

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ: ОРИГИНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ИХ БИОАНАЛОГИ — ВЫБОР В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. СЕМИНАР

Проблема выбора препарата для профилактики и оптимальной тактики лечения артериальных и венозных тромбозов в настоящее время является одной из наиболее актуальных задач медицины. В рамках семинара, организованного журналом «Атеротромбоз», состоялось обсуждение этой важной проблемы, где, в частности, речь шла о возможности использования оригинальных низкомолекулярных гепаринов и их замены биоаналогами.

Открывая семинар, д.м.н., проф. Елизавета Павловна Панченко (руководитель Лаборатории клинических проблем атеротромбоза в Институте кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва) отметила, что низкомолекулярные гепарины (НМГ) хорошо известны российскому врачу, они давно вошли в перечень необходимых препаратов для лечения и профилактики артериальных и венозных тромбозов. НМГ пришли на смену нефракционированному гепарину (НФГ) в связи с известными преимуществами в виде возможности подкожного введения, создания более предсказуемого антикоагулянтного действия и отсутствия необходимости рутинно контролировать показатель АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) для создания адекватной антикоагуляции.

У больных острым коронарным синдромом эффективность трех НМГ (надропарин натрия, эноксапарин и дальтепарин) была сравнена с НФГ. Несмотря на то что все три НМГ относятся к одному классу лекарств, результаты исследований по их изучению имели отличия, что послужило основанием оставить в рекомендациях по лечению больных с ОКС лишь эноксапарин как единственный из НМГ, обладающий не только удобством применения, но

и преимуществом по сравнению с НФГ в отношении снижения частоты комбинированной конечной точки. Что касается лечения и профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), объединивших тромбозы глубоких и поверхностных вен нижних конечностей и тромбозу легочной артерии, то все НМГ разрешены к использованию.

Доказательства эффективности и широкое использование эноксапарина в клинической практике, несомненно, способствовали созданию его биоаналогов, которых к настоящему времени насчитывается не менее десятка, а в нашей стране как минимум три.

Учитывая, что НМГ имеют биологическое происхождение, содержащее в качестве активной субстанции химические соединения, выделенные из живых организмов с помощью биотехнологии, и имеют сложную структуру действующего вещества, создание точной копии препаратов такого рода невозможно, поэтому при разработке аналогов речь идет о похожих по ряду свойств препаратов, а не об абсолютно идентичных лекарственных средствах.

Поэтому представляется интересным и важным с практической точки зрения обсудить на страницах журнала «Атеротромбоз» вопросы, касающиеся эффективности и взаимозаменяе-

мости оригинальных препаратов биоаналогами применительно к НМГ. В связи с этим хотелось бы напомнить читателям о способах получения НМГ и отличиях биоаналогов от дженериков. Кроме того, представляется важным напомнить существующие способы доказательств сходства оригинальных препаратов НМГ и их биоаналогов и ответить на наиболее важный для практического врача вопрос: «Как относиться к биоаналогам НМГ?».

Ответить на вопросы мы попросили клинического фармаколога д.м.н., проф., заведующего кафедрой общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, заместителя главврача по терапии ГКБ №24 ДЗ г. Москвы **С.К. Зырянова** и кардиолога, заместителя главного редактора журнала «Атеротромбоз» д.м.н. **И.С. Явелова** (ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» МЗ РФ, Москва).

❓ — Сергей Кенсаринович, что такое • **низкомолекулярные гепарины** **и каковы способы их получения?**

— Одним из важных методов профилактики тромбообразования является назначение антикоагулянтов. Первым антикоагулянтным препаратом, который начали применять для профилактики развития венозных тромбозов, стал НФГ.

НФГ представляет собой смесь полисахаридов с различной длиной цепей и молекулярными массами от 5000 до 30000 Да. Механизм действия препарата основан на активизации действия антитромбина III — протеолитического фермента, тормозящего превращение фибриногена в фибрин [1, 2]. Изменения антитромбина III приводят к его способности связываться и инактивировать факторы свертывания: фактор IIa (тромбина), фактор IXa (фактор Кристмаса) и фактор Xa (фактор Стюарта — Пауэра). Это препятствует тромбообразованию, но не вызывает растворения уже существующего тромба. НФГ активно связывается с белками плазмы. Это обуславливает некоторую непредсказуемость антикоагулянтного эффекта, т. к. виды связывающихся белков и их количество имеют индивидуальные различия [3]. Кроме того, период полувыведения гепарина зависит от дозы препарата; при низких дозах этот

период меньше, при высоких — больше. При применении НФГ требуется регулярный контроль количества тромбоцитов из-за опасности развития гепарининдуцированной тромбоцитопении [4, 5].

