагулянтов. Профилактику эноксапарином (20-40 мг/сут в зависимости от категории риска) начинают за 2 ч до операции в общей хирургии и за 12 ч до крупной ортопедической операции, хотя некоторые эксперты предлагают вводить первую дозу препарата за 12 ч до любых хирургических вмешательств и указывают на возможность начала профилактики дозой 40 мг через 12-24 ч после операции с целью уменьшения частоты кровотечений в периоперационном периоде [7]. Стандартная длительность профилактики составляет 7-10 дней. Более длительное применение эноксапарина (до 28-35 дней) обосновано после больших онкологических операций, протезирования тазобедренного и, возможно, коленного суставов, операций при переломе бедренной кости. Эффективность продленной тромбопрофилактики эноксапарином после удаления опухолей органов брюшной полости или малого таза изучалась в исследовании Enoxacan II у 332 больных [8]. Все пациенты получали эноксапарин в дозе 40 мг/сут в течение 6-10 дней, а затем продолжали лечение эноксапарином или плацебо в течение еще 21 дня. Увеличение длительности тромбопрофилактики привело к снижению частоты ВТЭО в течение месяца после операции с 12,0% до 4,8% ($p=0,002$) и не сопровождалось увеличением частоты геморрагических осложнений. В сходном исследовании у 179 больных, перенесших протезирование тазобедренного сустава, продленная тромбопрофилактика эноксапарином привела к достоверному снижению частоты ТГВ (с 19,3% до 7,1%; $p=0,006$). Частота дистального ТГВ снизилась с 11,4% до 1,2% ($p=0,006$), в то время как снижение риска проксимального ТГВ не достигло статистической значимости (с 7,9% до 5,9%). Переносимость более длительной тромбопрофилактики была хорошей [9].

Пациенты терапевтического профиля. В терапевтических стационарах профилактику гепарином в целом проводят реже, чем в хирургических, хотя у некоторых категорий госпитализированных пациентов терапевтического профиля имеется высокий риск развития ВТЭО (тяжелая сердечная или дыхательная недостаточность, острые инфекции, ревматическая заболеваемость, воспалительные заболевания кишечника, нефротический синдром) [10]. Дополнительными факторами риска считают иммобилизацию, злокачественные опухоли, ВТЭО в анамнезе, тромбофилию, пожилой возраст, ожирение, гормональную терапию. Эффективность эноксапарина в

профилактике ВТЭО у 1102 пациентов терапевтического профиля была установлена в плацебо-контролируемом исследовании MEDENOX [11]. В это исследование включали больных в возрасте старше 40 лет с острой или хронической (III-IV функционального класса) сердечной недостаточностью или дыхательной недостаточностью, не требовавшей вентиляционной поддержки, а также пациентов с острыми инфекциями, обострением ревматического заболевания или воспалительного заболевания кишечника при наличии дополнительных факторов риска. В течение 6-14 дней проводили лечение эноксапарином 40 или 20 мг/сут или плацебо. Тромбопрофилактика эноксапарином в дозе 40 мг один раз в день привела к достоверному снижению риска ВТЭО на 63% по сравнению с плацебо (5,5% и 14,9%, соответственно; $p < 0,05$). Эффективность препарата была сопоставимой в различных подгруппах больных. В частности у больных острой сердечной недостаточностью риск ВТЭО снизился на 71%, хронической сердечной недостаточностью – на 74%, острой дыхательной недостаточностью – на 74%, острым инфекционным заболеванием – на 72%, обострением ревматического заболевания – на 52% (в этой подгруппе эффект был недостоверным).

Результаты некоторых исследований указывают на преимущества эноксапарина перед нефракционированным гепарином у пациентов терапевтического профиля. S.Laporte и соавт. [12] провели метаанализ 4 сравнительных исследований у 3600 госпитализированных больных (медиана возраста 71 год). По сравнению со стандартным гепарином профилактика эноксапарином привела к снижению риска любых ВТЭО на 37% и симптоматических ВТЭО на 62% в течение 15 дней. Разница между двумя группами была достигнута в основном за счет больных инсультом, в то время как у пациентов без нарушения мозгового кровообращения в группе эноксапарина риск ВТЭО снизился недостоверно на 13%.