Сложными моментами при применении НФГ являются необходимость в постоянной внутривенной инфузии с коррекцией дозы по уровню активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и опасность развития гепарининдуцированной тромбоцитопении. Учитывая вышесказанное, поддержание целевого уровня АЧТВ для достижения необходимого антикоагулянтного эффекта может вызывать значительные трудности [6].

В связи с вышеизложенными трудностями широкое распространение получила практика профилактики тромбозов с помощью низкомолекулярных гепаринов. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) были получены путем химической или ферментативной деполимеризации полисахаридных цепей гепарина. Различные НМГ содержат от 25 до 50% пентасахаридных цепей, состоящих из более чем 18 сахаридов. Они способны инактивировать и тромбин и Ха-фактор. Цепи НМГ, содержащие менее 18 сахаридов, инактивируют только Ха-фактор, не воздействуя на тромбин, т. е. обладают более селективным антикоагулянтным

действием. Преимуществом НМГ перед НФГ является дозозависимый клиренс и более длительный период полувыведения, что приводит к более предсказуемому антикоагулянтному эффекту при введении препарата 1—2 раза в сутки. Другим преимуществом НМГ является отсутствие необходимости в лабораторном контроле показателей свертывающей системы. НМГ разных производителей отличаются друг от друга молекулярными массами (от 4200 до 6000 Да), что определяет их отличия по фармакодинамическим и фармакокинетическим показателям [2, 3].

Целый ряд исследований, посвященных оценке эффектов олигосахаридных цепочек, состоящих менее чем из 18 сахаридов, показал их высокую аффинность к антитромбину III и способность ингибировать активность Ха-фактора, при этом оказывая значительно меньшее влияние на тромбин. V. Ellis и соавт. (1986) установили, что активность гепарина в отношении ингибирования активности II и X факторов свертывания крови определяется молекулярной массой фракций полисахаридов, входящих в состав препарата [7]. В работе B. Holmer и соавт. [8] было убедительно показано, что инактивация Ха-фактора наиболее выражено происходит при введении низкомолекулярных фракций гепарина. В то же самое время практически не происходит ингибирования активности IXa- и XIa-фактора при использовании низкомолекулярной фракции с молекулярной массой около 3400 Да.

Различное соотношение фракций полисахаридов в составе коммерческих препаратов НМГ объясняет разную выраженность дейст-

вия того или иного НМГ на активность X и II факторов. Так, в одной из научных работ было убедительно продемонстрировано, что наибольшей избирательностью действия в отношении Ха-фактора обладает эноксапарин, наименьшей — тинзапарин (табл.) [9].

Таким образом, соотношение фракций полисахаридов с различной молекулярной массой определяет клинические эффекты низкомолекулярного гепарина, в частности, влияние на активность II, X фактора и риски развития кровотечения [9].

Еще одной важной характеристикой, определяющей фармакодинамику НМГ, является количество 1,6-ангидроколец (1,6-ангидроглюкоза и 1,6-ангидроманноза)-1,6-ангидропроизводного в восстанавливаемом фрагменте полисахаридной цепи. Эти уникальные бициклические структуры образуются при химической модификации НФГ и составляют всего 1,4—2,3% от всей массы НМГ. Однако определение этих концевых остатков фракций НМГ (называемых в медицинской литературе «отпечатками пальцев» НМГ) позволяет путем анализа фракционного состава и количества ангидроколец подтвердить качественные характеристики препарата и ожидать от его применения в клинической практике эффектов, показанных при изучении эталонного препарата с указанным содержанием ключевых отличительных характеристик [10]. Так, было доказано, что изменение процентного соотношения 1,6 ангидроколец эноксапарина натрия в сторону его уменьшения или увеличения от эталонного уровня (15—25%) приводит к клинически значимым изменениям фармакологи-

ТАБЛИЦА. Выраженность действия различных НМГ на активность X и II факторов

НМГ	Эноксапарин	Надропарин	Далтепарин	Тинзапарин
Anti-Xa/anti-IIa	3,3	3,0	2,0	1,8

ческих параметров эноксапарина (его антикоагуляционной и другой активности) [11].