В плацебо-контролируемом исследовании EXCLAIM изучали эффективность продленного курса тромбопрофилактики эноксапарином 40 мг/сут (в течение 28 дней после завершения стандартного 10-дневного курса) у 5963 пациентов с острыми терапевтическими заболеваниями и ограниченной подвижностью [13]. Лечение эноксапарином привело к достоверному снижению риска ВТЭО по сравнению с плацебо (2,5% и 4%, соответственно), но сопровождалось увеличением риска больших кровотечений (3,0% и 0,8%). Результаты исследования подтвердили пользу продленной тромбопрофилактики у женщин, пациентов старше 75 лет и больных, вынужденных соблюдать постельный режим. На основании полученных данных нельзя судить о том, в каких случаях обоснована более длительная тромбопрофилактика, поэтому этот вопрос следует решать индивидуально. Например, более длительное применение НМГ целесообразно у больных нефротическим синдромом, особенно при наличии антифосфолипидного синдрома [14].

Ишемический инсульт. У пациентов с острым ишемическим инсультом и гемиплегией, не получающих тромбопрофилактику, частота ТГВ достигает 75%, а тромбоэмболии легочной артерии – 20% [15, 16]. Доля последней в структуре ранней смертности таких больных составляет 25% [17]. В связи с этим пациентам с острым инсультом рекомендуется тромбопрофилактика, перед назначением которой следует подтвердить ишемический генез нарушения мозгового кровообращения с помощью нейровизуализирующих методов [18, 19]. В руководстве Американской ассоциации торакальных врачей (ACCP) 2012 года иммобилизованным больным острым ишемическим инсультом рекомендуется как можно раньше

начинать гепаринотерапию и продолжать ее до выписки из стационара или до восстановления подвижности, причем предпочтение предлагается отдавать НМГ в профилактической дозе 3000-6000 МЕ/сут [20].

Более высокая эффективность эноксапарина по сравнению со стандартным гепарином была установлена в исследовании PREVAIL, в которое были включены 1762 больных острым ишемическим инсультом в течение 48 ч после появления симптомов [21]. Лечение эноксапарином 40 мг один раз в день или гепарином 5000 Ед каждые 12 ч продолжали в течение 10 дней (от 6 до 14). Терапия эноксапарином привела к снижению риска ВТЭО на 43% по сравнению со стандартным гепарином (10% и 18%, соответственно; $p = 0,0001$). Преимущество эноксапарина было сопоставимым у пациентов с индексом NIHSS ≥ 14 (частота ВТЭО 16% и 30% в двух группах, соответственно; $p = 0,0036$) и < 14 (8% и 14%; $p = 0,0044$). При этом частота любых кровотечений была сходной в двух группах, как и частота внутричерепных кровотечений (1% и 1%). В исследовании EXCLAIM, в котором изучалась эффективность более длительной тромбопрофилактики эноксапарином, были включены 389 больных ишемическим инсультом [22]. Продолжение терапии эноксапарином в течение в среднем 28 дней после завершения стандартного 10-дневного курса привело к достоверному снижению частоты ВТЭО по сравнению с плацебо (2,4% и 8,0%, соответственно), но сопровождалось увеличением частоты больших кровотечений (1,5% и 0%). Таким образом, по коэффициенту польза/риск эноксапарин превосходил плацебо. Полученные данные могут служить основанием для продленного курса тромбопрофилактики при сохранении высокой угрозы ВТЭО (например, в случае продолжающейся иммобилизации) и низком риске геморрагических осложнений.

Острый коронарный синдром

Антитромботические препараты, включая гепарины, – это обязательный компонент любой стратегии лечения ОКС как с подъемом сегмента ST, так и без подъема сегмента ST, в том числе при выполнении инвазивных вмешательств на коронарных артериях. В контролируемых клинических исследованиях эффективность и безопасность эноксапарина были доказаны у больных с обоими вариантами ОКС, причем по эффективности в профилактике неблагоприятных исходов препарат превосходил стандартный гепарин, который вводили внутривенно.

При ОКС без подъема сегмента ST эноксапарин назначают подкожно в лечебной дозе 1 мг/кг два раза в сутки и продолжают лечение в течение 2-8 дней. У больных с клиренсом креатинина < 30 мл/мин дозу рекомендуют снизить до 1 мг/кг один раз в сутки. Длительность лечения выбирают с учетом течения заболевания. Если состояние больного стабильное, а риск кровотечения высокий, оправдано более кратковременное применение гепарина.

Эффективность эноксапарина при ОКС без подъема сегмента ST была впервые показана 15 лет назад в рандомизированном контролируемом исследовании ESSENCE [23]. В этом исследовании сравнивали результаты подкожных инъекций эноксапарина в дозе 1 мг/кг два раза в сутки и непрерывной внутривенной инфузии стандартного гепарина у 3171 пациента с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без зубца Q. Лечение эноксапарином привело к достоверному снижению суммарного риска смерти, инфаркта миокарда или рецидивирующей стенокардии в течение 30 дней по сравнению с нефракционированным гепарином (19,8% и 23,3%, соответственно; $p = 0,001$). Частота больших

кровотечений достоверно не отличалась между двумя группами, хотя общая частота кровотечений, в основном экхимозов в месте инъекции, была выше в группе эноксапарина. Преимущество НМГ сохранялось через 1 год после ОКС [24]. В последующем эффективность эноксапарина при ОКС без подъема сегмента ST была подтверждена в исследовании TIMI 11B и ряде других исследований. При метаанализе всех этих исследований при лечении эноксапаринном было выявлено дополнительное снижение риска смерти или инфаркта миокарда в течение 30 дней по сравнению с гепарином (на 9%), которое было более выраженным у больных, не получавших нефракционированный гепарин перед рандомизацией (на 19%) [25]. В указанных исследованиях инвазивное лечение проводилось только у небольшой части пациентов, поэтому по мнению экспертов Европейского общества кардиологов сделанные выводы сегодня могут быть неактуальными [26]. Однако в России частота реваскуляризации при ОКС остается низкой, поэтому результаты проведенных исследований не утратили значения. Единственным исследованием, в котором эноксапарин сравнивали с НФГ на фоне высокой частоты чрескожных вмешательств на коронарных артериях и активной антитромбоциттарной терапии аспирином, клопидогрелом и блокаторами GP IIb/IIIa, было SYNERGY [27]. В это исследование были включены 10027 пациентов высокого риска, которым проводили инвазивное обследование и реваскуляризацию. Достоверной разницы частоты смерти и инфаркта миокарда через 30 дней между группами эноксапарина и НФГ не выявили, однако 76% пациентов получали антикоагулянты перед рандомизацией, что снижает информативность полученных данных. В любом случае в этом исследовании эноксапарин по крайней мере не уступал НФГ по эффективности.

Если на фоне лечения эноксапаринном планируется чрескожное вмешательство, его можно выполнять, не прерывая терапию НМГ. При этом если после последней подкожной инъекции прошло не более 8 ч, дополнительное введение антикоагулянта во время процедуры не требуется. Если после последней инъекции эноксапарина прошло более 12 ч, то непосредственно перед вмешательством рекомендуется ввести внутривенно болюс эноксапарина 0,75 мг/кг [28]. Эта рекомендация основана на результатах рандомизированного исследования STEEPLE, в котором у 3528 больных были продемонстрированы сопоставимые эффективность и безопасность вмешательства после введения указанной дозы эноксапарина и при стандартном подходе к назначению нефракционированного гепарина. В отличие от последнего эноксапарин в большинстве случаев обеспечивал целевой уровень анти-Ха активности в крови [29].

Эффективность и безопасность эноксапарина тщательно изучены и у больных ОКС с подъемом сегмента ST, которым проводится тромболитическая терапия. В самом крупном исследовании ExTRACT-TIMI эноксапарин сравнивали с нефракционированным гепарином внутривенно у 20506 больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [30]. Лечение эноксапарином привело к снижению риска смерти или нефатального повторного инфаркта миокарда в течение 30 дней на 17% по сравнению с нефракционированным гепарином (9,9% и 12,0%, соответственно, $p < 0,001$), в основном за счет инфаркта миокарда, риск которого снизился на 33% ($p < 0,001$). Эноксапарин имел преимущество перед стандартным гепарином и по влиянию на суммарный риск смерти, повторного инфаркта миокарда и нефатального внутричерепного кровотечения, который отражал “чис-

тый” благоприятный эффект препарата (10,1% и 12,2%, соответственно; $p < 0,001$). Лечение эноксапарином у пациентов в возрасте до 75 лет рекомендуется начинать с внутривенного введения болюса 30 мг за 15 минут до или в течение 30 минут после начала тромболитика. В последующем препарат применяют в дозе 1 мг/кг два раза в сутки (первые две дозы не должны превышать 100 мг). У пациентов в возрасте старше 75 лет болюс не применяют, а дозу препарата снижают до 0,75 мг/кг два раза в сутки (первые две дозы не должны превышать 75 мг). У больных почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) дозу эноксапарина уменьшают вдвое (1 мг/кг один раз в сутки).