? – Что такое биоаналоги низкомолекулярных гепаринов? Чем биоаналоги отличаются от дженериков?

— Биологические лекарственные препараты (например, эритропоэтин, инсулин, колониестимулирующий фактор) — это вещества чаще всего белковой природы с высоким молекулярным весом (в 100 раз и более превышающим вес традиционных химиопрепаратов), вырабатываемые живыми клетками. Несмотря на то что известны и последовательность аминокислот, и продуцирующие их клеточные линии, точный процесс производства известен лишь компании, создавшей данный препарат. Именно структурные свойства молекулы определяют ее биологическую активность и терапевтический эффект, способность вызывать иммунные реакции и сохранять стабильность. Вследствие особенностей структуры молекулы и сложности процесса производства практически невозможно создать точную копию оригинального препарата.

Сейчас на некоторые инновационные биологические препараты заканчивается срок действия патентов, в связи с чем многие компании проявляют интерес к этому рынку. Однако важно понимать, что производство биологических лекарственных средств уникально, поэтому практически невозможно создать два абсолютно одинаковых банка клеток и в точности воспроизвести технологию получения, очистки активного вещества при создании биоаналога. В связи с этим оригинальные и воспроизведенные биологические препараты могут различаться по биологической активности, эффективности и иммуногенности.

Вот почему ЕМА, учитывая все особенности производства биологических лекарственных средств, дало следующее определение воспро-

изведенного биологического лекарственного средства: «Биоаналог — это биологическое лекарственное средство, схожее с оригинальным биологическим лекарственным средством, но не являющееся его дженериком в связи с различиями в исходном сырье и производстве оригинального биологического лекарственного средства и биоаналога.

Необходимость разрешения экономических, научных и этических вопросов, связанных с созданием генерических НМГ, сделала их предметом активного обсуждения крупнейшими организациями, в т. ч. Международным союзом ангиологов, Североамериканским обществом по тромбозам. Непрерывающиеся дискуссии основываются на том факте, что НМГ представляют собой сложные биологические продукты, состоящие из небольших гомогенных молекул. Генерические эквиваленты НМГ должны, соответственно, содержать те же активные ингредиенты, а также демонстрировать сходные биологическую активность и фармакокинетический/фармакодинамический профиль.

Проблемы в установлении подобия воспроизведенного НМГ начинаются уже на этапе анализа химической структуры. Как НФГ, так и НМГ содержат олигосахаридные цепочки различной длины. Хотя в последнее время и достигнуты большие успехи в характеристике структуры НМГ благодаря магнитно-резонансной томографии, масс-спектрометрии, реакциям энзиматического расщепления, применение этих методов для изучения сложных смесей олигосахаридных цепей остается затруднительным. В связи с вышеизложенным, в статье Европейской фармакопеи, характеризующей, например, свойства эноксапарина, прямо указывается, что его состав на сегодняшний день еще окончательно не установлен. Так, в частности, до конца не известен состав фракции олигосахаридов, состоящих из более чем 13 са-

харов, однако установлено, что в общей структуре данная фракция составляет около 30% [12].

В связи с этим разные препараты НМГ, будучи гетерогенными по своей природе, могут значительно варьировать по получаемым в результате их применения эффектам.

Так, на сегодняшний день установлено, что оригинальный эноксапарин и его биоаналоги проявляют разную активность *in vitro* в отношении ингибирования II и X факторов, а соответственно, и степени выраженности получаемых антитромботических эффектов. Более того, необходимо подчеркнуть, что далеко не все биологические функции НМГ объясняются их способностью связываться с антитромбином III и ингибировать II и X факторы. Гепарины, и в частности НМГ, могут взаимодействовать с различными белками и факторами роста (в т. ч. кофактором II гепарина, фактором тромбоцитов 4 и т.д.). Известно, что микрохимические изменения (в частности, количество сульфатных групп) являются критическими для выраженности аффинности к указанным биологическим веществам. В результате проведенных клинических исследований, в которых сравни-

вались свойства оригинального эноксапарина и его биоаналогов, было показано, что разные генерики по-разному расщепляются гепариной, что свидетельствует о возможных различиях в структуре некоторых олигосахаридов, из которых состоит продукт. Было установлено, что биоаналоги эноксапарина обладали неодинаковой антиХа-активностью. Различия проявлялись и при изучении других параметров, в частности, высвобождении ИТФ, активации тромбининдуцируемого ингибитора фибринолиза [13].