В исследовании ATOLL сравнивали эффективность и безопасность эноксапарина и нефракционированного гепарина у 910 больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, которым планировалось первичное чрескожное вмешательство на коронарных артериях [31]. Эноксапарин вводили внутривенно в виде болюса 0,5 мг/кг, а нефракционированный гепарин – в стандартной дозе. Частота комбинированной первичной конечной точки (смерть, осложненное течение инфаркта миокарда, неэффективность реваскуляризации или большое кровотечение) в группе эноксапарина достоверно снизилась на 17% (28% и 34%, соответственно; $p = 0,06$). В то же время было выявлено статистически значимое снижение риска основной вторичной конечной точки (смерть, повторный инфаркт миокарда или неотложная реваскуляризация) на 41% (7% и 11%; $p = 0,015$), а также нескольких других комбинированных неблагоприятных исходов. Таким образом, внутривенное введение эноксапарина перед первичным чрескожным вмешательством на коронарных артериях превосходит нефракционированный гепарин по эффективности в профилактике ишемических исходов и не отличается по частоте кровотечений и успеха вмешательства. После эффективной ангиопластики эноксапарин может быть отменен (лечение может быть продолжено в дозе 40 мг/сут при необходимости профилактики ВТЭО).

Профилактика укулов иглами у медперсонала

Использование колющих и режущих медицинских инструментов – это самая частая причина травм у медицинского персонала. Основным вариантом таких травм являются уколы иглами при парентеральном введении лекарственных средств, приготовлении растворов, взятии крови и выполнении других манипуляций. Хотя укол иглой обычно не приводит к каким-либо непосредственным осложнениям, он может быть причиной передачи серьезных инфекций, в том числе вирусов гепатита В и С и иммунодефицита человека. По данным опроса, проведенного в Великобритании, 48% из более 4400 медицинских сестер отмечали уколы иглами во время работы [32]. Ежегодное число травм медицинских работников колющими предметами, прежде всего медицинскими иглами, измеряется сотнями тысяч [33,34]. В 2010 году в ЕС была принята директива о предотвращении травм, получаемых медицинскими работниками при использовании колющих и режущих медицинских инструментов [35]. В качестве одной из мер профилактики таких травм было рекомендовано использование медицинского оборудования, оснащенного специальными средствами безопасности. С учетом требований законодателей были разработаны шприцы, снабженные автоматическими устройствами защиты иглы и обеспечивающие полную их безопасность после выполнения инъекции для медперсонала. В настоящее время Клексан выпускается в виде готовых шприцев, защитная система (выскакивающий колпачок) которых автоматически срабатывает при достижении поршнем конечного положения. Со-

ответственно сразу после инъекции игла полностью закрыта колпачком, что делает шприц безопасным для медицинского работника. Наличие этой системы имеет особое значение при применении НМГ, так как лечение этими препаратами нередко продолжают после выписки из стационара, а в этом случае инъекции выполняются самими пациентами или другими людьми, не имеющими необходимых навыков.

Биоаналоги эноксапарина

В последние годы активно дискутируется возможность замены НМГ биоаналогами, которые были зарегистрированы в некоторых странах [36]. Многие эксперты полагают, что, в отличие от низкомолекулярных лекарственных веществ, точно скопировать биологический препарат невозможно, что связано со сложностью его строения и процесса производства. Кроме того, отсутствуют валидированные методы анализа фармакокинетических свойств каждой специфической комбинации полисахаридных цепочек, из которых состоят НМГ. Хотя клиническая эффективность и безопасность различных НМГ были установлены в клинических исследованиях, вклад определенной полисахаридной цепочки в их общую эффективность и безопасность мало изучен [37]. В связи с этим для подтверждения эквивалентности оригинального НМГ и биоаналога целесообразно проводить сравнительные клинические исследования по основным показаниям.

Позиция Европейского агентства по лекарствам по этому вопросу заключается в следующем: 1) группа НМГ очень неоднородная; 2) механизм действия НМГ окончательно не установлен; 3) нет уверенности в том, что фармакодинамические показатели позволяют предсказать клиническую эффективность; 4) только клиническое исследование может подтвердить биоэквивалентность двух НМГ [38].

По мнению экспертов Международного союза ангиологов [39], при изучении биоаналогов НМГ необходимо проводить следующие клинические исследования:

1) сравнение эффективности оригинального НМГ и биоаналога в профилактике ВТЭО после ортопедических операций, например, после операций при переломе бедренной кости;

2) сравнение эффективности оригинального НМГ и биоаналога в профилактике ишемических исходов у пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без зубца Q или в профилактике комбинированной конечной точки, включающей в себя повторный инфаркт миокарда или смерть, у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Необходимость в проведении клинических исследований, конечно, затрудняет появление биоаналогов НМГ на фармацевтическом рынке, однако такой подход позволит гарантировать их адекватные эффективность и безопасность, которые сложно оценить на основании анализа фармакодинамических показателей.

Заключение

Эффективность и безопасность эноксапарина тщательно изучены в многочисленных клинических исследованиях по широкому спектру показаний, что позволяет рассматривать его как универсальный антикоагулянт, который можно применять практически в любых ситуациях, когда необходима парентеральная антикоагуляция, в том числе для лечения и профилактики ВТЭО у пациентов терапевтического и хирургического профиля и для лечения ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST. Эноксапарин не только имеет преимущества перед стандартным гепарином по фармакологическим свойствам, но и во многих случаях превосходит его по коэффициенту эффективность/безопасность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- McLean J. The thromboplastic action of cephalin // *Am. J. Physiol.*, 1916, 41, 250-257
- Brinkhous K., Smith H., Warner E. et al. The inhibition of blood clotting: an unidentified substance which acts in conjunction with heparin to prevent the conversion of prothrombin into thrombin // *Am. J. Physiol.*, 1939, 125, 683-687
- Abildgaard U. Highly purified antithrombin 3 with heparin cofactor activity prepared by disc electrophoresis. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1968, 21 (1), 89-91
- Merli G., Spiro T., Olsson C. et al.; Enoxaparin Clinical Trial Group. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann. Intern. Med.*, 2001, 134 (3), 191-202
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий. *Флебология*. – 2010, 1, 1-37
- Панченко Е.П., Кириенко А.И., Явелов И.С. Клиническое применение низкомолекулярного гепарина эноксапарина: основные показания, дозы, доказательство эффективности. *Клин. фармакол. тер.*, 2003, 12 (4), 52-55
- Явелов И.С. Применение эноксапарина при сердечно-сосудистых заболеваниях: как сделать лечение наиболее эффективным и безопасным. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2011, 10 (6), 112-123
- Bergqvist D., Agnelli G., Cohen A. et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346 (13), 975-980
- Planes A., Vochelle N., Darmon J.-Y. et al. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet*, 1996, 348, 224-228
- Kahn S., Lim W., Dunn A. et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2012, 141 (2 Suppl.), 195S-226S
- Alikhan R., Cohen A., Combe S. et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 2003, 14 (4), 341-346
- Laporte S., Liotier J., Bertoletti L. et al. Individual patient data meta-analysis of enoxaparin vs. unfractionated heparin for venous thromboembolism prevention in medical patients. *J. Thromb. Haemost.*, 2011, 9 (3), 464-472
- Hull R., Schellong S., Tapson K. et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2010, 153 (1), 8-18
- Козловская Н.Л. Низкомолекулярные гепарины в практике нефролога. *Клин. нефрология*. – 2011, 1. – С. 15-22
- McCarthy S., Turner J. Low-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary emboli following acute stroke. *Age Ageing*, 1986, 15, 84-88
- McCarthy S., Turner J., Robertson D. et al. Low-dose heparin as a prophylaxis against deep-vein thrombosis after acute stroke. *Lancet*, 1977, 310, 800-801
- Kelly J., Rudd A., Lewis R. et al. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke*, 2001, 32, 262-267
- Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the stroke council of the American Stroke Association. *Stroke*, 2003, 34 (4), 1056-1083

19 Hack W., Kaste M., Bogousslavsky J. et al. European stroke initiative recommendations for stroke management-update 2003. *Cerebrovasc. Dis.*, 2003, 16, 311-337

20 Lansberg M., O'Donnell M., Khatri P. et al. Anti-thrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2012, 141 (2 Suppl), 601S-36S