Итак, существующие в настоящее время на рынке целого ряда стран непатентованные версии НМГ плохо поддаются оценке с позиции эквивалентности их оригиналу. Выявление структурного сходства затрудняется гетерогенностью компонентов олигосахаридов, из которых состоят НМГ. Имеющиеся данные свидетельствуют, что биоаналоги НМГ имеют разный состав фракций, что обуславливает различную чувствительность к действию гепариназы, а также оказывает влияние на взаимодействие с другими биологически активными веществами.

Свою точку зрения на соответствие оригинальных НМГ и их биоаналогов, а также возможности выбора НМГ для практикующего врача представил д.м.н., проф. И.С. Явелов.

? – **Игорь Семенович, какие существуют способы доказательства сходства оригинальных препаратов НМГ и их аналогов?**

— Очевидно, что при сравнении оригинального НМГ и его биологического аналога нельзя ограничиться доказательствами сходства, разработанными для генериков лекарственных средств, состоящих из небольших молекул, созданных с помощью химического синтеза, когда обычно хватает свидетельства совпадения структуры действующего вещества и

отсутствия выраженных различий в фармакокинетике [14, 15]. Так, современные аналитические методы оценки состава НМГ не могут полностью предсказать их биологические свойства. Кроме того, из-за сложности и непостоянства структуры НМГ общепринятые фармакокинетические исследования для препаратов этой группы невозможны. Их абсорбцию и элиминацию изучают с помощью суррогатных фармакодинамических показателей, таких как антиХа- и антиIIa-активность в крови, их соотношение, высвобождения ингибитора пути

тканевого фактора. При этом остается до конца не ясным, насколько тесно эти показатели связаны с клинической эффективностью и безопасностью лечения. Наконец, биологические эффекты НМГ не ограничиваются воздействием на данные компоненты системы гемостаза, и на сегодняшний день не ясно, с чем в итоге связано их итоговое антитромботическое действие. Поэтому схожесть по отдельным показателям, характеризующим структуру действующего вещества и антикоагулянтную активность в пробирке и организме, не гарантирует равенство клинической эффективности и безопасности оригинального препарата НМГ и его биологического аналога.

В 2009 г. появились рекомендации Комитета по лекарственным продуктам для использования у людей (CHMP) Европейского медицинского агентства (EMA) по доклинической и клинической разработке аналогов биологических лекарственных препаратов, содержащих НМГ [16].

Согласно этому документу, для доказательства биоэквивалентности НМГ, предлагаемых в качестве аналогов оригинального препарата с установленной клинической эффективностью, следует придерживаться следующего плана изучения. Доклинические исследования должны предшествовать клиническому изучению препарата-аналога. Их следует планировать таким образом, чтобы сопоставить оригинальный НМГ и его аналог и выявить возможные различия фармакологического и токсикологического ответа между двумя лекарственными средствами, а не только охарактеризовать ответ на новый препарат НМГ сам по себе. При этом в ходе сравнительных фармакодинамических исследований *in vitro* следует сопоставить активность двух препаратов, определив показатели, которые согласно современному уровню знаний имеют клиническое значение. Для НМГ это, по крайней мере, оценка антиХа-

и антиПа-активности. В ходе сравнительных фармакодинамических исследований *in vivo* на надлежащей модели следует количественно сопоставить клинически значимые эффекты двух препаратов, включающие, по крайней мере, определение антиХа- и антиПа-активности в крови и оценку выделения ингибитора пути тканевого фактора. В зависимости от ожидаемых клинических показаний может проводиться моделирование венозного или артериального тромбоза на животных. Кроме того, необходимо выполнить, по крайней мере, одно исследование токсичности с повторным введением препаратов у надлежащего вида животных (например, на крысах). Продолжительность такого исследования должна быть сопоставима с ожидаемой длительностью лечения больных и составлять, по крайней мере, 4 недели. При этом следует обратить особое внимание на влияние НМГ на систему гемостаза. Из-за трудностей определения НМГ общепринятые токсикологические исследования с использованием этих лекарственных средств провести нельзя, а мониторинг выраженности их воздействия должно осуществляться на основании оценки приведенных выше фармакодинамических показателей. Следует также получить данные о местной переносимости препарата как минимум на одном виде животных (возможно, в ходе токсикологического исследования с введением повторных доз). Проведения других доклинических исследований безопасности, включая оценку репродуктивной токсичности, мутагенности и канцерогенности, при изучении аналогов НМГ обычно не требуется.