21 Sherman D., Albers G., Bladin C. et al.; PREVAIL Investigators. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet*, 2007, 369 (9570), 1347-1355

22 Turpie A., Hull R., Schellong S. et al. Venous thromboembolism risk in ischemic stroke patients receiving extended-duration enoxaparin prophylaxis: Results from the EXCLAIM study. *Stroke*, 2013, 44 (1), 249-251

23 Cohen M., Demers C., Gurfinkel E. et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337 (7), 447-452

24 Goodman S., Cohen M., Bigonzi F. et al. Randomized trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: one-year results of the ESSENCE Study. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 36 (3), 693-698

25 Petersen J., Mahaffey K., Hasselblad V. et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. A systematic overview. *JAMA*, 2004, 292, 89-96

26 The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Europ. Heart J.*, 2011, 32, 2999-3054

27 Ferguson J., Califf R., Antman E. et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*, 2004, 292, 45-54

28 The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.*, 2010, 31, 2501-2555

29 Montalescot G., White H., Gallo R.; for the STEEPLE Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355, 1006-1017

30 Antman E., Morrow D., McCabe C. et al., for the EXTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354, 1477-1488

31 Montalescot G., Zeymer U., Silvain J. et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial

infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet*, 2011, 378, 693-703

32 Royal College of Nursing. Needlestick Injuries. The Point of Prevention. 2009. http://www.rcn.org.uk/_data/assets/pdf_file/0007/230884/003313.pdf (accessed 2 Nov 2012)

33 Prevention of Sharps Injuries Framework Agreement. http://www.nhsemployers.org/HealthyWorkplaces/HealthAndSafety_new/sharpsinjuriesframework/Pages/ECFrameworkagreementonsharpsinjuries.aspx (accessed 8 Nov 2012)

34 Perry J. CDC releases national needlestick estimates. *Adv. Exposure Prevention*, 2000, 5, 19

35 European Agency for Safety and Health at Work. Council Directive 2010/32/EU – Prevention from Sharp Injuries in the Hospital and Healthcare Sector of 10 May 2010 Implementing the Framework Agreement on Prevention from Sharp Injuries in the Hospital and Healthcare Sector Concluded by HOSPEEM and EPSU. <http://osha.europa.eu/en/legislation/directives/sector-specificand-worker-related-provisions/osh-directives/council-directive-2010-32-eu-prevention-fromsharp-injuries-in-the-hospital-and-healthcaresector> (accessed 2 Nov 2012)

36 Явелов И.С. Низкомолекулярные гепарины: основные свойства и возможности создания аналогов. *Клин. фармакол. тер.* – 2010, 1. – С. 56-63

37 От редакции. Биоаналоги низкомолекулярных гепаринов: сходство в обмен на эффективность? *Клин. фармакол. тер.* – 2012, 21 (3). – С. 5-10

38 European Medicines Agency Committee for medicinal products for human use March 2009. Guidelines on non clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low molecular weight heparin. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guide-line/2009/09/WC500003927.pdf. 2009

39 Harenberg J., Kalodiki E., Walenga J.; Working Group of the IUA Scientific Committee. Ensuring safety of biosimilar low-molecular-weight heparins: a consensus statement of the International Union of Angiology. *Int. Angiol.*, 2012, 31 (2), 101-104

ТҰЖЫРЫМ

В.С. МОИСЕЕВ

Ресей халықтар достығы университеті

ЭНОКСАПАРИН АУРУХАНАЛАРДАҒЫ СТАНДАРТТЫ АНТИКОАГУЛЯНТ БОЛЫП ТАБЫЛАДЫ

Автор пациенттердің түрлі популяцияларындағы плацебо және эноксапарин белсенді дәрісін пайдаланумен зерттеулерді қарастырады.

Негізгі сөздер: Тәмен молекулалық гепариндер, эноксапарин, күре тамыр тромбозмолиясы, өткір қан тамырының синдромы.

SUMMARY

V.S. MOISEEV

Peoples' Friendship University of Russia

ENOXAPARIN IS THE STANDARD ANTICOAGULANT IN THE HOSPITALS

The author discusses the placebo- and active-controlled trials of enoxaparin in different populations of patients.

Key words: Low-molecular weight heparins, enoxaparin, venous thromboembolism, acute coronary syndrome.