Клинические исследования являются обязательным этапом изучения аналогов НМГ. Фармакокинетические и/или фармакодинамические свойства двух препаратов следует сравнить в рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании с подкожным вве-

дением одной дозы у здоровых добровольцев. Если предполагается получение разрешения на внутривенное введение, аналогичное сравнительное исследование должно быть проведено и для данного способа использования НМГ. Выбранные дозы препаратов должны находиться в границах, обеспечивающих клиническую эффективность, и в пределах диапазона доз, рекомендованных при различных показаниях к использованию конкретного НМГ. Кроме того, следует заранее установить и надлежащим образом обосновать статистические критерии, свидетельствующие об эквивалентности двух лекарственных средств (границы эквивалентности).

В документе констатируется, что «гетерогенность НМГ очень высока, механизм их действия полностью не понят и не ясно, ответственны ли фармакодинамические маркеры за клинические исходы, поэтому основное бремя при доказательстве того, что два НМГ являются аналогичными лекарственными продуктами, приходится на клинические исследования».

Клиническая (терапевтическая) эквивалентность двух препаратов НМГ должна быть установлена как минимум в одном достаточно крупном рандомизированном двойном слепом сравнительном клиническом исследовании, специально спланированном для этой цели, в котором одна группа больных должна получать оригинальный препарат, а другая — его аналог. Данное исследование должно быть спланировано таким образом, чтобы с достаточной надежностью сопоставить влияние двух препаратов НМГ на практически важные неблагоприятные исходы заболевания (конечные точки). При этом статистические границы эквивалентности должны быть определены заранее и обоснованы с учетом клинического значения возможных различий эффективности препаратов.

Из всех показаний к применению НМГ в данном документе предпочтение отдается профилактике тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии у хирургических больных с высоким риском возникновения подобных осложнений, а среди них — ортопедической хирургии (протезирование тазобедренного и коленного суставов, операция при переломе бедра). Это больные с самым высоким риском возникновения венозных тромбоэмболических осложнений, у которых эффективность и безопасность НМГ, а также влияющие на них факторы изучены наиболее хорошо. Подобное исследование должно включать в себя достаточное количество больных, которым проводится операция по поводу перелома бедра, а способ использования НМГ (включая достаточную продолжительность профилактики) должен соответствовать одобренным показаниям для применения конкретного НМГ. Конечные точки, имеющие наибольшее клиническое значение, включают в себя проксимальный тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболию легочной артерии и смерть от венозных тромбоэмболических осложнений. Однако не исключено использование и «суррогатной» конечной точки, учитывающей все венозные тромбоэмболические осложнения. Оценивать конечные точки должен независимый центральный комитет экспертов слепым методом. Для выявления конечных точек должны использоваться наиболее информативные методы диагностики (компрессионная ультрасонография для проксимального тромбоза глубоких вен нижних конечностей, билатеральная венография для дистального). Оценку первичной конечной точки следует проводить при возникновении подозрительных симптомов или в конце лечения у бессимптомных больных; длительность периода наблюдения должна составлять как

минимум 60 дней. В итоге частота возникновения наиболее важных компонентов первичной конечной точки (в особенности проксимального тромбоза глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболии легочной артерии и смерти) в группе аналога НМГ должна соответствовать предположению об эквивалентности двух лекарственных средств. Очевидно, что приведенные строгие требования соответствуют современному, хорошо спланированному и тщательно выполненному клиническому исследованию по профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, предназначенному для оценки клинической эквивалентности двух терапевтических подходов.

Число больных, у которых изучается новый НМГ, должно быть достаточным для оценки его безопасности. При этом препарат-аналог следует тщательно сопоставить с оригинальным препаратом по типу, частоте и тяжести нежелательных явлений. Для анализа частоты больших и клинически значимых небольших кровотечений должна использоваться единая классификация, а саму оценку должен проводить независимый центральный комитет экспертов слепым методом. Для выявления иммунной тромбоцитопении рекомендуют контролировать число тромбоцитов в крови и проводить необходимое дополнительное обследование при подозрении на это осложнение. Рекомендуется также определение активности печеночных ферментов.

В данном документе отмечено, что сопоставимые эффективность и безопасность оригинального НМГ и его аналога у хирургических больных с высоким риском венозных тромбоэмболических осложнений могут стать основанием для экстраполяции этого вывода на другие показания к применению данного НМГ, если это будет «надлежащим образом обосновано». Однако подобное заключение

представляется спорным. Так, с одной стороны, не ясно, какого рода должно быть это обоснование для того, чтобы быть убедительным, с другой — нет уверенности в том, что результат сопоставления эффективности и безопасности двух препаратов НМГ, полученный при профилактике венозного тромбоза, окажется аналогичным при лечении тромбозов различной локализации, когда применяются более высокие дозы НМГ.

В 2009 г. были опубликованы рекомендации подкомитета по контролю антикоагулянтов Комитета по науке и стандартизации (SSC) Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH) [17]. В этом документе подчеркивается, что отсутствие достоверных различий между оригинальным препаратом НМГ и его аналогом должно быть продемонстрировано в прямых сравнительных исследованиях *in vitro* и *ex vivo*, спланированных надлежащим образом, а также в клинических условиях. Основная цель — доказать, что препарат-аналог по меньшей мере не уступает оригинальному НМГ (*non-inferior*). При этом доверительные границы для констатации сопоставимого эффекта следует определять с использованием адекватных статистических методов. Допускается, что размер подобных исследований может быть не столь велик, как при первоначальном изучении оригинального препарата НМГ, однако он должен быть достаточным, чтобы продемонстрировать отсутствие статистически значимых различий между двумя препаратами по всем контролируемым параметрам.

Позиция Американской администрации по продуктам питания по лекарственным средствам (FDA) предполагает анализ «общей совокупности фактов» (*totality of the evidence*) о биологическом аналоге. При этом используется представление о «наборе характерных свойств» («отпечаток пальца» — *fingerprint*) [18].

Объем исследований на животных и клинических исследований зависит от неопределенности, остающейся после сопоставления оригинального и воспроизведенного препаратов по «набору характерных свойств». Однако с учетом приведенных выше данных для НМГ этот подход представляется излишне упрощенным.

Кроме того, помимо перечисленных условий, для биологических аналогов НМГ важны данные об иммуногенности, полученные в клинических условиях, поскольку различия в этих свойствах могут сказаться на частоте аллергических реакций, способствовать нейтрализации препарата со снижением его эффективности, а также изменить частоту возникновения иммунной тромбоцитопении. Кроме того, для оценки безопасности биологических аналогов необходимо наличие хорошо налаженной программы мониторинга побочных эффектов в повседневной врачебной практике, которая в будущем сможет подтвердить или отвергнуть гипотезу об их взаимозаменяемости с оригинальным препаратом.

? – Как практическому врачу относиться к биоаналогам НМГ?

— Отдельные биологические аналоги НМГ (эноксапарина натрия) разрешены к применению в Российской Федерации, и, соответственно, формальных препятствий к назначению этих лекарственных средств не существует. Вместе с тем остается неясным, до какой степени результат применения биологических аналогов на практике будет соответствовать результату использования оригинального препарата НМГ. Это касается как клинической эффективности, так и безопасности. В целом из-за особо тяжелых последствий, связанных со снижением эффективности лечения или менее благоприятным профилем безопасности применяемого лекарственного средства,

замена НМГ с доказанной клинической эффективностью на его биологический аналог представляется неоправданной, пока не будет доказано обратное. Такой подход кажется наиболее актуальным для больных с высоким риском тромбоэмболических осложнений или уже развившимися тяжелыми тромбозами и тромбоэмболиями, когда даже небольшое различие в эффективности лечения может оказать неблагоприятное влияние на прогноз. То же относится к больным с высоким риском кровотечений или особо неблагоприятными последствиями возможного кровотечения. Кроме того, представления о клинических эффектах каждого конкретного НМГ, полученные в рамках крупных клинических испытаний с использованием оригинального препарата, приобретают особую значимость в сложных случаях, когда для принятия решения нужна максимально точная оценка соотношения ожидаемой пользы и возможного риска антикоагулянтной терапии.

В целом стоит помнить, что каждый биологический аналог НМГ в чем-то отличается как от оригинального препарата, так и от другого биологического аналога, и практическое значение этих различий не сегодняшний день остается до конца невыясненным. Поэтому стоит избегать как минимум смены подобных препаратов во время лечения конкретного больного, особенно если это лечение идет успешно. Кроме того, процесс использования НМГ должен контролироваться врачом, которому следует не только тщательно оценивать эффективность и безопасность вмешательства, но и документировать, какой именно биологический аналог вводился, чтобы сделать возможным накопление информации о результатах применения подобных лекарственных средств на практике.



ИСТОЧНИКИ

- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *ThrombHaemost*, 2007, 98: 756-64.
- Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1998, 114: 489S-510S.
- Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004, 126: 188S-203S.
- Ohman EM, Granger CG, Rice L, et al. Identification, diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: a registry of prolonged heparin use and thrombocytopenia among hospitalized patients with and without cardiovascular disease. The Complication After Thrombocytopenia Caused by Heparin (CATCH) Registry Steering Committee. *J Thromb Thrombolysis*, 2005, 19: 11-9.
- Oliveira GB, Anstrom KJ, Honeycutt EF, et al. Intravenous unfractionated heparin, patient profile, and the magnitude of thrombocytopenia are associated with heparin-induced thrombocytopenia (HIT) antibodies: insights from the CATCH Registry (abstr). *Eur Heart J*, 2005, 725.
- Hochman JS, Wali AU, Barvila D, et al. A new regimen for heparin use in acute coronary syndromes. *Am Heart J*, 1999, 138: 313-8.
- Ellis V, Scully MF, Kakkar VV. The relative molecular mass dependence of the anti-factor Xa properties of heparin. *Biochem. J*, 1986, 238: 329-333.
- Holmer E, Kurachi K, Soderstrom G. The molecular-weight dependence of the rate-enhancing effect of heparin on the inhibition of thrombin, Factor Xa, Factor IXa, Factor Xia, Factor XIIa and kallikrein by antithrombin. *Biochem. J*, 1981, 193: 395-400.
- Fareed J, et al. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42(12): 1043-1057.
- Mascellani G, Guerrini M, Torri G, et al. Characterization of di- and monosulfated, unsaturated heparin disaccharides with terminal N-sulfated 1,6-anhydro-β-D-glucosamine or 1,6-anhydro-β-D-mannosamine residues. *Carbohydrate research*, 2007, 342: 835-842.
- Adiguzel C, Walter PJ, Hoppensteadt D, et al. Structural and functional characterization of low molecular weight heparins: impact on the developments of guidelines for generic products. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2009, 15(2): 137-144.
- European Pharmacopoeia 5.3 01/2006: 1097.
- Adiguzel C, Jeske WP, Hoppensteadt D, et al. Структурные и функциональные характеристики низкомолекулярных гепаринов в свете разработки руководств по применению генерических продуктов. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2009 April, 15: 2.
- Jeske W, Walenga J, Hoppensteadt D et al. Differentiating low-molecular-weight heparins based on chemical, biological, and pharmacologic properties: implications for the development of generic versions of low-molecular-weight heparins. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2008, 34: 74-85.
- Adiguzel C, Jeske W, Hoppensteadt D et al. Structural and functional characterization of low-molecular-weight heparins: impact on the development of guidelines for generic products. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 2009, 15: 137-144.
- European Medicines Agency (EMA). Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guidelines on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins. (EMA/CHMP/BMWP/118264/2007). <http://www.emea.europa.eu>.
- Harenberg J, Kakkar A, Bergqvist D et al, on behalf of the subcommittee on control of anticoagulation of the SSC of the ISTH. Recommendations on biosimilar low-molecular-weight heparins. *J. Thromb. Haemost.*, 2009, 7: 1222-1225.
- Kozłowski S, Woodcock J, Midthun K, Sherman RB. Developing the Nation's Biosimilars Program. *N Engl J Med*, 2011, 365: 385-388.